

**MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE  
LA ANESTESIA CON POTENCIALES  
EVOCADOS AUDITIVOS DE LATENCIA  
MEDIA DE EXTRACCIÓN RÁPIDA**

**UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA**

**Facultat de Medicina**

**Departament de Cirurgia**

Tesi presentada per el Llicenciat Héctor Litvan Suquieni per a optar al  
títul de Doctor en Medicina

Tesi realitzada d' acord amb la Normativa per a la presentació de tesis  
doctorals en forma de compendi de treballs publicats, aprovada per la  
Comissió de Doctorat el dia 15 de novembre de 1994 i modificada en  
la sessió del dia 6 de febrer de 1997

Director de Tesis:

Prof. Dr. Xavier Rius i Cornado

A Tere y a mis hijas,  
A mis padres y hermanos.

## Agradecimientos

La realización de esta tesis ha sido posible por la colaboración de numerosas personas. A todas ellas va dirigido mi agradecimiento, pero en especial a:

Dr. Erik Weber Jensen PhD, ingeniero responsable de la planificación y desarrollo del monitor de potenciales evocados A-line y del índice AAI utilizados en este estudio y con quién compartimos muchas horas de fructífero trabajo.

Ingeniero Pablo Martinez y Matemático Bernardo Rodriguez, integrantes del equipo de desarrollo del monitor A-line, por sus ideas y comentarios, siempre tan útiles.

Los compañeros del servicio de Anestesiología - Reanimación, los de Cirugía Cardíaca y al personal de Enfermería, por su colaboración y paciente comprensión durante la realización de los diferentes estudios. En especial a los anestesiólogos que están destinados habitualmente en los quirófanos de cirugía cardíaca y en la Unidad de Reanimación.

Dr. Juan Manuel Villar Landeira, por haberme transmitido el orgullo de esta magnífica especialidad y por haberme apoyado y confiado siempre en mí.

Los coautores de los artículos, por su desinteresada participación y colaboración.

Prof. Dr. Xavier Rius Cornado, por sus acertadas sugerencias y el apoyo brindado en la dirección de esta tesis doctoral.

Prof. Dr. Joaquín Sanchis Aldas, por su amistad de tantos años y por su insistencia en que hiciera la tesis.

Dr. Pera Casán Clará, por su amistad y apoyo a lo largo de esta travesía.

Los amigos, por el ánimo que me dieron para poder escribir esta tesis.

Finalmente, mi agradecimiento total es para Tere, María, Valentina y Lia, que fueron las que sufrieron, toleraron y me apoyaron permanentemente durante todos estos largos años, en esta búsqueda de no sé que...

# Índice

<b>Índice</b>	<b>1</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>2</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>3</b>
1. Generalidades	4
2. Percepción intraoperatoria	6
3. Profundidad anestésica	8
4. Signos clínicos de profundidad hipnótica	9
a. Reflejo palpebral y respuesta a la orden verbal	10
b. Concentración alveolar mínima, respuesta al movimiento	11
c. Presión arterial, frecuencia cardíaca, sudoración, lagrimeo	12
d. Escalas de valoración clínica	13
5. Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica	14
6. Monitor de profundidad hipnótica ideal	15
7. Monitores con señales espontáneas del EEG	16
a. Espectro de frecuencia del EEG	16
b. Índice biespectral	17
c. Entropía del EEG	18
8. Monitores con señales evocadas del EEG	19
9. Potenciales evocados visuales	20
10. Potenciales evocados somatosensoriales	20
11. Potenciales evocados auditivos	22
a. Potenciales auditivos de tronco encefálico	23
b. Potenciales auditivos de latencia media	24
c. Potenciales auditivos de latencia larga	25
12. Obtención de los potenciales evocados auditivos	26
a. Electroodos	26
b. Estímulo acústico	27
13. Extracción de los potenciales evocados auditivos	28
a. Media móvil	29
b. Relación señal/ruido	29
c. Modelo autorregresivo con entrada exógena	30
14. Índices de profundidad hipnótica	32
<b>II. Hipótesis y objetivos</b>	<b>35</b>
Hipótesis	36
Objetivos generales	36
Objetivos concretos	37
<b>III. Parte experimental</b>	<b>38</b>
Resumen de los artículos	39
Trabajo 1	42
Trabajo 2	43
<b>IV. Discusión</b>	<b>44</b>
<b>V. Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>VI. Bibliografía</b>	<b>52</b>

## Publicaciones

Esta tesis está basada en los siguientes artículos:

**Trabajo 1: H. Litvan**, E W. Jensen, J Galan, J Lund, B Rodriguez, S W. Henneberg, P Caminal. Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction.

Anesthesiology, 2002;97:351-358

**Trabajo 2: H. Litvan**, E W. Jensen, M.Revuelta, SW. Henneberg, P. Paniagua, J M. Campos, P Martínez, P Caminal, JM Villar Landeira. Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction.

Acta Anaesth Scand, 2002;46:245-252

## **I. INTRODUCCIÓN**



# INTRODUCCIÓN

## 1. Generalidades

En los últimos años los procedimientos anestésicos se realizan con gran seguridad. Esto es debido en gran parte a los avances en los sistemas de vigilancia, que permiten detectar de forma precoz situaciones de riesgo para el paciente, facilitando una mayor rapidez y exactitud en las decisiones de los anesthesiólogos<sup>1</sup>. La asociación entre vigilancia clínica y monitorización instrumental constituye el estándar actual de la medicina perioperatoria<sup>2</sup>.

Tras haber alcanzado un elevado desarrollo en la monitorización de las funciones vitales, la cuantificación de la profundidad de la anestesia se ha transformado en un objetivo fundamental de la anestesia moderna, donde la calidad de los resultados, la eficiencia y la satisfacción de los pacientes son prioritarios<sup>1</sup>.

Se acepta que la anestesia general está integrada por hipnosis-amnesia, analgesia-homeostasis neurovegetativa y cuando es necesario, relajación muscular<sup>3,4</sup>.

Este concepto ha facilitado la investigación de fármacos con acciones cada vez más específicas, y comenzar a generar sistemas de monitorización dirigidos preferentemente hacia cada uno de los componentes de la anestesia general: profundidad de la hipnosis, nivel de analgesia y relajación muscular.

Cuando se administra un hipnótico, la transición del estado despierto al estado dormido se produce dependiendo, entre varios factores, de la dosis adecuada y del tiempo que requiere el fármaco en alcanzar el sitio donde ejercerá su acción o “biofase”, que en el caso de los hipnóticos es el cerebro<sup>5</sup>.

Durante ese proceso, el anestesiólogo identifica unos signos clínicos que le indican que el sujeto está dormido. Sin embargo, la interpretación de estos signos no deja de ser subjetiva y en ocasiones difícil de precisar, ya que el desarrollo de la anestesia es un proceso dinámico, condicionado tanto por el efecto depresor de los fármacos en el sistema nervioso central (SNC), como por los estímulos nociceptivos, que tienden a superficializar al paciente<sup>3</sup>.

Durante la anestesia general los pacientes no pueden comunicarse verbalmente con el anestesiólogo, por lo que éste debe basar sus decisiones en signos clínicos y en informaciones numéricas obtenidas de distintas medidas fisiológicas.

Gracias a la tecnología digital moderna podemos obtener y analizar distintas señales biológicas mientras se producen, o sea, en “tiempo real”. En este contexto, desde hace pocos años se comienza a avanzar en la monitorización del efecto de los anestésicos en el cerebro<sup>1</sup>. Sin embargo, estos nuevos sistemas de monitorización están sujetos a problemas técnicos y metodológicos que hacen que su interpretación no siempre se corresponda con la clínica, lo que dificulta la generalización de su uso<sup>6</sup>. De ahí la importancia de realizar estudios que contribuyan a clarificar estos aspectos.

## 2. Percepción intraoperatoria

Jones y Konieczko<sup>7</sup> categorizaron 4 niveles de profundidad anestésica (Tabla 1) e introdujeron el concepto de “percepción intraoperatoria” (del inglés, “awareness”).

Tabla 1: Niveles de profundidad anestésica. Referencia 7.

<i>Nivel 1: Percepción consciente sin amnesia</i>
<i>Nivel 2: Percepción consciente con amnesia</i>
<i>Nivel 3: Percepción subconsciente con amnesia</i>
<i>Nivel 4: No percepción intraoperatoria</i>

El primer nivel, también llamado “memoria explícita”, es el nivel más fácil de detectar y corresponde a un estado en el que el paciente está “despierto”. Los niveles 2 y 3 representan niveles de consciencia en los que no hay recuerdos espontáneos, pero en los que el paciente puede responder a instrucciones que se le den durante la anestesia, sea inmediatamente (nivel 2) o con posterioridad (nivel 3). En estos niveles, aunque el paciente no recuerde los hechos de forma espontánea, pueden incidir en su comportamiento posterior (memoria implícita). Se han descrito algunos métodos para detectar los niveles 2 y 3 pero sus resultados son ambiguos y de valor clínico incierto<sup>8</sup>, por lo que únicamente quedan bien definidos los niveles 1 y 4 de esta escala<sup>9</sup>.

Cuando se produce una discrepancia entre el nivel de profundidad anestésica que tiene el paciente y el que interpreta el anestesiólogo, se puede producir una sobre dosificación de fármacos anestésicos, con los efectos secundarios consiguientes, o

por el contrario, el paciente puede estar en un nivel muy superficial y percibir sensaciones durante la intervención. Distintas publicaciones refieren que del 0,2% al 2% de los pacientes pueden experimentar una pérdida incompleta de la consciencia durante la anestesia general<sup>10,11,12,13,14</sup>. En el mejor de los casos, los pacientes recuerdan conversaciones durante la cirugía pero no refieren dolor. En casos menos afortunados, los pacientes refieren la imposibilidad de moverse para avisar que están despiertos, o a veces sufren dolor durante las maniobras quirúrgicas, lo cual produce repercusiones psicológicas en más del 50% de los casos, tales como temor, ansiedad, trastornos del sueño o pesadillas, que pueden evolucionar a un síndrome de distres post-traumático<sup>15,16,17</sup>. En algunos tipos de cirugía como la cirugía cardíaca, la obstétrica o en los politraumatizados, estas cifras pueden llegar a ser mayores<sup>18,19,20,21</sup>.

Kerssens y col.<sup>14</sup> estudiaron un grupo de 56 pacientes anestesiados con propofol y alfentanil, utilizando una técnica específica (del brazo aislado)<sup>22</sup>, a los que indicaban que apretaran la mano del anesthesiólogo una o más veces si estaban conscientes y comprendían las ordenes que se les daba. En el 66% de los pacientes la respuesta fue inequívoca de que estaban conscientes, el 25% de los cuales pudieron explicar las sensaciones que percibieron durante el estudio. Los parámetros derivados del EEG fueron buenos predictores de la consciencia intraoperatoria, mientras que las variables hemodinámicas no fueron capaces de discriminar los episodios de percepción intraoperatoria<sup>14</sup>.

### 3. Profundidad anestésica

Desde que Plomley describió por primera vez tres estados de profundidad anestésica<sup>23</sup>: excitación (consciente e inconsciente), narcosis e intoxicación, la búsqueda de diferentes signos clínicos para describir los niveles de hipnosis ha sido una constante a lo largo de los años<sup>1</sup>.

En 1937 Guedel<sup>24</sup> describió los signos clínicos de la anestesia con éter, evaluando los cambios que se producían al modificar las concentraciones de éter en el tono muscular, en el patrón respiratorio y en los signos oculares. Definió cuatro estados: analgesia, delirio, anestesia quirúrgica (dividida en cuatro planos) y parálisis respiratoria con colapso cardiovascular. Estos signos fueron muy útiles durante la administración clínica de éter, ciclopropano y cloroformo<sup>24</sup>.

Con la introducción de los relajantes musculares en la década de los cuarenta y la consiguiente necesidad de ventilación asistida, los signos basados en los movimientos respiratorios perdieron su vigencia<sup>25</sup>. Se comenzaron a usar las modificaciones que producían los anestésicos en el tamaño de la pupila y en el lagrimeo, pero pronto se demostraron insuficientes, ya que aparecieron publicaciones con descripciones de pacientes que permanecían conscientes durante la anestesia<sup>26</sup>.

El concepto moderno de anestesia general se inicia cuando Prys-Robert<sup>3</sup> define el dolor como la percepción consciente de un estímulo nociceptivo y la anestesia, como un estado en el que, como resultado de la pérdida de la consciencia obtenida con fármacos, el paciente no percibe ni recuerda los efectos de los estímulos dolorosos. El autor define la profundidad de la anestesia como el resultado entre el efecto depresor de los fármacos en el SNC y el efecto de los estímulos

nociceptivos, responsables del daño real o potencial a las células, que tienden a contrarrestar el efecto de los anestésicos y a superficializar al paciente<sup>3</sup>. La interacción de estos dos elementos, uno disminuyendo y el otro aumentando el nivel de consciencia, está sometida a variaciones inter-individuales, que hacen que la dosificación de los fármacos y la intensidad del estímulo nociceptivo no sean suficientes para poder establecer el grado de profundidad anestésica, por lo que se hace necesario monitorizar la respuesta del paciente de forma continua<sup>27</sup>.

#### 4. Signos clínicos de profundidad hipnótica

Los signos clínicos más usados por los anesthesiólogos para determinar la profundidad de la hipnosis durante la inducción de la anestesia, son la abolición del reflejo palpebral y la ausencia de respuesta a la orden verbal. Durante el resto del procedimiento, se suele utilizar la monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y la ausencia de movimientos. En la Tabla 2 se ven los signos de profundidad hipnótica más utilizados.

Tabla 2: Signos clínicos de hipnosis

<i>Abolición del reflejo palpebral</i>
<i>Ausencia de respuesta a la orden verbal</i>
<i>Concentración Alveolar Mínima (CAM)</i>
<i>Presión arterial, Frecuencia cardíaca, Sudoración, Lagrimeo (PRST*)</i>
<i>Escalas de valoración clínica: OAAS**</i>

\* PRST: Del inglés, blood Pressure, heart Rate, Sweat, Tears

\*\* OAAS: Observers Assessment of Alertness and Sedation Scale

## **a. Reflejo palpebral y repuesta a la orden verbal**

La pérdida del reflejo palpebral y la ausencia de respuesta a la orden verbal son dos de los signos más utilizados por los anestesiólogos para determinar si el paciente está consciente durante la anestesia. Sin embargo, no son signos muy precisos. La pérdida del reflejo palpebral ocurre al administrar dosis bajas de anestésicos durante la inducción de la anestesia y no suele recuperarse mientras los niveles sanguíneos de los fármacos sean suficientes<sup>28</sup>, como tampoco lo hace el reflejo corneal. Por lo que una vez realizada la inducción de la anestesia, dejan de ser útiles para determinar el nivel de hipnosis. La pérdida del reflejo palpebral puede ser provocada además, por fármacos no anestésicos, como los inhibidores dopaminérgicos<sup>29</sup>. Las variaciones del tamaño de la pupila son poco útiles, ya que pueden estar influidas por el efecto de fármacos como los mórficos o los anticolinérgicos<sup>30</sup>.

La ausencia de respuesta a la orden verbal tampoco puede considerarse como un método fiable, ya que bajo el efecto de algunos fármacos los pacientes pueden oír las ordenes pero no responder a ellas. Por ejemplo, los mórficos actúan bloqueando la percepción de los estímulos de forma dosis dependiente, por lo que es difícil discriminar si el paciente no puede o no quiere responder ante un estímulo verbal o táctil<sup>31</sup>. Al estar bloqueada la respuesta al estímulo, el anestesiólogo puede interpretar que el paciente está dormido, cuando no lo está<sup>32</sup>.

## **b. Concentración alveolar mínima y respuesta al movimiento**

Usando los movimientos provocados por un estímulo nociceptivo, Eger y col.<sup>33</sup> y Merkel y Eger<sup>34</sup> definieron el concepto de concentración alveolar mínima (CAM). La CAM es la concentración alveolar mínima de un vapor anestésico inhalado necesaria para evitar que el 50% de los pacientes respondan con movimientos ante un estímulo nociceptivo<sup>33</sup>. La CAM es una herramienta útil para estudiar la equipotencia de los halogenados y la interacción de estos agentes con otros anestésicos, por ejemplo los mórficos<sup>35</sup>.

Aunque el concepto de CAM se definió usando la incisión de la piel, posteriormente se modificó para otros estímulos, como la CAM-despierto, que evalúa la concentración del anestésico a la que el 50% de los pacientes puede abrir los ojos a la orden verbal<sup>36</sup>, la CAM-intubación<sup>37</sup>, o la CAM a la que se bloquea la respuesta adrenérgica (BRA), CAM-BRA<sup>38</sup>.

La mayoría de estudios realizados con la CAM se hicieron asumiendo que la ausencia de movimientos ante el estímulo nociceptivo era provocado por el efecto de los anestésicos en la corteza cerebral. Sin embargo, estudios experimentales de Rampil y col.<sup>39</sup> demostraron que los halogenados actúan principalmente a nivel de la médula espinal. Usando un grupo de ratas descerebradas y otras intactas, los autores observaron que la CAM de isoflurano en el grupo de ratas descerebradas era igual a la CAM del grupo con el SNC íntegro<sup>39</sup>. También Antognini y Schwartz<sup>40</sup> usando cabras con el cerebro aislado mediante circulación extracorpórea, demostraron que la CAM cuando exponían el cerebro aislado era el doble que cuando exponían el cerebro y la médula espinal del animal.



A partir de estos y otros estudios<sup>41,42</sup> se puede afirmar que los halogenados previenen los movimientos actuando principalmente a nivel de la médula espinal y que la mayoría de anestésicos no volátiles tienen una mala correlación entre sus acciones en la médula y en los centros superiores. Estos experimentos mostraron que la respuesta motora ante estímulos nociceptivos no se evita con fármacos que actúan únicamente al nivel de las estructuras superiores del SNC, sino que se correlaciona con el efecto que producen en las motoneuronas espinales.

Como la CAM no refleja la acción de los anestésicos sobre las estructuras superiores del SNC, es cuestionable su uso para evaluar la profundidad de la hipnosis.

Asimismo, podemos afirmar que cuando un paciente anestesiado se mueve, no necesariamente es por falta de hipnóticos o analgesia, ya que fármacos como el propofol o el pentotal, que producen una pérdida de la consciencia, no necesariamente llegan a suprimir el movimiento<sup>43</sup>, o los mórficos, que provocan analgesia, pueden no producir hipnosis ni ausencia de movimientos<sup>44</sup>.

Cuando se añaden relajantes musculares, que enmascaran los movimientos, la identificación del nivel de profundidad anestésica puede ser aún más difícil<sup>45</sup>.

### **c. Presión arterial, frecuencia cardíaca, sudoración y lagrimeo**

La respuesta neurovegetativa ante los estímulos nociceptivos es uno de los métodos más usados para evaluar la profundidad de la anestesia. El aumento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca, o la respuesta simpática en forma de sudoración o lagrimeo, se suelen identificar con un nivel anestésico superficial<sup>35</sup>.

Por el contrario, cuando se profundiza la anestesia con halogenados o con

propofol, uno de los signos más frecuentes es la disminución de la presión arterial. Sin embargo, factores como la hipovolemia, el tono simpático, el estado cardiovascular o la edad, pueden modificar el balance entre el aumento de la respuesta autonómica debido a la estimulación quirúrgica y la depresión cardiovascular provocada por los fármacos. Además, algunos anestésicos pueden producir una estimulación simpática “per se” que enmascare una anestesia demasiado profunda.

#### **d. Escalas de valoración clínica**

Como forma de estandarizar y facilitar la evaluación, se han propuesto diferentes escalas clínicas. Chernik y col<sup>46</sup> propusieron una escala de valoración con estímulos graduados, la Observer’s Assessment of Alertness and Sedation Score (OAAS), en la que 5 significa que el paciente está despierto y 1 que no responde a un estímulo nociceptivo leve. Es una de las pocas escalas cuya fiabilidad se ha documentado<sup>47</sup>. En la Tabla 3 se ven los niveles de respuesta de la escala OAAS modificada.

Tabla 3: Escala clínica para evaluar la profundidad hipnótica (OAAS modificada)<sup>46</sup>

<b>Signo</b>	<b>Grado de OAAS*</b>
Despierto	5
Adormilado, responde a su nombre en voz normal	4
Responde tras llamarlo repetidamente en voz alta	3
Responde al sacudirlo o pellizcar el trapecio	2
No responde al pellizcar el trapecio	1
No responde ante un estímulo intenso	0

\*OAAS= Observer's assessment of alertness/sedation scale

Los niveles más altos de la escala, del 5 a 3 se definen por la respuesta a la orden verbal mientras que los niveles más bajos, 2 a 1 se definen por la respuesta a estímulos táctiles o nociceptivos. A medida que la hipnosis es más profunda, los estímulos son cada vez más intensos, hasta obtener una respuesta del paciente. La escala se ha modificado buscando la respuesta a estímulos más intensos, como la incisión de la piel o la intubación traqueal (nivel 0)<sup>48</sup>. Esta escala se usa para validar la performance de distintos índices electrónicos de profundidad anestésica como el BIS<sup>49,50</sup> o el AAI<sup>51,52</sup>. Un inconveniente de la escala OAAS es que el paciente puede no responder a una orden o a un estímulo aunque esté despierto. Otra desventaja es que para determinar el nivel de hipnosis, los estímulos deben repetirse con frecuencia y pueden llegar a superficializar al paciente. Hay otras escalas de valoración, como la de Ramsay, pero son más útiles para evaluar niveles de sedación en el postoperatorio.

A pesar de que los cambios en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca, o los movimientos no son buenos indicadores de la profundidad de la anestesia, estos signos son los que más se usan en la clínica<sup>1,53</sup>.

## **5. Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica**

Gibbs y col.<sup>54</sup> y Berger<sup>55</sup> comenzaron a estudiar los efectos de algunos fármacos en el EEG ya en la década de 1930. Sin embargo, tuvieron que pasar más de 50 años para que el desarrollo tecnológico permitiera aplicar medidas electrónicas derivadas del EEG para evaluar la profundidad de la hipnosis<sup>56,57,58,59</sup>. Estas mediciones, hasta hace poco complejas y difíciles de realizar durante la

anestesia<sup>60</sup>, se pueden obtener actualmente con aparatos fáciles de usar y sencillos de interpretar<sup>61</sup>.

En los últimos años se han comenzado a utilizar algunos monitores que identifican de forma electrónica el nivel de hipnosis que tiene el paciente y cuyos resultados, expresados como índices de profundidad anestésica, se han validado en diferentes estudios clínicos y experimentales<sup>61, 62, 63, 64</sup>.

En la Tabla 4 se observan algunos de los métodos electrónicos utilizados para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

Tabla 4: Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica derivados del EEG.

EEG procesado (Narcotrend®)
Límite espectral del EEG (SEF 95, 90,50)
Análisis Biespectral del EEG (BIS®)
Potenciales Evocados Auditivos (AAI®, AEP-ex®)
Entropía del EEG (Entropy®)

## 6. Monitor de profundidad hipnótica ideal

Las características que debería cumplir un monitor de profundidad hipnótica ideal se ven en la Tabla 5<sup>61</sup>.

Tabla 5: Características de un monitor de profundidad hipnótica ideal.

Capacidad de discriminar entre los estados despierto y dormido.
Variar con diferentes concentraciones del fármaco anestésico.
Ser independiente del tipo de anestésico utilizado.
Presentar cambios similares con distintos anestésicos a dosis equipotentes.
Reflejar un balance entre estímulos nociceptivos y concentración del fármaco.
Tener una respuesta inmediata.
Ser no-invasivo.
Ser fácil de usar y de interpretar.
Tener un precio asequible.

La realidad está cada vez más próxima a ese monitor ideal.

Se han desarrollado dos grandes grupos de monitores que evalúan las señales del EEG y que se han validado en la clínica<sup>62, 63, 65</sup>.

- Los que analizan las modificaciones provocadas por los anestésicos en las señales espontáneas del EEG (Espectro de Frecuencia<sup>66</sup>, Índice Biespectral<sup>62</sup>, Entropía aproximada<sup>48</sup>, Clasificación del EEG<sup>67,68</sup>) y
- Los que analizan las modificaciones en señales del EEG evocadas tras un estímulo (potenciales evocados sensoriales)<sup>69, 70, 71, 72, 73</sup>.

## **7. Monitores que analizan las señales espontáneas del EEG**

### **a. Espectro de Frecuencia del EEG**

El análisis del espectro de frecuencia del EEG se hace mediante la Transformación Rápida de Fourier (FFT, del inglés Fast Fourier Transform), expresión matemática que transforma el EEG del dominio tiempo al dominio frecuencia, desde donde se pueden derivar distintos parámetros. Los que se usan más habitualmente son la frecuencia media (FM), el límite espectral (SEF), la relación de bandas de frecuencia de la potencia y la potencia total del espectro del EEG. Numerosos trabajos muestran la correlación entre estos parámetros del EEG y la profundidad de la anestesia: a medida que aumenta la concentración de los anestésicos, se produce una disminución en la actividad del EEG<sup>59,74,75</sup>. Sin embargo, estas medidas no han sido útiles para evaluar la respuesta a distintos estímulos<sup>60</sup>, ni para predecir una superficialización ni la educación de la anestesia<sup>59</sup>. Esto podría ser debido a que distintos niveles de profundidad

anestésica, con patrones de EEG diferentes, pueden tener valores de SEF similares.

## **b. Índice biespectral (BIS<sup>®</sup>)**

El índice BIS<sup>®</sup> (Aspect Medical Systems, USA) se ha definido mediante el análisis biespectral del EEG de un gran número de pacientes durante diferentes tipos de anestesia general<sup>49,62</sup>. El análisis biespectral es un método matemático más complejo que requiere la realización de dos FFT. Este método permite estudiar los trenes de ondas de la señal del EEG mediante las interacciones entre las diferentes ondas sinusoidales.

Para definir el índice BIS se han utilizado cuatro componentes del EEG:

- Índice Beta (relación log. 30-47 Hz / 11-20Hz)
- Sincronización rápida-lenta (relación log. biespectros 0,5-47Hz / 40-47Hz)
- Tasa de supresión del EEG
- Tasa de casi supresión.

Donde la supresión del EEG indica los períodos de actividad del EEG con muy bajo voltaje o isoeletricos (voltaje < 5  $\mu$ V) por períodos mayores de 400 ms, que se alternan con períodos de voltaje normal. Pueden ser provocados por una anestesia profunda u otras situaciones de bajo metabolismo cerebral como la hipotermia o la isquemia cerebral<sup>62</sup>.

Con los registros de gran cantidad de pacientes despiertos y anestesiados, asociados a los signos clínicos y a los datos farmacocinéticos, se han realizado análisis multivariantes que han permitido desarrollar un algoritmo que define el

índice BIS<sup>76</sup>. Este índice BIS se expresa en un valor numérico adimensional de 0 a 100, y tiene una muy buena correlación con la profundidad hipnótica (100=despierto, 0= anestesia muy profunda)<sup>77</sup>. Se considera que un paciente está en un plano hipnótico adecuado cuando el BIS marca entre 60 y 40, aunque se han descrito grandes variaciones interindividuales para un mismo tipo de fármaco. Flaishon y col.<sup>78</sup> usaron el BIS para predecir el tiempo de recuperación tras la administración de un bolus de pentotal o de propofol. Concluyeron que un paciente con un valor de BIS menor a 55 tiene una probabilidad mínima de despertar. Doi y col.<sup>79</sup> encontraron que la recuperación de la consciencia se producía con valores de BIS entre 50 y 85, con una mayor probabilidad de despertar a mayores valores del índice.

### **c. Entropía del EEG**

La Entropía es un concepto derivado de la termodinámica, que especifica aleatoriedad y predictibilidad en los sistemas físicos y se usa para caracterizar comportamientos caóticos en series temporales<sup>80</sup>. Como los sistemas neuronales tienen un comportamiento no lineal y las ondas del EEG se comportan como un modelo caótico<sup>81</sup>, se pueden aplicar métodos matemáticos de la teoría de la dinámica no lineal para analizar las señales del EEG<sup>82</sup>. La anestesia produce un aumento en la regularidad de las señales del EEG, por lo que se podría aplicar el algoritmo de Entropía Aproximada, útil para realizar el cálculo rápido de la regularidad de señales biológicas<sup>83</sup>. La experiencia clínica es reciente y escasa.

## **8. Monitores que analizan las señales evocadas del EEG:**

### **Potenciales Evocados Sensoriales**

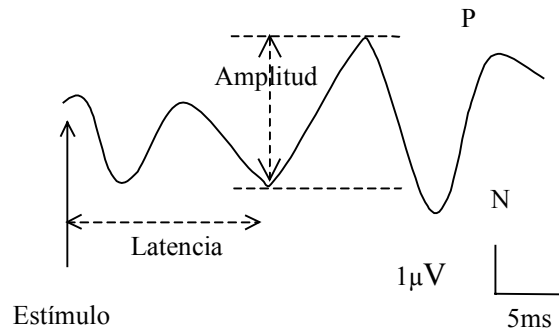
Los PE son la respuesta electrofisiológica del sistema nervioso a un estímulo determinado<sup>84</sup>. Dependiendo del estímulo, se obtienen los PE-Visuales (PEV), los PE-SomatoSensoriales (PESS) o los PE-Auditivos (PEA).

Cuando se provoca un estímulo, se produce una sucesión de fluctuaciones en el potencial eléctrico de las neuronas, que generan unas señales que se transmiten a lo largo del trayecto del nervio estimulado y que se pueden registrar como un barrido de ondas. Cada barrido está compuesto por los PE, que son señales de baja amplitud ( $0,5-2 \mu\text{V}$ ) y por otras señales de mayor amplitud ( $50-100\mu\text{V}$ ) generadas por el cerebro (EEG), por la actividad muscular (EMG) y por artefactos. Las señales se pueden recoger con electrodos colocados en la frente y en el cuero cabelludo. El análisis de las señales de PE permite conocer el estado de la conducción neurofisiológica, que puede estar afectada por procesos fisiopatológicos, por la cirugía o por fármacos.

Los PE forman una serie de picos y valles en los que se puede analizar la amplitud (expresado en  $\mu\text{V}$ ) que hay entre los picos, el tiempo de latencia (expresado en ms) desde que se produce el estímulo hasta la aparición de la onda y la forma de las ondas (Figura 1).



Figura 1: Representación gráfica de ondas de PEA. Se muestra la medida del tiempo de latencia (ms) desde que se produce el estímulo hasta la aparición de la respuesta, la amplitud ( $\mu\text{V}$ ) interpicos y la forma de la onda. N: negativo, P: positivo. Modificado de referencia <sup>85</sup>.



La mayoría de fármacos anestésicos modifican la configuración de las señales: disminuyen la amplitud y aumentan el tiempo de latencia que transcurre desde que se produce el estímulo hasta que se genera la respuesta neurofisiológica<sup>86</sup>.

## 9. Potenciales Evocados Visuales

Los PEV son muy sensibles a cambios fisiológicos, como la temperatura o el pH y también a los anestésicos. Con una anestesia muy superficial quedan prácticamente abolidos, por lo que no parecen ser útiles para monitorizar la profundidad de la anestesia<sup>87</sup>.

## 10. Potenciales Evocados Somatosensoriales

Los PESS son el objetivo de muchas investigaciones. Para estudiarlos, se hacen estímulos nociceptivos eléctricos o con láser sobre prácticamente cualquier tronco nervioso y se pueden registrar las respuestas de distintos niveles del

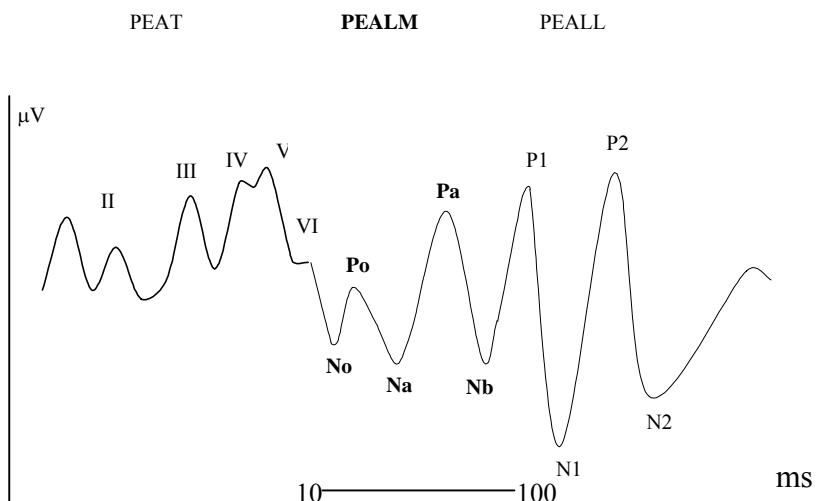
trayecto estimulado. Los nervios más estudiados suelen ser el mediano y el cubital. Por ejemplo, para estudiar el nervio mediano se aplican los estímulos en el antebrazo, la respuesta asciende hasta el tálamo por el haz espinotalámico y desde allí se transmite a la corteza sensitiva primaria contralateral, sitio de la percepción del dolor, donde se la puede registrar con electrodos colocados en el cuero cabelludo. Estas señales son unas ondas formadas por picos y valles, que se denominan con una N cuando son negativos y con una P cuando son positivos. En el nervio mediano, la normalidad en la latencia y amplitud del pico N20 muestra la integridad del trayecto hasta el tálamo y el N35 a la corteza primaria<sup>88</sup>. Los PESS son útiles para el diagnóstico de estados fisiopatológicos como la hipoxia o en diversas alteraciones neurológicas y se usan para monitorizar la integridad de la conducción nerviosa en intervenciones quirúrgicas que pueden afectar la médula espinal<sup>89,90</sup>.

En el campo de la anestesia, los halogenados<sup>91,92</sup> producen un alargamiento en la latencia y una disminución en la amplitud de las ondas. Los anestésicos intravenosos los modifican en menor grado<sup>93,94,95</sup>. Los opiáceos administrados por vía endovenosa también aumentan la latencia y disminuyen la amplitud, sin embargo, cuando se administran por vía espinal las variaciones son menores y difieren según el fármaco. Por ejemplo, la afectación que produce la meperidina por vía espinal es mayor que la que produce el fentanilo<sup>96</sup>. Aunque no existe ningún monitor de profundidad anestésica basado en los PESS, algunos autores estudian su utilidad para evaluar la profundidad de la analgesia endovenosa<sup>86,97,98,99</sup>.

## 11. Potenciales Evocados Auditivos

Los PEA son la respuesta a un estímulo auditivo que se transmite desde la cóclea hasta la corteza cerebral. Son los PE que se han demostrado más útiles para evaluar la profundidad de la hipnosis<sup>86</sup>. El estímulo produce una sucesión de ondas caracterizadas por picos y valles que se generan en sitios anatómicos más o menos precisos y que se pueden registrar mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo y en la frente. Dependiendo del tiempo transcurrido desde que se produce el estímulo hasta que se obtienen las respuestas, los PEA se dividen en potenciales evocados auditivos de tronco encefálico (PEAT), potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM) y potenciales evocados de latencia larga (PEALL) (Figura 2).

Figura 2: Esquema de potenciales evocados auditivos. Modificado de referencia 85.



PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco; PEALM: Potenciales evocados auditivos de latencia media; PEALL: Potenciales evocados auditivos de latencia larga.

## a. Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico

Los PEAT se generan en estructuras definidas del tronco encefálico durante los primeros 10 ms después del estímulo acústico. La respuesta se recoge con electrodos que pueden estar colocados en el vértex o en la frente y en el mastoides. Cada pico se representa con un número romano (I a VI) y se relacionan con un origen anatómico bastante preciso<sup>100</sup> (Tabla 6).

Tabla 6: Origen anatómico de los PEAT<sup>100,101,102,103</sup>

I: Nervio acústico
II: Núcleo de la cóclea
III: Oliva superior del puente caudal
IV: Núcleo ventral del lemnisco lateral y región preolivaria
V: Colículo inferior
VI: Cuerpo geniculado medio, radiación tálamo-cortical auditiva

PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico

La presencia de los PEAT refleja la integridad de las vías de conducción auditivas. En la clínica se utilizan para diagnosticar alteraciones auditivas en los niños y en pacientes que no pueden comunicarse y para diagnosticar alteraciones neurológicas del tronco encefálico<sup>104,105</sup>. En el quirófano se usan con frecuencia para el diagnóstico de lesiones del tronco encefálico en la cirugía de fosa posterior<sup>106</sup>.

Los PEAT se afectan poco por los anestésicos. Los halogenados<sup>107,108,109,110,111</sup> modifican la configuración de los picos de forma más importante que los anestésicos endovenosos. El propofol y los morfínicos modifican poco la amplitud o la latencia<sup>112,113,114,115,116</sup>. No se usan para determinar la profundidad de la anestesia<sup>70,117</sup>. Sin embargo, la persistencia de las ondas en presencia de altas

dosis de barbitúricos los hace útiles para monitorizar a pacientes en coma barbitúrico con EEG isoelectrico<sup>104,118</sup>.

## **b. Potenciales evocados auditivos de latencia media**

Los PEALM, también llamados respuesta auditiva evocada o respuesta cortical temprana, son la respuesta neurofisiológica del cerebro que se genera entre 10 y 100 ms después del estímulo acústico. El estímulo se transmite por la vía auditiva hasta el área auditiva primaria de la corteza cerebral<sup>70</sup>, desde donde se recoge en forma de ondas que se denominan N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, N<sub>a</sub>, P<sub>a</sub> y N<sub>b</sub>, siendo N las negativas y P las positivas (Figura 3). El origen anatómico de los PEALM es menos preciso que el de los PEAT. La onda Na se generaría en el mesencéfalo, Pa y Nb en el lóbulo temporal de la corteza cerebral y en regiones subcorticales como el cuerpo geniculado medio, y P1 en neuronas colinérgicas ascendentes retículo-corticales<sup>101,119,120,121</sup>.

Diferentes estudios han demostrado una correlación excelente entre los cambios en la morfología de los PEALM y la profundidad de la hipnosis: durante la anestesia general disminuye la amplitud de las ondas, principalmente Na/Pa y aumenta la latencia, principalmente de Nb<sup>70,122</sup>. Thornton y col<sup>123</sup> encontraron que la latencia del pico Nb aumenta por encima de 44,5 ms durante una anestesia superficial. Schwender y col.<sup>124,125</sup> describieron los cambios que producían dosis crecientes de distintos anestésicos en la amplitud y latencia de los PEA. Los autores encontraron que pentotal, propofol, etomidato, enflurano e isoflurano provocaban una supresión de los PEA dosis dependiente, mientras que las benzodiazepinas midazolam, diazepam y flunitrazepam producían un efecto

menor. Para estos autores, la latencia de Nb superior a 60ms es el mejor discriminante para identificar a los pacientes que responden ante un estímulo nociceptivo de los que no responden. Sharpe y col.<sup>126</sup> encontraron que la disminución en la amplitud de los picos de PEA es un buen discriminante de los estados despierto/anestesiado. Los autores encontraron una disminución en la amplitud de Pa del 49% después de la administración de desflurane y óxido nitroso. Cuando el paciente se despierta o si se le aplica un estímulo suficiente, se produce la evolución inversa, con el aumento de la amplitud de las ondas y la disminución de la latencia<sup>127,128</sup>.

