



Monitoring the brain strikes a discordant note for anesthesiologists

Michael S. Avidan, MBBCh, FCASA · Thomas J. Graetz, MD

Received: 22 January 2018 / Accepted: 22 January 2018 / Published online: 16 February 2018
© Canadian Anesthesiologists' Society 2018

We have less information regarding the functioning of the brain than of the other vital organs during general anesthesia. This is sobering considering that the brain is the most vital of vital organs and is also the target organ of general anesthesia. Anesthesiologists have developed sophisticated monitors and understanding of human physiology, especially as it pertains to the cardiovascular and respiratory systems. Perturbations in these systems, however, occur as “collateral damage” with the administration of general anesthesia. In contrast, the profound alterations occurring in brain function with general anesthesia are therapeutically indicated. With desirable general anesthesia, there are neurological changes in attention, thinking, nociception, memory formation, and consciousness – with a state of oblivion produced that is more akin to coma than sleep.¹ It would be useful if we were able to monitor these various neurological changes accurately.

In an attempt to address this major deficit in anesthesiology practice, several “brain function monitors” have been developed. Generally, these monitors obtain electroencephalographic (EEG) information from one or two frontal EEG channels, process the information with proprietary algorithms, and display a number intended to reflect the hypnotic depth of anesthesia. In contrast to many other physiological monitors,² these brain monitors have yet to be adopted as standard of care.

In this issue of the *Journal*, Epstein *et al.* present the findings of a large, impressive observational study examining whether there are periods during which patients are likely to be appropriately anesthetized based on sevoflurane administered at > 0.75 minimum alveolar concentration despite a processed EEG index that displays a value suggesting insufficient anesthetic depth (i.e., a bispectral index or state entropy value > 70).³ They label this apparent discrepancy as a form of “discordant elevation” of the index (Table, pattern d). The primary hypothesis of the Epstein *et al.* study was that this particular manifestation of discordance was more commonly displayed with the entropy monitor (GE Healthcare, Helsinki, Finland) than with the bispectral index monitor (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). The endpoint of the study was discordant elevations lasting more than two minutes. The investigators speculated that such discordance would result in the unnecessarily excessive administration of anesthetic agents with negative clinical consequences to patients, including slow recovery from general anesthesia and respiratory depression. In agreement with the investigators' hypothesis, this pattern of discordance occurred in 3.6% of cases in which an entropy monitor was used but in only 0.24% of cases in which a bispectral index monitor was used.³ No data were presented, however, that supported the conclusion that use of the entropy monitor was associated with an increased incidence of clinically relevant negative consequences (e.g., hypotension, slow recovery from anesthesia, postoperative nausea and vomiting).

Based on the results of this study, one might conclude that the entropy monitor is a less reliable indicator of anesthetic depth than the bispectral index monitor. Such a conclusion, however, would be overly simplistic and could potentially be wrong. A much more important question

M. S. Avidan, MBBCh, FCASA (✉) · T. J. Graetz, MD
Department of Anesthesiology, Washington University School
of Medicine, Campus Box 8054, 660 S. Euclid Ave, St. Louis,
MI, USA
e-mail: avidanm@anest.wustl.edu; avidanm@wustl.edu

than frequency of discordance is whether the discordance has negative consequences for patients. For example, most anesthesiologists would probably not regard it as an important failure if slightly more anesthetic agent than necessary was administered for a couple of minutes in one in every 25 patients. Rather, what they would doubtless regard as a catastrophic failure would be an index that did not reliably warn them in a timely manner that a pharmacologically paralyzed patient was potentially awake. This alert should always occur in situations where patients are awake and unable to move, regardless of the patient's age and frailty, the anesthetic cocktail administered, or if there was painful stimulation. Indeed, this concern is now more germane than ever because, as Epstein *et al.* show, the use of neuromuscular blocking agents in modern anesthesiology practice is pervasive.³ Furthermore, indiscriminate and profound drug-induced paralysis during surgery is likely to increase with the recent introduction of sugammadex, a true pharmacological reversal agent for paralyzing agents. In a bold study in which volunteer anesthesiologists received a neuromuscular blocking drug (succinylcholine or rocuronium) without a hypnotic anesthetic agent, Schuller *et al.* showed that the bispectral index monitor almost always displayed values < 70 and sometimes even dipped into the 40s.⁴ Such disastrous discordance (pattern f in the Table) appropriately undermines clinicians' confidence in the bispectral index monitor. In the situation where anesthesiologists most need our "coal-mine canary" to raise a shrill alarm, she instead "flatters to deceive" with a soporific song.