### **c. Potenciales evocados auditivos de latencia larga**

Los PEALL son los PE que se generan a más de 100 ms después del estímulo acústico. Reflejan la actividad cortical frontal y de las áreas de asociación<sup>101</sup>. Son muy sensibles a la atención, por lo que la presencia de un estímulo auditivo constante produce un efecto de acostumbamiento que disminuye su respuesta. Se manifiestan por una disminución en la amplitud y un alargamiento en la latencia de las ondas, principalmente la onda P300, obtenida a los 300 ms del estímulo. Para obviar este fenómeno, se utilizan estímulos auditivos con una cadencia variable. Los PEALL muestran una gran variabilidad intra e inter individual, porque estas señales, que llegan a las áreas de asociación de la corteza frontal, están muy influidas por los fármacos, por el estado emocional y por el grado de alerta del sujeto. Hasta el momento no se han demostrado útiles para la determinación de la profundidad anestésica. Sin embargo, los PEALL podrían ser útiles para estudiar el nivel de percepción<sup>129</sup> y

alteraciones cognitivas producidas por episodios de hipoxia<sup>130</sup> o durante la anestesia<sup>131</sup>.

## **12. Obtención de los PEA**

Para obtener los PEA se requieren uno o preferiblemente dos auriculares que transmitan el estímulo acústico por las vías de conducción auditiva hasta la corteza cerebral, tres electrodos colocados en la frente y cuero cabelludo para que reciban las señales generadas por el cortex y un ordenador para extraer y procesar estas señales.

### **a. Electrodo**

Los electrodos se pueden colocar en diferentes zonas de la frente y cuero cabelludo. La señal de mejor calidad se obtiene en el vértex (Cz en la terminología internacional 10/20<sup>132</sup>), pero por motivos prácticos, el electrodo activo se suele colocar en la mitad de la frente (Fz), o en el inion, posición ésta que afecta poco a la calidad de la señal. Otros autores colocan los electrodos activos en ambos mastoides (M1 y M2), que se corresponden con el lóbulo temporal y colocan el electrodo de referencia en la frente (F1). En nuestros estudios colocamos el electrodo negativo en el mastoides izquierdo (M1), el positivo medio frontal (Fz) y el de referencia frontal izquierdo (F1). En esta localización la calidad de la señal es similar a la del vértex y no se tienen los inconvenientes del cabello.

Como las señales de los PEA son del orden de  $\mu\text{V}$ , se debe disminuir la impedancia de la piel por debajo de 3 K $\Omega$  con alguna sustancia abrasiva. Los electrodos que se usan suelen ser de plata y cloruro de plata.

## **b. Estímulo acústico**

Los auriculares envían un estímulo acústico con una intensidad que varía entre 60 a 80 decibelios (dB) por encima del umbral de audición y con una duración de 0,1 a 3 ms. La frecuencia de repetición del estímulo suele ser entre 6 y 9 Hz. Cuando la frecuencia de estimulación disminuye, aumenta el tiempo requerido para obtener las señales. Por el contrario, cuando la frecuencia de estimulación aumenta y es superior a 10Hz, se pueden producir fenómenos de fatiga que lleguen a disminuir la amplitud y aumentar la latencia de las señales.

Cuando la intensidad del estímulo es superior a 70-80 dB se puede producir un reflejo de contracción de la musculatura auricular (“startle effect”), que suele ser de gran amplitud y estar sincronizado con el estímulo, por lo que puede modificar la configuración de la señal y ser tomado por un PEA. Cuando esta contracción muscular está presente, la intensidad del estímulo se debe disminuir.

Por el contrario, una intensidad demasiado baja, inferior a 45 dB, puede ser insuficiente para superar el umbral de audición<sup>133</sup>.



### 13. Extracción de los PEA

Cualquier señal definida como  $s$ , registrada desde un monitor de EEG con electrodos de superficie está constituida por tres componentes:

$$s = \text{EEG} + \text{EMG} + \text{ruido}$$

El EEG es el componente que se origina en el cerebro, el EMG es la actividad espontanea de los músculos faciales y de la cabeza, y el ruido es toda interferencia con la señal, que puede provenir de movimientos, artefactos eléctricos, los electrodos, o errores en la cuantificación de la conversión de analógico a digital. A pesar de que los modernos aparatos tienen distintos tipos de filtros que eliminan el ruido de forma bastante aceptable, los PEA han de ser separados del resto de señales que recogen los electrodos. Una de las características de los PE, es que las señales tienen una relación fija con el estímulo. Esto permite diferenciarlas de las señales aleatorias al estímulo, como el EEG o el EMG. Al repetir el estímulo una determinada cantidad de veces, las señales no sincronizadas se van anulando y quedan las respuestas evocadas.

Para extraer los PE se suele utilizar un modelo matemático de promediado de las señales denominado de la media móvil (MTA, del inglés Moving Time Averaging). En nuestros estudios se ha introducido un modelo matemático autorregresivo con entrada exógena (ARX, del inglés AutoRegressive model with eXogenous input), que extrae los PEA en un tiempo menor.

## **a. Extracción de PEA basado en la Media móvil**

Los primeros sistemas de medida de PEA se basaban en la repetición y superposición de trazados realizados con tinta o con papel fotográfico. En la década de los 50 y luego en los 60 se desarrollaron sistemas electrónicos y posteriormente digitales que permitieron obtener las medias de los trazados de PE. El método MTA consiste en la repetición del estímulo un número determinado de veces, que suele variar de 256 a más de 2000. Las respuestas sincronizadas con el estímulo se promedian, y mejoran la calidad de la señal respecto al ruido no sincronizado en un valor proporcional a la raíz cuadrada del número de repeticiones o promedios realizados<sup>84,134</sup>.

## **b. Relación señal/ruido**

La relación entre la señal de PEA y el “ruido” se denomina relación señal/ruido (SNR, del inglés Signal to Noise Ratio), y se expresa por la fórmula matemática:

$$\text{SNR} \approx \text{Estimación de PE síncrono} / \text{Estimación asíncrona del ruido}$$

Cuanto menor es el SNR, peor es la estimación del PE. Un SNR cercano a 1 implica un PE que no se diferencia del ruido, ya sea porque no existe PE o porque la medición es de mala calidad. Por el contrario, cuanto más alto es el SNR, mejor será la señal<sup>135</sup>.

La baja amplitud de los PEA es un problema muy importante en el entorno del quirófano, donde es habitual el uso de equipos eléctricos que pueden generar gran cantidad de interferencias. Para evitarlo, los equipos modernos usan

amplificadores y filtros con características especiales y sistemas automáticos para identificar y eliminar los artefactos e interferencias <sup>133</sup>.

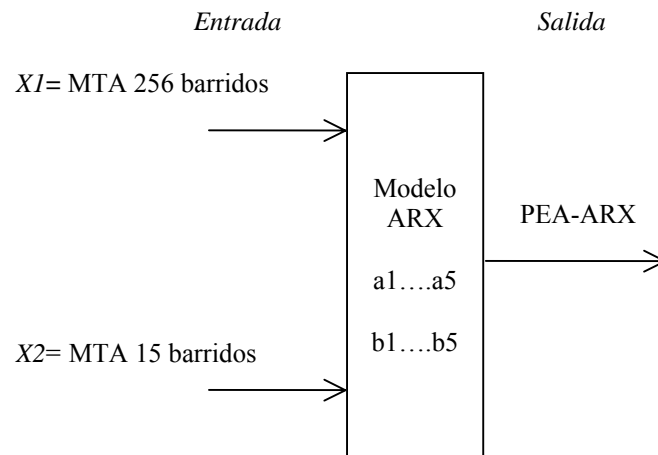
El método MTA es muy robusto, pero tiene la desventaja de que requiere un tiempo relativamente prolongado para actualizar las señales, que puede ir de 30 segundos a varios minutos dependiendo del número de repeticiones<sup>136</sup>. Por ello se han desarrollado métodos más rápidos pero con igual estimación de los PE.

### **c. Extracción de PEA basado en el Modelo ARX**

El modelo ARX es una tecnología usada para mejorar la visión nocturna en los helicópteros, en los que se necesita obtener rápidamente una imagen estable de la cámara infrarroja, distorsionada por las vibraciones del aparato. De forma similar, las señales de PEA están afectadas por el EEG y el EMG, por lo que hay que procesarlas para obtener unos PEA de buena calidad y en el menor tiempo posible. Cerutti<sup>137</sup> describió la aplicación del modelo ARX para la extracción de señales fisiológicas, obteniendo PEV con un sólo barrido<sup>138</sup>. Jensen y col.<sup>139</sup> aplicaron el modelo ARX para la obtención de los PEA con pocos barridos. Como la amplitud de los PEA es inferior que la de los PEV, los autores encontraron que con 15 barridos obtenían una señal de buena calidad<sup>140</sup>.

El modelo ARX (Figura 3) consiste en la combinación de dos entradas MTA, una con 256 barridos y otra con pocos barridos, que se actualizan de forma continua.

Figura 3. Esquema del modelo ARX. Por la entrada exógena  $X1$  entra la estimación lenta del PEA con poco ruido. Por la entrada  $X2$  entran las señales de los últimos 15 barridos, pero con más ruido. La salida combina elementos comunes de ambas MTA y determina los coeficientes del modelo PEA-ARX de forma que la salida es rápida y con poco ruido (léase texto). Modificado de referencia 85.



En el modelo entran por un lado, la estimación lenta del PEA de 256 o más barridos, por lo que el ruido es bajo (entrada  $X1$ ). Por la otra entrada entran los PEA obtenidos con los últimos 15 barridos del EEG (entrada  $X2$ ). Las partes comunes de las dos entradas, que son las señales sincronizadas con el estímulo, se relacionan mediante el modelo ARX de forma tal, que la salida es la combinación lineal de los picos comunes en las dos entradas, o sea, los PEA modelados ARX.

La media de los 256 barridos tiene una mejor relación SNR que la de 15 barridos, pero esta última requiere un menor tiempo de actualización. El objetivo es combinar la respuesta rápida de la entrada ( $X2$ ) con el mejor SNR de la entrada ( $X1$ ), para así obtener señales de buena calidad, pero en un tiempo menor<sup>85</sup>.

La principal ventaja del modelo es que puede detectar los cambios muy rápidamente, a medida que se producen en la entrada de 15 barridos, pero con mucho menor ruido que el que tendría un promediado MTA de solo 15 barridos.

La principal desventaja es que si alguna señal está sincronizada con el estímulo la va a identificar como un PE aunque no lo sea, por lo que es muy importante la calidad de los filtros que se utilizan para aislar los PEA del resto de señales<sup>51</sup>.

#### **14. Índices de profundidad hipnótica**

Una vez obtenidas las señales de PEA, identificar las modificaciones que se producen durante la anestesia puede ser muy difícil<sup>141</sup>. Para solucionarlo se han definido distintos índices que evalúan de forma automática las señales de PEALM y permiten cuantificar el nivel de profundidad hipnótica del paciente<sup>63,70, 142,143</sup>.

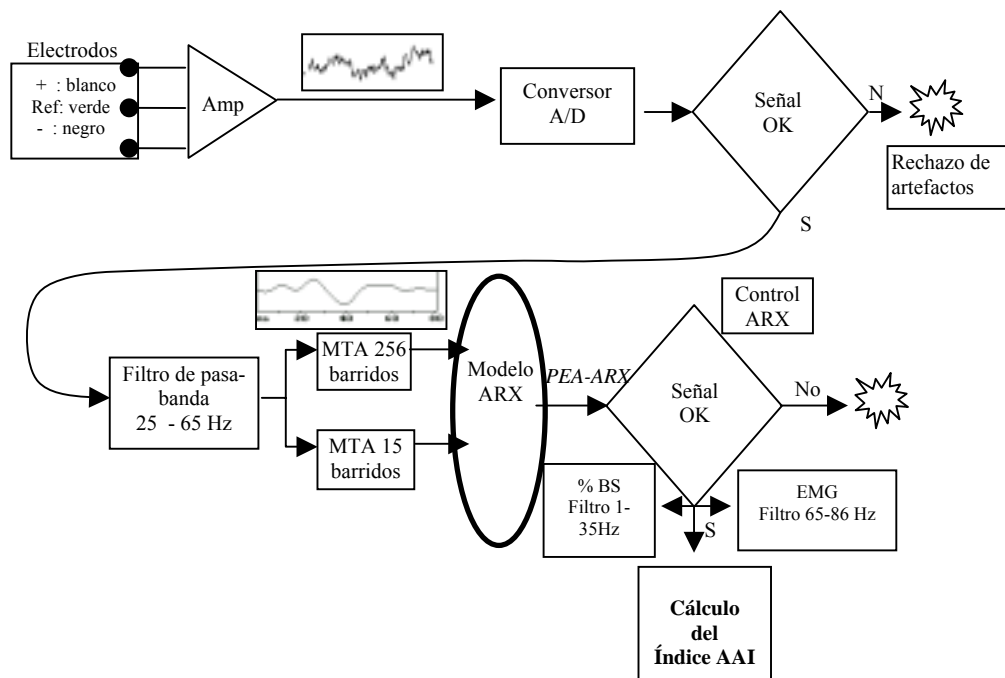
McGee y col.<sup>144</sup> cuantificaron las ondas de PEA midiendo el área de un pico y un valle sucesivos para convertirlo en un número único, pero presentaba una gran variabilidad. Schwender y col.<sup>122</sup> aplicaron la latencia de Nb como medida de la pérdida de consciencia. Thornton y col.<sup>70</sup> definieron un índice basado en la segunda derivada de los PEA en el período de 30-70 ms posteriores al estímulo. Posteriormente Mantzaridis y col.<sup>63</sup> definieron el índice AEPex como la suma de las raíces cuadradas de la diferencia absoluta entre las muestras de PEA en una ventana de cálculo ampliada hasta los 144 ms del estímulo. Este índice se correlaciona bien con los niveles clínicos de la escala OAAS después de la administración de propofol<sup>145</sup>.

El índice AEP-ARX-Index (AAI) definido por Jensen y col.<sup>85</sup> se calcula en una ventana entre los 20 y los 80 ms después del estímulo auditivo, en la que se valoran los cambios en la latencia y en la amplitud de los PEA como la suma de las diferencias absolutas en esa ventana, lo que se hace según una fórmula registrada. La longitud de la ventana de cálculo entre 20 y 80 ms se definió para

no incluir las señales de PEAT ni artefactos musculares auriculares en los primeros 20 ms, ni las señales de PEALL en el otro extremo<sup>146</sup>. El AAI expresa las dimensiones de amplitud y tiempo en una sola dimensión, que se representa de forma numérica y gráfica en la pantalla del monitor A-line<sup>®</sup> (Danmeter A/S, Odense, Dinamarca)<sup>85,140</sup>. El monitor extrae los PEALM cada 80 ms, calcula el índice y lo muestra en la pantalla cada segundo<sup>85,147</sup>. Los datos se obtienen de forma continua, pero el retardo que genera el monitor al procesarlos y actualizarlos es de 6 a 10 segundos, dependiendo de la calidad de la señal, ya que las señales de mala calidad son desechadas<sup>147</sup>.

En la Figura 4 se observa un diagrama del algoritmo de obtención del AAI<sup>85</sup>.

Figura 4. Diagrama del algoritmo de obtención del índice AAI



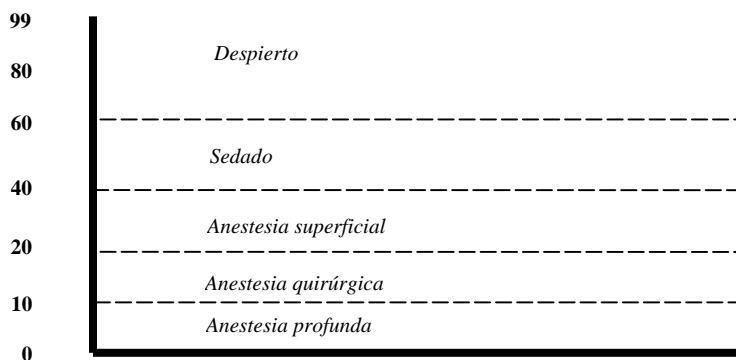
Amp.: Amplificador; A/D: corriente alterna/continua; MTA: Sistema de la Media móvil; ARX: Sistema autorregresivo con entrada exógena; PEA: Potenciales evocados auditivos; BS: Tasa de supresión del EEG; EMG: electromiograma; AAI: Índice A-line ARX Index.

Los índices se suelen representar de forma gráfica en escalas sin unidades que van de 99 o 100 (paciente despierto) a 0 (ausencia de señal).

Como los algoritmos matemáticos que calculan los diferentes índices no son los mismos y además dependen de la frecuencia de muestreo (número de mediciones realizadas por segundo), de la longitud de la ventana de PEA estudiada (tiempo que se contempla para calcular el índice desde que se produce el estímulo), de los filtros que se usen y del método de extracción de PEA (MTA o ARX), los valores de un índice no pueden ser extrapolados con los de otro.

En la Figura 5 se ven los valores de referencia del índice AAI, en una escala modificada de la referencia <sup>147</sup>.

Figura 5: Escala de valores del índice AAI<sup>®</sup>. Modificado de referencia 147.



En el paciente despierto, el índice AAI tiene un rango que va de 99 a 60, mientras que cuando el paciente está dormido, el rango puede ir desde 38 a 0, en que 38 corresponde con una anestesia superficial y 0 corresponde a la ausencia de señales del EEG <sup>64</sup>. Varios estudios han demostrado una buena discriminación del AAI entre los estados consciente y anestesiado <sup>64,52,148</sup>.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Hipótesis

Los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida obtenidos mediante el modelo autorregresivo ARX y expresados en el índice AEP-ARX Index (AAI), identifican en pocos segundos los cambios que se producen durante la anestesia con propofol o con sevoflurano, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

## 2. Objetivos generales

Para poder aceptar esta hipótesis como válida, hemos realizado dos trabajos de investigación con los siguientes objetivos:

- Demostrar que los PEALM de extracción rápida (ARX) se obtienen con la misma fiabilidad pero en menor tiempo que los PEALM extraídos por el modelo convencional (MTA).
- Demostrar que el índice AAI tiene una buena correlación con los PEALM obtenidos por el modelo ARX y por lo tanto tiene una probabilidad de predicción (Pk) de los signos clínicos para detectar si el paciente está despierto o dormido alta ( $>0,9$ ) cuando se realiza una anestesia con propofol o sevoflurano.

### 3. Objetivos concretos

**Trabajo 1:** Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction<sup>51</sup>.

Comparar las señales de PEALM extraídas simultáneamente con los modelos MTA y ARX y con la valoración clínica de la profundidad hipnótica mediante los niveles 5-3 (despierto) y 2-1 (dormido) de la escala OAAS modificada, durante la inducción de la anestesia de pacientes anestesiados con propofol como fármaco único.

**Trabajo 2:** Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction<sup>73</sup>.

Comparar la evolución del índice AAI con la amplitud y latencia de las ondas Na, Pa y Nb de los PEALM obtenidos con el modelo ARX, y con los niveles 5 (despierto) y 1 (dormido) de la escala clínica OAAS modificada durante la inducción de pacientes anestesiados con propofol o sevoflurano como fármacos únicos.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

## RESÚMEN DE LOS ARTÍCULOS

**Trabajo 1:** De forma prospectiva se estudiaron las señales de PEA extraídas con los métodos MTA y ARX por el monitor A-line® (Danmeter, Odense, Dinamarca) y se compararon con la escala de OAAS (modificada) en 15 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva durante la inducción con propofol como fármaco único. El propofol se administró con una bomba de infusión TCI-Diprifusor® (Astra-Zeneca, UK), que calcula la concentración plasmática del fármaco y la concentración en un compartimento hipotético que estima el efecto cerebral del fármaco o biofase ( $C_{ep}$ ). La concentración diana de propofol fue  $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a infundir en 5 minutos, manteniendo constante hasta el final del estudio la concentración plasmática estimada a la que el paciente alcanzaba el OAAS 1 (dormido). No se encontraron diferencias significativas en la amplitud o en la latencia de las ondas extraídas con los dos métodos. La transición del estado despierto (OAAS 5-3) al dormido (OAAS 2-1) alargó significativamente la latencia de Nb, de forma similar para ambos métodos (ARX media [DS] 43,9 [5,4] a 64,2 [4,8] ms; MTA media [DS] 44,5 [4,8] a 63,1 [6,9] ms). La probabilidad de predicción ( $P_k$ )<sup>149</sup> con los dos métodos, MTA y ARX, para las amplitudes Na-Pa (MTA  $P_k$  [DS] 0.89 [0.02]; ARX  $P_k$  [DS] 0.87 [0.02]) y para la latencia Nb (MTA  $P_k$  [DS] 0.79 [0.03]; ARX  $P_k$  [DS] 0.84 [0.02]) no presentaron diferencias significativas. El tiempo de actualización del modelo ARX fue, por definición, más corto que el del método MTA (6 vs. 28,4 s). Esta diferencia quedó reflejada en el tiempo en el que los pacientes estaban clínicamente en OAAS 1 y la latencia de Nb era mayor de 60 ms, que para el

modelo ARX (media [DS]) fue 5,4 [24,7] s y para el MTA (media [DS]) 29,8 [27,2] s ( $p < 0.05$ ). La mejor probabilidad de predicción entre la escala OAAS y los indicadores de PEA (Pk más cercano a 1), fue con el índice AAI (Pk [DS] 0,93[0,01]), seguidos por el Pk de la  $C_p$  (0,92[0,02]) y de la amplitud Na-Pa (MTA 0,89[0,02] y ARX 0,87[0,02]).

**Trabajo 2:** De forma prospectiva se compararon los PEA extraídos con el método ARX con el índice AAI, obtenidos con el monitor A-line® (Danmeter, Odense, Dinamarca) y la escala clínica OAAS modificada en 24 pacientes programados para cirugía cardíaca electiva anestesiados de forma randomizada con propofol o con sevoflurano como fármacos únicos. El propofol se administró con una bomba de infusión TCI-Diprifusor® (Astra-Zeneca, UK), con una concentración diana de  $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a infundir en 5 minutos, manteniendo constante hasta el final del estudio la concentración plasmática estimada a la que el paciente alcanzaba el OAAS 1. El sevoflurano se administró mediante un vaporizador Sevorane® (Dräger, Alemania) con una fracción inspirada inicial de sevoflurano (FiSevo) de 8%, controlada mediante un monitor Capnomac Ultima® (Datex-Ohmeda, Finlandia), a volumen corriente. Cuando el paciente estaba clínicamente dormido (OAAS 1), la FiSevo se disminuyó a 2,5%, para mantener la fracción espirada de sevoflurano (FeSevo) superior al 2%, concentración que se mantuvo durante todo el estudio. Al pasar del estado despierto (OAAS 5) al dormido (OAAS 1) la latencia de Nb se prolongó de 51,1 (7,3) ms de media (DS), a 68,6 (8,1) ms, y la amplitud Na-Pa disminuyó de 1,46 (0,51)  $\mu\text{V}$  a 0,3 (0,18)  $\mu\text{V}$ , mientras que el AAI disminuyó de 74,9 (13,3) (OAAS 5) a 20,7 (4,7) (OAAS 1). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la disminución

del índice AAI y el aumento de la latencia de los picos Na, Pa y Nb y con la disminución de la amplitud de Na-Pa. No se encontraron valores de AAI superpuestos entre los pacientes despiertos (51 - 96) y los dormidos (9 - 28).

Al comparar los pacientes anestesiados con propofol con los anestesiados con sevoflurano, no se encontraron diferencias significativas ni en los cambios en la amplitud o en la latencia de los picos de PEA ni en el índice AAI. La probabilidad de predicción (Pk) del índice AAI (1) fue mejor que el Pk de la latencia de Nb (0,94 [0,04] y que el Pk de la amplitud de Na-Pa (0,95 [0,01]).

**Trabajo 1.** Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology*, 2002;97:351-358

# Comparison of Conventional Averaged and Rapid Averaged, Autoregressive-based Extracted Auditory Evoked Potentials for Monitoring the Hypnotic Level during Propofol Induction

Héctor Litvan, M.D.,\* Erik W. Jensen, M.Sc., Ph.D.,† Josefina Galan, M.D.,‡ Jeppe Lund, Ph.D.,§ Bernardo E. Rodriguez, M.Sc.,† Steen W. Henneberg, Ph.D.,|| Pere Caminal, Ph.D.,# Juan M. Villar Landeira, M.D.\*\*

**Background:** The extraction of the middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) is usually done by moving time averaging (MTA) over many sweeps (often 250–1,000), which could produce a delay of more than 1 min. This problem was addressed by applying an autoregressive model with exogenous input (ARX) that enables extraction of the auditory evoked potentials (AEP) within 15 sweeps. The objective of this study was to show that an AEP could be extracted faster by ARX than by MTA and with the same reliability.

**Methods:** The MTA and ARX methods were compared with the Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS) in 15 patients scheduled for cardiac surgery and anesthetized with propofol. The peak amplitudes and latencies were recorded continuously for the MTA- and ARX-extracted AEP. An index, AAI, was derived from the ARX-extracted AEP as well.

**Results:** The best predictors of the awake and anesthetized states, in terms of the prediction probability, Pk, were the AAI (Pk [SE] = 0.93 [0.01]) and Na-Pa amplitude (MTA, Pk [SE] = 0.89 [0.02]; ARX, Pk [SE] = 0.87[0.02]). When comparing the AAI at the MOAAS levels 5–3 versus 2–0, significant differences were achieved. During the transitions from awake to asleep, the ARX-extracted AEP were obtained with significantly less delay than the MTA-extracted AEP (28.4 s vs. 6 s).

**Conclusion:** The authors conclude that the MLAEP peaks and the AAI correlate well to the MOAAS, whether extracted by MTA or ARX, but the ARX method produced a significantly shorter delay than the MTA.

IT has been shown in several publications that the middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) can detect the hypnotic level of a patient undergoing general anesthesia.<sup>1-5</sup> MLAEP are small changes noted on electroencephalogram (EEG) caused by auditory stimuli; averaging the response of many stimuli is required to extract these responses, which are embedded in the background EEG and electromyogram (EMG) activity. The MLAEP is recorded using scalp electrodes, and the

acoustical stimuli are given repetitively through a pair of headphones.

To extract the AEP from the background activity, the click stimulus must be repeated 250–1,000 times. This process is called moving time averaging (MTA) and has been used in the majority of studies for the extraction of the AEP. However, its main disadvantage is its long total update delay (30 s to 5 min).<sup>6</sup>

We addressed this problem by applying a more advanced signal-processing tool, the autoregressive model with exogenous input (ARX). The ARX model has previously been applied to the extraction of visual and auditory evoked potentials (AEP).<sup>7,8</sup> The objective of this study was to compare the ARX and MTA methods in terms of update delay of the extracted AEP. The AEP were extracted by both methods during propofol induction in patients scheduled for cardiac surgery, and the AEP peaks and latencies and a derived index (AAI) were compared with the levels 5 to 1 on the Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS)<sup>9</sup> (table 1).

## Materials and Methods

### Clinical Trial

The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and written consent was obtained. Fifteen patients scheduled for elective cardiac surgery were included in the study. Exclusion criteria were age less than 18 yr, neurologic disorders, deafness, mental impairments, and emergency surgery. The patients were premedicated with 0.02 mg/kg intravenous midazolam 15 min before entering the operating room, and electrocardiogram (EKG; DII, V5), invasive blood pressure, SpO<sub>2</sub>, and nasopharyngeal temperature were monitored.

The rate of propofol infusion was calculated by the pharmacodynamic model of the TCI-Diprifusor® (Zeneca Ltd., Macclesfield, Cheshire, UK). The target for the plasma propofol concentration was set at 5 µg/ml to be achieved in 5 min, using a ramp infusion. When the patient was at MOAAS level 1, the propofol infusion was set to maintain the estimated plasma concentration achieved at that moment. This infusion rate was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of loss of consciousness (LOC). The estimated effect-site concentrations of propofol were calculated by the TCI-

\* Head, Department of Cardiac Anesthesia, ‡ Staff Anesthesiologist, \*\* Head, Department of Anesthesia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, † Research Fellow, # Professor, Center of Research in Biomedical Engineering, Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain, § Associate Professor, Faculty of Health Sciences, Department of Anesthesia & Intensive Care, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, || Associate Professor and Head, Department of Anesthesia, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

Received from the Department of Cardiac Anesthesia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Submitted for publication October 11, 2001. Accepted for publication February 28, 2002. Supported by departmental sources of Hospital Santa Creu i Sant Pau and the Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain. Erik Weber Jensen is a paid consultant for Danmeter A/S, Odense, Denmark, manufacturers of the A-Line monitor.

Address reprint requests to Dr. Litvan: Cardiac Anesthesia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, A°.MTM- Claret 167, 08025 Barcelona, Spain. Address electronic mail to: hlitvan@hsp.santpau.es. Individual article reprints may be purchased through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.



**Table 1. Responsiveness Levels of the Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS)**

Level	Response
5	Responds readily to name spoken in normal tone
4	Lethargic response to name spoken in normal tone
3	Responds only after name is called loudly and/or repeatedly
2	Responds only after mild prodding or shaking
1	Responds only after painful trapezius squeeze
0	No response after painful trapezius squeeze

Diprifuor® and registered every minute during the study period. When the patients were asleep, the ventilation was assisted with a mask.

The AEP recordings were initiated 3 min before the anesthetic induction to establish a baseline for the AEP during the awake condition (MOAAS level 5). One of the investigators assigned the MOAAS levels. Blinded to the AEP monitor, he was continuously talking to the patient until loss of response. Then, testing for response to mild shaking and prodding was done at 10-s intervals until loss of response. A second investigator, blinded to the clinical signs of the patient, registered the AAI values that corresponded to the MOAAS levels assigned. When the study finished, the anesthesia continued according to the routines of the department, and surgery began.

#### *Auditory Evoked Potentials Recording and Analysis*

The AEP were recorded using the A-Line® (Software version 1.4) AEP monitor (Danmeter, Odense, Denmark). The AEP were elicited with a binaural click stimulus of 65-dB (sound pressure level) intensity, 2-ms duration, and repetition rate of 9 Hz (one click each 110 ms). Three silver-silver chloride electrodes (A-Line®, Danmeter, Odense, Denmark) were positioned at middle forehead (active electrode), left forehead (reference), and the left mastoid (ground). The AEP window was 80 ms, and the preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 25–65 Hz finite impulse response (FIR) 170th order band-pass filtering. Artifacts were rejected automatically. These are commonly caused by interference from electrical devices in the operating room. The band-pass filter chosen was narrow to minimize spurious EEG signals and facial EMG as much as possible. This ARX-extracted AEP was used to calculate the A-Line ARX Index (AAI), a unitless index ranging from 0 to 99 continuously presented on the A-Line display, which in other studies has been shown to decrease below 28 for MOAAS level 1.<sup>4</sup> The MTA-extracted AEP was obtained off-line *via* specially designed software.

The ARX AEP were extracted over 15 sweeps, producing an update delay of 6 s (15 times at 110 ms, plus 4.35 s in a post-smoothing process), and the MTA AEP were extracted over an average of 256 sweeps, resulting in an update delay of 28.4 s (256 times at 110 ms). During sweeps with artifact contamination, the monitor inter-

rupts its calculations. When “clean” sweeps are detected again, calculations start again from the point of interruption. A more detailed description of the total signal processing can be found elsewhere<sup>8</sup> or in the Appendix.

The amplitudes and latencies of the Na, Pa, and Nb peaks of the AEP were determined manually off-line. This was done for the MTA- and the ARX-extracted AEP by replaying the AEP registration. At each change of MOAAS level, the registration paused, and the peak amplitudes and latencies were measured.

#### *Statistical Analysis*

The difference in mean time between the moment when the patient was deemed at MOAAS level 1 and the moment when the Nb latency (estimated by ARX and MTA AEP) became larger than 60 ms was tested using a *t* statistic.

We tested the hypothesis that the latency and amplitude of the same peaks obtained with the ARX and the MTA methods should not be different when measured in either the asleep or awake state for the same patient. This was also tested with a *t* statistic. Mann-Whitney *U* tests were carried out on each AEP indicator to determine at which successive levels of MOAAS the indicators showed significant differences.

The prediction probability, termed *Pk analysis*,<sup>10</sup> was used in this study to evaluate the indicator's prediction performance related to the MOAAS scale. This method has been applied in several recent articles evaluating different systems for monitoring depth of anesthesia.<sup>11,12</sup> The use of this standardized statistical tool facilitates the comparison among the results of different studies. The *Pk* ranges from 0 to 1. A value of *Pk* = 1 means that the *x* values always predict correctly the order of the *y* values. A value of *Pk* = 0.5 means that the *x* values predict the order of the *y* values no better than chance (flipping a fair coin)<sup>10</sup>.

The *Pk* was applied to Na, Pa, Nb latencies, Na-Pa amplitudes, the AAI, and the estimated effect-site propofol concentrations ( $C_{e,prop}$ ; *i.e.*, the *x* values) in relation to the MOAAS levels (the *y* values). A power calculation, based on differences in *Pk*, was carried out to estimate the necessary sample size before commencing the study. Based on previous results<sup>12</sup> for other AEP indicators, it was considered that a difference of less than 0.05 in *Pk* would not be of clinical importance, and we assumed an estimate of the standard error of *Pk* (SE) of 0.02, when using the jackknife estimate. The value of clinical importance was chosen from the criteria that it should be considerably larger than the SE. The *t* statistic was then calculated as the quotient between the chosen difference in clinical importance and the SE ( $t = 0.05/0.02$ ). With these characteristics and testing with a statistical significance of  $P = 0.01$ , a *t* table shows that approximately 15 patients (14 degrees of freedom) should be

**Table 2. Mean (SD) Values of all AEP Indicators, AAI, and  $C_{e_{prop}}$  for each Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS) Level**

MOAAS	Na Latency MTA (ms)	Pa Latency MTA (ms)	Nb Latency MTA (ms)	Na-Pa Amp MTA ( $\mu$ V)	Na Latency ARX (ms)	Pa Latency ARX (ms)	Nb Latency ARX (ms)	Na-Pa Amp ARX ( $\mu$ V)	AAI (unitless)	$C_{e_{prop}}$ ( $\mu$ g $\cdot$ ml $^{-1}$ )
5	22.6 (3.2)*	33.6 (3.6)*	44.5 (4.8)*	1.2 (0.4)*	22.3 (3.5)	32.9 (4.6)*	43.9 (5.4)*	1.3 (0.4)*	81.3 (8.1)*	—
4	25.1 (2.3)	36.1 (4.6)	48.6 (6.6)	1.1 (1.1)*	25.7 (4.6)	38.6 (6.3)	50.8 (6.6)	1.1 (0.8)*	70.3 (15.8)*	0.5 (0.7)*
3	25.9 (3.1)	38.3 (3.9)*	52.9 (5.4)*	0.6 (0.2)*	26.1 (4.8)	39.1 (6.2)*	53.1 (5.1)*	0.6 (0.3)*	53.4 (12.9)*	0.9 (0.3)*
2	27.0 (5.3)	42.4 (4.6)	58.3 (5.2)*	0.3 (0.1)*	29.0 (6.3)	44.8 (5.4)	58.9 (5.9)*	0.3 (0.1)	30.7 (9.5)*	1.3 (0.4)*
1	31.3 (8.8)	47.3 (7.6)	63.1 (6.9)	0.2 (0.1)	31.6 (9.0)	46.0 (8.7)	64.2 (4.8)	0.2 (0.1)	21.1 (6.7)	1.7 (0.6)

Mann-Whitney tests were carried out in order to test significant differences between subsequent MOAAS levels.

AAI = A-Line ARX Index; AEP = auditory evoked potentials;  $C_{e_{prop}}$  = estimated propofol effect-site concentrations; MTA = extracted by Moving Time Average; ARX = extracted by an Autoregressive model with Exogenous input; \* = significant difference with subsequently lower MOAAS level ( $P < 0.05$ ).

included in the study. The Pk of the AAI was compared with the remaining AEP indicators; therefore, a Bonferroni correction was applied to the significance levels shown in table 2.

## Results

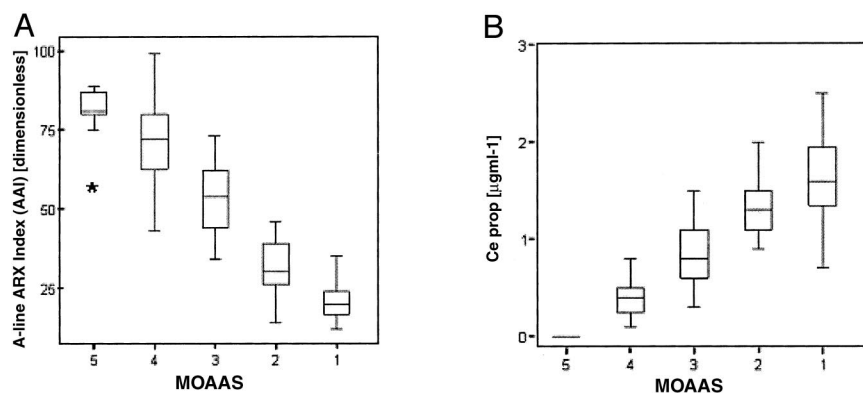
The difference between the moment where the patient was deemed in MOAAS level 1 and the moment when the Nb peak had increased to a latency of 60 ms was calculated for each patient for the ARX and the MTA methods. The means (SD) were 5.4 s (24.7) and 29.8 s (27.2) for the ARX and MTA methods, respectively ( $P < 0.05$ ). The ARX method was significantly faster than the MTA method. Figures 1 and 2 are SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) box plots where the box limits present the 25% and 75% percentiles and the middle line is the median. The whiskers present the minimum and maximum data point, provided that this data point is not an outlier. When the difference between the minimum and maximum exceeds the 25%/75% percentile with 1.5 or 3 box lengths, then the value is marked with an "o" or an "\*", respectively. Figure 1 shows the box plots of the AAI and  $C_{e_{prop}}$  versus MOAAS scale, and figure 2 shows the box plots of the Na, Pa, Nb latencies and Na-Pa amplitude extracted by ARX and MTA versus MOAAS scale. The transition from MOAAS level 5 to 1 caused a significant increase in the latency of the Nb peaks from mean (SD)

43.9 ms (5.4) to 64.2 ms (4.8) for the ARX method and 44.5 ms (4.8) to 63.1 ms (6.9) for the MTA. Table 2 shows the mean and SD of each indicator and the result of the Mann-Whitney U tests for each indicator at successive levels of MOAAS. The AAI,  $C_{e_{prop}}$ , and the MTA-calculated Na-Pa amplitude showed significant differences at all levels of the MOAAS scale, whereas the latency of the Na peaks only showed significant differences at one MOAAS level (5 vs. 4) when extracted by MTA.

The difference in means of each AEP indicator extracted by MTA and ARX were tested ( $t$  test) for each MOAAS level. None of these comparisons produced significant differences ( $P < 0.05$ ).

Table 3 shows the prediction performances, Pk, for the AEP-derived parameters of the MOAAS scale and the Pk for the  $C_{e_{prop}}$  prediction performance of the MOAAS scale. The AAI (Pk [SE] = 0.93 [0.01]) and the Na-Pa amplitudes (MTA Pk [SE] = 0.89 [0.02]; ARX Pk [SE] = 0.87 [0.02]) presented the highest Pk values, followed closely by the Nb latencies (MTA Pk [SE] = 0.79 [0.03]; ARX Pk [SE] = 0.84 [0.02]). The Pk for the AAI was not significantly higher than the Pk values for the Na-Pa amplitudes but was significantly higher than the Pk values for all peak latency measures. The Pk for the  $C_{e_{prop}}$  produced high values as well (Pk [SE] = 0.92 [0.02]). Figure 3 shows examples of AEP extracted simultaneously with the MTA and ARX methods while patients were awake and after propofol induction.

**Fig. 1.** Box plots with 50% outliers (o) and extremes (\*) of the A-Line autoregressive model with exogenous input (ARX) index (A) and  $C_{e_{prop}}$  (B) versus Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale (MOAAS).



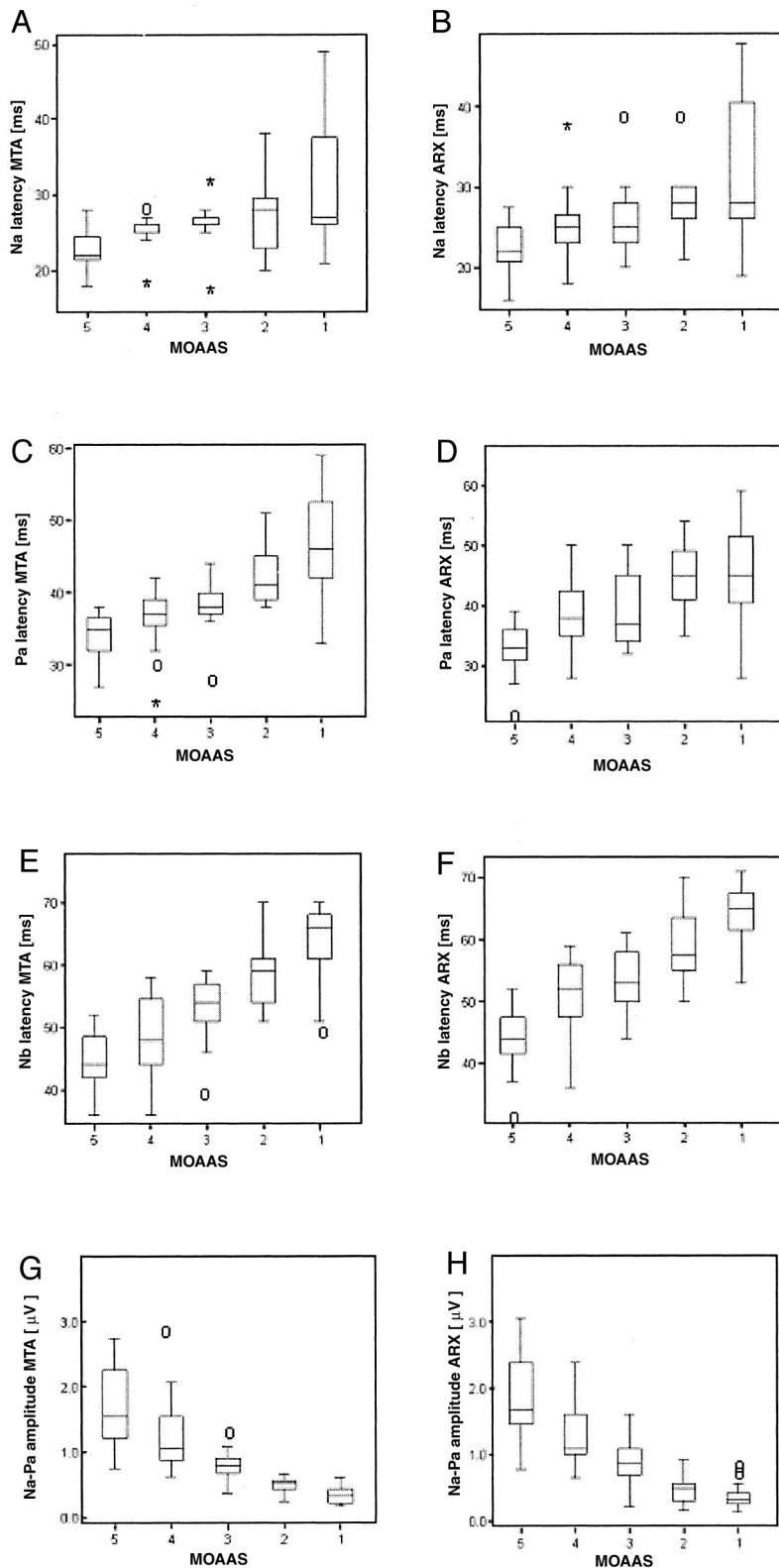


Fig. 2. The figure shows the box plots with the median, 50% outliers (*o*), and extremes (\*) of the auditory evoked potentials (AEP) peak amplitudes and latencies versus Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAAS) scale, for moving time averaging (MTA) and autoregressive model with exogenous input (ARX) methods. (A) and (B) show the Na latencies; (C) and (D) show the Pa latencies; (E) and (F) show the Nb latencies; and (G) and (H) show the Na-Pa amplitudes, in all cases for MTA and ARX, respectively.

## Discussion

The purpose of the current study was to compare a new method, ARX, for extraction of the AEP with the classic method, the MTA.

The application of ARX models to physiologic signals

was originally described by Cerutti,<sup>13</sup> who extracted visual evoked potentials (VEP) with an ARX model. The model was later applied by Liberatti and Cerutti<sup>14</sup> and by Magni.<sup>15</sup> Although single-sweep analysis was applied to VEP, which have considerably larger amplitudes than

**Table 3. The Prediction Probability (Pk) Analysis of the Prediction Performances for AEP Indicators and the  $C_{e_{prop}}$  against the Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS)**

	Na Latency MTA	Pa Latency MTA	Nb Latency MTA	Amp Na-Pa MTA	Na Latency ARX	Pa Latency ARX	Nb Latency ARX	Amp Na-Pa ARX	AAI	$C_{e_{prop}}$
Pk	0.69	0.80	0.79	0.89	0.63	0.73	0.84	0.87	0.93	0.92
SE	0.04	0.03	0.03	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.02
Significance	—	—	—	NS	—	—	—	NS	—	NS

The Pk value of the AAI was compared with each of the remaining indicators using a *t* test with Bonferroni correction.

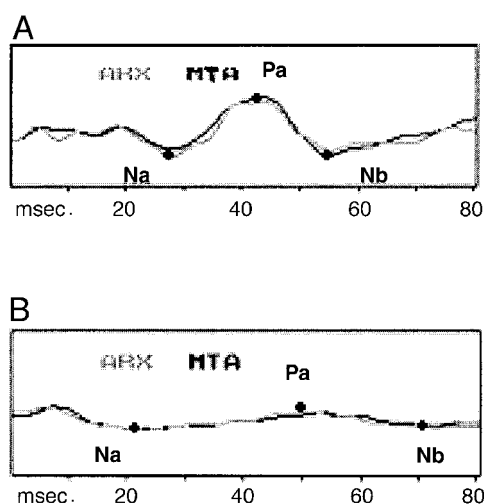
AAI = A-Line ARX Index; AEP = auditory evoked potentials;  $C_{e_{prop}}$  = estimated propofol effect-site concentrations; MTA = extracted by Moving Time Average; ARX = extracted by an Autoregressive model with Exogenous input;  $P < 0.05$  after Bonferroni correction: significant difference (—);  $P > 0.05$  after Bonferroni correction: no significant difference (NS); SE = standard error.

that of AEP, we decided not to attempt single-sweep analysis but rather do a preaveraging of 15 sweeps to improve the SNR of the AEP before applying the ARX model. This is the result of the lower SNR of the AEP as compared with the VEP. An important advantage of the ARX method is that it does not require *a priori* knowledge of the underlying distribution of the analyzed signal. The main disadvantage of the ARX method is that any time-locked signal in the two inputs to the ARX model would be interpreted as an AEP; therefore, pre-conditioning of the signals and rejection of artifacts are crucial before applying the ARX method.

Our results show that the AEP extracted using the ARX method presented the Na, Pa, and Nb peaks as clearly as the AEP extracted by MTA. We found no significant differences in either peak amplitudes or peak latencies when extracted with ARX or MTA. This is reflected in table 2, where it is also observed that the SD for peak latencies and amplitudes are at the same levels for MTA and ARX. Therefore, we conclude that even though the ARX method uses much fewer sweeps for the extraction of the AEP, the morphology of the AEP remains largely

unchanged. The highest prediction probability, Pk, between the MOAAS scale and the AEP indicators was obtained by the AAI, although the Pk difference between Na-Pa amplitude (extracted by MTA and ARX) and AAI was not significant. The explanation for the higher Pk values observed using the AAI could be because the AAI reflects the overall changes of the AEP (latency and amplitude changes). Also, the fact that the AAI is automatically obtained whereas the Na, Pa, and Nb latencies were estimated manually could produce some variations and observer bias, especially when the patient is anesthetized and the peak amplitudes are low. Figures 1 and 2 also show that the overlap between indicator values is largest for the short peak latencies (Na and Pa), whereas the latencies of Nb show less overlap between the MOAAS levels 5 and 1, and the amplitudes and AAI do not show any overlap between MOAAS levels 5 and 1. The  $C_{e_{prop}}$  produced a high Pk indicating that the  $C_{e_{prop}}$  arising from the applied ramp infusion scheme of propofol predicted well the MOAAS levels in this patient population. However, this high prediction performance of the drug effect-site concentrations has only been established in single-drug settings, as in this study. The transition from awake to asleep caused a significant increase in the ARX AEP latency of the Nb peak, from a mean of 43.9 ms to a mean of 64.2 ms. These findings are comparable with the findings of Schwender *et al.*,<sup>16</sup> who noted larger Nb latencies were found during maintenance of anesthesia. Also, the Pk values shown in table 3 confirmed that the Na-Pa amplitudes decreased and the Na, Pa, and Nb latencies increased after anesthetic induction with propofol. In this study, MLAEP were monitored to predict movements during isoflurane or propofol anesthesia in patients with epidural analgesia to minimize the effect of pain on the level of consciousness and to inhibit reflex movements in response to pain. It was concluded that an Nb latency threshold of 60 ms was the most significant predictor of movement or no movement.

Mantzaridis *et al.* also mapped the AEP into an index and found that it correlated well with the moment of eye opening after propofol anesthesia,<sup>17,18</sup> and recently they obtained a Pk of 0.82 for sevoflurane concentration as a predictor of the MOAAS score.<sup>19</sup> This AEP index was



**Fig. 3.** An auditory evoked potential (AEP)<sub>MTA</sub> (black) and AEP<sub>ARX</sub> (gray) registered in an awake patient (A) and a patient anesthetized with propofol (B). The estimation of the Na, Pa, and Nb peak positions is marked. MTA = AEP extracted by a moving time average; ARX = AEP extracted by an autoregressive model with exogenous input.



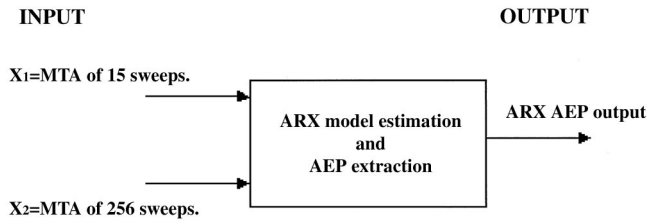


Fig. 4. The ARX model, showing the two inputs: an MTA of 256 sweeps and an MTA of 15 sweeps. The output, ARX AEP, is  $X_2$  filtered by the  $a$  and  $b$  coefficients obtained for each new sweep. AEP = auditory evoked potentials; MTA = AEP extracted by a moving time average. ARX = AEP extracted by an autoregressive model with exogenous input.

based on an AEP extracted by the MTA method, producing a delay of 36.9 s.<sup>20</sup> Iselin-Chaves *et al.*<sup>21</sup> compared the Pk of two methods, the Bispectral analysis of the EEG (BIS) and Pa and Nb peak amplitudes and latencies of the MLAEP, and found that the MLAEP needed considerable time to produce a response (0.5–5 min to build an average of the AEP).

The method of choice for AEP extraction in those studies was the MTA, which produces a delay of at least 30 s. The delay depends on the number of repetitions of the stimuli. Although the MTA-extracted AEP used in this study produced a shorter delay, this delay is still important when applying the AEP for on-line monitoring in the operating room. Further, optimal performance of the MTA method depends on the following three requirements: (1) the noise in which the AEP is embedded should be a random signal; (2) the desired signal (here, the AEP) should be identical in each sweep, *i.e.*, no changes in amplitude or latency of the peaks may occur over time; and (3) the noise and the desired signal should be independent. If these three requirements are accomplished, it can be shown that the improvement in SNR of the AEP equals the square root of the number of repetitions of the stimuli.<sup>22</sup> However, these three conditions are rarely accomplished when recording evoked potentials. First, the AEP is not identical in each elicited sweep. This is especially evident when a transition from awake to asleep or *vice versa* occurs. Further, the EEG, here considered as the noise, is not totally random; rather, it is quasi-periodic. The assumption of independence is not certain either, as the EEG spectral changes are similar to those of the AEP during transition from awake to asleep. Therefore, beyond a certain number of repetitions of the click stimulus, the SNR of the AEP will not increase with larger number of repetitions. In conclusion, increasing the number of repetitions produces a stable output but does not mean that the output is a more “uncontaminated” AEP.<sup>22</sup>

The results obtained during the transition from the awake to the anesthetized state showed that the ARX-extracted Nb peaks were obtained with less delay than those extracted by MTA (5.4 s *vs.* 29.8 s), which means

that AEP monitoring can be carried out on-line and close to real-time in the operating room.

We finally conclude that the Na-Pa amplitudes and Nb latencies of the MLAEP can be used as a reliable indicator of loss of consciousness, independently of whether extracted by MTA or ARX, but the ARX method generates a shorter delay.

## References

1. Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG: The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; 56:315–23
2. Thornton C: Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8:89–107
3. Tooley MA, Greenslade GL, Prys-Roberts C: Concentration-related effects of propofol on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1996; 77:720–6
4. Jensen EW, Litvan H: Detection of level of consciousness during propofol anaesthesia by rapidly extracted auditory evoked potentials. *Memory and Awareness in Anaesthesia IV*. Edited by Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF. London, Imperial College Press, 2000, pp 88–96
5. Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW: Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia (abstract). *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91(suppl 1):A500
6. Jensen EW, Litvan H: Rapid extraction of middle-latency auditory-evoked potentials (letter). *ANESTHESIOLOGY* 2001; 94:718
7. Cerutti S, Baselli G, Liberati D: Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol Cybern* 1987; 56: 111–20
8. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW: Auto regressive modelling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an on-line depth of anaesthesia index. *Methods Inf Med* 1996; 35:256–60
9. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendlar J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244–51
10. Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring performance of anesthetic depth indicators. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 84:38–51
11. Bruhn J, Ropcke H, Hoefl A: Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anaesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:715–26
12. Dutton RC, Smith WD, Rampil IJ, Chortkoff BS, Eger EI: Forty-hertz mid-latency auditory evoked potential activity predicts wakeful response during desflurane and propofol anaesthesia in volunteers. *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91:1209–20
13. Cerutti S, Chiarenza G, Liberati D, Mascellani P, Pavesi G: A parametric method of identification of single-trial event-related potentials in the brain. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988; 35:701–11
14. Liberati D, Cerutti S: The implementation of an autoregressive model with exogenous input in a single sweep visual evoked potential analysis. *J Biomed Eng* 1989; 11:285–92
15. Magni R, Giunti S, Bianchi B, Reni G, Bandello F, Durante A, Cerutti S, Brancato R: Single sweep analysis using an autoregressive model with exogenous input (ARX) model. *Doc Ophthalmol* 1994; 86:95–104
16. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K: Midlatency auditory evoked potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; 85:164–73
17. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potential and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80:46–52
18. Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index: A quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030–6
19. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 2001; 95:364–70
20. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC: Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51:107–13
21. Iselin-Chaves I A, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:1300–10

22. Jensen EW: Monitoring depth of anaesthesia by auditory evoked potentials, PhD thesis. Odense, Denmark, Odense University Library, 2000
23. Thornton AR, Mendel MI, Anderson CV: Effects of stimulus frequency and intensity on the middle components of the averaged auditory electroencephalic response. *J Speech Hearing Res* 1977; 20:81-94
24. Wolf KE, Goldstein R: Early and late averaged electroencephalic responses at low sensation levels. *Audiology* 1978; 104:508-13
25. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW: ARX modeling of AEP for monitoring depth of anaesthesia. *Med Biol Eng Comput*, Rio de Janeiro, 16th World Congress, 1994
26. McGee T, Kraus N, Manfredi C: Towards a strategy for analyzing the auditory middle latency response waveform. *Audiology* 1988; 27:119-30

## Appendix: Principles of the A-Line Auditory Evoked Potentials Recording and Analysis

The A-Line monitor uses an AEP window of 80 ms. Preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 25–65 Hz finite impulse response (FIR) 170th order band-pass (BP) filtering. A narrow BP filter ensures better suppression of noise, but the disadvantage is that the brainstem AEP (BAEP) is suppressed as well because this has larger frequency content than the MLAEP. Thornton *et al.*<sup>23</sup> used a BP filter of 25–125 Hz, whereas Wolf *et al.*<sup>24</sup> chose a BP filter of 25–75 Hz.

### Autoregressive with Exogenous Input Model 1

The ARX model is the technology used for night vision in helicopters, where the need is to rapidly extract a stable image from the infrared camera image that is disturbed by the vibration of the helicopter. Similar, the AEP waveform is disturbed by spontaneous EEG and EMG activity, and signal processing should be applied to extract the AEP. The classic method is MTA. The principal disadvantage of the MTA is the need of many repetitions of the stimuli, hence producing a delay of typically 1–5 min. On the other, the ARX model can extract a common component present in two signals obtained by relatively low numbers of repetitions, here 15 and 256 sweeps. Single-sweep analysis has been carried out on VEP by ARX modeling, but as the amplitude of the AEP is much smaller, we applied a preaveraging of 15 sweeps.

The application of ARX modeling for extraction of AEP was originally reported by Jensen *et al.*<sup>25,26</sup>

### Definition of the ARX Model

The ARX model has two inputs: the moving time average of the last 15 sweeps ( $X_1$ ) and the moving time average of the last 256 sweeps ( $X_2$ ). The average of the 256 sweeps has a better signal-to-noise ratio than the average of 15 sweeps, but the average of 15 sweeps has a shorter delay than the average of the 256 sweeps. The objective of the ARX model is to merge the rapid response from input  $X_1$  with the better SNR of input  $X_2$ .

The central equation of the ARX model is:

$$X_1(t) = b_1 \cdot X_2(t) + \dots + b_m \cdot X_2(t-m+1) - a_1 \cdot X_1(t-1) - \dots - a_n \cdot X_1(t-n) + e \quad (1)$$

where the  $a$ s and  $b$ s are the coefficients of the model. The  $n$  is the model order. By setting up several equations with the same structure as equation 1, but shifted in time, it is possible to determine the coefficients. The coefficients are determined in such a way that the best prediction is obtained in equation 1, in a least mean square sense. When the coefficients of the model are determined, the ARX-AEP is obtained by filtering of input  $X_2$  with the  $a$  and  $b$  coefficients. Figure 4 shows the diagram of the ARX model and the AEP extraction.

The principle of the ARX model is that peaks that correlate between the two inputs are used to define the ARX coefficients in such a way that the output is the linear combination of the peaks common in the two inputs. The main advantage of the ARX model is that changes can be traced as rapidly as the changes appear in the input containing the

15 sweeps, but with much less noise than is present in the average of the 15 sweeps. The principal disadvantage of the ARX method is that peak components that correlate between the two inputs arising from noise, *e.g.*, mains, will be modeled as well. For this reason, robust preprocessing is essential before applying the ARX model. The preprocessing should remove 50–60 Hz line interference and reject artifactual signals.

### Model Order

The order of the ARX model should ideally be calculated for each sweep, but this is a time-consuming process. Hence, to comply with the need of fast processing time, an average model order of five for  $a$  and  $b$  coefficients was implemented in the A-line.

### Artifact Rejection and Stability

**Input Amplitude.** If the amplitude in any sample exceeds 90  $\mu V$ , then the present sweep and the subsequent three are rejected. The reason for rejecting the following three is because the amplifier may go into saturation, therefore a recovery time is considered.

**Pole-zero Analysis.** The coefficients of the ARX model are calculated for each sweep. The stability of the ARX model is important to ensure that the ARX-extracted AEP is reliable. Stability is tested by a pole-zero analysis of the ARX polynomial; if a sweep has poles outside the unit circle, then the sweep is rejected. Further, if the amplitude of the ARX-extracted sweep is more than three times that of the MTA-extracted sweep, then the sweep is rejected as well.

Subsequently, the ARX-AEP is smoothed exponentially, using:

$$\text{ARX-AEP}_{\text{mean}} = 0.1 \text{ARX-AEP}_{\text{new}} + 0.9 \text{ARX-AEP}_{\text{old}} \quad (2)$$

### SNR Ratio

Even though the data have been BP filtered and data with excessive amplitude have been discarded, the question remains whether the processed data are really an AEP. This problem has been addressed the following way. A block of sweeps was averaged in the conventional way, *i.e.*, synchronized with the acoustic stimulus. The same sweeps were averaged asynchronously. The maximum amplitudes were calculated in the synchronous average ( $\text{Amp}_{\text{sync}}$ ) and the asynchronous average ( $\text{Amp}_{\text{async}}$ ). The SNR was then defined as:

$$\text{SNR} = \frac{\text{Amp}_{\text{sync}}}{\text{Amp}_{\text{async}}} \quad (3)$$

If no synchronized signal is present, then the maximum amplitude of the synchronized and asynchronous signal will be roughly equal and SNR will converge to 1. If a synchronized signal is present, the SNR will increase. The SNR is typically in the range of 1.5–3 when using 256 repetitions of the stimulus. A limit of 1.45 was defined, which means that sweeps with SNR less than 1.45 are rejected.

This procedure ensures that the processed signal is synchronized to the click stimulus. Such a signal is either an AEP or a muscle reflex, a so-called startle response. However, the startle response is much larger than the AEP; therefore, it can be easily distinguished from the AEP. Thus, this proprietary method is a good quality assurance of whether the displayed signal is an AEP.

### Index Calculation

The last step in the A-line signal processing chain is the index calculation, the purpose being a mapping of the AEP into one number, which facilitates an easier clinical interpretation of the AEP. Other groups have suggested strategies for mapping the AEP, the first ones being McGee *et al.*<sup>26</sup> and Thornton.<sup>2</sup>

The index that we have defined is termed the A-Line *ARX index* (AAI), and it is calculated as the sum of absolute differences in the 20- to 80-ms window of the AEP.

The AAI is mostly dependent on the amplitude changes of the AEP. Increasing amplitude will increase the index and *vice versa*. The peak latencies have some influence as well because if the peak latency is increased, then the index will decrease.

The 20-ms start of the window was chosen so as not to include BAEP and auricular muscular artifacts, and the 80-ms end of the window was chosen so as not to include long latency AEP (LLAEP).

The index can also be considered as a differentiation of the signal. The index calculation is a mapping from a two-dimensional space to a one-dimensional one. This is certainly mathematically possible, but information will be lost. However, the important issue is that the information related to the changes in the level of consciousness should be preserved.

Care should be taken not comparing the AAI with other AEP-based indices because an index largely depends on the following characteristics: sampling frequency, AEP window, BP filter, and the method by which the AEP is extracted.

**Trabajo 2.** Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. Acta Anaesth Scand, 2002;46:245-252



# Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction

H. LITVAN<sup>1</sup>, E. W. JENSEN<sup>2</sup>, M. REVUELTA<sup>1</sup>, S. W. HENNEBERG<sup>3</sup>, P. PANIAGUA<sup>1</sup>, J. M. CAMPOS<sup>1</sup>, P. MARTÍNEZ<sup>2</sup>, P. CAMINAL<sup>2</sup> and J. M. VILLAR LANDEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona and <sup>2</sup>Polytechnic University of Catalonia, Spain, and <sup>3</sup>Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

**Background:** Extraction of the middle latency auditory evoked potentials (AEP) by an auto regressive model with exogenous input (ARX) enables extraction of the AEP within 1.7s. In this way, the depth of hypnosis can be monitored at almost real-time. However, the identification and the interpretation of the appropriate signals of the AEP could be difficult to perform during the anesthesia procedure. This problem was addressed by defining an index which reflected the peak amplitudes and latencies of the AEP, developed to improve the clinical interpretation of the AEP. This index was defined as the A-line Arx Index (AAI).

**Methods:** The AEP and AAI were compared with the Modified Observers Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS) in 24 patients scheduled for cardiac surgery, anesthetized with propofol or sevoflurane.

**Results:** When comparing the AEP peak latencies and amplitudes and the AAI, measured at MOAAS level 5 and level 1,

significant differences were achieved. (mean(SD) Nb latency: MOAAS 5 51.1 (7.3) ms vs. MOAAS 1: 68.6 (8.1) ms; AAI: MOAAS 5 74.9 (13.3) vs. MOAAS 1 20.7 (4.7)). Among the recorded parameters, the AAI was the best predictor of the awake/anesthetized states.

**Conclusion:** We conclude that both the AAI values and the AEP peak latencies and amplitudes correlated well with the MOAAS levels 5 (awake) and 1 (anesthetized).

Received 12 February, accepted for publication 17 July 2001

**Key words:** anesthesia index; auditory evoked potentials; autoregressive modelling; depth of anesthesia.

© Acta Anaesthesiologica Scandinavica 46 (2002)

MIDDLE LATENCY auditory evoked potentials (AEP) has been shown as a good indicator of the hypnotic level in patients undergoing general anesthesia (1–5). In a number of studies, the latencies of peaks Nb and Pb were significantly longer and the amplitudes of peaks Pa and Na were significantly smaller for patients anesthetized than for patients in the awake state (6, 7). Because of the difficulty in the extraction and the interpretation of the AEP peaks, this monitoring method has not been introduced as a standard for evaluating depth of anesthesia (8, 9).

In the present study the AEP was extracted by an ARX-model, characterized by rapid extraction of the AEP as compared with the classical method, the moving time average (10, 11) and an index (A-line ARX Index, AAI) was defined to improve the clinical interpretation of the AEP. The objective of this study was to compare the A-line ARX Index (AAI) (12, 13) with the Na/Pa/Nb peak latencies and amplitudes with the MOAAS (14) levels 5 and 1. The AEP and the AAI

were obtained during propofol and sevoflurane anesthesia in patients scheduled for cardiac surgery and the AEP and AAI while awake (MOAAS = 5) were compared to those obtained while asleep (MOAAS = 1).

## Materials and methods

### Clinical trial

After local ethics committee approval and patients written consent, 24 patients scheduled for elective cardiac surgery were included in the study. Exclusion criteria were: aged less than 18 years, neurologic disorders, deafness, mental impairment, emergency surgery. The patients were premedicated with 0.02 mg/kg midazolam (i.v) 15 min before entering the operating room. Subsequently, they were randomized to receive either propofol (group propofol) or sevoflurane (group sevoflurane) as the only agent for anesthetic induction. The patients were monitored with

EKG (DII, V5), invasive blood pressure, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> and temperature.

In group propofol, the rate of propofol infusion was calculated by the pharmacodynamic model of the TCI-Diprifusor<sup>®</sup> (Astra Zeneca, UK). The target of the plasma propofol concentration was set at 5 µg/ml to be achieved in 5 min, using a ramp infusion. When loss of consciousness (LOC) defined as loss of a meaningful response to mild shaking and prodding (MOAAS level 1) occurred, the propofol infusion was set to maintain the estimated plasma concentration achieved at that moment. This infusion rate was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of LOC.

In group sevoflurane, inhaled induction with sevoflurane was used. The vaporizer Sevoflurane<sup>®</sup> (Dräger, Germany) was set to 8% (FiSevo) and the patients were encouraged to breathe normally. After LOC, FiSevo was set at 2.5% to obtain an End Tidal Sevoflurane Fraction (FeSevo) of at least 2%, which was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of LOC. FiSevo and FeSevo were monitored with a Capnomac II<sup>®</sup> monitor (Datex-Ohmeda, Finland).

The AEP and AAI recording were initiated 3 min before the anesthetic induction to establish a baseline in the awake state (MOAAS level 5).

One of the investigators, blinded to the AEP monitor, was continuously talking to the patient until loss of response. Then testing for response to mild shaking and prodding was done with 10 s intervals until loss of response. At this moment the patient was defined as MOAAS level 1 (LOC). A second investigator, blinded to the clinical signs of the patient, registered simultaneously the AEP and AAI values which corresponded to the MOAAS levels.

When the study finished, the anesthesia continued according to the routines of the department and the surgery began.

#### *AEP recording and analysis*

The A-line<sup>®</sup> (Software version 1.3, AAI version 4.0) AEP monitor (Danmeter, Odense, Denmark) was used to obtain both the AEP and the AAI. The AEP were elicited with a bilateral click stimulus of 65 dB (Sound Pressure Level) intensity, 2 ms duration, and repetition rate of 9 Hz. Three A-line silver–silver chloride electrodes (Danmeter, Odense, Denmark) were positioned at middle forehead (+), left forehead (ref.) and the left mastoid (-). The AEP window was 80 ms and the preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 16–100 Hz Finite Impulse Response digital band-pass filtering. The AEP was extracted

using an advanced signal processing model termed an Autoregressive Model with Exogenous Input (ARX-model) (11).

The amplitude and latencies of Na, Pa and Nb peaks of the AEP and the corresponding AAI values were determined off-line.

#### *A-line ARX Index (AAI)*

In order to quantify the morphological changes of the AEP, it is desirable to map it into an index. The AEP consists of several peaks. The amplitudes of the peaks with latency 10–100 ms, corresponding to the middle latency AEP (MLAEP), decrease when the subject is anesthetized and at the same time the latencies of the peaks are prolonged. An index formula should preserve these two facts in order not to lose information. Furthermore a reliable index should comply with the following premises:

- 1 Validity for the largest number of subjects possible, independent of surgery and anesthetic drugs.
- 2 Little or no overlap is required between values while awake and asleep.

The present index was calculated in the 20–80 ms window of the AEP and latency and amplitude changes in the AEP were weighted equally. The 20 ms start of the window was chosen in order not to include Brainstem AEP (BAEP) and auricular muscular artifacts, and the 80 ms end of the window was chosen in order not to include long latency AEP (LLAEP). This is because BAEP and LLAEP do not correlate well to the depth of anesthesia. The AAI has shown good discrimination between conscious and anesthetized patients in previous studies (5, 12).

#### *Statistical analysis*

A power calculation was carried out in order to estimate the necessary sample size before commencing the study. From previous experience with the AAI (15) we assumed a mean value awake of 75 and a mean value of 25 while anesthetized, with a maximal standard deviation of 40 of the population. Assuming an alpha risk of 5% and a beta risk of 10%, the number of patients to be included in each group is 12.

The prediction probability, termed Pk analysis (16), was used in this study to compare the peak amplitudes and latencies while awake and while anesthetized, because this method has been applied in a number of recent articles evaluating different systems for monitoring depth of anesthesia (17). Using a standardized statistical tool facilitates the comparison among the results of different studies. The Pk range is from 0 to 1. A value of Pk = 1 means that the x-

values always correctly predict the order of the  $y$ -values. A value of  $P_k=0.5$  means that the  $x$ -values predict the order of the  $y$ -values no better than chance (flipping a fair coin) (16).

The  $P_k$  was applied to Na/Pa/Nb latencies, Na-Pa amplitudes and the AAI (i.e. the  $x$ -values) with respect to the MOAAS levels 5 and 1 (the  $y$ -values). A Mann-Whitney test was used to examine whether a significant difference between the AEP peaks and the AAI values of the propofol and sevoflurane groups existed.

## Results

Table 1 shows the mean values and standard deviations of the determination of the Na, Pa, and Nb latencies (ms) and the Na-Pa amplitudes ( $\mu$ V) in the awake and anesthetized state for all patients and propofol and sevoflurane groups separately. The mean values of the Nb peaks increased from 51.1 (7.3)ms while awake to 68.6 (8.1)ms while asleep. There were no significant differences between any peak ampli-

tudes or latencies nor between AAI values when comparing group propofol with group sevoflurane.

Table 2 shows the prediction probability,  $P_k$ , of all patients and the values for propofol and sevoflurane groups, respectively. The largest overall  $P_k$  was obtained with the AAI ( $P_k=1$ ). The Nb latency ( $P_k(SE)=0.95(0.03)$ ) and the Na-Pa amplitudes ( $P_k(SE)=0.99(0.02)$ ) presented larger  $P_k$  values than Pa and Na latencies, which also produced high  $P_k$  values.

Figure 1(a-d) shows AAI versus Na, Pa, Nb latencies and Na/Pa amplitude, respectively. The regression line for each pair of data was calculated. The regression lines showed significant correlations between decreasing AAI values and increasing latencies of Na, Pa, and Nb peaks. The slopes for the three latency regressions were similar,  $-2.2$  ( $r^2=0.35$ ,  $P<0.001$ ),  $-1.7$  ( $r^2=0.39$ ,  $P<0.0001$ ) and  $-2$  ( $r^2=0.63$ ,  $P<0.0001$ ) for Na, Pa and Nb, respectively. The AAI correlated significantly with the Na/Pa amplitudes, with a slope of  $39.2$  ( $r^2=0.73$ ,  $P=0.0035$ ) resulting in the largest  $r^2$ . Figure 1 shows large overlap for Na

Table 1

Mean (SD) of AEP peak latencies and amplitudes and AAI values while awake and anesthetized

MOAAS		AEP			Na-Pa	AAI
		Na	Pa	Nb		Index
		ms	ms	ms	$\mu$ V	unitless
5	Both groups	25.6 (7.5)	37.6 (9.2)	51.1 (7.3)	1.46 (0.51)	74.9 (13.3)
5	Propofol	26.0 (6.6)	39.4 (8.7)	52.7 (6.0)	1.36 (0.53)	74.7 (11.9)
5	Sevoflurane	25.2 (8.8)	36.0 (9.6)	49.8 (8.5)	1.58 (0.49)	77.2 (15.1)
1	Both groups	35.9 (9.2)	50.9 (6.2)	68.6 (8.1)	0.3 (0.18)	20.7 (4.7)
1	Propofol	36.2 (5.7)	51.8 (8.3)	68.7 (4.6)	0.31 (0.11)	18.2 (5.3)
1	Sevoflurane	35.6 (7.3)	49.9 (8.5)	68.5 (9.4)	0.29 (0.15)	23.4 (11.1)
$P$ (aw/as)	Both groups	*	*	*	*	*
$P$ (aw/as)	Propofol	*	*	*	*	*
$P$ (aw/as)	Sevoflurane	*	*	*	*	*
$P$ (prop/sevo)	Awake	NS	NS	NS	NS	NS
$P$ (prop/sevo)	Anesthetized	NS	NS	NS	NS	NS

$P$ (aw/as): the  $P$ -value obtained when comparing awake and anesthetized states;  $P$ (prop/sevo): the  $P$ -value obtained when comparing the propofol and sevoflurane groups.

MOAAS 5 = Awake; MOAAS 1 = Anesthetized.

\* $P<0.001$ .

NS = not significant ( $P>0.2$ ).

Table 2

$P_k$ , mean (SE), of AEP peak latencies and amplitudes and AAI values of transition from awake (MOAAS 5) to anesthetized (MOAAS 1)

$P_k$ Mean (SE)	AEP			Na-Pa	AAI
	Na	Pa	Nb		
	ms	ms	ms	$\mu$ V	Index
Both groups	0.88 (0.06)	0.87 (0.06)	0.94 (0.04)	0.95 (0.01)	1 (0.00)
Sevoflurane	0.87 (0.07)	0.90 (0.06)	0.94 (0.01)	0.95 (0.01)	1 (0.00)
Propofol	0.90 (0.06)	0.87 (0.07)	0.95 (0.01)	0.94 (0.01)	1 (0.00)

AEP = auditory evoked potentials; AAI = A-line ARX Index.

(Fig. 1a), and Pa (Fig. 1b) latencies between awake and asleep, while there was little overlap for Nb and Pa amplitudes (Fig. 1c,d). There was no overlap for the AAI between awake and asleep values. The average (SD) transition times from start of induction until the patients were in MOAAS 1 were 101 (65)s for group sevoflurane and 222 (83) for group propofol.

Figure 2 shows an example of the AEP wave forms and AAI trends in a patient awake (a) and anesthetized (b). In both subfigures, the upper left rectangle shows the present AEP with the Na, Pa and Nb peaks marked with solid circles. The upper right square contains the present AAI value. The lower rectangle shows the AAI trend, where an arrow indicates the present value. Figure 2(b) shows the transition from awake to anesthetized, where the AAI decreased from 80 to 30 in 17s.

## Discussion

Studies comparing AEP and various derivatives of the EEG have already shown that the AEP is one of the best discriminators between awake and anesthetized states in patients induced with propofol or volatile agents (5, 18). However, among the EEG derived methods, the bispectral analysis of the EEG, implemented in the A-2000 BIS monitor (Aspect Medical, MA, USA), has, during the last few years, been used for monitoring the hypnotic level during general anesthesia. The bispectral index (BIS) is composed of four parameters derived from the EEG, i.e. ratio of low frequency activity, ratio of high frequency activity, near burst suppression and burst suppression. The BIS Index has been defined from a large database of patients' responses to different anesthetics (19, 20).