Another clinically important discordance might be failure of an index to reflect excessively deep anesthesia (Table, patterns a and b). There is evidence suggesting that EEG suppression, possibly indicating deep anesthesia, might be associated with adverse outcomes, such as postoperative delirium and even death.⁵⁻⁸ In view of this theoretical concern, there are several ongoing major clinical trials seeking to answer the question of whether deep anesthesia is injurious.^{9,10} Current indices could be deficient in their ability to reflect deep anesthesia accurately. (i) They might be imprecise in their detection of EEG suppression,¹¹ and (ii) they often show values only suggestive of deep anesthesia when the percentage time of EEG suppression passes a particular arbitrary threshold.¹²

Unfortunately, the currently available processed EEG monitors are demonstrably discordant in a variety of circumstances, which has likely curtailed their adoption among discerning anesthesiologists.¹³ Their algorithms

have generally been developed in cohorts of healthy, young adults in the absence of neuromuscular blocking agents. We need them to perform accurately in vulnerable patients – i.e., those who are older with many comorbidities, those who are prone to severe side effects with general anesthesia, and those who require pharmacological paralysis for invasive surgery. The important deficiencies of current processed EEG monitors can be summarized as follows:

- Pharmacological paralysis falsely depresses the indices.⁴
- There is typically a delay of one to two minutes between a change in a patient's state and the index.^{14,15}
- The depth of anesthesia is unlikely to be equivalent when using two anesthetic regimens (e.g., sevoflurane inhalation versus propofol intravenous) just because the index shows the same value.
- The monitors could be inaccurate or slow in registering deep anesthesia.¹²
- Given that EEG features and changes with general anesthesia are very different depending on age, it is improbable that a particular index value in a 25-yr-old patient has the same neurophysiological meaning as it does in a 90-yr-old patient.¹⁶
- Electrical activity outside the brain (e.g., due to eye movement, heart muscle, skeletal muscle, and electrical device) often contaminates the EEG and deceives processed indices.¹⁷

The last deficiency in this list is often responsible for the finding reported by Epstein *et al.* – that processed EEG indices frequently indicate insufficient anesthetic depth even though the anesthetic depth is likely to be appropriate.³

The major discordances documented with processed EEG indices could promote disillusionment with, and abandonment of, monitoring the target organ of the general anesthesia. This would be an unfortunate outcome. As Epstein *et al.* recommend, for now we should encourage anesthesiologists and other anesthesia clinicians to view and interpret the raw EEG during general anesthesia.³ To this end, there are useful online educational resources^{18,19} and informative journal articles.^{20,21} As we learn more about general anesthesia, from the molecular to the systems neuroscience level,²²⁻²⁴ we will be able to design a new generation of brain monitors with ever-stronger scientific foundations that will accord more accurately with different neurological states and depths of anesthesia.

Table Patterns of discordance between processed electroencephalographic indices and actual anesthetic depth

	Discordance with excessive anesthetic depth		Discordance with adequate anesthetic depth		Discordance with insufficient anesthetic depth	
Extent of discordance	Slight ^a	Profound ^b	Slight ^c	Slight ^d	Profound ^e	Slight ^f
Anesthetic depth from processed encephalogram	Appropriate	Light	Deep	Light	Deep	Appropriate
Actual anesthetic depth	Deep	Deep	Appropriate	Appropriate	Light	Light
Type of discordance	Discordant elevation	Discordant elevation	Discordant depression	Discordant elevation	Discordant depression	Discordant depression
Potential management consequence	Mildly excessive administration	Markedly excessive administration	Insufficient anesthetic administration	Mildly excessive administration	Insufficient anesthetic administration	Insufficient anesthetic administration
Potential clinical consequences	Mild side effects Slightly slow recovery PONV (delirium)	Marked side effects Very slow recovery PONV (delirium)	Negative consequence if patient becomes light	Mild side effects Slightly slow recovery PONV	Movement Awareness Distress PTSD	Movement Awareness Distress PTSD