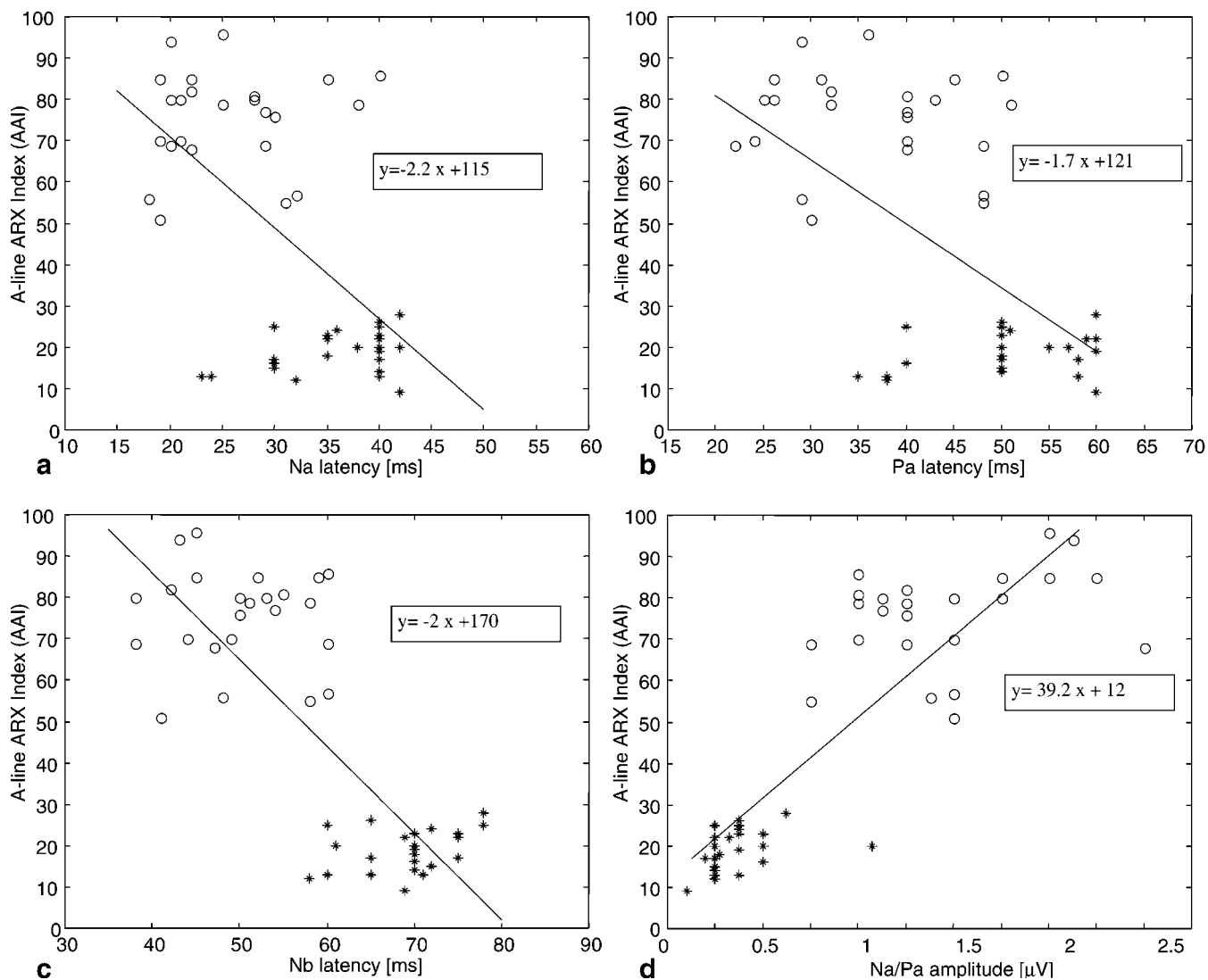


Fig. 1 The latencies and amplitudes of the AEP peaks versus AAI. (a) shows Na versus AAI, (b) Pa versus AAI, (c) Nb versus AAI and (d) Na/Pa amplitude versus AAI. Each patient is represented by a pair of marks: a circle while awake and an asterisk while anesthetized.

Both the AEP and BIS have shown good correlation to the clinical signs of the anesthetic depth (5).

However, the clinical interpretation of the AEP is difficult to perform on-line. Therefore, different automatic indices have been developed by different authors to facilitate easier interpretation of the AEP. In 1988 McGee et al. proposed a strategy for quantifying the AEP waveform (21). Thornton et al. defined an index based on the second derivative of the AEP in the 30–70 ms window, hence using the 'coarseness' of the AEP as a measure of the depth of anesthesia (2). Later Mantzaridis et al. defined an AEP index as the sum of square

roots of the absolute difference between subsequent samples in the AEP window from 0 to 144 ms. They found that this AEP index correlated well with the moment of eye opening after propofol anesthesia (18, 22, 23). The AAI applied in this study showed a better discrimination than any single AEP parameter between the awake and the asleep values. Thornton et al. (24) found that the Nb latency increased above 44.5 ms during light anesthesia and later Schwender et al. (7) found that an Nb latency larger than 60 ms was the best discriminator for patients nonresponsive to noxious stimuli, where Nb latencies at 71–76 ms were found during maintenance of anesthesia.

In the present study, the Nb latency increased from 51.1 ms in the awake state to 68.7 ms in the asleep state. The values in the awake state are larger than the Nb values found by other authors, possibly because our patients were premedicated with midazolam and no noxious stimuli were applied during the study. Yet Schwender et al. (25) did not find any changes in the Nb latency after induction with benzodiazepines, Brunner et al. (26) found significant increases from 44.3 ms to 55.7 ms after a bolus dose of midazolam, and Morlet et al. (27) found also increases of Nb in ventilated comatose patients sedated with midazolam in intensive care conditions. Some variation in the results could also be caused by the use of different filter settings of the AEP amplifiers or in the method used for determination of the peak latency (28).

Sharpe et al. found that a decrease in amplitude of the AEP peaks was a good discriminator of the awake/asleep states (29). In their study, a 49% decrease in the Pa amplitude was found after desflurane plus nitrous oxide induction in 12 patients. We found a 46.2% points decrease in the Na/Pa amplitude after induction of anesthesia, 41.9% points with propofol and 51.4% points with sevoflurane. The present study confirms that decreasing Na/Pa amplitudes were highly correlated with increased Nb latencies.

Considerable overlap was found in Na and Pa values, whereas Nb latency and Na/Pa amplitude showed less overlap, as shown in Fig. 1. However, no overlap was found in AAI values between awake (MOAAS 5) and anesthetized (MOAAS 1) states in patients induced with propofol or sevoflurane. This could be explained by the fact that the AAI incorporates the global change of the AEP, including both peak latency increase and amplitude decrease. In this study the transition time from awake to asleep was larger for patients anesthetized with propofol as compared with sevoflurane. This is explained by the relatively slow infusion rate of propofol.

As mentioned previously, different AEP indices

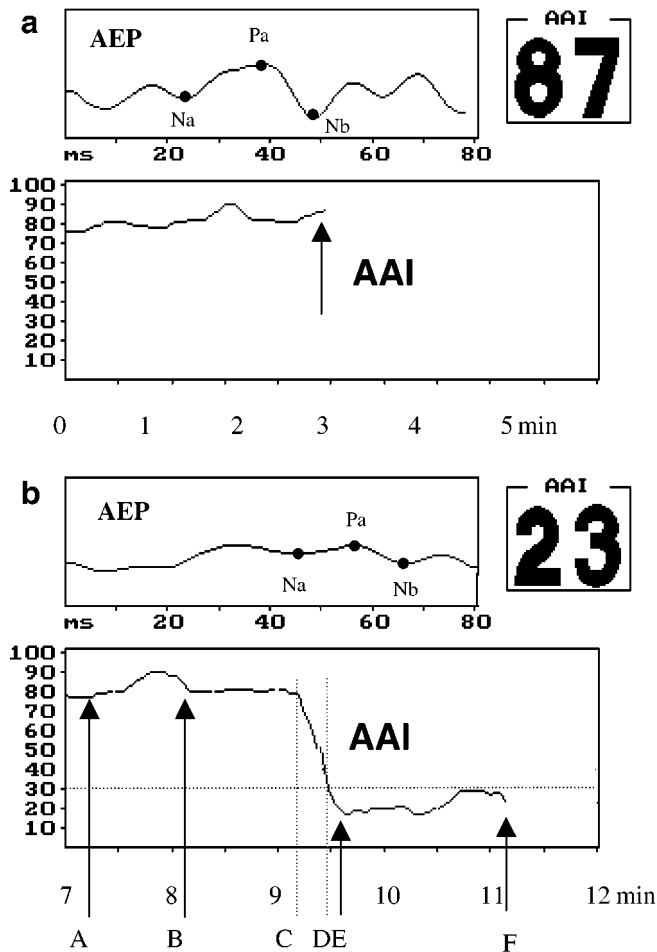


Fig. 2 Images of the display of the A-line monitor for a patient awake (a) and anesthetized (b). In both subfigures, the upper left rectangle shows the present AEP with the Na, Pa and Nb peaks marked with solid circles. The upper right square contains the present AAI value. The lower rectangle in (a) shows the AAI trend, where the arrow indicates the present value; (b) shows the transition from awake to anesthetized, where the AAI decreased from 80 (awake) to 30 (asleep) in 17 s. A: Adjustment of facial mask; B: Sevoflurane 8% was started; C: Patient still awake; D: Loss of consciousness (MOAAS = 1); E: Sevoflurane was set to 2.5%; F: Latest measured AAI, also shown in the upper right square; AEP = Auditory Evoked Potentials; AAI = A-line Arx Index.



have been defined. The AEP index defined by Mantzaridis and Kenny (23), has been referenced frequently in the literature. Although this AEP index ranges from 0 to 100 (unitless), the same range as the AAI, fundamental differences between the two exist. First, the AEP index is based on an AEP extracted by a moving time average of 256 sweeps, producing a total update delay of 36.9s, whereas the AAI is based on an AEP extracted by advanced signal processing (ARX-model) using an average of 15 sweeps, resulting in an update delay of 1.7s, which means that AEP monitoring can be carried out on-line and close to real-time in the operating room (30). Secondly, the two index algorithms are defined differently and, although the scales are identical, a given index number has a different interpretation in terms of depth of anaesthesia. The AAI while in MOAAS 5 ranged from 51 to 96, while the values in MOAAS 1 ranged from 9 to 28. The MOAAS (14) is a scale defined for assessing sedation but has been used by a number of investigators for assessment of hypnotic level during anaesthesia. However, during the anaesthetic induction, the patient is changing rapidly from higher to lower levels of MOAAS, therefore it can be difficult to assess the intermediate MOAAS levels with high confidence (31). For this reason, only the extreme MOAAS levels were included in this study.

The Pk values shown in Table 2 confirmed that Na/Pa amplitudes decreased and Na, Pa, and Nb latencies increased after the anaesthetic induction. All the Pk values obtained were very high, but the highest Pk was obtained for the AAI, whereas Na latency produced the lowest. The Pk values obtained in this study were larger than those obtained for other methods (17), maybe because only the extreme levels on the MOAAS scale were used.

We conclude that the AAI is an accurate and simple method of interpretation of the AEP real-time and can be used as a reliable indicator of loss of consciousness during anaesthesia with propofol or sevoflurane.

## References

- Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG. The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; **56**: 315–323.
- Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; **8**: 89–107.
- Jensen EW, Nebot A, Caminal P, Henneberg SW. Identification of causal relations between haemodynamic parameters, auditory evoked potentials and isoflurane by means of fuzzy logic. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 25–32.
- Jensen EW, Litvan H. Detection of level of consciousness during propofol anaesthesia by Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials. In: Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF, eds. *Memory and Awareness in Anaesthesia, IV*. London: Imperial College Press, World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, 2000: 88–96.
- Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galán J, Campos JM, Fernández JA et al. Comparison of the efficacy of an Auditory Evoked Potentials Index and a Bispectral EEG Index with the clinical signs for determining the hypnotic level of anaesthesia with propofol or sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000; **47**: 447–457.
- de Beer NAM, van Hoof JC, Cluitmans PJM, Korsten HHM, Grouls RJE. Haemodynamic response to incision and sternotomy in relation to the auditory evoked potential and spontaneous EEG. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 685–693.
- Schwender D, Daudeker M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; **85**: 164–173.
- Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses: a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia (editorial). *Br J Anaesth* 1985; **57**: 841–842.
- Iselin-Chaves IA, Moalem HEE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA. Changes in the Auditory Evoked Potentials and the Bispectral Index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1300–1310.
- Cerutti S, Baselli G, Liberati D. Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol Cybern* 1987; **56**: 111–120.
- Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Auto regressive modelling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an on-line Depth of Anaesthesia Index. *Meth Inf Med* 1996; **35**: 256–260.
- Capitanio L, Jensen EW, Filligoi CG, Makovec B, Gagliardi M, Henneberg SW. On-line analysis of averaged AEP, Autoregressive (ARX) modelled AEP and Spectral Edge Frequency of EEG for monitoring depth of anaesthesia. *Meth Inf Med* 1997; **36**: 311–314.
- Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW. Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia. *Anesthesiology* 1999; **91** (Suppl. 1): A500.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the observer's assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; **10**: 244–51.
- Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 743–748.
- Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring performance of anaesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; **84**: 38–51.
- Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anaesthetic drug effect during desflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 2000; **92**: 715–726.
- Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potential and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; **80**: 46–52.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; **10**: 392–404.
- Rampil U. A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology* 1998; **89**: 900–1002.
- McGee T, Kraus N, Manfredi C. Towards a strategy for analysing the Auditory Middle Latency Response Waveform. *Audiology* 1988; **27**: 119–130.

22. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; **51**: 107–113.
23. Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; **52**: 1030–1036.
24. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 113–115.
25. Schwender D, Klasing S, Madler C, Poppel E, Peter K. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. *Can J Anaesth* 1993; **40**: 1148–1154.
26. Brunner MD, Umo-Etuk J, Sharpe RM, Thornton C. Effect of a bolus dose of midazolam on the auditory evoked response in humans. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 633–634.
27. Morlet D, Bertrand O, Salord F, Boulieu R, Pernier J, Fischer C. Dynamics of MLAEP changes in midazolam-induced sedation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; **104**: 437–446.
28. Jensen EW. Monitoring depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials. PhD Thesis. University of Southern Denmark 1998.
29. Sharpe RM, Nathwani D, Pal SK, Brunner MD, Thornton C, Dore CJ et al. Auditory evoked response, median frequency and 95% spectral edge during anaesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 282–285.
30. Jensen EW, Litvan H. Rapid extraction of middle latency auditory evoked potentials (letter). *Anesthesiology* 2001; **94**: 718.
31. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; **88**: 25–34.

Address  
 Héctor Litvan, MD  
 Cardiac Anaesthesia  
 Hospital Santa Creu I Sant Pau  
 A.M<sup>a</sup> - Claret 167  
 08025 Barcelona  
 Spain  
 e-mail: hlitvan@hsp.santpau.es

## **IV. DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN GENERAL

De acuerdo con los resultados de nuestros trabajos, podemos afirmar que la obtención de los PEALM con el modelo ARX es más rápida e igual de fiable que los obtenidos por el método MTA. Esto es muy importante, ya que la principal limitación que se atribuye a los PEALM como indicadores de la profundidad de la hipnosis es el prolongado tiempo de actualización de la señal, que puede ser de varios minutos. El modelo ARX, al utilizar únicamente 15 barridos del EEG, permite la obtención de los PEALM en apenas 1,7 s, lo que se puede considerar como un tiempo “casi real”. Este tiempo se obtiene multiplicando el tiempo que hay entre dos estímulos auditivos (110ms) por el número de estímulos utilizados (15). Como una de las entradas del modelo utiliza al menos 256 barridos, el tiempo que se requiere para la instauración del modelo es de aproximadamente 30s (256 estímulos x 110 ms), dependiendo de la calidad de las señales. A partir de ese momento inicial, el tiempo de actualización total es de menos de 6 s (1,7 s para obtener la señal de PEA y 4,3 s para procesarla).

La rapidez con que se producen los cambios en las señales de PEALM durante la anestesia, hace que sea prácticamente imposible cuantificarlos directamente. Para solucionarlo hemos utilizado el índice AAI, que contempla los cambios que se producen en las señales de PEA de forma automática en una ventana de 20 ms a 80 ms y de acuerdo a una fórmula registrada. Nuestros resultados confirman que este índice engloba los cambios que se producen en los PEALM de extracción rápida de forma adecuada, ya que su correlación con la escala clínica OAAS modificada tiene una significación estadística con un  $P_k > 0,9$ .

Por lo tanto, podemos afirmar que los PEALM extraídos con el modelo ARX y representados mediante el índice AAI, pueden ser útiles para la monitorización de la profundidad de la hipnosis tras la administración de propofol o sevoflurano como fármacos únicos.

Para definir el estado clínico, se utilizó la escala de sedación OAAS, ampliamente validada en este tipo de estudios. Los pacientes que estaban en OAAS 1, estaban clínicamente dormidos, no respondiendo a un estímulo superficial: un pellizco a nivel del músculo trapecio, mientras se lo sacudía y llamaba por su nombre en voz alta. En cambio, los que estaban en OAAS 5 estaban despiertos, abriendo los ojos a la orden.

Nuestros datos muestran que con un AAI < 28 ningún paciente estaba despierto, tanto en el grupo anestesiado con propofol como en el anestesiado con sevoflurano.

Para evaluar el comportamiento del índice AAI hemos aplicado el método estadístico Probabilidad de predicción (Pk) descrito por Smith y col.<sup>149</sup>. Un Pk de 1 significa una correlación perfecta entre el índice estudiado, con una variable categórica, en estos estudios la escala clínica OAAS. Por el contrario, un valor de Pk de 0,5 significa que el valor de la variable en estudio carece de correlación con la variable categórica, por lo que sería por puro azar. Los valores de Pk para la transición despierto/dormido con el índice AAI fueron de 1, tanto en los pacientes anestesiados con propofol, como en los anestesiados con sevoflurano, mejores que los Pk de la latencia de Nb y de la amplitud de Na-Pa, indicadores reconocidos de la profundidad hipnótica. Es posible que esto sea debido a que el índice AAI contempla de forma equilibrada las modificaciones que se producen

en la amplitud y latencia de todos los picos de PEALM, y a que su valoración se hace de forma automática y no manual.

Los monitores que producen un índice electrónico necesitan un tiempo para procesar y hacer una media de las señales registradas, antes de presentar los resultados. Esto significa que los valores que se ven en la pantalla no representan el estado “actual” del paciente, sino que tienen un cierto retraso en el tiempo. Este retraso, llamado “tiempo de actualización total” no debe confundirse con el tiempo que emplea cada monitor para recibir las señales, que suele estar especificado por el fabricante y es de varias veces por segundo. Por ejemplo, un monitor puede recibir los datos una vez por segundo, pero el tiempo de actualización total ser de un minuto. Los PEA obtenidos por el método de la media móvil (MTA) requieren varios cientos de repeticiones del estímulo para obtener señales de buena calidad, por lo que tienen un tiempo de actualización total prolongado. Esto hizo que históricamente fueran poco útiles para monitorizar la profundidad de la anestesia, estado dinámico, con frecuentes variaciones a lo largo del tiempo. Sin embargo, el modelo autorregresivo con entrada exógena (ARX) permite obtener señales de PEALM de buena calidad con una repetición del estímulo de 15 veces, lo que disminuye de forma considerable el tiempo de actualización total, de 28,45 s a 6 s.

Estudiar el comportamiento del índice AAI con solo dos fármacos anestésicos, uno administrado por vía intravenosa y el otro inhalado, podríamos considerarlo una limitación para las conclusiones de estos trabajos. Sin embargo, fueron fármacos únicos, sin la interferencia de otros agentes ni de ningún tipo de estímulos. Si bien es necesario realizar estudios con otros fármacos, varias

referencias en la literatura utilizando distintos anestésicos, confirman nuestros resultados.

## **V. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1.- Podemos afirmar que se cumplió la hipótesis propuesta, ya que cuando se realiza una inducción anestésica con propofol o con sevoflurano como fármacos únicos, los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida, representados por el índice AAI, tienen una probabilidad de predicción (Pk) de los signos clínicos para detectar si el paciente está despierto (OAAS 5) o dormido (OAAS 1) de 1 con ambos fármacos.

2.- La monitorización de la profundidad hipnótica mediante el índice AAI es una técnica sencilla, segura y útil para identificar si los pacientes están despiertos o dormidos durante la inducción de la anestesia con propofol o con sevoflurano.

3.- Destacamos el tipo de respuesta “rápida” del AAI, que al transformarse en un monitor en tiempo “casi real”, además de mejorar la seguridad y la calidad de la anestesia general, puede contribuir al estudio del efecto de los fármacos anestésicos.

## **CONCLUSIÓN FINAL**

Los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida obtenidos mediante el modelo autorregresivo ARX y expresados en el índice AEP-ARX Index (AAI), identifican en pocos segundos los cambios que se producen durante la anestesia con propofol o con sevoflurano, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

## **VI. BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Stanski DS. Monitoring depth of anesthesia. In: Anesthesia, fifth edition. RD Miller Editor. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp: 1087-1116
- <sup>2</sup> Brodsky JB. What intraoperative monitoring makes sense? Chest 1999;115(5 Suppl):101S-105S
- <sup>3</sup> Prys-Roberts C: Anaesthesia: A practical or impossible construct? (editorial) Br J Anaesth 1987;59:1341-2
- <sup>4</sup> Kissin I. General anesthetic action: An obsolete notion? Anesth Analg 1993;76:215-8
- <sup>5</sup> Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. Br J Anaesth. 1985;57:743-6
- <sup>6</sup> Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of Depth of Anesthesia, Quo Vadis? (editorial) Anesthesiology 2002; 96:784-7
- <sup>7</sup> Jones JG, Konieczko K. Hearing and memory in anaesthetised patients. Br M J 1986; 292:1291-93
- <sup>8</sup> Andrade J. Learning during anaesthesia: A review. Br J Psychol 1995;86: 479-506
- <sup>9</sup> Goneim MM. Implicit memory for events during anesthesia. In: Awareness during anesthesia. Ed. Mohamed M. Ghoneim. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001;pp 23-68
- <sup>10</sup> Sandin R, Nordström O. Awareness during total intra venous anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71; 782-87
- <sup>11</sup> Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia. Anesthesiology 1997;87:387-410
- <sup>12</sup> Ranta SO.V, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors. Anesth Analg 1998;86:1084-89
- <sup>13</sup> Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet. 2000;355:707-11
- <sup>14</sup> Kerssens Ch, Klein J, Bonke B Awareness: Monitoring *versus* remembering what happened. Anesthesiology 2003; 99:570-5
- <sup>15</sup> Blancher RS. On awakening paralyzed during surgery: A syndrome of traumatic neurosis. JAMA 1975;234:67

- 
- <sup>16</sup> Sandin R, Nordström O. Awareness During Total I.V. Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71; 782-787
- <sup>17</sup> Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:133-39
- <sup>18</sup> GH Lubke, Ch Kerssens, H Phaf, PS Sebel. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999;90:670-80
- <sup>19</sup> Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:62-64
- <sup>20</sup> Goldman L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intra-operative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* 1987;42:596-603
- <sup>21</sup> Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-61
- <sup>22</sup> Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J.* 1977;1(6072):1321
- <sup>23</sup> Plomley F. Operations upon the eye (letter). *Lancet* 1847;1:134
- <sup>24</sup> Guedel AE: *Inhalational Anesthesia: A Fundamental Guide*. New York, Macmillan, 1937
- <sup>25</sup> Robson JG. Measurement of depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1969;41:785-8
- <sup>26</sup> Winterbottom EH. Insufficient anaesthesia (letter). *Br Med J* 1950;1:247
- <sup>27</sup> Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoefft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001;94:390-9
- <sup>28</sup> Becker KE Jr. Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. *Anesthesiology* 1978;49:192-6
- <sup>29</sup> Raffaele R, Emery P, Palmeri A, Ricca G, Perciavalle V. Influences of dopaminergic systems on the blink reflex. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:351-4
- <sup>30</sup> Esteban A: A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999;29:7-38
- <sup>31</sup> G Plourde: Auditory evoked potentials and 40 Hz oscillations: An opportunity to study mechanisms of action of general anesthetics? (Editorial) *Anesthesiology* 1999;91:1187-9

- 
- <sup>32</sup> Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47
- <sup>33</sup> Eger EL II, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:764-70
- <sup>34</sup> Merkel G, Eger EI. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: Including the method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963;24:346-57
- <sup>35</sup> Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80:261-7
- <sup>36</sup> Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI II. Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluorexene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 1970;33:5-9
- <sup>37</sup> Yakaitis RW, Blitt CD, Angiulo JP. End-tidal halothane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977;47:386-8
- <sup>38</sup> Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC-BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-8
- <sup>39</sup> Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-12
- <sup>40</sup> Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-9
- <sup>41</sup> Todd MM, Weeks JB, Warner PS. A focal cryogenic brain lesion does not reduce the minimum alveolar concentration for the halothane in rats. *Anesthesiology* 1993; 79: 139-43
- <sup>42</sup> Yaksh TL, Rudy TA. Studies on the direct spinal actions of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1997; 202: 411-28
- <sup>43</sup> Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transections in rats. *Anesthesiology* 1994;80: 606-10
- <sup>44</sup> De Castro J, Paramentier P, Andrieu S: Limits of pure analgesic anesthesia *Ann Anesthesiol Fr* 1976;17:1071-86
- <sup>45</sup> Mainzer J Jr. Awareness, muscle relaxants and balanced anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1979;26:386-93

- 
- <sup>46</sup> Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10: 244-51
- <sup>47</sup> Nemethy M, Paroli L, Williams-Russo PG, Blanck TJ. Assessing sedation with regional anaesthesia: inter-rater agreement on a modified Wilson sedation scale. *Anesth Analg* 2002;94:723-8
- <sup>48</sup> Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621-7
- <sup>49</sup> Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
- <sup>50</sup> Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED: Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-9
- <sup>51</sup> Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez B, Henneberg SW, Caminal P, Villar Landeira JM: Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology* 2002;97:351-8
- <sup>52</sup> Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier F, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. A comparison with BIS and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002;96:803-16
- <sup>53</sup> Cullen DJ, Eger EI 2nd, Stevens WC, Smith NT, Cromwell TH, Cullen BF, Gregory GA, Bahlman SH, Dolan WM, Stoelting RK, Fourcade HE. Clinical signs of anesthesia. *Anesthesiology* 1972;36:21-36
- <sup>54</sup> Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the EEG of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154-66
- <sup>55</sup> Berger H. Electroencephalogram of man. *Archiv fuer Psychiatrie* 1931;94:16-60
- <sup>56</sup> Harmel MH, Klein FF, Davis DA. The EEMG-a practical index of cortical activity and muscular relaxation. *Acta Anaesthesiol Scand (suppl)* 1978;70:97-102
- <sup>57</sup> Edmonds HL jr, Yoon YK, Sjogren SI, Maguire HT, McGraw CP. Computerized EMG and EEG during anaesthesia: an evaluation of the anaesthesia and brain activity monitor (ABM). *Int J Clin Monit Comput* 1985;1:201-10

- 
- <sup>58</sup> Edmonds HL jr, Couture LJ, Stolzy SL, Paloheimo M. Quantitative surface electromyography in anesthesia and intensive care. *Int J Clin Monit Comput* 1986;3:135-45
- <sup>59</sup> Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:693-9
- <sup>60</sup> Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI II, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:403-9
- <sup>61</sup> Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002
- <sup>62</sup> Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencefalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404
- <sup>63</sup> Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030-36
- <sup>64</sup> Litvan H, Jensen EW, Maestre M, Galán J, Campos JM, Fernández JA, Caminal P, Villar Landeira JM. Comparacion de la efectividad de un índice de potenciales evocados auditivos y un índice biespectral con los signos clínicos en la determinación de la profundidad hipnótica durante anestesia con propofol o sevoflurano. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000;47:447-57
- <sup>65</sup> Jensen EW, Litvan H. Detection of Level of Consciousness during Propofol Anaesthesia by Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials, In: *Memory and Awareness in Anaesthesia IV*. C Jordan, DJA Vaughan, DEF Newton Eds. London, Imperial College Press. 2000,pp:88-96
- <sup>66</sup> Gurman GM. Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Clin Mon and Comp.* 1994;11:185-89
- <sup>67</sup> Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentani- anaesthesia. *Anaesthesist* 2001;50:921-5
- <sup>68</sup> Billard V, Gambus PL, Chamoun NG, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:45-58
- <sup>69</sup> Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses: a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia (editorial) *Br J Anaesth* 1985; 57:841-42

- 
- <sup>70</sup> Thornton C. Evoked Potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1991; 8:89-107
- <sup>71</sup> Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Poppel E, Peter K: Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993;71:622-28
- <sup>72</sup> Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51:107-13
- <sup>73</sup> Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martinez P, Caminal P, Villar Landeira JM. 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;46:245-51
- <sup>74</sup> Lloyd-Thomas AR, Cole PV, Prior PF. Quantitative EEG and BAEP: Comparison of Isoflurane with Halothane using the Cerebral Function Analysing monitor. *Br J Anaesth* 1990; 65:306-12
- <sup>75</sup> Sidi A, Halimi P, Cotev S. Estimating anesthetic depth by EEG during anesthetic induction and intubation in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990;2:101-7
- <sup>76</sup> Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-899
- <sup>77</sup> Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2:89-107
- <sup>78</sup> Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of Consciousness after Thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997; 86:613-19
- <sup>79</sup> Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-84
- <sup>80</sup> Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev* 1983;28:2591-93
- <sup>81</sup> Elber T, Ray W, Kowalik Z, Skinner J, Graf K, Birbauer N. Chaos and physiology: Deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 1994;74:1-47
- <sup>82</sup> Fell J, Röschke J, Mann K, Schäffner C. Discrimination of sleep stages: A comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalogr*

- <sup>83</sup> Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*; 2000;92: 715-26
- <sup>84</sup> Chiappa KH. Principles of evoked potentials. En: Chiappa KH, Evoked potentials in clinical medicine. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 1-30
- <sup>85</sup> Jensen EW. Monitoring depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials. Ph.Thesis. University of Southern Denmark, 1998
- <sup>86</sup> Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;81:771-81
- <sup>87</sup> Chi OZ, Ryterband S, Field C. Visual evoked potentials during thiopentone-fentanyl-nitrous oxide anaesthesia in humans. *Can J Anaesth* 1989;36:637-40
- <sup>88</sup> Chiappa KH, Hill RA. Short-latency somatosensory evoked potentials: Interpretation En: Chiappa KH, Evoked potentials in clinical medicine. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 341-424
- <sup>89</sup> LaMont RL, Wasson SL, Green MA. Spinal cord monitoring during spinal surgery using somatosensory spinal evoked potentials. *J Pediatr Orthop* 1983;3:31-36
- <sup>90</sup> Fisher RS, Raudzens P, Nunemacher M. Efficacy of intraoperative neurophysiological monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:97-109
- <sup>91</sup> Peterson DO, Drummond JC, Todd MM. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:35-40
- <sup>92</sup> Bernard JM, Pereon Y, Fayet G, Guilheneue P. Effects of isoflurane and desflurane on neurogenic motor and somatosensory evoked potential monitoring for scoliosis surgery. *Anesthesiology* 1966;85:1013-9
- <sup>93</sup> McPherson RW, Sell B, Thaystman RJ. Effect of thiopental, fentanyl and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:584-89
- <sup>94</sup> Langeron O, Vivien B, Paqueron X, Saillant G, Riou B, Coriat P, Lille F. Effects of propofol, propofol-nitrous oxide and midazolam on cortical somatosensory evoked potentials during sufentanil anaesthesia for major spinal surgery. *Br J Anaesth* 1999;82:340-45
- <sup>95</sup> Samra SK, Dy EA, Welch KB, Lovely LK, Graziano GP. Remifentanil and fentanyl based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked

---

potentials. *Anesth Analg* 2001;92:1510-15

<sup>96</sup> Fernández Galinski S. Efecto de los anestésicos locales y de los opiáceos sobre los potenciales evocados sensoriales y motores. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1993

<sup>97</sup> Sebel PS, Flynn PJ, Ingram DA. Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984;56:1403-07

<sup>98</sup> Arendt-Nielsen L. Characteristics, detection and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesthesiol Scand. Suppl.* 1994;101:7-44

<sup>99</sup> Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DEF. Monitoring evoked potentials during surgery to assess levels of anesthesia. *J Med Eng Tech* 1995;19:77-9

<sup>100</sup> Chiappa KH, Hill RA. Brain Stem auditory evoked potentials: Interpretation. En: Chiappa KH, *Evoked potentials in clinical medicine*. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 199-268

<sup>101</sup> Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroenc Clin Neurophysiology* 1974;36:179-190

<sup>102</sup> Jewett DL. Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Proc San Diego Biomed Symp* 1970;28:609-18

<sup>103</sup> Lev A, Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electrocochleogram). *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheil* 1972;201:79-90

<sup>104</sup> Sloan TB. Evoked potentials monitoring. *Int Anesthesiol Clin* 1996;34:109-36

<sup>105</sup> Maurer K, Leitner H and Schafer E. Detection and localization of brainstem lesions with auditory brainstem potentials. In: Barber C, ed. *Evoked potentials*, Lancaster, England: MTP Press Ltd 1980;391-8

<sup>106</sup> Grundy BL, Jannetta PJ, Procopio PT, Lina A, Boston JR, Doyle E. Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials. *J Neurosurg* 1982;57:674-81

<sup>107</sup> Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG. The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anesth* 1984;56:315-23

<sup>108</sup> Dubois MY, Sato S, Chassy J, Macnamara TE. Effects of enflurane on brainstem auditory evoked responses in humans. *Anesth. Analg.* 1982;61:898-02



- 
- <sup>109</sup> Manninen PH, Lam AM, Nicholas JF. The effects of isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia on brainstem auditory evoked responses in humans. *Anesth. Analg.* 1985;64:43-7
- <sup>110</sup> Schmidt JF, Chraemmer-Jorgensen B. Auditory evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:378-80
- <sup>111</sup> Heneghan CPH, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG. Effects of isoflurane on the auditory evoked responses in man. *Br J Anaesth* 1987;59:277-82
- <sup>112</sup> Bertoldi G, Manno E, Bruera G, Gilli M, Vighetti S. The influence of etomidate, flunitrazepam and ketamine on the BAEP of surgical patients with no audiological or neurological alterations. *Minerva Anesthesiol* 1983;49:349-56
- <sup>113</sup> Thornton C, Heneghan CPH, Navaratnarajah M, Jones JG, Bateman PE. The effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985;57:554-61
- <sup>114</sup> Thornton C, Heneghan CPH, Navaratnarajah M, Jones JG. Selective effect of Althesin on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1986;58:422-7
- <sup>115</sup> Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. The effect of propofol on the auditory evoked response and on esophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989;63:411-7
- <sup>116</sup> Savoia G, Esposito C, Belfiore F, Amantea B, Cuocolo R. Propofol infusion and auditory evoked potentials. *Anesthesia* 1988;43:46-9
- <sup>117</sup> Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2003;99:716-37
- <sup>118</sup> Drummond JC, Todd MM, U HS. The effect of high dose sodium thiopental on brainstem auditory and median somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology* 1985;63:249-54
- <sup>119</sup> Kaga K, Hink RF, Shinoda Y, Suzuki J. Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1980;50:254-66
- <sup>120</sup> Plourde G. Auditory evoked potentials and 40 Hz oscillations: An opportunity to study mechanisms of action of general anesthetics? (Editorial) *Anesthesiology* 1999;91:1187-9
- <sup>121</sup> Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology* 1987;68:132-48

- 
- <sup>122</sup> Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials and Cognitive Function During General Anaesthesia. *International Anesthesiology Clinics* 1993; 31:89-106
- <sup>123</sup> Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; 63:113-5
- <sup>124</sup> Schwender D, Dauderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; 85: 164-73
- <sup>125</sup> Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Poppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995;81:817-22
- <sup>126</sup> Sharpe RM, Nathwani D, Pal SK, Brunner MD, Thornton C, Dore CJ, Newton DE. Auditory evoked response, median frequency and 95% spectral edge during anaesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 1997;78:282-5
- <sup>127</sup> Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:743-8
- <sup>128</sup> Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988;60:372-8
- <sup>129</sup> de Beer NA, van Hooff JC, Brunia CH, Cluitmans PJ, Korsten HH, Beneken JE. Midlatency auditory evoked potentials as indicators of perceptual processing during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;77:617-24
- <sup>130</sup> Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P, Sotaniemi KA, Suominen K, Myllyla VV. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:202-8
- <sup>131</sup> Grimm M, Czerny M, Baumer H, Kilo J, Madl C, Kramer L, Rajek A, Wolner E. Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting--a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:270-5
- <sup>132</sup> American Electroencephalographic Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:200-01
- <sup>133</sup> Chiappa KH. Brain stem auditory evoked potentials: Methodology. En: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 3d ed. Keith H. Chiappa Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; pp157-97
- <sup>134</sup> de Beer NA, van de Velde M, Cluitmans PJ. Clinical evaluation of a method for automatic detection and removal of artifacts in auditory evoked potential

---

monitoring. *J Clin Monit* 1995;11:381-91

<sup>135</sup> Martínez P, Jensen EW, Litvan H, Trillo L, Rodriguez B. Validation of an Algorithm for AEP detection Quality. *ESA, Niza* 2002

<sup>136</sup> Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 2000;92:1300-10

<sup>137</sup> Cerutti S, Baselli G, Liberati D. Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol. Cybern.* 1987; 56:111-20

<sup>138</sup> Liberatti D, Cerutti S. The implementation of an autoregressive model with exogenous input in a single sweep visual evoked potential analysis. *J. Biomed. Eng.* 1989;11:285-92

<sup>139</sup> Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Auto Regressive Modelling with exogenous Input of Auditory Evoked Potentials to produce an on-line. *Depth of Anaesthesia Index. Methods of Information in Medicine* 1996; 35: 256-60

<sup>140</sup> Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW. Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia. *Anesthesiology* 1999;91 Suppl 1: A500

<sup>141</sup> Schneider G, Nahm W, Kochs EF, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, Thornton C. Quality of perioperative AEP-variability of expert ratings. *Br J Anaesth.* 2003;91: 905-8

<sup>142</sup> Hansson M, Gansler T, Salomonsson G. A system for tracking changes in the mid-latency evoked potential during anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:323-34

<sup>143</sup> Litvan H, Jensen EW, Maestre M, Galan J, Campos JM, Villar Landeira JM. Assessing Depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials during Continuous Propofol Infusion. *Br J Anaesth* 1999;82 Suppl 2: A20

<sup>144</sup> McGee T, Kraus N, Manfredi C. Towards a strategy for analyzing the Auditory Middle Latency Response Waveform. *Audiology* 1988;27:119-30

<sup>145</sup> Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-4

<sup>146</sup> Versino M, Canegalli F, Bergamaschi R, Callieco R, Cosi V. Effect of repetition rate on middle latency auditory evoked potentials in humans. *Boll Soc It Biol Sper* 1991;67:83-8

---

<sup>147</sup> Manual del Monitor A-line version 1.6, Danmeter, Odense 2003

<sup>148</sup> Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT. Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 2002;89:260-4

<sup>149</sup> Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996;84:38-51

# Índice

<b>Índice</b>	<b>1</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>2</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>3</b>
1. Generalidades	4
2. Percepción intraoperatoria	6
3. Profundidad anestésica	8
4. Signos clínicos de profundidad hipnótica	9
a. Reflejo palpebral y respuesta a la orden verbal	10
b. Concentración alveolar mínima, respuesta al movimiento	11
c. Presión arterial, frecuencia cardíaca, sudoración, lagrimeo	12
d. Escalas de valoración clínica	13
5. Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica	14
6. Monitor de profundidad hipnótica ideal	15
7. Monitores con señales espontáneas del EEG	16
a. Espectro de frecuencia del EEG	16
b. Índice biespectral	17
c. Entropía del EEG	18
8. Monitores con señales evocadas del EEG	19
9. Potenciales evocados visuales	20
10. Potenciales evocados somatosensoriales	20
11. Potenciales evocados auditivos	22
a. Potenciales auditivos de tronco encefálico	23
b. Potenciales auditivos de latencia media	24
c. Potenciales auditivos de latencia larga	25
12. Obtención de los potenciales evocados auditivos	26
a. Electroodos	26
b. Estímulo acústico	27
13. Extracción de los potenciales evocados auditivos	28
a. Media móvil	29
b. Relación señal/ruido	29
c. Modelo autorregresivo con entrada exógena	30
14. Índices de profundidad hipnótica	32
<b>II. Hipótesis y objetivos</b>	<b>35</b>
Hipótesis	36
Objetivos generales	36
Objetivos concretos	37
<b>III. Parte experimental</b>	<b>38</b>
Resumen de los artículos	39
Trabajo 1	42
Trabajo 2	43
<b>IV. Discusión</b>	<b>44</b>
<b>V. Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>VI. Bibliografía</b>	<b>52</b>

## Publicaciones

Esta tesis está basada en los siguientes artículos:

**Trabajo 1: H. Litvan**, E W. Jensen, J Galan, J Lund, B Rodriguez, S W. Henneberg, P Caminal. Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction.

Anesthesiology, 2002;97:351-358

**Trabajo 2: H. Litvan**, E W. Jensen, M.Revuelta, SW. Henneberg, P. Paniagua, J M. Campos, P Martínez, P Caminal, JM Villar Landeira. Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction.

Acta Anaesth Scand, 2002;46:245-252

## **I. INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN

## 1. Generalidades

En los últimos años los procedimientos anestésicos se realizan con gran seguridad. Esto es debido en gran parte a los avances en los sistemas de vigilancia, que permiten detectar de forma precoz situaciones de riesgo para el paciente, facilitando una mayor rapidez y exactitud en las decisiones de los anesthesiólogos<sup>1</sup>. La asociación entre vigilancia clínica y monitorización instrumental constituye el estándar actual de la medicina perioperatoria<sup>2</sup>.

Tras haber alcanzado un elevado desarrollo en la monitorización de las funciones vitales, la cuantificación de la profundidad de la anestesia se ha transformado en un objetivo fundamental de la anestesia moderna, donde la calidad de los resultados, la eficiencia y la satisfacción de los pacientes son prioritarios<sup>1</sup>.

Se acepta que la anestesia general está integrada por hipnosis-amnesia, analgesia-homeostasis neurovegetativa y cuando es necesario, relajación muscular<sup>3,4</sup>.

Este concepto ha facilitado la investigación de fármacos con acciones cada vez más específicas, y comenzar a generar sistemas de monitorización dirigidos preferentemente hacia cada uno de los componentes de la anestesia general: profundidad de la hipnosis, nivel de analgesia y relajación muscular.

Cuando se administra un hipnótico, la transición del estado despierto al estado dormido se produce dependiendo, entre varios factores, de la dosis adecuada y del tiempo que requiere el fármaco en alcanzar el sitio donde ejercerá su acción o “biofase”, que en el caso de los hipnóticos es el cerebro<sup>5</sup>.



Durante ese proceso, el anestesiólogo identifica unos signos clínicos que le indican que el sujeto está dormido. Sin embargo, la interpretación de estos signos no deja de ser subjetiva y en ocasiones difícil de precisar, ya que el desarrollo de la anestesia es un proceso dinámico, condicionado tanto por el efecto depresor de los fármacos en el sistema nervioso central (SNC), como por los estímulos nociceptivos, que tienden a superficializar al paciente<sup>3</sup>.

Durante la anestesia general los pacientes no pueden comunicarse verbalmente con el anestesiólogo, por lo que éste debe basar sus decisiones en signos clínicos y en informaciones numéricas obtenidas de distintas medidas fisiológicas.

Gracias a la tecnología digital moderna podemos obtener y analizar distintas señales biológicas mientras se producen, o sea, en “tiempo real”. En este contexto, desde hace pocos años se comienza a avanzar en la monitorización del efecto de los anestésicos en el cerebro<sup>1</sup>. Sin embargo, estos nuevos sistemas de monitorización están sujetos a problemas técnicos y metodológicos que hacen que su interpretación no siempre se corresponda con la clínica, lo que dificulta la generalización de su uso<sup>6</sup>. De ahí la importancia de realizar estudios que contribuyan a clarificar estos aspectos.

## 2. Percepción intraoperatoria

Jones y Konieczko<sup>7</sup> categorizaron 4 niveles de profundidad anestésica (Tabla 1) e introdujeron el concepto de “percepción intraoperatoria” (del inglés, “awareness”).

Tabla 1: Niveles de profundidad anestésica. Referencia 7.

<i>Nivel 1: Percepción consciente sin amnesia</i>
<i>Nivel 2: Percepción consciente con amnesia</i>
<i>Nivel 3: Percepción subconsciente con amnesia</i>
<i>Nivel 4: No percepción intraoperatoria</i>

El primer nivel, también llamado “memoria explícita”, es el nivel más fácil de detectar y corresponde a un estado en el que el paciente está “despierto”. Los niveles 2 y 3 representan niveles de consciencia en los que no hay recuerdos espontáneos, pero en los que el paciente puede responder a instrucciones que se le den durante la anestesia, sea inmediatamente (nivel 2) o con posterioridad (nivel 3). En estos niveles, aunque el paciente no recuerde los hechos de forma espontánea, pueden incidir en su comportamiento posterior (memoria implícita). Se han descrito algunos métodos para detectar los niveles 2 y 3 pero sus resultados son ambiguos y de valor clínico incierto<sup>8</sup>, por lo que únicamente quedan bien definidos los niveles 1 y 4 de esta escala<sup>9</sup>.

Cuando se produce una discrepancia entre el nivel de profundidad anestésica que tiene el paciente y el que interpreta el anestesiólogo, se puede producir una sobredosificación de fármacos anestésicos, con los efectos secundarios consiguientes, o

por el contrario, el paciente puede estar en un nivel muy superficial y percibir sensaciones durante la intervención. Distintas publicaciones refieren que del 0,2% al 2% de los pacientes pueden experimentar una pérdida incompleta de la consciencia durante la anestesia general<sup>10,11,12,13,14</sup>. En el mejor de los casos, los pacientes recuerdan conversaciones durante la cirugía pero no refieren dolor. En casos menos afortunados, los pacientes refieren la imposibilidad de moverse para avisar que están despiertos, o a veces sufren dolor durante las maniobras quirúrgicas, lo cual produce repercusiones psicológicas en más del 50% de los casos, tales como temor, ansiedad, trastornos del sueño o pesadillas, que pueden evolucionar a un síndrome de distres post-traumático<sup>15,16,17</sup>. En algunos tipos de cirugía como la cirugía cardíaca, la obstétrica o en los politraumatizados, estas cifras pueden llegar a ser mayores<sup>18,19,20,21</sup>.

Kerssens y col.<sup>14</sup> estudiaron un grupo de 56 pacientes anestesiados con propofol y alfentanil, utilizando una técnica específica (del brazo aislado)<sup>22</sup>, a los que indicaban que apretaran la mano del anesthesiólogo una o más veces si estaban conscientes y comprendían las ordenes que se les daba. En el 66% de los pacientes la respuesta fue inequívoca de que estaban conscientes, el 25% de los cuales pudieron explicar las sensaciones que percibieron durante el estudio. Los parámetros derivados del EEG fueron buenos predictores de la consciencia intraoperatoria, mientras que las variables hemodinámicas no fueron capaces de discriminar los episodios de percepción intraoperatoria<sup>14</sup>.

### 3. Profundidad anestésica

Desde que Plomley describió por primera vez tres estados de profundidad anestésica<sup>23</sup>: excitación (consciente e inconsciente), narcosis e intoxicación, la búsqueda de diferentes signos clínicos para describir los niveles de hipnosis ha sido una constante a lo largo de los años<sup>1</sup>.

En 1937 Guedel<sup>24</sup> describió los signos clínicos de la anestesia con éter, evaluando los cambios que se producían al modificar las concentraciones de éter en el tono muscular, en el patrón respiratorio y en los signos oculares. Definió cuatro estados: analgesia, delirio, anestesia quirúrgica (dividida en cuatro planos) y parálisis respiratoria con colapso cardiovascular. Estos signos fueron muy útiles durante la administración clínica de éter, ciclopropano y cloroformo<sup>24</sup>.

Con la introducción de los relajantes musculares en la década de los cuarenta y la consiguiente necesidad de ventilación asistida, los signos basados en los movimientos respiratorios perdieron su vigencia<sup>25</sup>. Se comenzaron a usar las modificaciones que producían los anestésicos en el tamaño de la pupila y en el lagrimeo, pero pronto se demostraron insuficientes, ya que aparecieron publicaciones con descripciones de pacientes que permanecían conscientes durante la anestesia<sup>26</sup>.

El concepto moderno de anestesia general se inicia cuando Prys-Robert<sup>3</sup> define el dolor como la percepción consciente de un estímulo nociceptivo y la anestesia, como un estado en el que, como resultado de la pérdida de la consciencia obtenida con fármacos, el paciente no percibe ni recuerda los efectos de los estímulos dolorosos. El autor define la profundidad de la anestesia como el resultado entre el efecto depresor de los fármacos en el SNC y el efecto de los estímulos

nociceptivos, responsables del daño real o potencial a las células, que tienden a contrarrestar el efecto de los anestésicos y a superficializar al paciente<sup>3</sup>. La interacción de estos dos elementos, uno disminuyendo y el otro aumentando el nivel de consciencia, está sometida a variaciones inter-individuales, que hacen que la dosificación de los fármacos y la intensidad del estímulo nociceptivo no sean suficientes para poder establecer el grado de profundidad anestésica, por lo que se hace necesario monitorizar la respuesta del paciente de forma continua<sup>27</sup>.

#### **4. Signos clínicos de profundidad hipnótica**

Los signos clínicos más usados por los anesthesiólogos para determinar la profundidad de la hipnosis durante la inducción de la anestesia, son la abolición del reflejo palpebral y la ausencia de respuesta a la orden verbal. Durante el resto del procedimiento, se suele utilizar la monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y la ausencia de movimientos. En la Tabla 2 se ven los signos de profundidad hipnótica más utilizados.

Tabla 2: Signos clínicos de hipnosis

<i>Abolición del reflejo palpebral</i>
<i>Ausencia de respuesta a la orden verbal</i>
<i>Concentración Alveolar Mínima (CAM)</i>
<i>Presión arterial, Frecuencia cardíaca, Sudoración, Lagrimeo (PRST*)</i>
<i>Escalas de valoración clínica: OAAS**</i>

\* PRST: Del inglés, blood Pressure, heart Rate, Sweat, Tears

\*\* OAAS: Observers Assessment of Alertness and Sedation Scale

## **a. Reflejo palpebral y repuesta a la orden verbal**

La pérdida del reflejo palpebral y la ausencia de respuesta a la orden verbal son dos de los signos más utilizados por los anestesiólogos para determinar si el paciente está consciente durante la anestesia. Sin embargo, no son signos muy precisos. La pérdida del reflejo palpebral ocurre al administrar dosis bajas de anestésicos durante la inducción de la anestesia y no suele recuperarse mientras los niveles sanguíneos de los fármacos sean suficientes<sup>28</sup>, como tampoco lo hace el reflejo corneal. Por lo que una vez realizada la inducción de la anestesia, dejan de ser útiles para determinar el nivel de hipnosis. La pérdida del reflejo palpebral puede ser provocada además, por fármacos no anestésicos, como los inhibidores dopaminérgicos<sup>29</sup>. Las variaciones del tamaño de la pupila son poco útiles, ya que pueden estar influidas por el efecto de fármacos como los mórficos o los anticolinérgicos<sup>30</sup>.

La ausencia de respuesta a la orden verbal tampoco puede considerarse como un método fiable, ya que bajo el efecto de algunos fármacos los pacientes pueden oír las ordenes pero no responder a ellas. Por ejemplo, los mórficos actúan bloqueando la percepción de los estímulos de forma dosis dependiente, por lo que es difícil discriminar si el paciente no puede o no quiere responder ante un estímulo verbal o táctil<sup>31</sup>. Al estar bloqueada la respuesta al estímulo, el anestesiólogo puede interpretar que el paciente está dormido, cuando no lo está<sup>32</sup>.

## **b. Concentración alveolar mínima y respuesta al movimiento**

Usando los movimientos provocados por un estímulo nociceptivo, Eger y col.<sup>33</sup> y Merkel y Eger<sup>34</sup> definieron el concepto de concentración alveolar mínima (CAM). La CAM es la concentración alveolar mínima de un vapor anestésico inhalado necesaria para evitar que el 50% de los pacientes respondan con movimientos ante un estímulo nociceptivo<sup>33</sup>. La CAM es una herramienta útil para estudiar la equipotencia de los halogenados y la interacción de estos agentes con otros anestésicos, por ejemplo los mórficos<sup>35</sup>.

Aunque el concepto de CAM se definió usando la incisión de la piel, posteriormente se modificó para otros estímulos, como la CAM-despierto, que evalúa la concentración del anestésico a la que el 50% de los pacientes puede abrir los ojos a la orden verbal<sup>36</sup>, la CAM-intubación<sup>37</sup>, o la CAM a la que se bloquea la respuesta adrenérgica (BRA), CAM-BRA<sup>38</sup>.

La mayoría de estudios realizados con la CAM se hicieron asumiendo que la ausencia de movimientos ante el estímulo nociceptivo era provocado por el efecto de los anestésicos en la corteza cerebral. Sin embargo, estudios experimentales de Rampil y col.<sup>39</sup> demostraron que los halogenados actúan principalmente a nivel de la médula espinal. Usando un grupo de ratas descerebradas y otras intactas, los autores observaron que la CAM de isoflurano en el grupo de ratas descerebradas era igual a la CAM del grupo con el SNC íntegro<sup>39</sup>. También Antognini y Schwartz<sup>40</sup> usando cabras con el cerebro aislado mediante circulación extracorpórea, demostraron que la CAM cuando exponían el cerebro aislado era el doble que cuando exponían el cerebro y la médula espinal del animal.

A partir de estos y otros estudios<sup>41,42</sup> se puede afirmar que los halogenados previenen los movimientos actuando principalmente a nivel de la médula espinal y que la mayoría de anestésicos no volátiles tienen una mala correlación entre sus acciones en la médula y en los centros superiores. Estos experimentos mostraron que la respuesta motora ante estímulos nociceptivos no se evita con fármacos que actúan únicamente al nivel de las estructuras superiores del SNC, sino que se correlaciona con el efecto que producen en las motoneuronas espinales.

Como la CAM no refleja la acción de los anestésicos sobre las estructuras superiores del SNC, es cuestionable su uso para evaluar la profundidad de la hipnosis.

Asimismo, podemos afirmar que cuando un paciente anestesiado se mueve, no necesariamente es por falta de hipnóticos o analgesia, ya que fármacos como el propofol o el pentotal, que producen una pérdida de la consciencia, no necesariamente llegan a suprimir el movimiento<sup>43</sup>, o los mórficos, que provocan analgesia, pueden no producir hipnosis ni ausencia de movimientos<sup>44</sup>.

Cuando se añaden relajantes musculares, que enmascaran los movimientos, la identificación del nivel de profundidad anestésica puede ser aún más difícil<sup>45</sup>.

### **c. Presión arterial, frecuencia cardíaca, sudoración y lagrimeo**

La respuesta neurovegetativa ante los estímulos nociceptivos es uno de los métodos más usados para evaluar la profundidad de la anestesia. El aumento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca, o la respuesta simpática en forma de sudoración o lagrimeo, se suelen identificar con un nivel anestésico superficial<sup>35</sup>.

Por el contrario, cuando se profundiza la anestesia con halogenados o con



propofol, uno de los signos más frecuentes es la disminución de la presión arterial. Sin embargo, factores como la hipovolemia, el tono simpático, el estado cardiovascular o la edad, pueden modificar el balance entre el aumento de la respuesta autonómica debido a la estimulación quirúrgica y la depresión cardiovascular provocada por los fármacos. Además, algunos anestésicos pueden producir una estimulación simpática “per se” que enmascare una anestesia demasiado profunda.

#### **d. Escalas de valoración clínica**

Como forma de estandarizar y facilitar la evaluación, se han propuesto diferentes escalas clínicas. Chernik y col<sup>46</sup> propusieron una escala de valoración con estímulos graduados, la Observer’s Assessment of Alertness and Sedation Score (OAAS), en la que 5 significa que el paciente está despierto y 1 que no responde a un estímulo nociceptivo leve. Es una de las pocas escalas cuya fiabilidad se ha documentado<sup>47</sup>. En la Tabla 3 se ven los niveles de respuesta de la escala OAAS modificada.

Tabla 3: Escala clínica para evaluar la profundidad hipnótica (OAAS modificada)<sup>46</sup>

<b>Signo</b>	<b>Grado de OAAS*</b>
Despierto	5
Adormilado, responde a su nombre en voz normal	4
Responde tras llamarlo repetidamente en voz alta	3
Responde al sacudirlo o pellizcar el trapecio	2
No responde al pellizcar el trapecio	1
No responde ante un estímulo intenso	0

\*OAAS= Observer's assessment of alertness/sedation scale

Los niveles más altos de la escala, del 5 a 3 se definen por la respuesta a la orden verbal mientras que los niveles más bajos, 2 a 1 se definen por la respuesta a estímulos táctiles o nociceptivos. A medida que la hipnosis es más profunda, los estímulos son cada vez más intensos, hasta obtener una respuesta del paciente. La escala se ha modificado buscando la respuesta a estímulos más intensos, como la incisión de la piel o la intubación traqueal (nivel 0)<sup>48</sup>. Esta escala se usa para validar la performance de distintos índices electrónicos de profundidad anestésica como el BIS<sup>49,50</sup> o el AAI<sup>51,52</sup>. Un inconveniente de la escala OAAS es que el paciente puede no responder a una orden o a un estímulo aunque esté despierto. Otra desventaja es que para determinar el nivel de hipnosis, los estímulos deben repetirse con frecuencia y pueden llegar a superficializar al paciente. Hay otras escalas de valoración, como la de Ramsay, pero son más útiles para evaluar niveles de sedación en el postoperatorio.

A pesar de que los cambios en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca, o los movimientos no son buenos indicadores de la profundidad de la anestesia, estos signos son los que más se usan en la clínica<sup>1,53</sup>.

## **5. Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica**

Gibbs y col.<sup>54</sup> y Berger<sup>55</sup> comenzaron a estudiar los efectos de algunos fármacos en el EEG ya en la década de 1930. Sin embargo, tuvieron que pasar más de 50 años para que el desarrollo tecnológico permitiera aplicar medidas electrónicas derivadas del EEG para evaluar la profundidad de la hipnosis<sup>56,57,58,59</sup>. Estas mediciones, hasta hace poco complejas y difíciles de realizar durante la

anestesia<sup>60</sup>, se pueden obtener actualmente con aparatos fáciles de usar y sencillos de interpretar<sup>61</sup>.

En los últimos años se han comenzado a utilizar algunos monitores que identifican de forma electrónica el nivel de hipnosis que tiene el paciente y cuyos resultados, expresados como índices de profundidad anestésica, se han validado en diferentes estudios clínicos y experimentales<sup>61, 62, 63, 64</sup>.

En la Tabla 4 se observan algunos de los métodos electrónicos utilizados para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

Tabla 4: Métodos electrónicos de valoración de la profundidad hipnótica derivados del EEG.

EEG procesado (Narcotrend®)
Límite espectral del EEG (SEF 95, 90,50)
Análisis Biespectral del EEG (BIS®)
Potenciales Evocados Auditivos (AAI®, AEP-ex®)
Entropía del EEG (Entropy®)

## 6. Monitor de profundidad hipnótica ideal

Las características que debería cumplir un monitor de profundidad hipnótica ideal se ven en la Tabla 5<sup>61</sup>.

Tabla 5: Características de un monitor de profundidad hipnótica ideal.

Capacidad de discriminar entre los estados despierto y dormido.
Variar con diferentes concentraciones del fármaco anestésico.
Ser independiente del tipo de anestésico utilizado.
Presentar cambios similares con distintos anestésicos a dosis equipotentes.
Reflejar un balance entre estímulos nociceptivos y concentración del fármaco.
Tener una respuesta inmediata.
Ser no-invasivo.
Ser fácil de usar y de interpretar.
Tener un precio asequible.

La realidad está cada vez más próxima a ese monitor ideal.

Se han desarrollado dos grandes grupos de monitores que evalúan las señales del EEG y que se han validado en la clínica<sup>62, 63, 65</sup>.

- Los que analizan las modificaciones provocadas por los anestésicos en las señales espontáneas del EEG (Espectro de Frecuencia<sup>66</sup>, Índice Biespectral<sup>62</sup>, Entropía aproximada<sup>48</sup>, Clasificación del EEG<sup>67,68</sup>) y
- Los que analizan las modificaciones en señales del EEG evocadas tras un estímulo (potenciales evocados sensoriales)<sup>69, 70, 71, 72, 73</sup>.

## **7. Monitores que analizan las señales espontáneas del EEG**

### **a. Espectro de Frecuencia del EEG**

El análisis del espectro de frecuencia del EEG se hace mediante la Transformación Rápida de Fourier (FFT, del inglés Fast Fourier Transform), expresión matemática que transforma el EEG del dominio tiempo al dominio frecuencia, desde donde se pueden derivar distintos parámetros. Los que se usan más habitualmente son la frecuencia media (FM), el límite espectral (SEF), la relación de bandas de frecuencia de la potencia y la potencia total del espectro del EEG. Numerosos trabajos muestran la correlación entre estos parámetros del EEG y la profundidad de la anestesia: a medida que aumenta la concentración de los anestésicos, se produce una disminución en la actividad del EEG<sup>59,74,75</sup>. Sin embargo, estas medidas no han sido útiles para evaluar la respuesta a distintos estímulos<sup>60</sup>, ni para predecir una superficialización ni la educación de la anestesia<sup>59</sup>. Esto podría ser debido a que distintos niveles de profundidad

anestésica, con patrones de EEG diferentes, pueden tener valores de SEF similares.

## **b. Índice biespectral (BIS<sup>®</sup>)**

El índice BIS<sup>®</sup> (Aspect Medical Systems, USA) se ha definido mediante el análisis biespectral del EEG de un gran número de pacientes durante diferentes tipos de anestesia general<sup>49,62</sup>. El análisis biespectral es un método matemático más complejo que requiere la realización de dos FFT. Este método permite estudiar los trenes de ondas de la señal del EEG mediante las interacciones entre las diferentes ondas sinusoidales.

Para definir el índice BIS se han utilizado cuatro componentes del EEG:

- Índice Beta (relación log. 30-47 Hz / 11-20Hz)
- Sincronización rápida-lenta (relación log. biespectros 0,5-47Hz / 40-47Hz)
- Tasa de supresión del EEG
- Tasa de casi supresión.

Donde la supresión del EEG indica los períodos de actividad del EEG con muy bajo voltaje o isoeletricos (voltaje < 5  $\mu$ V) por períodos mayores de 400 ms, que se alternan con períodos de voltaje normal. Pueden ser provocados por una anestesia profunda u otras situaciones de bajo metabolismo cerebral como la hipotermia o la isquemia cerebral<sup>62</sup>.

Con los registros de gran cantidad de pacientes despiertos y anestesiados, asociados a los signos clínicos y a los datos farmacocinéticos, se han realizado análisis multivariantes que han permitido desarrollar un algoritmo que define el

índice BIS<sup>76</sup>. Este índice BIS se expresa en un valor numérico adimensional de 0 a 100, y tiene una muy buena correlación con la profundidad hipnótica (100=despierto, 0= anestesia muy profunda)<sup>77</sup>. Se considera que un paciente está en un plano hipnótico adecuado cuando el BIS marca entre 60 y 40, aunque se han descrito grandes variaciones interindividuales para un mismo tipo de fármaco. Flaishon y col.<sup>78</sup> usaron el BIS para predecir el tiempo de recuperación tras la administración de un bolus de pentotal o de propofol. Concluyeron que un paciente con un valor de BIS menor a 55 tiene una probabilidad mínima de despertar. Doi y col.<sup>79</sup> encontraron que la recuperación de la consciencia se producía con valores de BIS entre 50 y 85, con una mayor probabilidad de despertar a mayores valores del índice.

### **c. Entropía del EEG**

La Entropía es un concepto derivado de la termodinámica, que especifica aleatoriedad y predictibilidad en los sistemas físicos y se usa para caracterizar comportamientos caóticos en series temporales<sup>80</sup>. Como los sistemas neuronales tienen un comportamiento no lineal y las ondas del EEG se comportan como un modelo caótico<sup>81</sup>, se pueden aplicar métodos matemáticos de la teoría de la dinámica no lineal para analizar las señales del EEG<sup>82</sup>. La anestesia produce un aumento en la regularidad de las señales del EEG, por lo que se podría aplicar el algoritmo de Entropía Aproximada, útil para realizar el cálculo rápido de la regularidad de señales biológicas<sup>83</sup>. La experiencia clínica es reciente y escasa.

## **8. Monitores que analizan las señales evocadas del EEG:**

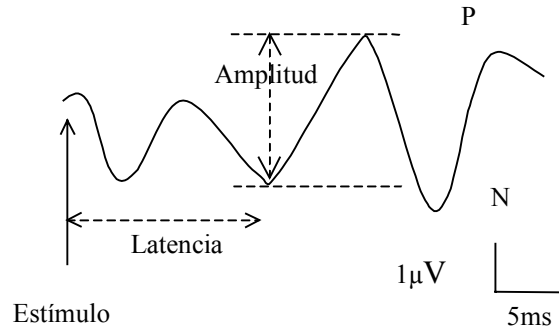
### **Potenciales Evocados Sensoriales**

Los PE son la respuesta electrofisiológica del sistema nervioso a un estímulo determinado<sup>84</sup>. Dependiendo del estímulo, se obtienen los PE-Visuales (PEV), los PE-SomatoSensoriales (PESS) o los PE-Auditivos (PEA).

Cuando se provoca un estímulo, se produce una sucesión de fluctuaciones en el potencial eléctrico de las neuronas, que generan unas señales que se transmiten a lo largo del trayecto del nervio estimulado y que se pueden registrar como un barrido de ondas. Cada barrido está compuesto por los PE, que son señales de baja amplitud ( $0,5-2 \mu\text{V}$ ) y por otras señales de mayor amplitud ( $50-100\mu\text{V}$ ) generadas por el cerebro (EEG), por la actividad muscular (EMG) y por artefactos. Las señales se pueden recoger con electrodos colocados en la frente y en el cuero cabelludo. El análisis de las señales de PE permite conocer el estado de la conducción neurofisiológica, que puede estar afectada por procesos fisiopatológicos, por la cirugía o por fármacos.

Los PE forman una serie de picos y valles en los que se puede analizar la amplitud (expresado en  $\mu\text{V}$ ) que hay entre los picos, el tiempo de latencia (expresado en ms) desde que se produce el estímulo hasta la aparición de la onda y la forma de las ondas (Figura 1).

Figura 1: Representación gráfica de ondas de PEA. Se muestra la medida del tiempo de latencia (ms) desde que se produce el estímulo hasta la aparición de la respuesta, la amplitud ( $\mu\text{V}$ ) interpicos y la forma de la onda. N: negativo, P: positivo. Modificado de referencia <sup>85</sup>.



La mayoría de fármacos anestésicos modifican la configuración de las señales: disminuyen la amplitud y aumentan el tiempo de latencia que transcurre desde que se produce el estímulo hasta que se genera la respuesta neurofisiológica<sup>86</sup>.

## 9. Potenciales Evocados Visuales

Los PEV son muy sensibles a cambios fisiológicos, como la temperatura o el pH y también a los anestésicos. Con una anestesia muy superficial quedan prácticamente abolidos, por lo que no parecen ser útiles para monitorizar la profundidad de la anestesia<sup>87</sup>.

## 10. Potenciales Evocados Somatosensoriales

Los PESS son el objetivo de muchas investigaciones. Para estudiarlos, se hacen estímulos nociceptivos eléctricos o con láser sobre prácticamente cualquier tronco nervioso y se pueden registrar las respuestas de distintos niveles del



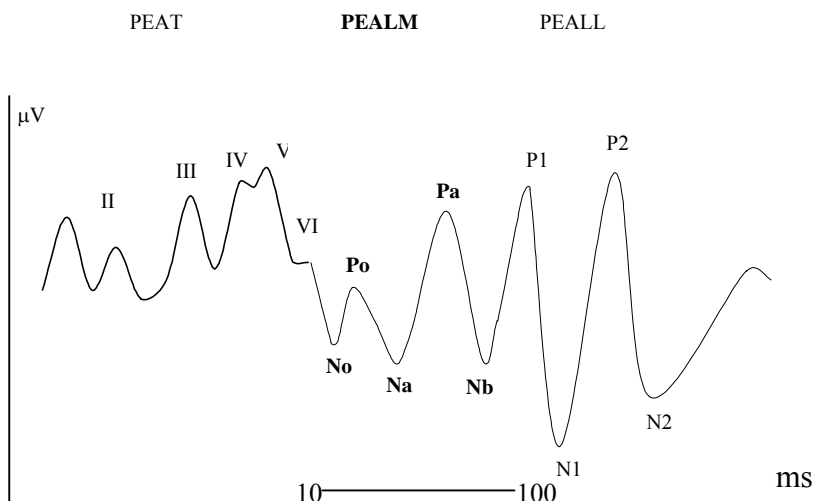
trayecto estimulado. Los nervios más estudiados suelen ser el mediano y el cubital. Por ejemplo, para estudiar el nervio mediano se aplican los estímulos en el antebrazo, la respuesta asciende hasta el tálamo por el haz espinotalámico y desde allí se transmite a la corteza sensitiva primaria contralateral, sitio de la percepción del dolor, donde se la puede registrar con electrodos colocados en el cuero cabelludo. Estas señales son unas ondas formadas por picos y valles, que se denominan con una N cuando son negativos y con una P cuando son positivos. En el nervio mediano, la normalidad en la latencia y amplitud del pico N20 muestra la integridad del trayecto hasta el tálamo y el N35 a la corteza primaria<sup>88</sup>. Los PESS son útiles para el diagnóstico de estados fisiopatológicos como la hipoxia o en diversas alteraciones neurológicas y se usan para monitorizar la integridad de la conducción nerviosa en intervenciones quirúrgicas que pueden afectar la médula espinal<sup>89,90</sup>.

En el campo de la anestesia, los halogenados<sup>91,92</sup> producen un alargamiento en la latencia y una disminución en la amplitud de las ondas. Los anestésicos intravenosos los modifican en menor grado<sup>93,94,95</sup>. Los opiáceos administrados por vía endovenosa también aumentan la latencia y disminuyen la amplitud, sin embargo, cuando se administran por vía espinal las variaciones son menores y difieren según el fármaco. Por ejemplo, la afectación que produce la meperidina por vía espinal es mayor que la que produce el fentanilo<sup>96</sup>. Aunque no existe ningún monitor de profundidad anestésica basado en los PESS, algunos autores estudian su utilidad para evaluar la profundidad de la analgesia endovenosa<sup>86,97,98,99</sup>.

## 11. Potenciales Evocados Auditivos

Los PEA son la respuesta a un estímulo auditivo que se transmite desde la cóclea hasta la corteza cerebral. Son los PE que se han demostrado más útiles para evaluar la profundidad de la hipnosis<sup>86</sup>. El estímulo produce una sucesión de ondas caracterizadas por picos y valles que se generan en sitios anatómicos más o menos precisos y que se pueden registrar mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo y en la frente. Dependiendo del tiempo transcurrido desde que se produce el estímulo hasta que se obtienen las respuestas, los PEA se dividen en potenciales evocados auditivos de tronco encefálico (PEAT), potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM) y potenciales evocados de latencia larga (PEALL) (Figura 2).

Figura 2: Esquema de potenciales evocados auditivos. Modificado de referencia 85.



PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco; PEALM: Potenciales evocados auditivos de latencia media; PEALL: Potenciales evocados auditivos de latencia larga.

## a. Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico

Los PEAT se generan en estructuras definidas del tronco encefálico durante los primeros 10 ms después del estímulo acústico. La respuesta se recoge con electrodos que pueden estar colocados en el vértex o en la frente y en el mastoides. Cada pico se representa con un número romano (I a VI) y se relacionan con un origen anatómico bastante preciso<sup>100</sup> (Tabla 6).

Tabla 6: Origen anatómico de los PEAT<sup>100,101,102,103</sup>

I: Nervio acústico
II: Núcleo de la cóclea
III: Oliva superior del puente caudal
IV: Núcleo ventral del lemnisco lateral y región preolivaria
V: Colículo inferior
VI: Cuerpo geniculado medio, radiación tálamo-cortical auditiva

PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico

La presencia de los PEAT refleja la integridad de las vías de conducción auditivas. En la clínica se utilizan para diagnosticar alteraciones auditivas en los niños y en pacientes que no pueden comunicarse y para diagnosticar alteraciones neurológicas del tronco encefálico<sup>104,105</sup>. En el quirófano se usan con frecuencia para el diagnóstico de lesiones del tronco encefálico en la cirugía de fosa posterior<sup>106</sup>.

Los PEAT se afectan poco por los anestésicos. Los halogenados<sup>107,108,109,110,111</sup> modifican la configuración de los picos de forma más importante que los anestésicos endovenosos. El propofol y los morfínicos modifican poco la amplitud o la latencia<sup>112,113,114,115,116</sup>. No se usan para determinar la profundidad de la anestesia<sup>70,117</sup>. Sin embargo, la persistencia de las ondas en presencia de altas

dosis de barbitúricos los hace útiles para monitorizar a pacientes en coma barbitúrico con EEG isoelectrico<sup>104,118</sup>.

## **b. Potenciales evocados auditivos de latencia media**

Los PEALM, también llamados respuesta auditiva evocada o respuesta cortical temprana, son la respuesta neurofisiológica del cerebro que se genera entre 10 y 100 ms después del estímulo acústico. El estímulo se transmite por la vía auditiva hasta el área auditiva primaria de la corteza cerebral<sup>70</sup>, desde donde se recoge en forma de ondas que se denominan N<sub>0</sub>, P<sub>0</sub>, N<sub>a</sub>, P<sub>a</sub> y N<sub>b</sub>, siendo N las negativas y P las positivas (Figura 3). El origen anatómico de los PEALM es menos preciso que el de los PEAT. La onda Na se generaría en el mesencéfalo, Pa y Nb en el lóbulo temporal de la corteza cerebral y en regiones subcorticales como el cuerpo geniculado medio, y P1 en neuronas colinérgicas ascendentes retículo-corticales<sup>101,119,120,121</sup>.

Diferentes estudios han demostrado una correlación excelente entre los cambios en la morfología de los PEALM y la profundidad de la hipnosis: durante la anestesia general disminuye la amplitud de las ondas, principalmente Na/Pa y aumenta la latencia, principalmente de Nb<sup>70,122</sup>. Thornton y col<sup>123</sup> encontraron que la latencia del pico Nb aumenta por encima de 44,5 ms durante una anestesia superficial. Schwender y col.<sup>124,125</sup> describieron los cambios que producían dosis crecientes de distintos anestésicos en la amplitud y latencia de los PEA. Los autores encontraron que pentotal, propofol, etomidato, enflurano e isoflurano provocaban una supresión de los PEA dosis dependiente, mientras que las benzodiazepinas midazolam, diazepam y flunitrazepam producían un efecto

menor. Para estos autores, la latencia de Nb superior a 60ms es el mejor discriminante para identificar a los pacientes que responden ante un estímulo nociceptivo de los que no responden. Sharpe y col.<sup>126</sup> encontraron que la disminución en la amplitud de los picos de PEA es un buen discriminante de los estados despierto/anestesiado. Los autores encontraron una disminución en la amplitud de Pa del 49% después de la administración de desflurane y óxido nitroso. Cuando el paciente se despierta o si se le aplica un estímulo suficiente, se produce la evolución inversa, con el aumento de la amplitud de las ondas y la disminución de la latencia<sup>127,128</sup>.

### **c. Potenciales evocados auditivos de latencia larga**

Los PEALL son los PE que se generan a más de 100 ms después del estímulo acústico. Reflejan la actividad cortical frontal y de las áreas de asociación<sup>101</sup>. Son muy sensibles a la atención, por lo que la presencia de un estímulo auditivo constante produce un efecto de acostumbramiento que disminuye su respuesta. Se manifiestan por una disminución en la amplitud y un alargamiento en la latencia de las ondas, principalmente la onda P300, obtenida a los 300 ms del estímulo. Para obviar este fenómeno, se utilizan estímulos auditivos con una cadencia variable. Los PEALL muestran una gran variabilidad intra e inter individual, porque estas señales, que llegan a las áreas de asociación de la corteza frontal, están muy influidas por los fármacos, por el estado emocional y por el grado de alerta del sujeto. Hasta el momento no se han demostrado útiles para la determinación de la profundidad anestésica. Sin embargo, los PEALL podrían ser útiles para estudiar el nivel de percepción<sup>129</sup> y

alteraciones cognitivas producidas por episodios de hipoxia<sup>130</sup> o durante la anestesia<sup>131</sup>.

## **12. Obtención de los PEA**

Para obtener los PEA se requieren uno o preferiblemente dos auriculares que transmitan el estímulo acústico por las vías de conducción auditiva hasta la corteza cerebral, tres electrodos colocados en la frente y cuero cabelludo para que reciban las señales generadas por el cortex y un ordenador para extraer y procesar estas señales.

### **a. Electrodo**

Los electrodos se pueden colocar en diferentes zonas de la frente y cuero cabelludo. La señal de mejor calidad se obtiene en el vértex (Cz en la terminología internacional 10/20<sup>132</sup>), pero por motivos prácticos, el electrodo activo se suele colocar en la mitad de la frente (Fz), o en el inion, posición ésta que afecta poco a la calidad de la señal. Otros autores colocan los electrodos activos en ambos mastoides (M1 y M2), que se corresponden con el lóbulo temporal y colocan el electrodo de referencia en la frente (F1). En nuestros estudios colocamos el electrodo negativo en el mastoides izquierdo (M1), el positivo medio frontal (Fz) y el de referencia frontal izquierdo (F1). En esta localización la calidad de la señal es similar a la del vértex y no se tienen los inconvenientes del cabello.

Como las señales de los PEA son del orden de  $\mu\text{V}$ , se debe disminuir la impedancia de la piel por debajo de 3 K $\Omega$  con alguna sustancia abrasiva. Los electrodos que se usan suelen ser de plata y cloruro de plata.

## **b. Estímulo acústico**

Los auriculares envían un estímulo acústico con una intensidad que varía entre 60 a 80 decibelios (dB) por encima del umbral de audición y con una duración de 0,1 a 3 ms. La frecuencia de repetición del estímulo suele ser entre 6 y 9 Hz. Cuando la frecuencia de estimulación disminuye, aumenta el tiempo requerido para obtener las señales. Por el contrario, cuando la frecuencia de estimulación aumenta y es superior a 10Hz, se pueden producir fenómenos de fatiga que lleguen a disminuir la amplitud y aumentar la latencia de las señales.

Cuando la intensidad del estímulo es superior a 70-80 dB se puede producir un reflejo de contracción de la musculatura auricular (“startle effect”), que suele ser de gran amplitud y estar sincronizado con el estímulo, por lo que puede modificar la configuración de la señal y ser tomado por un PEA. Cuando esta contracción muscular está presente, la intensidad del estímulo se debe disminuir.

Por el contrario, una intensidad demasiado baja, inferior a 45 dB, puede ser insuficiente para superar el umbral de audición<sup>133</sup>.

### 13. Extracción de los PEA

Cualquier señal definida como  $s$ , registrada desde un monitor de EEG con electrodos de superficie está constituida por tres componentes:

$$s = \text{EEG} + \text{EMG} + \text{ruido}$$

El EEG es el componente que se origina en el cerebro, el EMG es la actividad espontanea de los músculos faciales y de la cabeza, y el ruido es toda interferencia con la señal, que puede provenir de movimientos, artefactos eléctricos, los electrodos, o errores en la cuantificación de la conversión de analógico a digital. A pesar de que los modernos aparatos tienen distintos tipos de filtros que eliminan el ruido de forma bastante aceptable, los PEA han de ser separados del resto de señales que recogen los electrodos. Una de las características de los PE, es que las señales tienen una relación fija con el estímulo. Esto permite diferenciarlas de las señales aleatorias al estímulo, como el EEG o el EMG. Al repetir el estímulo una determinada cantidad de veces, las señales no sincronizadas se van anulando y quedan las respuestas evocadas.

Para extraer los PE se suele utilizar un modelo matemático de promediado de las señales denominado de la media móvil (MTA, del inglés Moving Time Averaging). En nuestros estudios se ha introducido un modelo matemático autorregresivo con entrada exógena (ARX, del inglés AutoRegressive model with eXogenous input), que extrae los PEA en un tiempo menor.



## **a. Extracción de PEA basado en la Media móvil**

Los primeros sistemas de medida de PEA se basaban en la repetición y superposición de trazados realizados con tinta o con papel fotográfico. En la década de los 50 y luego en los 60 se desarrollaron sistemas electrónicos y posteriormente digitales que permitieron obtener las medias de los trazados de PE. El método MTA consiste en la repetición del estímulo un número determinado de veces, que suele variar de 256 a más de 2000. Las respuestas sincronizadas con el estímulo se promedian, y mejoran la calidad de la señal respecto al ruido no sincronizado en un valor proporcional a la raíz cuadrada del número de repeticiones o promedios realizados<sup>84,134</sup>.

## **b. Relación señal/ruido**

La relación entre la señal de PEA y el “ruido” se denomina relación señal/ruido (SNR, del inglés Signal to Noise Ratio), y se expresa por la fórmula matemática:

$$\text{SNR} \approx \text{Estimación de PE síncrono} / \text{Estimación asíncrona del ruido}$$

Cuanto menor es el SNR, peor es la estimación del PE. Un SNR cercano a 1 implica un PE que no se diferencia del ruido, ya sea porque no existe PE o porque la medición es de mala calidad. Por el contrario, cuanto más alto es el SNR, mejor será la señal<sup>135</sup>.

La baja amplitud de los PEA es un problema muy importante en el entorno del quirófano, donde es habitual el uso de equipos eléctricos que pueden generar gran cantidad de interferencias. Para evitarlo, los equipos modernos usan

amplificadores y filtros con características especiales y sistemas automáticos para identificar y eliminar los artefactos e interferencias <sup>133</sup>.

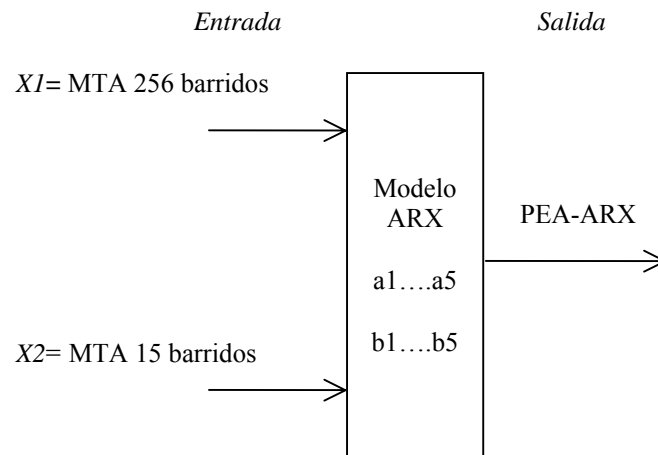
El método MTA es muy robusto, pero tiene la desventaja de que requiere un tiempo relativamente prolongado para actualizar las señales, que puede ir de 30 segundos a varios minutos dependiendo del número de repeticiones<sup>136</sup>. Por ello se han desarrollado métodos más rápidos pero con igual estimación de los PE.

### **c. Extracción de PEA basado en el Modelo ARX**

El modelo ARX es una tecnología usada para mejorar la visión nocturna en los helicópteros, en los que se necesita obtener rápidamente una imagen estable de la cámara infrarroja, distorsionada por las vibraciones del aparato. De forma similar, las señales de PEA están afectadas por el EEG y el EMG, por lo que hay que procesarlas para obtener unos PEA de buena calidad y en el menor tiempo posible. Cerutti<sup>137</sup> describió la aplicación del modelo ARX para la extracción de señales fisiológicas, obteniendo PEV con un sólo barrido<sup>138</sup>. Jensen y col.<sup>139</sup> aplicaron el modelo ARX para la obtención de los PEA con pocos barridos. Como la amplitud de los PEA es inferior que la de los PEV, los autores encontraron que con 15 barridos obtenían una señal de buena calidad<sup>140</sup>.

El modelo ARX (Figura 3) consiste en la combinación de dos entradas MTA, una con 256 barridos y otra con pocos barridos, que se actualizan de forma continua.

Figura 3. Esquema del modelo ARX. Por la entrada exógena  $X1$  entra la estimación lenta del PEA con poco ruido. Por la entrada  $X2$  entran las señales de los últimos 15 barridos, pero con más ruido. La salida combina elementos comunes de ambas MTA y determina los coeficientes del modelo PEA-ARX de forma que la salida es rápida y con poco ruido (léase texto). Modificado de referencia 85.



En el modelo entran por un lado, la estimación lenta del PEA de 256 o más barridos, por lo que el ruido es bajo (entrada  $X1$ ). Por la otra entrada entran los PEA obtenidos con los últimos 15 barridos del EEG (entrada  $X2$ ). Las partes comunes de las dos entradas, que son las señales sincronizadas con el estímulo, se relacionan mediante el modelo ARX de forma tal, que la salida es la combinación lineal de los picos comunes en las dos entradas, o sea, los PEA modelados ARX.

La media de los 256 barridos tiene una mejor relación SNR que la de 15 barridos, pero esta última requiere un menor tiempo de actualización. El objetivo es combinar la respuesta rápida de la entrada ( $X2$ ) con el mejor SNR de la entrada ( $X1$ ), para así obtener señales de buena calidad, pero en un tiempo menor<sup>85</sup>.

La principal ventaja del modelo es que puede detectar los cambios muy rápidamente, a medida que se producen en la entrada de 15 barridos, pero con mucho menor ruido que el que tendría un promediado MTA de solo 15 barridos.

La principal desventaja es que si alguna señal está sincronizada con el estímulo la va a identificar como un PE aunque no lo sea, por lo que es muy importante la calidad de los filtros que se utilizan para aislar los PEA del resto de señales<sup>51</sup>.

#### **14. Índices de profundidad hipnótica**

Una vez obtenidas las señales de PEA, identificar las modificaciones que se producen durante la anestesia puede ser muy difícil<sup>141</sup>. Para solucionarlo se han definido distintos índices que evalúan de forma automática las señales de PEALM y permiten cuantificar el nivel de profundidad hipnótica del paciente<sup>63,70, 142,143</sup>.

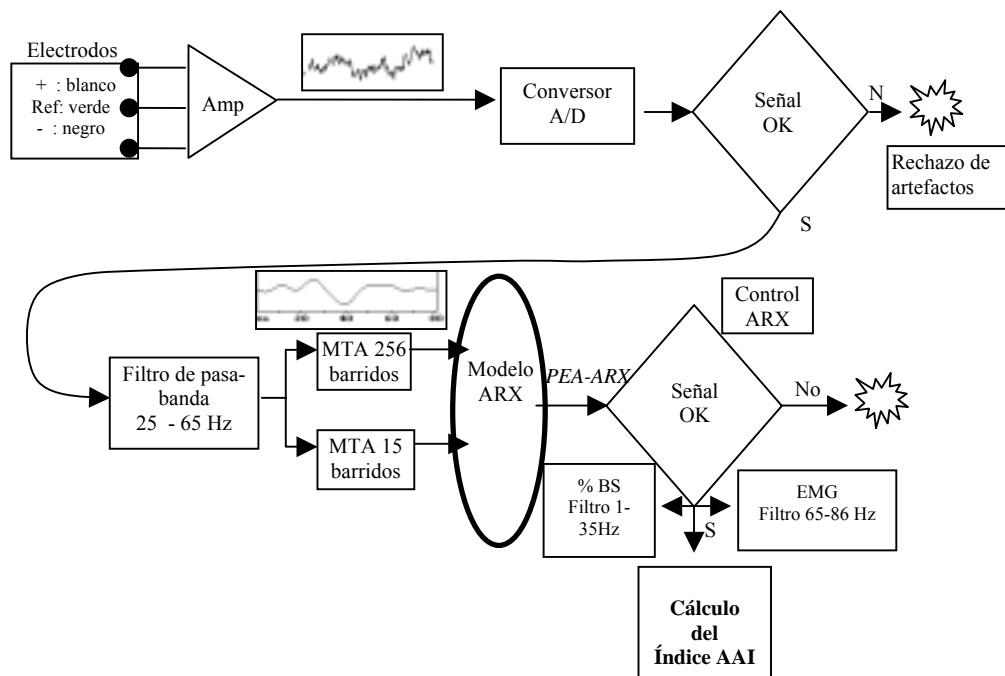
McGee y col.<sup>144</sup> cuantificaron las ondas de PEA midiendo el área de un pico y un valle sucesivos para convertirlo en un número único, pero presentaba una gran variabilidad. Schwender y col.<sup>122</sup> aplicaron la latencia de Nb como medida de la pérdida de consciencia. Thornton y col.<sup>70</sup> definieron un índice basado en la segunda derivada de los PEA en el período de 30-70 ms posteriores al estímulo. Posteriormente Mantzaridis y col.<sup>63</sup> definieron el índice AEPex como la suma de las raíces cuadradas de la diferencia absoluta entre las muestras de PEA en una ventana de cálculo ampliada hasta los 144 ms del estímulo. Este índice se correlaciona bien con los niveles clínicos de la escala OAAS después de la administración de propofol<sup>145</sup>.

El índice AEP-ARX-Index (AAI) definido por Jensen y col.<sup>85</sup> se calcula en una ventana entre los 20 y los 80 ms después del estímulo auditivo, en la que se valoran los cambios en la latencia y en la amplitud de los PEA como la suma de las diferencias absolutas en esa ventana, lo que se hace según una fórmula registrada. La longitud de la ventana de cálculo entre 20 y 80 ms se definió para

no incluir las señales de PEAT ni artefactos musculares auriculares en los primeros 20 ms, ni las señales de PEALL en el otro extremo<sup>146</sup>. El AAI expresa las dimensiones de amplitud y tiempo en una sola dimensión, que se representa de forma numérica y gráfica en la pantalla del monitor A-line<sup>®</sup> (Danmeter A/S, Odense, Dinamarca)<sup>85,140</sup>. El monitor extrae los PEALM cada 80 ms, calcula el índice y lo muestra en la pantalla cada segundo<sup>85,147</sup>. Los datos se obtienen de forma continua, pero el retardo que genera el monitor al procesarlos y actualizarlos es de 6 a 10 segundos, dependiendo de la calidad de la señal, ya que las señales de mala calidad son desechadas<sup>147</sup>.

En la Figura 4 se observa un diagrama del algoritmo de obtención del AAI<sup>85</sup>.

Figura 4. Diagrama del algoritmo de obtención del índice AAI



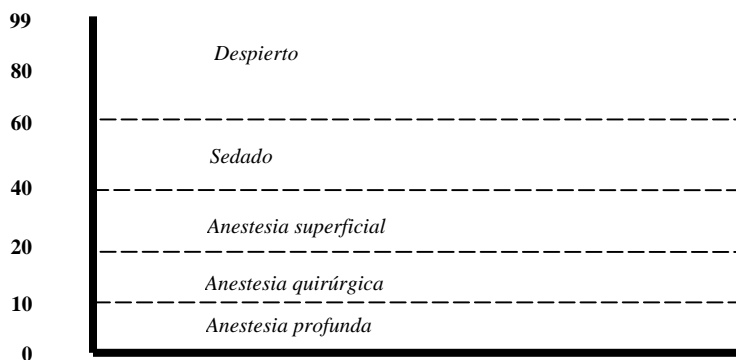
Amp.: Amplificador; A/D: corriente alterna/continua; MTA: Sistema de la Media móvil; ARX: Sistema autorregresivo con entrada exógena; PEA: Potenciales evocados auditivos; BS: Tasa de supresión del EEG; EMG: electromiograma; AAI: Índice A-line ARX Index.

Los índices se suelen representar de forma gráfica en escalas sin unidades que van de 99 o 100 (paciente despierto) a 0 (ausencia de señal).

Como los algoritmos matemáticos que calculan los diferentes índices no son los mismos y además dependen de la frecuencia de muestreo (número de mediciones realizadas por segundo), de la longitud de la ventana de PEA estudiada (tiempo que se contempla para calcular el índice desde que se produce el estímulo), de los filtros que se usen y del método de extracción de PEA (MTA o ARX), los valores de un índice no pueden ser extrapolados con los de otro.

En la Figura 5 se ven los valores de referencia del índice AAI, en una escala modificada de la referencia <sup>147</sup>.

Figura 5: Escala de valores del índice AAI<sup>®</sup>. Modificado de referencia 147.



En el paciente despierto, el índice AAI tiene un rango que va de 99 a 60, mientras que cuando el paciente está dormido, el rango puede ir desde 38 a 0, en que 38 corresponde con una anestesia superficial y 0 corresponde a la ausencia de señales del EEG <sup>64</sup>. Varios estudios han demostrado una buena discriminación del AAI entre los estados consciente y anestesiado <sup>64,52,148</sup>.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Hipótesis

Los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida obtenidos mediante el modelo autorregresivo ARX y expresados en el índice AEP-ARX Index (AAI), identifican en pocos segundos los cambios que se producen durante la anestesia con propofol o con sevoflurano, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

## 2. Objetivos generales

Para poder aceptar esta hipótesis como válida, hemos realizado dos trabajos de investigación con los siguientes objetivos:

- Demostrar que los PEALM de extracción rápida (ARX) se obtienen con la misma fiabilidad pero en menor tiempo que los PEALM extraídos por el modelo convencional (MTA).
- Demostrar que el índice AAI tiene una buena correlación con los PEALM obtenidos por el modelo ARX y por lo tanto tiene una probabilidad de predicción (Pk) de los signos clínicos para detectar si el paciente está despierto o dormido alta ( $>0,9$ ) cuando se realiza una anestesia con propofol o sevoflurano.



### 3. Objetivos concretos

**Trabajo 1:** Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction<sup>51</sup>.

Comparar las señales de PEALM extraídas simultáneamente con los modelos MTA y ARX y con la valoración clínica de la profundidad hipnótica mediante los niveles 5-3 (despierto) y 2-1 (dormido) de la escala OAAS modificada, durante la inducción de la anestesia de pacientes anestesiados con propofol como fármaco único.

**Trabajo 2:** Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction<sup>73</sup>.

Comparar la evolución del índice AAI con la amplitud y latencia de las ondas Na, Pa y Nb de los PEALM obtenidos con el modelo ARX, y con los niveles 5 (despierto) y 1 (dormido) de la escala clínica OAAS modificada durante la inducción de pacientes anestesiados con propofol o sevoflurano como fármacos únicos.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

## RESÚMEN DE LOS ARTÍCULOS

**Trabajo 1:** De forma prospectiva se estudiaron las señales de PEA extraídos con los métodos MTA y ARX por el monitor A-line® (Danmeter, Odense, Dinamarca) y se compararon con la escala de OAAS (modificada) en 15 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva durante la inducción con propofol como fármaco único. El propofol se administró con una bomba de infusión TCI-Diprifusor® (Astra-Zeneca, UK), que calcula la concentración plasmática del fármaco y la concentración en un compartimento hipotético que estima el efecto cerebral del fármaco o biofase ( $C_{ep}$ ). La concentración diana de propofol fue  $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a infundir en 5 minutos, manteniendo constante hasta el final del estudio la concentración plasmática estimada a la que el paciente alcanzaba el OAAS 1 (dormido). No se encontraron diferencias significativas en la amplitud o en la latencia de las ondas extraídas con los dos métodos. La transición del estado despierto (OAAS 5-3) al dormido (OAAS 2-1) alargó significativamente la latencia de Nb, de forma similar para ambos métodos (ARX media [DS] 43,9 [5,4] a 64,2 [4,8] ms; MTA media [DS] 44,5 [4,8] a 63,1 [6,9] ms). La probabilidad de predicción ( $P_k$ )<sup>149</sup> con los dos métodos, MTA y ARX, para las amplitudes Na-Pa (MTA  $P_k$  [DS] 0.89 [0.02]; ARX  $P_k$  [DS] 0.87 [0.02]) y para la latencia Nb (MTA  $P_k$  [DS] 0.79 [0.03]; ARX  $P_k$  [DS] 0.84 [0.02]) no presentaron diferencias significativas. El tiempo de actualización del modelo ARX fue, por definición, más corto que el del método MTA (6 vs. 28,4 s). Esta diferencia quedó reflejada en el tiempo en el que los pacientes estaban clínicamente en OAAS 1 y la latencia de Nb era mayor de 60 ms, que para el

modelo ARX (media [DS]) fue 5,4 [24,7] s y para el MTA (media [DS]) 29,8 [27,2] s ( $p < 0.05$ ). La mejor probabilidad de predicción entre la escala OAAS y los indicadores de PEA (Pk más cercano a 1), fue con el índice AAI (Pk [DS] 0,93[0,01]), seguidos por el Pk de la  $C_p$  (0,92[0,02]) y de la amplitud Na-Pa (MTA 0,89[0,02] y ARX 0,87[0,02]).

**Trabajo 2:** De forma prospectiva se compararon los PEA extraídos con el método ARX con el índice AAI, obtenidos con el monitor A-line® (Danmeter, Odense, Dinamarca) y la escala clínica OAAS modificada en 24 pacientes programados para cirugía cardíaca electiva anestesiados de forma randomizada con propofol o con sevoflurano como fármacos únicos. El propofol se administró con una bomba de infusión TCI-Diprifusor® (Astra-Zeneca, UK), con una concentración diana de  $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a infundir en 5 minutos, manteniendo constante hasta el final del estudio la concentración plasmática estimada a la que el paciente alcanzaba el OAAS 1. El sevoflurano se administró mediante un vaporizador Sevorane® (Dräger, Alemania) con una fracción inspirada inicial de sevoflurano (FiSevo) de 8%, controlada mediante un monitor Capnomac Ultima® (Datex-Ohmeda, Finlandia), a volumen corriente. Cuando el paciente estaba clínicamente dormido (OAAS 1), la FiSevo se disminuyó a 2,5%, para mantener la fracción espirada de sevoflurano (FeSevo) superior al 2%, concentración que se mantuvo durante todo el estudio. Al pasar del estado despierto (OAAS 5) al dormido (OAAS 1) la latencia de Nb se prolongó de 51,1 (7,3) ms de media (DS), a 68,6 (8,1) ms, y la amplitud Na-Pa disminuyó de 1,46 (0,51)  $\mu\text{V}$  a 0,3 (0,18)  $\mu\text{V}$ , mientras que el AAI disminuyó de 74,9 (13,3) (OAAS 5) a 20,7 (4,7) (OAAS 1). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la disminución

del índice AAI y el aumento de la latencia de los picos Na, Pa y Nb y con la disminución de la amplitud de Na-Pa. No se encontraron valores de AAI superpuestos entre los pacientes despiertos (51 - 96) y los dormidos (9 - 28).

Al comparar los pacientes anestesiados con propofol con los anestesiados con sevoflurano, no se encontraron diferencias significativas ni en los cambios en la amplitud o en la latencia de los picos de PEA ni en el índice AAI. La probabilidad de predicción (Pk) del índice AAI (1) fue mejor que el Pk de la latencia de Nb (0,94 [0,04] y que el Pk de la amplitud de Na-Pa (0,95 [0,01]).

**Trabajo 1.** Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology*, 2002;97:351-358

# Comparison of Conventional Averaged and Rapid Averaged, Autoregressive-based Extracted Auditory Evoked Potentials for Monitoring the Hypnotic Level during Propofol Induction

Héctor Litvan, M.D.,\* Erik W. Jensen, M.Sc., Ph.D.,† Josefina Galan, M.D.,‡ Jeppe Lund, Ph.D.,§ Bernardo E. Rodriguez, M.Sc.,† Steen W. Henneberg, Ph.D.,|| Pere Caminal, Ph.D.,# Juan M. Villar Landeira, M.D.\*\*

**Background:** The extraction of the middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) is usually done by moving time averaging (MTA) over many sweeps (often 250–1,000), which could produce a delay of more than 1 min. This problem was addressed by applying an autoregressive model with exogenous input (ARX) that enables extraction of the auditory evoked potentials (AEP) within 15 sweeps. The objective of this study was to show that an AEP could be extracted faster by ARX than by MTA and with the same reliability.

**Methods:** The MTA and ARX methods were compared with the Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS) in 15 patients scheduled for cardiac surgery and anesthetized with propofol. The peak amplitudes and latencies were recorded continuously for the MTA- and ARX-extracted AEP. An index, AAI, was derived from the ARX-extracted AEP as well.

**Results:** The best predictors of the awake and anesthetized states, in terms of the prediction probability, Pk, were the AAI (Pk [SE] = 0.93 [0.01]) and Na-Pa amplitude (MTA, Pk [SE] = 0.89 [0.02]; ARX, Pk [SE] = 0.87[0.02]). When comparing the AAI at the MOAAS levels 5–3 versus 2–0, significant differences were achieved. During the transitions from awake to asleep, the ARX-extracted AEP were obtained with significantly less delay than the MTA-extracted AEP (28.4 s vs. 6 s).

**Conclusion:** The authors conclude that the MLAEP peaks and the AAI correlate well to the MOAAS, whether extracted by MTA or ARX, but the ARX method produced a significantly shorter delay than the MTA.

IT has been shown in several publications that the middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) can detect the hypnotic level of a patient undergoing general anesthesia.<sup>1-5</sup> MLAEP are small changes noted on electroencephalogram (EEG) caused by auditory stimuli; averaging the response of many stimuli is required to extract these responses, which are embedded in the background EEG and electromyogram (EMG) activity. The MLAEP is recorded using scalp electrodes, and the

acoustical stimuli are given repetitively through a pair of headphones.

To extract the AEP from the background activity, the click stimulus must be repeated 250–1,000 times. This process is called moving time averaging (MTA) and has been used in the majority of studies for the extraction of the AEP. However, its main disadvantage is its long total update delay (30 s to 5 min).<sup>6</sup>

We addressed this problem by applying a more advanced signal-processing tool, the autoregressive model with exogenous input (ARX). The ARX model has previously been applied to the extraction of visual and auditory evoked potentials (AEP).<sup>7,8</sup> The objective of this study was to compare the ARX and MTA methods in terms of update delay of the extracted AEP. The AEP were extracted by both methods during propofol induction in patients scheduled for cardiac surgery, and the AEP peaks and latencies and a derived index (AAI) were compared with the levels 5 to 1 on the Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS)<sup>9</sup> (table 1).

## Materials and Methods

### Clinical Trial

The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and written consent was obtained. Fifteen patients scheduled for elective cardiac surgery were included in the study. Exclusion criteria were age less than 18 yr, neurologic disorders, deafness, mental impairments, and emergency surgery. The patients were premedicated with 0.02 mg/kg intravenous midazolam 15 min before entering the operating room, and electrocardiogram (EKG; DII, V5), invasive blood pressure, SpO<sub>2</sub>, and nasopharyngeal temperature were monitored.

The rate of propofol infusion was calculated by the pharmacodynamic model of the TCI-Diprifusor® (Zeneca Ltd., Macclesfield, Cheshire, UK). The target for the plasma propofol concentration was set at 5 µg/ml to be achieved in 5 min, using a ramp infusion. When the patient was at MOAAS level 1, the propofol infusion was set to maintain the estimated plasma concentration achieved at that moment. This infusion rate was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of loss of consciousness (LOC). The estimated effect-site concentrations of propofol were calculated by the TCI-

\* Head, Department of Cardiac Anesthesia, ‡ Staff Anesthesiologist, \*\* Head, Department of Anesthesia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, † Research Fellow, # Professor, Center of Research in Biomedical Engineering, Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain, § Associate Professor, Faculty of Health Sciences, Department of Anesthesia & Intensive Care, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, || Associate Professor and Head, Department of Anesthesia, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.

Received from the Department of Cardiac Anesthesia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Submitted for publication October 11, 2001. Accepted for publication February 28, 2002. Supported by departmental sources of Hospital Santa Creu i Sant Pau and the Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain. Erik Weber Jensen is a paid consultant for Danmeter A/S, Odense, Denmark, manufacturers of the A-Line monitor.

Address reprint requests to Dr. Litvan: Cardiac Anesthesia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, A.M.TM- Claret 167, 08025 Barcelona, Spain. Address electronic mail to: hlitvan@hsp.santpau.es. Individual article reprints may be purchased through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

**Table 1. Responsiveness Levels of the Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS)**

Level	Response
5	Responds readily to name spoken in normal tone
4	Lethargic response to name spoken in normal tone
3	Responds only after name is called loudly and/or repeatedly
2	Responds only after mild prodding or shaking
1	Responds only after painful trapezius squeeze
0	No response after painful trapezius squeeze

Diprifuor® and registered every minute during the study period. When the patients were asleep, the ventilation was assisted with a mask.

The AEP recordings were initiated 3 min before the anesthetic induction to establish a baseline for the AEP during the awake condition (MOAAS level 5). One of the investigators assigned the MOAAS levels. Blinded to the AEP monitor, he was continuously talking to the patient until loss of response. Then, testing for response to mild shaking and prodding was done at 10-s intervals until loss of response. A second investigator, blinded to the clinical signs of the patient, registered the AAI values that corresponded to the MOAAS levels assigned. When the study finished, the anesthesia continued according to the routines of the department, and surgery began.

#### *Auditory Evoked Potentials Recording and Analysis*

The AEP were recorded using the A-Line® (Software version 1.4) AEP monitor (Danmeter, Odense, Denmark). The AEP were elicited with a binaural click stimulus of 65-dB (sound pressure level) intensity, 2-ms duration, and repetition rate of 9 Hz (one click each 110 ms). Three silver-silver chloride electrodes (A-Line®, Danmeter, Odense, Denmark) were positioned at middle forehead (active electrode), left forehead (reference), and the left mastoid (ground). The AEP window was 80 ms, and the preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 25–65 Hz finite impulse response (FIR) 170th order band-pass filtering. Artifacts signals were rejected automatically. These are commonly caused by interference from electrical devices in the operating room. The band-pass filter chosen was narrow to minimize spurious EEG signals and facial EMG as much as possible. This ARX-extracted AEP was used to calculate the A-Line ARX Index (AAI), a unitless index ranging from 0 to 99 continuously presented on the A-Line display, which in other studies has been shown to decrease below 28 for MOAAS level 1.<sup>4</sup> The MTA-extracted AEP was obtained off-line *via* specially designed software.

The ARX AEP were extracted over 15 sweeps, producing an update delay of 6 s (15 times at 110 ms, plus 4.35 s in a post-smoothing process), and the MTA AEP were extracted over an average of 256 sweeps, resulting in an update delay of 28.4 s (256 times at 110 ms). During sweeps with artifact contamination, the monitor inter-

rupts its calculations. When “clean” sweeps are detected again, calculations start again from the point of interruption. A more detailed description of the total signal processing can be found elsewhere<sup>8</sup> or in the Appendix.

The amplitudes and latencies of the Na, Pa, and Nb peaks of the AEP were determined manually off-line. This was done for the MTA- and the ARX-extracted AEP by replaying the AEP registration. At each change of MOAAS level, the registration paused, and the peak amplitudes and latencies were measured.

#### *Statistical Analysis*

The difference in mean time between the moment when the patient was deemed at MOAAS level 1 and the moment when the Nb latency (estimated by ARX and MTA AEP) became larger than 60 ms was tested using a *t* statistic.

We tested the hypothesis that the latency and amplitude of the same peaks obtained with the ARX and the MTA methods should not be different when measured in either the asleep or awake state for the same patient. This was also tested with a *t* statistic. Mann-Whitney U tests were carried out on each AEP indicator to determine at which successive levels of MOAAS the indicators showed significant differences.

The prediction probability, termed *Pk analysis*,<sup>10</sup> was used in this study to evaluate the indicator's prediction performance related to the MOAAS scale. This method has been applied in several recent articles evaluating different systems for monitoring depth of anesthesia.<sup>11,12</sup> The use of this standardized statistical tool facilitates the comparison among the results of different studies. The Pk ranges from 0 to 1. A value of Pk = 1 means that the x values always predict correctly the order of the y values. A value of Pk = 0.5 means that the x values predict the order of the y values no better than chance (flipping a fair coin)<sup>10</sup>.

The Pk was applied to Na, Pa, Nb latencies, Na-Pa amplitudes, the AAI, and the estimated effect-site propofol concentrations ( $C_{e,prop}$ ; *i.e.*, the x values) in relation to the MOAAS levels (the y values). A power calculation, based on differences in Pk, was carried out to estimate the necessary sample size before commencing the study. Based on previous results<sup>12</sup> for other AEP indicators, it was considered that a difference of less than 0.05 in Pk would not be of clinical importance, and we assumed an estimate of the standard error of Pk (SE) of 0.02, when using the jackknife estimate. The value of clinical importance was chosen from the criteria that it should be considerably larger than the SE. The *t* statistic was then calculated as the quotient between the chosen difference in clinical importance and the SE ( $t = 0.05/0.02$ ). With these characteristics and testing with a statistical significance of  $P = 0.01$ , a *t* table shows that approximately 15 patients (14 degrees of freedom) should be



**Table 2. Mean (SD) Values of all AEP Indicators, AAI, and  $C_{e_{prop}}$  for each Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS) Level**

MOAAS	Na Latency MTA (ms)	Pa Latency MTA (ms)	Nb Latency MTA (ms)	Na-Pa Amp MTA ( $\mu$ V)	Na Latency ARX (ms)	Pa Latency ARX (ms)	Nb Latency ARX (ms)	Na-Pa Amp ARX ( $\mu$ V)	AAI (unitless)	$C_{e_{prop}}$ ( $\mu$ g $\cdot$ ml $^{-1}$ )
5	22.6 (3.2)*	33.6 (3.6)*	44.5 (4.8)*	1.2 (0.4)*	22.3 (3.5)	32.9 (4.6)*	43.9 (5.4)*	1.3 (0.4)*	81.3 (8.1)*	—
4	25.1 (2.3)	36.1 (4.6)	48.6 (6.6)	1.1 (1.1)*	25.7 (4.6)	38.6 (6.3)	50.8 (6.6)	1.1 (0.8)*	70.3 (15.8)*	0.5 (0.7)*
3	25.9 (3.1)	38.3 (3.9)*	52.9 (5.4)*	0.6 (0.2)*	26.1 (4.8)	39.1 (6.2)*	53.1 (5.1)*	0.6 (0.3)*	53.4 (12.9)*	0.9 (0.3)*
2	27.0 (5.3)	42.4 (4.6)	58.3 (5.2)*	0.3 (0.1)*	29.0 (6.3)	44.8 (5.4)	58.9 (5.9)*	0.3 (0.1)	30.7 (9.5)*	1.3 (0.4)*
1	31.3 (8.8)	47.3 (7.6)	63.1 (6.9)	0.2 (0.1)	31.6 (9.0)	46.0 (8.7)	64.2 (4.8)	0.2 (0.1)	21.1 (6.7)	1.7 (0.6)

Mann-Whitney tests were carried out in order to test significant differences between subsequent MOAAS levels.

AAI = A-Line ARX Index; AEP = auditory evoked potentials;  $C_{e_{prop}}$  = estimated propofol effect-site concentrations; MTA = extracted by Moving Time Average; ARX = extracted by an Autoregressive model with Exogenous input; \* = significant difference with subsequently lower MOAAS level ( $P < 0.05$ ).

included in the study. The Pk of the AAI was compared with the remaining AEP indicators; therefore, a Bonferroni correction was applied to the significance levels shown in table 2.

## Results

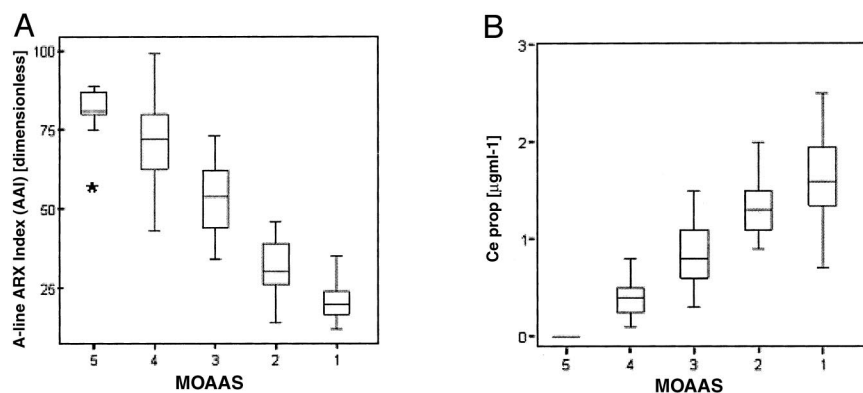
The difference between the moment where the patient was deemed in MOAAS level 1 and the moment when the Nb peak had increased to a latency of 60 ms was calculated for each patient for the ARX and the MTA methods. The means (SD) were 5.4 s (24.7) and 29.8 s (27.2) for the ARX and MTA methods, respectively ( $P < 0.05$ ). The ARX method was significantly faster than the MTA method. Figures 1 and 2 are SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL) box plots where the box limits present the 25% and 75% percentiles and the middle line is the median. The whiskers present the minimum and maximum data point, provided that this data point is not an outlier. When the difference between the minimum and maximum exceeds the 25%/75% percentile with 1.5 or 3 box lengths, then the value is marked with an "o" or an "\*", respectively. Figure 1 shows the box plots of the AAI and  $C_{e_{prop}}$  versus MOAAS scale, and figure 2 shows the box plots of the Na, Pa, Nb latencies and Na-Pa amplitude extracted by ARX and MTA versus MOAAS scale. The transition from MOAAS level 5 to 1 caused a significant increase in the latency of the Nb peaks from mean (SD)

43.9 ms (5.4) to 64.2 ms (4.8) for the ARX method and 44.5 ms (4.8) to 63.1 ms (6.9) for the MTA. Table 2 shows the mean and SD of each indicator and the result of the Mann-Whitney U tests for each indicator at successive levels of MOAAS. The AAI,  $C_{e_{prop}}$ , and the MTA-calculated Na-Pa amplitude showed significant differences at all levels of the MOAAS scale, whereas the latency of the Na peaks only showed significant differences at one MOAAS level (5 vs. 4) when extracted by MTA.

The difference in means of each AEP indicator extracted by MTA and ARX were tested ( $t$  test) for each MOAAS level. None of these comparisons produced significant differences ( $P < 0.05$ ).

Table 3 shows the prediction performances, Pk, for the AEP-derived parameters of the MOAAS scale and the Pk for the  $C_{e_{prop}}$  prediction performance of the MOAAS scale. The AAI (Pk [SE] = 0.93 [0.01]) and the Na-Pa amplitudes (MTA Pk [SE] = 0.89 [0.02]; ARX Pk [SE] = 0.87 [0.02]) presented the highest Pk values, followed closely by the Nb latencies (MTA Pk [SE] = 0.79 [0.03]; ARX Pk [SE] = 0.84 [0.02]). The Pk for the AAI was not significantly higher than the Pk values for the Na-Pa amplitudes but was significantly higher than the Pk values for all peak latency measures. The Pk for the  $C_{e_{prop}}$  produced high values as well (Pk [SE] = 0.92 [0.02]). Figure 3 shows examples of AEP extracted simultaneously with the MTA and ARX methods while patients were awake and after propofol induction.

**Fig. 1.** Box plots with 50% outliers (o) and extremes (\*) of the A-Line autoregressive model with exogenous input (ARX) index (A) and  $C_{e_{prop}}$  (B) versus Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale (MOAAS).



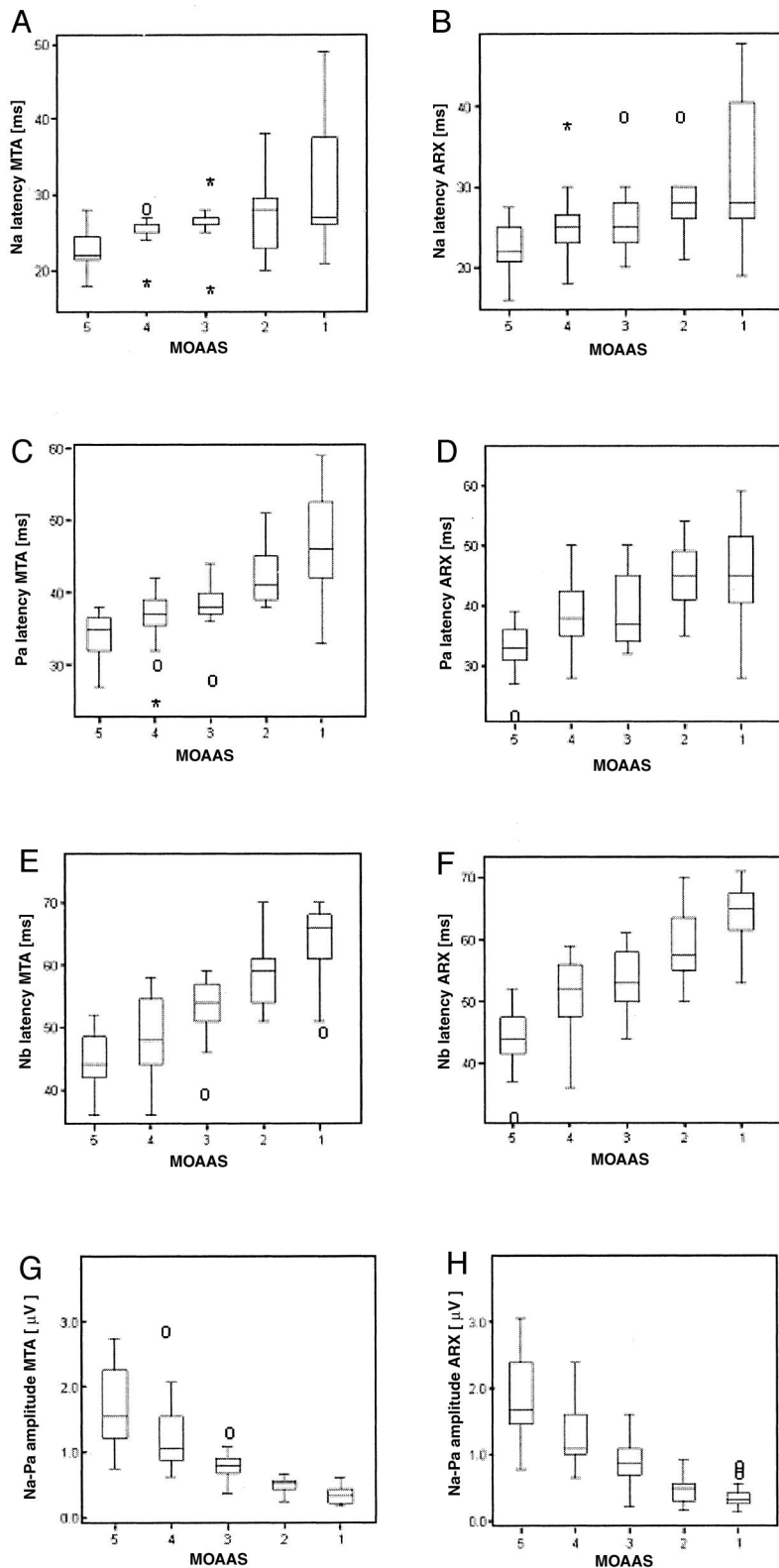


Fig. 2. The figure shows the box plots with the median, 50% outliers (o), and extremes (\*) of the auditory evoked potentials (AEP) peak amplitudes and latencies versus Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAAS) scale, for moving time averaging (MTA) and autoregressive model with exogenous input (ARX) methods. (A) and (B) show the Na latencies; (C) and (D) show the Pa latencies; (E) and (F) show the Nb latencies; and (G) and (H) show the Na-Pa amplitudes, in all cases for MTA and ARX, respectively.

## Discussion

The purpose of the current study was to compare a new method, ARX, for extraction of the AEP with the classic method, the MTA.

The application of ARX models to physiologic signals

was originally described by Cerutti,<sup>13</sup> who extracted visual evoked potentials (VEP) with an ARX model. The model was later applied by Liberatti and Cerutti<sup>14</sup> and by Magni.<sup>15</sup> Although single-sweep analysis was applied to VEP, which have considerably larger amplitudes than

**Table 3. The Prediction Probability (Pk) Analysis of the Prediction Performances for AEP Indicators and the  $C_{e_{prop}}$  against the Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAAS)**

	Na Latency MTA	Pa Latency MTA	Nb Latency MTA	Amp Na-Pa MTA	Na Latency ARX	Pa Latency ARX	Nb Latency ARX	Amp Na-Pa ARX	AAI	$C_{e_{prop}}$
Pk	0.69	0.80	0.79	0.89	0.63	0.73	0.84	0.87	0.93	0.92
SE	0.04	0.03	0.03	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.02
Significance	—	—	—	NS	—	—	—	NS	—	NS

The Pk value of the AAI was compared with each of the remaining indicators using a *t* test with Bonferroni correction.

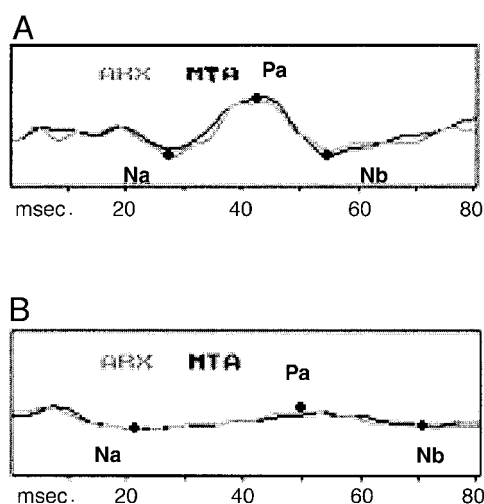
AAI = A-Line ARX Index; AEP = auditory evoked potentials;  $C_{e_{prop}}$  = estimated propofol effect-site concentrations; MTA = extracted by Moving Time Average; ARX = extracted by an Autoregressive model with Exogenous input;  $P < 0.05$  after Bonferroni correction: significant difference (—);  $P > 0.05$  after Bonferroni correction: no significant difference (NS); SE = standard error.

that of AEP, we decided not to attempt single-sweep analysis but rather do a preaveraging of 15 sweeps to improve the SNR of the AEP before applying the ARX model. This is the result of the lower SNR of the AEP as compared with the VEP. An important advantage of the ARX method is that it does not require *a priori* knowledge of the underlying distribution of the analyzed signal. The main disadvantage of the ARX method is that any time-locked signal in the two inputs to the ARX model would be interpreted as an AEP; therefore, pre-conditioning of the signals and rejection of artifacts are crucial before applying the ARX method.

Our results show that the AEP extracted using the ARX method presented the Na, Pa, and Nb peaks as clearly as the AEP extracted by MTA. We found no significant differences in either peak amplitudes or peak latencies when extracted with ARX or MTA. This is reflected in table 2, where it is also observed that the SD for peak latencies and amplitudes are at the same levels for MTA and ARX. Therefore, we conclude that even though the ARX method uses much fewer sweeps for the extraction of the AEP, the morphology of the AEP remains largely

unchanged. The highest prediction probability, Pk, between the MOAAS scale and the AEP indicators was obtained by the AAI, although the Pk difference between Na-Pa amplitude (extracted by MTA and ARX) and AAI was not significant. The explanation for the higher Pk values observed using the AAI could be because the AAI reflects the overall changes of the AEP (latency and amplitude changes). Also, the fact that the AAI is automatically obtained whereas the Na, Pa, and Nb latencies were estimated manually could produce some variations and observer bias, especially when the patient is anesthetized and the peak amplitudes are low. Figures 1 and 2 also show that the overlap between indicator values is largest for the short peak latencies (Na and Pa), whereas the latencies of Nb show less overlap between the MOAAS levels 5 and 1, and the amplitudes and AAI do not show any overlap between MOAAS levels 5 and 1. The  $C_{e_{prop}}$  produced a high Pk indicating that the  $C_{e_{prop}}$  arising from the applied ramp infusion scheme of propofol predicted well the MOAAS levels in this patient population. However, this high prediction performance of the drug effect-site concentrations has only been established in single-drug settings, as in this study. The transition from awake to asleep caused a significant increase in the ARX AEP latency of the Nb peak, from a mean of 43.9 ms to a mean of 64.2 ms. These findings are comparable with the findings of Schwender *et al.*,<sup>16</sup> who noted larger Nb latencies were found during maintenance of anesthesia. Also, the Pk values shown in table 3 confirmed that the Na-Pa amplitudes decreased and the Na, Pa, and Nb latencies increased after anesthetic induction with propofol. In this study, MLAEP were monitored to predict movements during isoflurane or propofol anesthesia in patients with epidural analgesia to minimize the effect of pain on the level of consciousness and to inhibit reflex movements in response to pain. It was concluded that an Nb latency threshold of 60 ms was the most significant predictor of movement or no movement.

Mantzaridis *et al.* also mapped the AEP into an index and found that it correlated well with the moment of eye opening after propofol anesthesia,<sup>17,18</sup> and recently they obtained a Pk of 0.82 for sevoflurane concentration as a predictor of the MOAAS score.<sup>19</sup> This AEP index was



**Fig. 3.** An auditory evoked potential (AEP)<sub>MTA</sub> (black) and AEP<sub>ARX</sub> (gray) registered in an awake patient (A) and a patient anesthetized with propofol (B). The estimation of the Na, Pa, and Nb peak positions is marked. MTA = AEP extracted by a moving time average; ARX = AEP extracted by an autoregressive model with exogenous input.

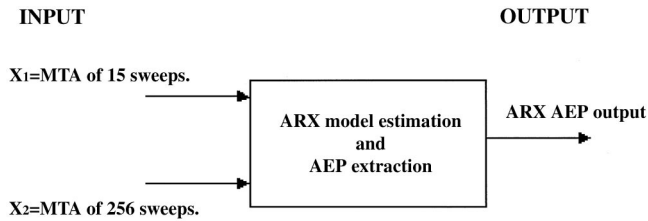


Fig. 4. The ARX model, showing the two inputs: an MTA of 256 sweeps and an MTA of 15 sweeps. The output, ARX AEP, is  $X_2$  filtered by the  $a$  and  $b$  coefficients obtained for each new sweep. AEP = auditory evoked potentials; MTA = AEP extracted by a moving time average. ARX = AEP extracted by an autoregressive model with exogenous input.

based on an AEP extracted by the MTA method, producing a delay of 36.9 s.<sup>20</sup> Iselin-Chaves *et al.*<sup>21</sup> compared the Pk of two methods, the Bispectral analysis of the EEG (BIS) and Pa and Nb peak amplitudes and latencies of the MLAEP, and found that the MLAEP needed considerable time to produce a response (0.5–5 min to build an average of the AEP).

The method of choice for AEP extraction in those studies was the MTA, which produces a delay of at least 30 s. The delay depends on the number of repetitions of the stimuli. Although the MTA-extracted AEP used in this study produced a shorter delay, this delay is still important when applying the AEP for on-line monitoring in the operating room. Further, optimal performance of the MTA method depends on the following three requirements: (1) the noise in which the AEP is embedded should be a random signal; (2) the desired signal (here, the AEP) should be identical in each sweep, *i.e.*, no changes in amplitude or latency of the peaks may occur over time; and (3) the noise and the desired signal should be independent. If these three requirements are accomplished, it can be shown that the improvement in SNR of the AEP equals the square root of the number of repetitions of the stimuli.<sup>22</sup> However, these three conditions are rarely accomplished when recording evoked potentials. First, the AEP is not identical in each elicited sweep. This is especially evident when a transition from awake to asleep or *vice versa* occurs. Further, the EEG, here considered as the noise, is not totally random; rather, it is quasi-periodic. The assumption of independence is not certain either, as the EEG spectral changes are similar to those of the AEP during transition from awake to asleep. Therefore, beyond a certain number of repetitions of the click stimulus, the SNR of the AEP will not increase with larger number of repetitions. In conclusion, increasing the number of repetitions produces a stable output but does not mean that the output is a more “uncontaminated” AEP.<sup>22</sup>

The results obtained during the transition from the awake to the anesthetized state showed that the ARX-extracted Nb peaks were obtained with less delay than those extracted by MTA (5.4 s *vs.* 29.8 s), which means

that AEP monitoring can be carried out on-line and close to real-time in the operating room.

We finally conclude that the Na-Pa amplitudes and Nb latencies of the MLAEP can be used as a reliable indicator of loss of consciousness, independently of whether extracted by MTA or ARX, but the ARX method generates a shorter delay.

## References

1. Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG: The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; 56:315–23
2. Thornton C: Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8:89–107
3. Tooley MA, Greenslade GL, Prys-Roberts C: Concentration-related effects of propofol on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1996; 77:720–6
4. Jensen EW, Litvan H: Detection of level of consciousness during propofol anaesthesia by rapidly extracted auditory evoked potentials. *Memory and Awareness in Anaesthesia IV*. Edited by Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF. London, Imperial College Press, 2000, pp 88–96
5. Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW: Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia (abstract). *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91(suppl 1):A500
6. Jensen EW, Litvan H: Rapid extraction of middle-latency auditory-evoked potentials (letter). *ANESTHESIOLOGY* 2001; 94:718
7. Cerutti S, Baselli G, Liberati D: Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol Cybern* 1987; 56: 111–20
8. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW: Auto regressive modelling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an on-line depth of anaesthesia index. *Methods Inf Med* 1996; 35:256–60
9. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendlar J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244–51
10. Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring performance of anesthetic depth indicators. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 84:38–51
11. Bruhn J, Ropcke H, Hoefl A: Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anaesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:715–26
12. Dutton RC, Smith WD, Rampil IJ, Chortkoff BS, Eger EI: Forty-hertz mid-latency auditory evoked potential activity predicts wakeful response during desflurane and propofol anaesthesia in volunteers. *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91:1209–20
13. Cerutti S, Chiarenza G, Liberati D, Mascellani P, Pavesi G: A parametric method of identification of single-trial event-related potentials in the brain. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988; 35:701–11
14. Liberati D, Cerutti S: The implementation of an autoregressive model with exogenous input in a single sweep visual evoked potential analysis. *J Biomed Eng* 1989; 11:285–92
15. Magni R, Giunti S, Bianchi B, Reni G, Bandello F, Durante A, Cerutti S, Brancato R: Single sweep analysis using an autoregressive model with exogenous input (ARX) model. *Doc Ophthalmol* 1994; 86:95–104
16. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K: Midlatency auditory evoked potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; 85:164–73
17. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC: Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potential and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; 80:46–52
18. Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index: A quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030–6
19. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 2001; 95:364–70
20. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC: Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51:107–13
21. Iselin-Chaves I A, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:1300–10



22. Jensen EW: Monitoring depth of anaesthesia by auditory evoked potentials, PhD thesis. Odense, Denmark, Odense University Library, 2000
23. Thornton AR, Mendel MI, Anderson CV: Effects of stimulus frequency and intensity on the middle components of the averaged auditory electroencephalic response. *J Speech Hearing Res* 1977; 20:81-94
24. Wolf KE, Goldstein R: Early and late averaged electroencephalic responses at low sensation levels. *Audiology* 1978; 104:508-13
25. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW: ARX modeling of AEP for monitoring depth of anaesthesia. *Med Biol Eng Comput*, Rio de Janeiro, 16th World Congress, 1994
26. McGee T, Kraus N, Manfredi C: Towards a strategy for analyzing the auditory middle latency response waveform. *Audiology* 1988; 27:119-30

## Appendix: Principles of the A-Line Auditory Evoked Potentials Recording and Analysis

The A-Line monitor uses an AEP window of 80 ms. Preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 25–65 Hz finite impulse response (FIR) 170th order band-pass (BP) filtering. A narrow BP filter ensures better suppression of noise, but the disadvantage is that the brainstem AEP (BAEP) is suppressed as well because this has larger frequency content than the MLAEP. Thornton *et al.*<sup>23</sup> used a BP filter of 25–125 Hz, whereas Wolf *et al.*<sup>24</sup> chose a BP filter of 25–75 Hz.

### Autoregressive with Exogenous Input Model 1

The ARX model is the technology used for night vision in helicopters, where the need is to rapidly extract a stable image from the infrared camera image that is disturbed by the vibration of the helicopter. Similar, the AEP waveform is disturbed by spontaneous EEG and EMG activity, and signal processing should be applied to extract the AEP. The classic method is MTA. The principal disadvantage of the MTA is the need of many repetitions of the stimuli, hence producing a delay of typically 1–5 min. On the other, the ARX model can extract a common component present in two signals obtained by relatively low numbers of repetitions, here 15 and 256 sweeps. Single-sweep analysis has been carried out on VEP by ARX modeling, but as the amplitude of the AEP is much smaller, we applied a preaveraging of 15 sweeps.

The application of ARX modeling for extraction of AEP was originally reported by Jensen *et al.*<sup>25,26</sup>

### Definition of the ARX Model

The ARX model has two inputs: the moving time average of the last 15 sweeps ( $X_1$ ) and the moving time average of the last 256 sweeps ( $X_2$ ). The average of the 256 sweeps has a better signal-to-noise ratio than the average of 15 sweeps, but the average of 15 sweeps has a shorter delay than the average of the 256 sweeps. The objective of the ARX model is to merge the rapid response from input  $X_1$  with the better SNR of input  $X_2$ .

The central equation of the ARX model is:

$$X_1(t) = b_1 \cdot X_2(t) + \dots + b_m \cdot X_2(t-m+1) - a_1 \cdot X_1(t-1) - \dots - a_n \cdot X_1(t-n) + e \quad (1)$$

where the  $a$ s and  $b$ s are the coefficients of the model. The  $n$  is the model order. By setting up several equations with the same structure as equation 1, but shifted in time, it is possible to determine the coefficients. The coefficients are determined in such a way that the best prediction is obtained in equation 1, in a least mean square sense. When the coefficients of the model are determined, the ARX-AEP is obtained by filtering of input  $X_2$  with the  $a$  and  $b$  coefficients. Figure 4 shows the diagram of the ARX model and the AEP extraction.

The principle of the ARX model is that peaks that correlate between the two inputs are used to define the ARX coefficients in such a way that the output is the linear combination of the peaks common in the two inputs. The main advantage of the ARX model is that changes can be traced as rapidly as the changes appear in the input containing the

15 sweeps, but with much less noise than is present in the average of the 15 sweeps. The principal disadvantage of the ARX method is that peak components that correlate between the two inputs arising from noise, *e.g.*, mains, will be modeled as well. For this reason, robust preprocessing is essential before applying the ARX model. The preprocessing should remove 50–60 Hz line interference and reject artifactual signals.

### Model Order

The order of the ARX model should ideally be calculated for each sweep, but this is a time-consuming process. Hence, to comply with the need of fast processing time, an average model order of five for  $a$  and  $b$  coefficients was implemented in the A-line.

### Artifact Rejection and Stability

**Input Amplitude.** If the amplitude in any sample exceeds 90  $\mu V$ , then the present sweep and the subsequent three are rejected. The reason for rejecting the following three is because the amplifier may go into saturation, therefore a recovery time is considered.

**Pole-zero Analysis.** The coefficients of the ARX model are calculated for each sweep. The stability of the ARX model is important to ensure that the ARX-extracted AEP is reliable. Stability is tested by a pole-zero analysis of the ARX polynomial; if a sweep has poles outside the unit circle, then the sweep is rejected. Further, if the amplitude of the ARX-extracted sweep is more than three times that of the MTA-extracted sweep, then the sweep is rejected as well.

Subsequently, the ARX-AEP is smoothed exponentially, using:

$$\text{ARX-AEP}_{\text{mean}} = 0.1 \text{ARX-AEP}_{\text{new}} + 0.9 \text{ARX-AEP}_{\text{old}} \quad (2)$$

### SNR Ratio

Even though the data have been BP filtered and data with excessive amplitude have been discarded, the question remains whether the processed data are really an AEP. This problem has been addressed the following way. A block of sweeps was averaged in the conventional way, *i.e.*, synchronized with the acoustic stimulus. The same sweeps were averaged asynchronously. The maximum amplitudes were calculated in the synchronous average ( $\text{Amp}_{\text{sync}}$ ) and the asynchronous average ( $\text{Amp}_{\text{async}}$ ). The SNR was then defined as:

$$\text{SNR} = \frac{\text{Amp}_{\text{sync}}}{\text{Amp}_{\text{async}}} \quad (3)$$

If no synchronized signal is present, then the maximum amplitude of the synchronized and asynchronous signal will be roughly equal and SNR will converge to 1. If a synchronized signal is present, the SNR will increase. The SNR is typically in the range of 1.5–3 when using 256 repetitions of the stimulus. A limit of 1.45 was defined, which means that sweeps with SNR less than 1.45 are rejected.

This procedure ensures that the processed signal is synchronized to the click stimulus. Such a signal is either an AEP or a muscle reflex, a so-called startle response. However, the startle response is much larger than the AEP; therefore, it can be easily distinguished from the AEP. Thus, this proprietary method is a good quality assurance of whether the displayed signal is an AEP.

### Index Calculation

The last step in the A-line signal processing chain is the index calculation, the purpose being a mapping of the AEP into one number, which facilitates an easier clinical interpretation of the AEP. Other groups have suggested strategies for mapping the AEP, the first ones being McGee *et al.*<sup>26</sup> and Thornton.<sup>2</sup>

The index that we have defined is termed the A-Line *ARX index* (AAI), and it is calculated as the sum of absolute differences in the 20- to 80-ms window of the AEP.

The AAI is mostly dependent on the amplitude changes of the AEP. Increasing amplitude will increase the index and *vice versa*. The peak latencies have some influence as well because if the peak latency is increased, then the index will decrease.

The 20-ms start of the window was chosen so as not to include BAEP and auricular muscular artifacts, and the 80-ms end of the window was chosen so as not to include long latency AEP (LLAEP).

The index can also be considered as a differentiation of the signal. The index calculation is a mapping from a two-dimensional space to a one-dimensional one. This is certainly mathematically possible, but information will be lost. However, the important issue is that the information related to the changes in the level of consciousness should be preserved.

Care should be taken not comparing the AAI with other AEP-based indices because an index largely depends on the following characteristics: sampling frequency, AEP window, BP filter, and the method by which the AEP is extracted.

**Trabajo 2.** Comparison of Auditory Evoked Potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. Acta Anaesth Scand, 2002;46:245-252

# Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction

H. LITVAN<sup>1</sup>, E. W. JENSEN<sup>2</sup>, M. REVUELTA<sup>1</sup>, S. W. HENNEBERG<sup>3</sup>, P. PANIAGUA<sup>1</sup>, J. M. CAMPOS<sup>1</sup>, P. MARTÍNEZ<sup>2</sup>, P. CAMINAL<sup>2</sup> and J. M. VILLAR LANDEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona and <sup>2</sup>Polytechnic University of Catalonia, Spain, and <sup>3</sup>Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

**Background:** Extraction of the middle latency auditory evoked potentials (AEP) by an auto regressive model with exogenous input (ARX) enables extraction of the AEP within 1.7s. In this way, the depth of hypnosis can be monitored at almost real-time. However, the identification and the interpretation of the appropriate signals of the AEP could be difficult to perform during the anesthesia procedure. This problem was addressed by defining an index which reflected the peak amplitudes and latencies of the AEP, developed to improve the clinical interpretation of the AEP. This index was defined as the A-line Arx Index (AAI).

**Methods:** The AEP and AAI were compared with the Modified Observers Assessment of Alertness and Sedation Scale (MOAAS) in 24 patients scheduled for cardiac surgery, anesthetized with propofol or sevoflurane.

**Results:** When comparing the AEP peak latencies and amplitudes and the AAI, measured at MOAAS level 5 and level 1,

significant differences were achieved. (mean(SD) Nb latency: MOAAS 5 51.1 (7.3) ms vs. MOAAS 1: 68.6 (8.1) ms; AAI: MOAAS 5 74.9 (13.3) vs. MOAAS 1 20.7 (4.7)). Among the recorded parameters, the AAI was the best predictor of the awake/anesthetized states.

**Conclusion:** We conclude that both the AAI values and the AEP peak latencies and amplitudes correlated well with the MOAAS levels 5 (awake) and 1 (anesthetized).

Received 12 February, accepted for publication 17 July 2001

**Key words:** anesthesia index; auditory evoked potentials; autoregressive modelling; depth of anesthesia.

© Acta Anaesthesiologica Scandinavica 46 (2002)

MIDDLE LATENCY auditory evoked potentials (AEP) has been shown as a good indicator of the hypnotic level in patients undergoing general anesthesia (1–5). In a number of studies, the latencies of peaks Nb and Pb were significantly longer and the amplitudes of peaks Pa and Na were significantly smaller for patients anesthetized than for patients in the awake state (6, 7). Because of the difficulty in the extraction and the interpretation of the AEP peaks, this monitoring method has not been introduced as a standard for evaluating depth of anesthesia (8, 9).

In the present study the AEP was extracted by an ARX-model, characterized by rapid extraction of the AEP as compared with the classical method, the moving time average (10, 11) and an index (A-line ARX Index, AAI) was defined to improve the clinical interpretation of the AEP. The objective of this study was to compare the A-line ARX Index (AAI) (12, 13) with the Na/Pa/Nb peak latencies and amplitudes with the MOAAS (14) levels 5 and 1. The AEP and the AAI

were obtained during propofol and sevoflurane anesthesia in patients scheduled for cardiac surgery and the AEP and AAI while awake (MOAAS = 5) were compared to those obtained while asleep (MOAAS = 1).

## Materials and methods

### Clinical trial

After local ethics committee approval and patients written consent, 24 patients scheduled for elective cardiac surgery were included in the study. Exclusion criteria were: aged less than 18 years, neurologic disorders, deafness, mental impairment, emergency surgery. The patients were premedicated with 0.02 mg/kg midazolam (i.v) 15 min before entering the operating room. Subsequently, they were randomized to receive either propofol (group propofol) or sevoflurane (group sevoflurane) as the only agent for anesthetic induction. The patients were monitored with



EKG (DII, V5), invasive blood pressure, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> and temperature.

In group propofol, the rate of propofol infusion was calculated by the pharmacodynamic model of the TCI-Diprifusor<sup>®</sup> (Astra Zeneca, UK). The target of the plasma propofol concentration was set at 5 µg/ml to be achieved in 5 min, using a ramp infusion. When loss of consciousness (LOC) defined as loss of a meaningful response to mild shaking and prodding (MOAAS level 1) occurred, the propofol infusion was set to maintain the estimated plasma concentration achieved at that moment. This infusion rate was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of LOC.

In group sevoflurane, inhaled induction with sevoflurane was used. The vaporizer Sevoflurane<sup>®</sup> (Dräger, Germany) was set to 8% (FiSevo) and the patients were encouraged to breathe normally. After LOC, FiSevo was set at 2.5% to obtain an End Tidal Sevoflurane Fraction (FeSevo) of at least 2%, which was maintained until the end of the study, 5 min after the onset of LOC. FiSevo and FeSevo were monitored with a Capnomac II<sup>®</sup> monitor (Datex-Ohmeda, Finland).

The AEP and AAI recording were initiated 3 min before the anesthetic induction to establish a baseline in the awake state (MOAAS level 5).

One of the investigators, blinded to the AEP monitor, was continuously talking to the patient until loss of response. Then testing for response to mild shaking and prodding was done with 10 s intervals until loss of response. At this moment the patient was defined as MOAAS level 1 (LOC). A second investigator, blinded to the clinical signs of the patient, registered simultaneously the AEP and AAI values which corresponded to the MOAAS levels.

When the study finished, the anesthesia continued according to the routines of the department and the surgery began.

### *AEP recording and analysis*

The A-line<sup>®</sup> (Software version 1.3, AAI version 4.0) AEP monitor (Danmeter, Odense, Denmark) was used to obtain both the AEP and the AAI. The AEP were elicited with a bilateral click stimulus of 65 dB (Sound Pressure Level) intensity, 2 ms duration, and repetition rate of 9 Hz. Three A-line silver–silver chloride electrodes (Danmeter, Odense, Denmark) were positioned at middle forehead (+), left forehead (ref.) and the left mastoid (-). The AEP window was 80 ms and the preprocessing of the EEG sweeps consisted of artifact rejection and 16–100 Hz Finite Impulse Response digital band-pass filtering. The AEP was extracted

using an advanced signal processing model termed an Autoregressive Model with Exogenous Input (ARX-model) (11).

The amplitude and latencies of Na, Pa and Nb peaks of the AEP and the corresponding AAI values were determined off-line.

### *A-line ARX Index (AAI)*

In order to quantify the morphological changes of the AEP, it is desirable to map it into an index. The AEP consists of several peaks. The amplitudes of the peaks with latency 10–100 ms, corresponding to the middle latency AEP (MLAEP), decrease when the subject is anesthetized and at the same time the latencies of the peaks are prolonged. An index formula should preserve these two facts in order not to lose information. Furthermore a reliable index should comply with the following premises:

- 1 Validity for the largest number of subjects possible, independent of surgery and anesthetic drugs.
- 2 Little or no overlap is required between values while awake and asleep.

The present index was calculated in the 20–80 ms window of the AEP and latency and amplitude changes in the AEP were weighted equally. The 20 ms start of the window was chosen in order not to include Brainstem AEP (BAEP) and auricular muscular artifacts, and the 80 ms end of the window was chosen in order not to include long latency AEP (LLAEP). This is because BAEP and LLAEP do not correlate well to the depth of anesthesia. The AAI has shown good discrimination between conscious and anesthetized patients in previous studies (5, 12).

### *Statistical analysis*

A power calculation was carried out in order to estimate the necessary sample size before commencing the study. From previous experience with the AAI (15) we assumed a mean value awake of 75 and a mean value of 25 while anesthetized, with a maximal standard deviation of 40 of the population. Assuming an alpha risk of 5% and a beta risk of 10%, the number of patients to be included in each group is 12.

The prediction probability, termed Pk analysis (16), was used in this study to compare the peak amplitudes and latencies while awake and while anesthetized, because this method has been applied in a number of recent articles evaluating different systems for monitoring depth of anesthesia (17). Using a standardized statistical tool facilitates the comparison among the results of different studies. The Pk range is from 0 to 1. A value of Pk = 1 means that the x-

values always correctly predict the order of the  $y$ -values. A value of  $P_k=0.5$  means that the  $x$ -values predict the order of the  $y$ -values no better than chance (flipping a fair coin) (16).

The  $P_k$  was applied to Na/Pa/Nb latencies, Na-Pa amplitudes and the AAI (i.e. the  $x$ -values) with respect to the MOAAS levels 5 and 1 (the  $y$ -values). A Mann-Whitney test was used to examine whether a significant difference between the AEP peaks and the AAI values of the propofol and sevoflurane groups existed.

## Results

Table 1 shows the mean values and standard deviations of the determination of the Na, Pa, and Nb latencies (ms) and the Na-Pa amplitudes ( $\mu$ V) in the awake and anesthetized state for all patients and propofol and sevoflurane groups separately. The mean values of the Nb peaks increased from 51.1 (7.3)ms while awake to 68.6 (8.1)ms while asleep. There were no significant differences between any peak ampli-

tudes or latencies nor between AAI values when comparing group propofol with group sevoflurane.

Table 2 shows the prediction probability,  $P_k$ , of all patients and the values for propofol and sevoflurane groups, respectively. The largest overall  $P_k$  was obtained with the AAI ( $P_k=1$ ). The Nb latency ( $P_k(SE)=0.95(0.03)$ ) and the Na-Pa amplitudes ( $P_k(SE)=0.99(0.02)$ ) presented larger  $P_k$  values than Pa and Na latencies, which also produced high  $P_k$  values.

Figure 1(a-d) shows AAI versus Na, Pa, Nb latencies and Na/Pa amplitude, respectively. The regression line for each pair of data was calculated. The regression lines showed significant correlations between decreasing AAI values and increasing latencies of Na, Pa, and Nb peaks. The slopes for the three latency regressions were similar,  $-2.2$  ( $r^2=0.35$ ,  $P<0.001$ ),  $-1.7$  ( $r^2=0.39$ ,  $P<0.0001$ ) and  $-2$  ( $r^2=0.63$ ,  $P<0.0001$ ) for Na, Pa and Nb, respectively. The AAI correlated significantly with the Na/Pa amplitudes, with a slope of  $39.2$  ( $r^2=0.73$ ,  $P=0.0035$ ) resulting in the largest  $r^2$ . Figure 1 shows large overlap for Na

Table 1

Mean (SD) of AEP peak latencies and amplitudes and AAI values while awake and anesthetized

MOAAS		AEP			Na-Pa	AAI
		Na	Pa	Nb		Index
		ms	ms	ms	$\mu$ V	unitless
5	Both groups	25.6 (7.5)	37.6 (9.2)	51.1 (7.3)	1.46 (0.51)	74.9 (13.3)
5	Propofol	26.0 (6.6)	39.4 (8.7)	52.7 (6.0)	1.36 (0.53)	74.7 (11.9)
5	Sevoflurane	25.2 (8.8)	36.0 (9.6)	49.8 (8.5)	1.58 (0.49)	77.2 (15.1)
1	Both groups	35.9 (9.2)	50.9 (6.2)	68.6 (8.1)	0.3 (0.18)	20.7 (4.7)
1	Propofol	36.2 (5.7)	51.8 (8.3)	68.7 (4.6)	0.31 (0.11)	18.2 (5.3)
1	Sevoflurane	35.6 (7.3)	49.9 (8.5)	68.5 (9.4)	0.29 (0.15)	23.4 (11.1)
$P$ (aw/as)	Both groups	*	*	*	*	*
$P$ (aw/as)	Propofol	*	*	*	*	*
$P$ (aw/as)	Sevoflurane	*	*	*	*	*
$P$ (prop/sevo)	Awake	NS	NS	NS	NS	NS
$P$ (prop/sevo)	Anesthetized	NS	NS	NS	NS	NS

$P$ (aw/as): the  $P$ -value obtained when comparing awake and anesthetized states;  $P$ (prop/sevo): the  $P$ -value obtained when comparing the propofol and sevoflurane groups.

MOAAS 5 = Awake; MOAAS 1 = Anesthetized.

\* $P<0.001$ .

NS = not significant ( $P>0.2$ ).

Table 2

$P_k$ , mean (SE), of AEP peak latencies and amplitudes and AAI values of transition from awake (MOAAS 5) to anesthetized (MOAAS 1)

$P_k$ Mean (SE)	AEP			Na-Pa	AAI
	Na	Pa	Nb		
	ms	ms	ms	$\mu$ V	Index
Both groups	0.88 (0.06)	0.87 (0.06)	0.94 (0.04)	0.95 (0.01)	1 (0.00)
Sevoflurane	0.87 (0.07)	0.90 (0.06)	0.94 (0.01)	0.95 (0.01)	1 (0.00)
Propofol	0.90 (0.06)	0.87 (0.07)	0.95 (0.01)	0.94 (0.01)	1 (0.00)

AEP = auditory evoked potentials; AAI = A-line ARX Index.

(Fig. 1a), and Pa (Fig. 1b) latencies between awake and asleep, while there was little overlap for Nb and Pa amplitudes (Fig. 1c,d). There was no overlap for the AAI between awake and asleep values. The average (SD) transition times from start of induction until the patients were in MOAAS 1 were 101 (65)s for group sevoflurane and 222 (83) for group propofol.

Figure 2 shows an example of the AEP wave forms and AAI trends in a patient awake (a) and anesthetized (b). In both subfigures, the upper left rectangle shows the present AEP with the Na, Pa and Nb peaks marked with solid circles. The upper right square contains the present AAI value. The lower rectangle shows the AAI trend, where an arrow indicates the present value. Figure 2(b) shows the transition from awake to anesthetized, where the AAI decreased from 80 to 30 in 17s.

## Discussion

Studies comparing AEP and various derivatives of the EEG have already shown that the AEP is one of the best discriminators between awake and anesthetized states in patients induced with propofol or volatile agents (5, 18). However, among the EEG derived methods, the bispectral analysis of the EEG, implemented in the A-2000 BIS monitor (Aspect Medical, MA, USA), has, during the last few years, been used for monitoring the hypnotic level during general anesthesia. The bispectral index (BIS) is composed of four parameters derived from the EEG, i.e. ratio of low frequency activity, ratio of high frequency activity, near burst suppression and burst suppression. The BIS Index has been defined from a large database of patients' responses to different anesthetics (19, 20).

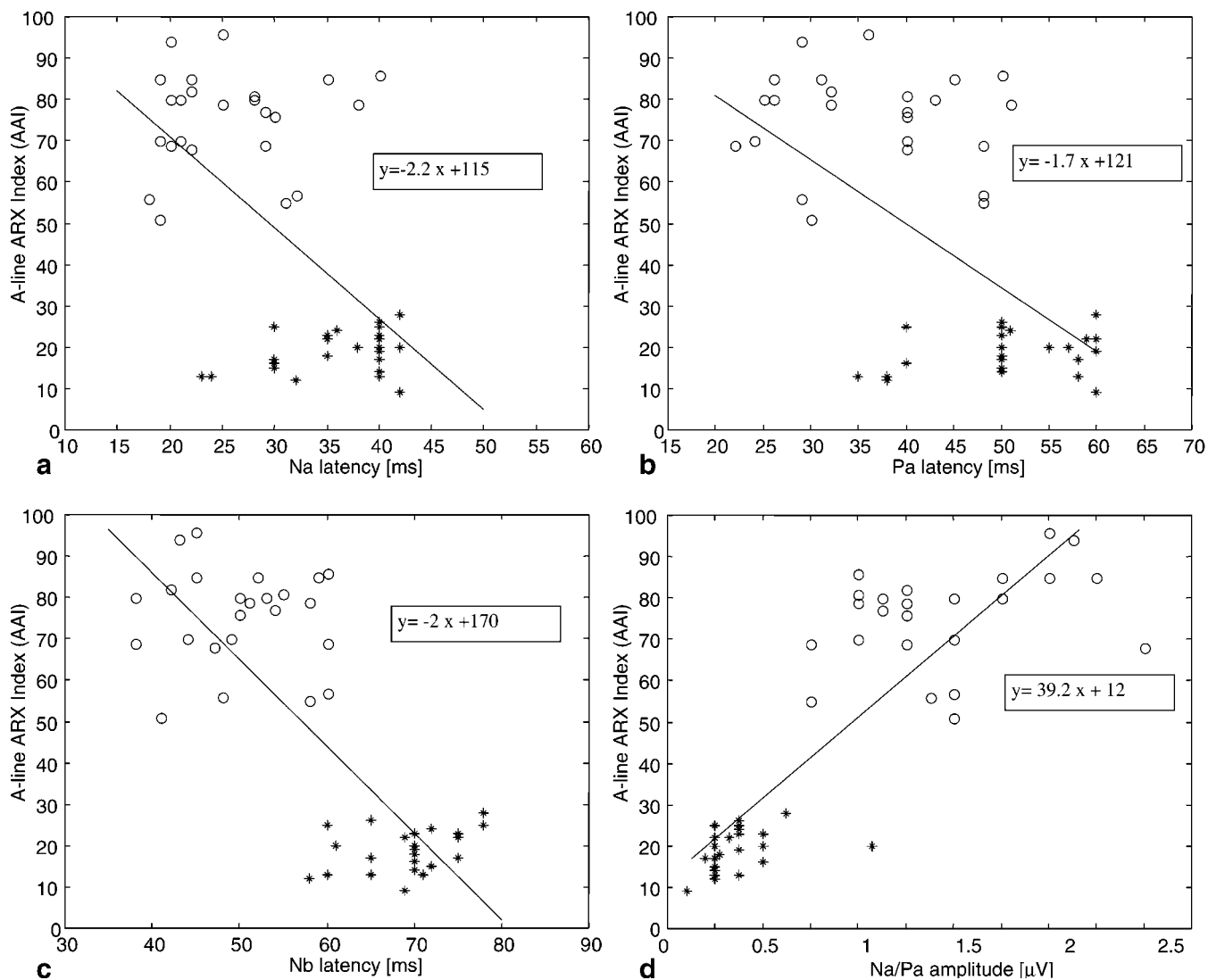


Fig. 1 The latencies and amplitudes of the AEP peaks versus AAI. (a) shows Na versus AAI, (b) Pa versus AAI, (c) Nb versus AAI and (d) Na/Pa amplitude versus AAI. Each patient is represented by a pair of marks: a circle while awake and an asterisk while anesthetized.

Both the AEP and BIS have shown good correlation to the clinical signs of the anesthetic depth (5).

However, the clinical interpretation of the AEP is difficult to perform on-line. Therefore, different automatic indices have been developed by different authors to facilitate easier interpretation of the AEP. In 1988 McGee et al. proposed a strategy for quantifying the AEP waveform (21). Thornton et al. defined an index based on the second derivative of the AEP in the 30–70 ms window, hence using the 'coarseness' of the AEP as a measure of the depth of anesthesia (2). Later Mantzaridis et al. defined an AEP index as the sum of square

roots of the absolute difference between subsequent samples in the AEP window from 0 to 144 ms. They found that this AEP index correlated well with the moment of eye opening after propofol anesthesia (18, 22, 23). The AAI applied in this study showed a better discrimination than any single AEP parameter between the awake and the asleep values. Thornton et al. (24) found that the Nb latency increased above 44.5 ms during light anesthesia and later Schwender et al. (7) found that an Nb latency larger than 60 ms was the best discriminator for patients nonresponsive to noxious stimuli, where Nb latencies at 71–76 ms were found during maintenance of anesthesia.

In the present study, the Nb latency increased from 51.1 ms in the awake state to 68.7 ms in the asleep state. The values in the awake state are larger than the Nb values found by other authors, possibly because our patients were premedicated with midazolam and no noxious stimuli were applied during the study. Yet Schwender et al. (25) did not find any changes in the Nb latency after induction with benzodiazepines, Brunner et al. (26) found significant increases from 44.3 ms to 55.7 ms after a bolus dose of midazolam, and Morlet et al. (27) found also increases of Nb in ventilated comatose patients sedated with midazolam in intensive care conditions. Some variation in the results could also be caused by the use of different filter settings of the AEP amplifiers or in the method used for determination of the peak latency (28).

Sharpe et al. found that a decrease in amplitude of the AEP peaks was a good discriminator of the awake/asleep states (29). In their study, a 49% decrease in the Pa amplitude was found after desflurane plus nitrous oxide induction in 12 patients. We found a 46.2% points decrease in the Na/Pa amplitude after induction of anesthesia, 41.9% points with propofol and 51.4% points with sevoflurane. The present study confirms that decreasing Na/Pa amplitudes were highly correlated with increased Nb latencies.

Considerable overlap was found in Na and Pa values, whereas Nb latency and Na/Pa amplitude showed less overlap, as shown in Fig. 1. However, no overlap was found in AAI values between awake (MOAAS 5) and anesthetized (MOAAS 1) states in patients induced with propofol or sevoflurane. This could be explained by the fact that the AAI incorporates the global change of the AEP, including both peak latency increase and amplitude decrease. In this study the transition time from awake to asleep was larger for patients anesthetized with propofol as compared with sevoflurane. This is explained by the relatively slow infusion rate of propofol.

As mentioned previously, different AEP indices

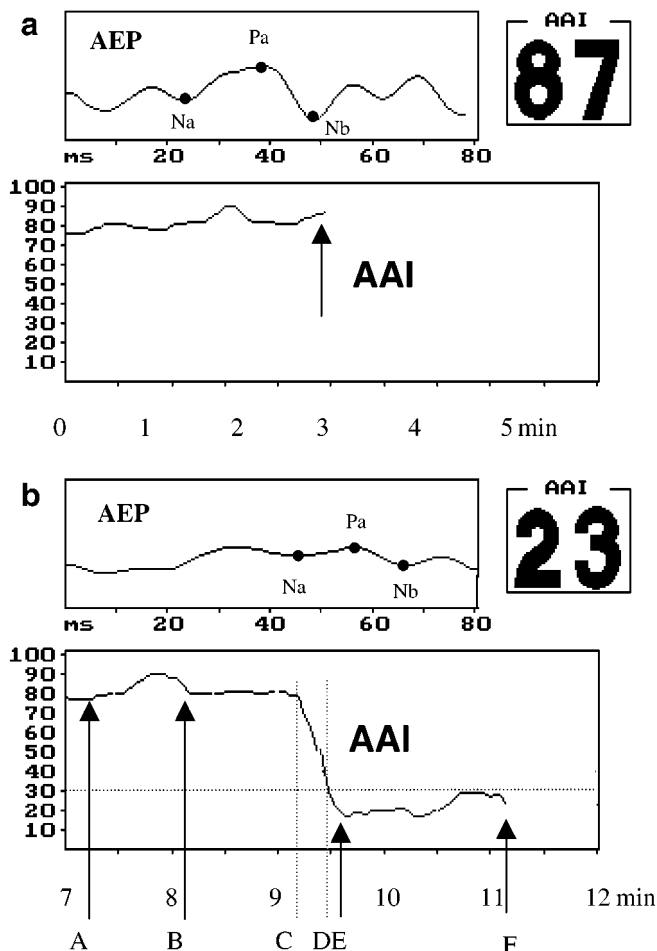


Fig. 2 Images of the display of the A-line monitor for a patient awake (a) and anesthetized (b). In both subfigures, the upper left rectangle shows the present AEP with the Na, Pa and Nb peaks marked with solid circles. The upper right square contains the present AAI value. The lower rectangle in (a) shows the AAI trend, where the arrow indicates the present value; (b) shows the transition from awake to anesthetized, where the AAI decreased from 80 (awake) to 30 (asleep) in 17 s. A: Adjustment of facial mask; B: Sevoflurane 8% was started; C: Patient still awake; D: Loss of consciousness (MOAAS = 1); E: Sevoflurane was set to 2.5%; F: Latest measured AAI, also shown in the upper right square; AEP = Auditory Evoked Potentials; AAI = A-line Arx Index.



have been defined. The AEP index defined by Mantzaridis and Kenny (23), has been referenced frequently in the literature. Although this AEP index ranges from 0 to 100 (unitless), the same range as the AAI, fundamental differences between the two exist. First, the AEP index is based on an AEP extracted by a moving time average of 256 sweeps, producing a total update delay of 36.9s, whereas the AAI is based on an AEP extracted by advanced signal processing (ARX-model) using an average of 15 sweeps, resulting in an update delay of 1.7s, which means that AEP monitoring can be carried out on-line and close to real-time in the operating room (30). Secondly, the two index algorithms are defined differently and, although the scales are identical, a given index number has a different interpretation in terms of depth of anaesthesia. The AAI while in MOAAS 5 ranged from 51 to 96, while the values in MOAAS 1 ranged from 9 to 28. The MOAAS (14) is a scale defined for assessing sedation but has been used by a number of investigators for assessment of hypnotic level during anaesthesia. However, during the anaesthetic induction, the patient is changing rapidly from higher to lower levels of MOAAS, therefore it can be difficult to assess the intermediate MOAAS levels with high confidence (31). For this reason, only the extreme MOAAS levels were included in this study.

The Pk values shown in Table 2 confirmed that Na/Pa amplitudes decreased and Na, Pa, and Nb latencies increased after the anaesthetic induction. All the Pk values obtained were very high, but the highest Pk was obtained for the AAI, whereas Na latency produced the lowest. The Pk values obtained in this study were larger than those obtained for other methods (17), maybe because only the extreme levels on the MOAAS scale were used.

We conclude that the AAI is an accurate and simple method of interpretation of the AEP real-time and can be used as a reliable indicator of loss of consciousness during anaesthesia with propofol or sevoflurane.

## References

- Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG. The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984; **56**: 315–323.
- Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; **8**: 89–107.
- Jensen EW, Nebot A, Caminal P, Henneberg SW. Identification of causal relations between haemodynamic parameters, auditory evoked potentials and isoflurane by means of fuzzy logic. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 25–32.
- Jensen EW, Litvan H. Detection of level of consciousness during propofol anaesthesia by Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials. In: Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF, eds. *Memory and Awareness in Anaesthesia, IV*. London: Imperial College Press, World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, 2000: 88–96.
- Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galán J, Campos JM, Fernández JA et al. Comparison of the efficacy of an Auditory Evoked Potentials Index and a Bispectral EEG Index with the clinical signs for determining the hypnotic level of anaesthesia with propofol or sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000; **47**: 447–457.
- de Beer NAM, van Hoof JC, Cluitmans PJM, Korsten HHM, Grouls RJE. Haemodynamic response to incision and sternotomy in relation to the auditory evoked potential and spontaneous EEG. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 685–693.
- Schwender D, Dauberer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; **85**: 164–173.
- Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses: a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia (editorial). *Br J Anaesth* 1985; **57**: 841–842.
- Iselin-Chaves IA, Moalem HEE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PSA. Changes in the Auditory Evoked Potentials and the Bispectral Index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1300–1310.
- Cerutti S, Baselli G, Liberati D. Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol Cybern* 1987; **56**: 111–120.
- Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Auto regressive modelling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an on-line Depth of Anaesthesia Index. *Meth Inf Med* 1996; **35**: 256–260.
- Capitanio L, Jensen EW, Filligoi CG, Makovec B, Gagliardi M, Henneberg SW. On-line analysis of averaged AEP, Autoregressive (ARX) modelled AEP and Spectral Edge Frequency of EEG for monitoring depth of anaesthesia. *Meth Inf Med* 1997; **36**: 311–314.
- Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW. Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia. *Anesthesiology* 1999; **91** (Suppl. 1): A500.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the observer's assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; **10**: 244–51.
- Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 743–748.
- Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring performance of anaesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; **84**: 38–51.
- Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anaesthetic drug effect during desflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 2000; **92**: 715–726.
- Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potential and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* 1998; **80**: 46–52.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; **10**: 392–404.
- Rampil U. A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology* 1998; **89**: 900–1002.
- McGee T, Kraus N, Manfredi C. Towards a strategy for analysing the Auditory Middle Latency Response Waveform. *Audiology* 1988; **27**: 119–130.

22. Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; **51**: 107–113.
23. Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; **52**: 1030–1036.
24. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 113–115.
25. Schwender D, Klasing S, Madler C, Poppel E, Peter K. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. *Can J Anaesth* 1993; **40**: 1148–1154.
26. Brunner MD, Umo-Etuk J, Sharpe RM, Thornton C. Effect of a bolus dose of midazolam on the auditory evoked response in humans. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 633–634.
27. Morlet D, Bertrand O, Salord F, Boulieu R, Pernier J, Fischer C. Dynamics of MLAEP changes in midazolam-induced sedation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; **104**: 437–446.
28. Jensen EW. Monitoring depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials. PhD Thesis. University of Southern Denmark 1998.
29. Sharpe RM, Nathwani D, Pal SK, Brunner MD, Thornton C, Dore CJ et al. Auditory evoked response, median frequency and 95% spectral edge during anaesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1997; **78**: 282–285.
30. Jensen EW, Litvan H. Rapid extraction of middle latency auditory evoked potentials (letter). *Anesthesiology* 2001; **94**: 718.
31. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; **88**: 25–34.

Address  
 Héctor Litvan, MD  
 Cardiac Anaesthesia  
 Hospital Santa Creu I Sant Pau  
 A.M<sup>a</sup> - Claret 167  
 08025 Barcelona  
 Spain  
 e-mail: hlitvan@hsp.santpau.es

## **IV. DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN GENERAL

De acuerdo con los resultados de nuestros trabajos, podemos afirmar que la obtención de los PEALM con el modelo ARX es más rápida e igual de fiable que los obtenidos por el método MTA. Esto es muy importante, ya que la principal limitación que se atribuye a los PEALM como indicadores de la profundidad de la hipnosis es el prolongado tiempo de actualización de la señal, que puede ser de varios minutos. El modelo ARX, al utilizar únicamente 15 barridos del EEG, permite la obtención de los PEALM en apenas 1,7 s, lo que se puede considerar como un tiempo “casi real”. Este tiempo se obtiene multiplicando el tiempo que hay entre dos estímulos auditivos (110ms) por el número de estímulos utilizados (15). Como una de las entradas del modelo utiliza al menos 256 barridos, el tiempo que se requiere para la instauración del modelo es de aproximadamente 30s (256 estímulos x 110 ms), dependiendo de la calidad de las señales. A partir de ese momento inicial, el tiempo de actualización total es de menos de 6 s (1,7 s para obtener la señal de PEA y 4,3 s para procesarla).

La rapidez con que se producen los cambios en las señales de PEALM durante la anestesia, hace que sea prácticamente imposible cuantificarlos directamente. Para solucionarlo hemos utilizado el índice AAI, que contempla los cambios que se producen en las señales de PEA de forma automática en una ventana de 20 ms a 80 ms y de acuerdo a una fórmula registrada. Nuestros resultados confirman que este índice engloba los cambios que se producen en los PEALM de extracción rápida de forma adecuada, ya que su correlación con la escala clínica OAAS modificada tiene una significación estadística con un  $P_k > 0,9$ .



Por lo tanto, podemos afirmar que los PEALM extraídos con el modelo ARX y representados mediante el índice AAI, pueden ser útiles para la monitorización de la profundidad de la hipnosis tras la administración de propofol o sevoflurano como fármacos únicos.

Para definir el estado clínico, se utilizó la escala de sedación OAAS, ampliamente validada en este tipo de estudios. Los pacientes que estaban en OAAS 1, estaban clínicamente dormidos, no respondiendo a un estímulo superficial: un pellizco a nivel del músculo trapecio, mientras se lo sacudía y llamaba por su nombre en voz alta. En cambio, los que estaban en OAAS 5 estaban despiertos, abriendo los ojos a la orden.

Nuestros datos muestran que con un AAI < 28 ningún paciente estaba despierto, tanto en el grupo anestesiado con propofol como en el anestesiado con sevoflurano.

Para evaluar el comportamiento del índice AAI hemos aplicado el método estadístico Probabilidad de predicción (Pk) descrito por Smith y col.<sup>149</sup>. Un Pk de 1 significa una correlación perfecta entre el índice estudiado, con una variable categórica, en estos estudios la escala clínica OAAS. Por el contrario, un valor de Pk de 0,5 significa que el valor de la variable en estudio carece de correlación con la variable categórica, por lo que sería por puro azar. Los valores de Pk para la transición despierto/dormido con el índice AAI fueron de 1, tanto en los pacientes anestesiados con propofol, como en los anestesiados con sevoflurano, mejores que los Pk de la latencia de Nb y de la amplitud de Na-Pa, indicadores reconocidos de la profundidad hipnótica. Es posible que esto sea debido a que el índice AAI contempla de forma equilibrada las modificaciones que se producen

en la amplitud y latencia de todos los picos de PEALM, y a que su valoración se hace de forma automática y no manual.

Los monitores que producen un índice electrónico necesitan un tiempo para procesar y hacer una media de las señales registradas, antes de presentar los resultados. Esto significa que los valores que se ven en la pantalla no representan el estado “actual” del paciente, sino que tienen un cierto retraso en el tiempo. Este retraso, llamado “tiempo de actualización total” no debe confundirse con el tiempo que emplea cada monitor para recibir las señales, que suele estar especificado por el fabricante y es de varias veces por segundo. Por ejemplo, un monitor puede recibir los datos una vez por segundo, pero el tiempo de actualización total ser de un minuto. Los PEA obtenidos por el método de la media móvil (MTA) requieren varios cientos de repeticiones del estímulo para obtener señales de buena calidad, por lo que tienen un tiempo de actualización total prolongado. Esto hizo que históricamente fueran poco útiles para monitorizar la profundidad de la anestesia, estado dinámico, con frecuentes variaciones a lo largo del tiempo. Sin embargo, el modelo autorregresivo con entrada exógena (ARX) permite obtener señales de PEALM de buena calidad con una repetición del estímulo de 15 veces, lo que disminuye de forma considerable el tiempo de actualización total, de 28,45 s a 6 s.

Estudiar el comportamiento del índice AAI con solo dos fármacos anestésicos, uno administrado por vía intravenosa y el otro inhalado, podríamos considerarlo una limitación para las conclusiones de estos trabajos. Sin embargo, fueron fármacos únicos, sin la interferencia de otros agentes ni de ningún tipo de estímulos. Si bien es necesario realizar estudios con otros fármacos, varias

referencias en la literatura utilizando distintos anestésicos, confirman nuestros resultados.

## **V. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1.- Podemos afirmar que se cumplió la hipótesis propuesta, ya que cuando se realiza una inducción anestésica con propofol o con sevoflurano como fármacos únicos, los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida, representados por el índice AAI, tienen una probabilidad de predicción (Pk) de los signos clínicos para detectar si el paciente está despierto (OAAS 5) o dormido (OAAS 1) de 1 con ambos fármacos.

2.- La monitorización de la profundidad hipnótica mediante el índice AAI es una técnica sencilla, segura y útil para identificar si los pacientes están despiertos o dormidos durante la inducción de la anestesia con propofol o con sevoflurano.

3.- Destacamos el tipo de respuesta “rápida” del AAI, que al transformarse en un monitor en tiempo “casi real”, además de mejorar la seguridad y la calidad de la anestesia general, puede contribuir al estudio del efecto de los fármacos anestésicos.

## **CONCLUSIÓN FINAL**

Los potenciales evocados auditivos de latencia media de extracción rápida obtenidos mediante el modelo autorregresivo ARX y expresados en el índice AEP-ARX Index (AAI), identifican en pocos segundos los cambios que se producen durante la anestesia con propofol o con sevoflurano, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la profundidad de la hipnosis.

## **VI. BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Stanski DS. Monitoring depth of anesthesia. In: Anesthesia, fifth edition. RD Miller Editor. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp: 1087-1116
- <sup>2</sup> Brodsky JB. What intraoperative monitoring makes sense? Chest 1999;115(5 Suppl):101S-105S
- <sup>3</sup> Prys-Roberts C: Anaesthesia: A practical or impossible construct? (editorial) Br J Anaesth 1987;59:1341-2
- <sup>4</sup> Kissin I. General anesthetic action: An obsolete notion? Anesth Analg 1993;76:215-8
- <sup>5</sup> Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. Br J Anaesth. 1985;57:743-6
- <sup>6</sup> Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of Depth of Anesthesia, Quo Vadis? (editorial) Anesthesiology 2002; 96:784-7
- <sup>7</sup> Jones JG, Konieczko K. Hearing and memory in anaesthetised patients. Br M J 1986; 292:1291-93
- <sup>8</sup> Andrade J. Learning during anaesthesia: A review. Br J Psychol 1995;86: 479-506
- <sup>9</sup> Goneim MM. Implicit memory for events during anesthesia. In: Awareness during anesthesia. Ed. Mohamed M. Ghoneim. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001;pp 23-68
- <sup>10</sup> Sandin R, Nordström O. Awareness during total intra venous anaesthesia. Br J Anaesth 1993; 71; 782-87
- <sup>11</sup> Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia. Anesthesiology 1997;87:387-410
- <sup>12</sup> Ranta SO.V, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors. Anesth Analg 1998;86:1084-89
- <sup>13</sup> Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet. 2000;355:707-11
- <sup>14</sup> Kerssens Ch, Klein J, Bonke B Awareness: Monitoring *versus* remembering what happened. Anesthesiology 2003; 99:570-5
- <sup>15</sup> Blancher RS. On awakening paralyzed during surgery: A syndrome of traumatic neurosis. JAMA 1975;234:67



- 
- <sup>16</sup> Sandin R, Nordström O. Awareness During Total I.V. Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71; 782-787
- <sup>17</sup> Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:133-39
- <sup>18</sup> GH Lubke, Ch Kerssens, H Phaf, PS Sebel. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999;90:670-80
- <sup>19</sup> Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:62-64
- <sup>20</sup> Goldman L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intra-operative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* 1987;42:596-603
- <sup>21</sup> Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-61
- <sup>22</sup> Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J.* 1977;1(6072):1321
- <sup>23</sup> Plomley F. Operations upon the eye (letter). *Lancet* 1847;1:134
- <sup>24</sup> Guedel AE: *Inhalational Anesthesia: A Fundamental Guide*. New York, Macmillan, 1937
- <sup>25</sup> Robson JG. Measurement of depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1969;41:785-8
- <sup>26</sup> Winterbottom EH. Insufficient anaesthesia (letter). *Br Med J* 1950;1:247
- <sup>27</sup> Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoefft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001;94:390-9
- <sup>28</sup> Becker KE Jr. Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. *Anesthesiology* 1978;49:192-6
- <sup>29</sup> Raffaele R, Emery P, Palmeri A, Ricca G, Perciavalle V. Influences of dopaminergic systems on the blink reflex. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:351-4
- <sup>30</sup> Esteban A: A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999;29:7-38
- <sup>31</sup> G Plourde: Auditory evoked potentials and 40 Hz oscillations: An opportunity to study mechanisms of action of general anesthetics? (Editorial) *Anesthesiology* 1999;91:1187-9

- 
- <sup>32</sup> Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47
- <sup>33</sup> Eger EL II, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:764-70
- <sup>34</sup> Merkel G, Eger EI. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia: Including the method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963;24:346-57
- <sup>35</sup> Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80:261-7
- <sup>36</sup> Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI II. Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluorexene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 1970;33:5-9
- <sup>37</sup> Yakaitis RW, Blitt CD, Angiulo JP. End-tidal halothane concentration for endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977;47:386-8
- <sup>38</sup> Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC-BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-8
- <sup>39</sup> Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-12
- <sup>40</sup> Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-9
- <sup>41</sup> Todd MM, Weeks JB, Warner PS. A focal cryogenic brain lesion does not reduce the minimum alveolar concentration for the halothane in rats. *Anesthesiology* 1993; 79: 139-43
- <sup>42</sup> Yaksh TL, Rudy TA. Studies on the direct spinal actions of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1997; 202: 411-28
- <sup>43</sup> Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transections in rats. *Anesthesiology* 1994;80: 606-10
- <sup>44</sup> De Castro J, Paramentier P, Andrieu S: Limits of pure analgesic anesthesia *Ann Anesthesiol Fr* 1976;17:1071-86
- <sup>45</sup> Mainzer J Jr. Awareness, muscle relaxants and balanced anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1979;26:386-93

- 
- <sup>46</sup> Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10: 244-51
- <sup>47</sup> Nemethy M, Paroli L, Williams-Russo PG, Blanck TJ. Assessing sedation with regional anaesthesia: inter-rater agreement on a modified Wilson sedation scale. *Anesth Analg* 2002;94:723-8
- <sup>48</sup> Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621-7
- <sup>49</sup> Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
- <sup>50</sup> Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED: Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-9
- <sup>51</sup> Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez B, Henneberg SW, Caminal P, Villar Landeira JM: Comparison of averaged and rapidly extracted Auditory Evoked Potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology* 2002;97:351-8
- <sup>52</sup> Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier F, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. A comparison with BIS and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002;96:803-16
- <sup>53</sup> Cullen DJ, Eger EI 2nd, Stevens WC, Smith NT, Cromwell TH, Cullen BF, Gregory GA, Bahlman SH, Dolan WM, Stoelting RK, Fourcade HE. Clinical signs of anesthesia. *Anesthesiology* 1972;36:21-36
- <sup>54</sup> Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the EEG of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154-66
- <sup>55</sup> Berger H. Electroencephalogram of man. *Archiv fuer Psychiatrie* 1931;94:16-60
- <sup>56</sup> Harmel MH, Klein FF, Davis DA. The EEMG-a practical index of cortical activity and muscular relaxation. *Acta Anaesthesiol Scand (suppl)* 1978;70:97-102
- <sup>57</sup> Edmonds HL jr, Yoon YK, Sjogren SI, Maguire HT, McGraw CP. Computerized EMG and EEG during anaesthesia: an evaluation of the anaesthesia and brain activity monitor (ABM). *Int J Clin Monit Comput* 1985;1:201-10

- 
- <sup>58</sup> Edmonds HL jr, Couture LJ, Stolzy SL, Paloheimo M. Quantitative surface electromyography in anesthesia and intensive care. *Int J Clin Monit Comput* 1986;3:135-45
- <sup>59</sup> Drummond JC, Brann CA, Perkins DE, Wolfe DE. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:693-9
- <sup>60</sup> Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI II, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:403-9
- <sup>61</sup> Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002
- <sup>62</sup> Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencefalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404
- <sup>63</sup> Mantzaridis H, Kenny GNC: Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030-36
- <sup>64</sup> Litvan H, Jensen EW, Maestre M, Galán J, Campos JM, Fernández JA, Caminal P, Villar Landeira JM. Comparacion de la efectividad de un índice de potenciales evocados auditivos y un índice biespectral con los signos clínicos en la determinación de la profundidad hipnótica durante anestesia con propofol o sevoflurano. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2000;47:447-57
- <sup>65</sup> Jensen EW, Litvan H. Detection of Level of Consciousness during Propofol Anaesthesia by Rapidly Extracted Auditory Evoked Potentials, In: *Memory and Awareness in Anaesthesia IV*. C Jordan, DJA Vaughan, DEF Newton Eds. London, Imperial College Press. 2000,pp:88-96
- <sup>66</sup> Gurman GM. Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency. *Int J Clin Mon and Comp.* 1994;11:185-89
- <sup>67</sup> Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentani- anaesthesia. *Anaesthesist* 2001;50:921-5
- <sup>68</sup> Billard V, Gambus PL, Chamoun NG, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:45-58
- <sup>69</sup> Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses: a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia (editorial) *Br J Anaesth* 1985; 57:841-42

- 
- <sup>70</sup> Thornton C. Evoked Potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1991; 8:89-107
- <sup>71</sup> Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Poppel E, Peter K: Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993;71:622-28
- <sup>72</sup> Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51:107-13
- <sup>73</sup> Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martinez P, Caminal P, Villar Landeira JM. 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;46:245-51
- <sup>74</sup> Lloyd-Thomas AR, Cole PV, Prior PF. Quantitative EEG and BAEP: Comparison of Isoflurane with Halothane using the Cerebral Function Analysing monitor. *Br J Anaesth* 1990; 65:306-12
- <sup>75</sup> Sidi A, Halimi P, Cotev S. Estimating anesthetic depth by EEG during anesthetic induction and intubation in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990;2:101-7
- <sup>76</sup> Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-899
- <sup>77</sup> Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesth Clin North Am* 1998; 2:89-107
- <sup>78</sup> Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of Consciousness after Thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997; 86:613-19
- <sup>79</sup> Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-84
- <sup>80</sup> Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev* 1983;28:2591-93
- <sup>81</sup> Elber T, Ray W, Kowalik Z, Skinner J, Graf K, Birbauer N. Chaos and physiology: Deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 1994;74:1-47
- <sup>82</sup> Fell J, Röschke J, Mann K, Schäffner C. Discrimination of sleep stages: A comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalogr*

- <sup>83</sup> Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*; 2000;92: 715-26
- <sup>84</sup> Chiappa KH. Principles of evoked potentials. En: Chiappa KH, Evoked potentials in clinical medicine. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 1-30
- <sup>85</sup> Jensen EW. Monitoring depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials. Ph.Thesis. University of Southern Denmark, 1998
- <sup>86</sup> Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;81:771-81
- <sup>87</sup> Chi OZ, Ryterband S, Field C. Visual evoked potentials during thiopentone-fentanyl-nitrous oxide anaesthesia in humans. *Can J Anaesth* 1989;36:637-40
- <sup>88</sup> Chiappa KH, Hill RA. Short-latency somatosensory evoked potentials: Interpretation En: Chiappa KH, Evoked potentials in clinical medicine. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 341-424
- <sup>89</sup> LaMont RL, Wasson SL, Green MA. Spinal cord monitoring during spinal surgery using somatosensory spinal evoked potentials. *J Pediatr Orthop* 1983;3:31-36
- <sup>90</sup> Fisher RS, Raudzens P, Nunemacher M. Efficacy of intraoperative neurophysiological monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:97-109
- <sup>91</sup> Peterson DO, Drummond JC, Todd MM. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:35-40
- <sup>92</sup> Bernard JM, Pereon Y, Fayet G, Guilheneue P. Effects of isoflurane and desflurane on neurogenic motor and somatosensory evoked potential monitoring for scoliosis surgery. *Anesthesiology* 1966;85:1013-9
- <sup>93</sup> McPherson RW, Sell B, Thaystman RJ. Effect of thiopental, fentanyl and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 1986;65:584-89
- <sup>94</sup> Langeron O, Vivien B, Paqueron X, Saillant G, Riou B, Coriat P, Lille F. Effects of propofol, propofol-nitrous oxide and midazolam on cortical somatosensory evoked potentials during sulfentanil anaesthesia for major spinal surgery. *Br J Anaesth* 1999;82:340-45
- <sup>95</sup> Samra SK, Dy EA, Welch KB, Lovely LK, Graziano GP. Remifentanil and fentanyl based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked

---

potentials. *Anesth Analg* 2001;92:1510-15

<sup>96</sup> Fernández Galinski S. Efecto de los anestésicos locales y de los opiáceos sobre los potenciales evocados sensoriales y motores. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1993

<sup>97</sup> Sebel PS, Flynn PJ, Ingram DA. Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984;56:1403-07

<sup>98</sup> Arendt-Nielsen L. Characteristics, detection and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesthesiol Scand. Suppl.* 1994;101:7-44

<sup>99</sup> Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DEF. Monitoring evoked potentials during surgery to assess levels of anesthesia. *J Med Eng Tech* 1995;19:77-9

<sup>100</sup> Chiappa KH, Hill RA. Brain Stem auditory evoked potentials: Interpretation. En: Chiappa KH, *Evoked potentials in clinical medicine*. 3d. edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp 199-268

<sup>101</sup> Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroenc Clin Neurophysiology* 1974;36:179-190

<sup>102</sup> Jewett DL. Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Proc San Diego Biomed Symp* 1970;28:609-18

<sup>103</sup> Lev A, Sohmer H. Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electrocochleogram). *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheil* 1972;201:79-90

<sup>104</sup> Sloan TB. Evoked potentials monitoring. *Int Anesthesiol Clin* 1996;34:109-36

<sup>105</sup> Maurer K, Leitner H and Schafer E. Detection and localization of brainstem lesions with auditory brainstem potentials. In: Barber C, ed. *Evoked potentials*, Lancaster, England: MTP Press Ltd 1980;391-8

<sup>106</sup> Grundy BL, Jannetta PJ, Procopio PT, Lina A, Boston JR, Doyle E. Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials. *J Neurosurg* 1982;57:674-81

<sup>107</sup> Thornton C, Heneghan CPH, James MFM, Jones JG. The effects of halothane and enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anesth* 1984;56:315-23

<sup>108</sup> Dubois MY, Sato S, Chassy J, Macnamara TE. Effects of enflurane on brainstem auditory evoked responses in humans. *Anesth. Analg.* 1982;61:898-02

- 
- <sup>109</sup> Manninen PH, Lam AM, Nicholas JF. The effects of isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia on brainstem auditory evoked responses in humans. *Anesth. Analg.* 1985;64:43-7
- <sup>110</sup> Schmidt JF, Chraemmer-Jorgensen B. Auditory evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:378-80
- <sup>111</sup> Heneghan CPH, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG. Effects of isoflurane on the auditory evoked responses in man. *Br J Anaesth* 1987;59:277-82
- <sup>112</sup> Bertoldi G, Manno E, Bruera G, Gilli M, Vighetti S. The influence of etomidate, flunitrazepam and ketamine on the BAEP of surgical patients with no audiological or neurological alterations. *Minerva Anesthesiol* 1983;49:349-56
- <sup>113</sup> Thornton C, Heneghan CPH, Navaratnarajah M, Jones JG, Bateman PE. The effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985;57:554-61
- <sup>114</sup> Thornton C, Heneghan CPH, Navaratnarajah M, Jones JG. Selective effect of Althesin on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1986;58:422-7
- <sup>115</sup> Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. The effect of propofol on the auditory evoked response and on esophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989;63:411-7
- <sup>116</sup> Savoia G, Esposito C, Belfiore F, Amantea B, Cuocolo R. Propofol infusion and auditory evoked potentials. *Anesthesia* 1988;43:46-9
- <sup>117</sup> Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2003;99:716-37
- <sup>118</sup> Drummond JC, Todd MM, U HS. The effect of high dose sodium thiopental on brainstem auditory and median somatosensory evoked responses in humans. *Anesthesiology* 1985;63:249-54
- <sup>119</sup> Kaga K, Hink RF, Shinoda Y, Suzuki J. Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1980;50:254-66
- <sup>120</sup> Plourde G. Auditory evoked potentials and 40 Hz oscillations: An opportunity to study mechanisms of action of general anesthetics? (Editorial) *Anesthesiology* 1999;91:1187-9
- <sup>121</sup> Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology* 1987;68:132-48



- 
- <sup>122</sup> Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials and Cognitive Function During General Anaesthesia. *International Anesthesiology Clinics* 1993; 31:89-106
- <sup>123</sup> Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; 63:113-5
- <sup>124</sup> Schwender D, Dauderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials predict movements during anaesthesia with isoflurane or propofol. *Anesth Analg* 1997; 85: 164-73
- <sup>125</sup> Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Poppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995;81:817-22
- <sup>126</sup> Sharpe RM, Nathwani D, Pal SK, Brunner MD, Thornton C, Dore CJ, Newton DE. Auditory evoked response, median frequency and 95% spectral edge during anaesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 1997;78:282-5
- <sup>127</sup> Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:743-8
- <sup>128</sup> Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988;60:372-8
- <sup>129</sup> de Beer NA, van Hooff JC, Brunia CH, Cluitmans PJ, Korsten HH, Beneken JE. Midlatency auditory evoked potentials as indicators of perceptual processing during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;77:617-24
- <sup>130</sup> Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P, Sotaniemi KA, Suominen K, Myllyla VV. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:202-8
- <sup>131</sup> Grimm M, Czerny M, Baumer H, Kilo J, Madl C, Kramer L, Rajek A, Wolner E. Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting--a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:270-5
- <sup>132</sup> American Electroencephalographic Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:200-01
- <sup>133</sup> Chiappa KH. Brain stem auditory evoked potentials: Methodology. En: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*, 3d ed. Keith H. Chiappa Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; pp157-97
- <sup>134</sup> de Beer NA, van de Velde M, Cluitmans PJ. Clinical evaluation of a method for automatic detection and removal of artifacts in auditory evoked potential

---

monitoring. *J Clin Monit* 1995;11:381-91

<sup>135</sup> Martínez P, Jensen EW, Litvan H, Trillo L, Rodriguez B. Validation of an Algorithm for AEP detection Quality. *ESA, Niza* 2002

<sup>136</sup> Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS: Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 2000;92:1300-10

<sup>137</sup> Cerutti S, Baselli G, Liberati D. Single sweep analysis of visual evoked potentials through a model of parametric identification. *Biol. Cybern.* 1987; 56:111-20

<sup>138</sup> Liberatti D, Cerutti S. The implementation of an autoregressive model with exogenous input in a single sweep visual evoked potential analysis. *J. Biomed. Eng.* 1989;11:285-92

<sup>139</sup> Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Auto Regressive Modelling with exogenous Input of Auditory Evoked Potentials to produce an on-line. *Depth of Anaesthesia Index. Methods of Information in Medicine* 1996; 35: 256-60

<sup>140</sup> Jensen EW, Litvan H, Campos JM, Henneberg SW. Fast extracted auditory evoked potentials index for monitoring hypnotic level during anaesthesia. *Anesthesiology* 1999;91 Suppl 1: A500

<sup>141</sup> Schneider G, Nahm W, Kochs EF, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, Thornton C. Quality of perioperative AEP-variability of expert ratings. *Br J Anaesth.* 2003;91: 905-8

<sup>142</sup> Hansson M, Gansler T, Salomonsson G. A system for tracking changes in the mid-latency evoked potential during anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:323-34

<sup>143</sup> Litvan H, Jensen EW, Maestre M, Galan J, Campos JM, Villar Landeira JM. Assessing Depth of Anaesthesia by Auditory Evoked Potentials during Continuous Propofol Infusion. *Br J Anaesth* 1999;82 Suppl 2: A20

<sup>144</sup> McGee T, Kraus N, Manfredi C. Towards a strategy for analyzing the Auditory Middle Latency Response Waveform. *Audiology* 1988;27:119-30

<sup>145</sup> Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180-4

<sup>146</sup> Versino M, Canegalli F, Bergamaschi R, Callieco R, Cosi V. Effect of repetition rate on middle latency auditory evoked potentials in humans. *Boll Soc It Biol Sper* 1991;67:83-8

---

<sup>147</sup> Manual del Monitor A-line version 1.6, Danmeter, Odense 2003

<sup>148</sup> Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT. Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the bispectral index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 2002;89:260-4

<sup>149</sup> Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996;84:38-51