PONV, postoperative nausea and vomiting; PTSD, post-traumatic stress syndrome

This table shows six broad patterns of discordance (a to f) for processed electroencephalographic (EEG) indices and actual anesthetic depth. The most typical side effect of excessive anesthetic administration is hypotension, which is typically treated by anesthesiologists. Slow recovery from general anesthesia can occur, but it is not usually a major problem with modern anesthetic agents. PONV is a serious and proven complication of excessive volatile anesthetic administration. Postoperative delirium is a theoretical complication of deep general anesthesia. The most serious consequences of discordance might occur when patients are “light,” yet the processed EEG index shows a value consistent with (“appropriate” or “deep”) general anesthesia. Specifically, this could result in harmful patient movement, distressing intraoperative awareness, and even PTSD²⁵

Le monitoring du cerveau frappe une note discordante chez les anesthésiologistes

Nous disposons de moins d'information sur le fonctionnement du cerveau que sur les autres organes vitaux au cours d'une anesthésie générale. Cela donne à réfléchir si l'on considère que le cerveau est le plus vital des organes vitaux et qu'il est aussi l'organe cible de l'anesthésie générale. Les anesthésiologistes ont développé des moniteurs sophistiqués et une connaissance de la physiologie humaine, notamment pour ce qui concerne le système cardiovasculaire et l'appareil respiratoire. Cependant, les perturbations de ces systèmes apparaissent comme des « dommages collatéraux » à l'administration de l'anesthésie générale. À l'opposé, les profondes modifications survenant dans le cerveau au cours de

l'anesthésie relèvent d'indications thérapeutiques. Il se produit, avec une anesthésie générale désirable, des modifications neurologiques de l'attention, de la réflexion, de la nociception, de la constitution des souvenirs et de la conscience et l'état d'amnésie produit est plus proche du coma que du sommeil.¹ Il serait utile que nous puissions suivre ces différentes modifications neurologiques avec exactitude.

Plusieurs « moniteurs de la fonction cérébrale » ont été développés pour tenter de combler cette lacune majeure de la pratique anesthésiologique. Ces moniteurs obtiennent habituellement des données électroencéphalographiques (EEG) d'un ou deux capteurs EEG frontaux, traitent l'information au moyen d'algorithmes exclusifs et affichent un nombre censé refléter la profondeur hypnotique de l'anesthésie. À l'opposé de nombreux autres moniteurs physiologiques,² ces moniteurs cérébraux restent encore à adopter dans les normes de soins.

Dans ce numéro du *Journal*, Epstein et coll. présentent les constatations d'une impressionnante et grande étude observationnelle qui a recherché s'il y avait des moments au cours desquels des patients étaient susceptibles d'être anesthésiés de manière appropriée avec du sévoflurane administré à $> 0,75$ MAC (concentration alvéolaire minimum) malgré l'affichage d'un indice EEG calculé suggérant une profondeur anesthésique insuffisante (c'est-à-dire un indice bispectral ou une valeur de l'état d'entropie > 70).³ Ils ont qualifié cette divergence apparente comme étant une forme « d'élévation discordante » de l'indice (cf. Tableau, schéma d). L'hypothèse principale de l'étude d'Epstein et coll. était que cette manifestation particulière de la divergence apparaissait plus souvent avec le moniteur d'entropie (GE Healthcare, Helsinki, Finlande) qu'avec le moniteur d'indice bispectral (Medtronic, Minneapolis, MN, É-U.). Le critère d'évaluation de l'étude était une durée des élévations discordantes supérieure à deux minutes. Les investigateurs ont spéculé qu'une telle discordance aboutirait à l'administration excessive et non nécessaire d'agents anesthésiques avec des répercussions cliniques négatives pour les patients, notamment une lente récupération de l'anesthésie générale et une dépression respiratoire. En accord avec l'hypothèse des investigateurs, ce schéma de discordance est survenu dans 3,6 % des cas avec utilisation du moniteur d'entropie contre seulement 0,24 % des cas avec utilisation du moniteur d'indice bispectral.³ Cependant, les auteurs n'ont présenté aucune donnée soutenant que l'utilisation du moniteur d'entropie était associée à une augmentation de l'incidence de conséquences négatives et cliniquement pertinentes (par exemple hypotension, lente récupération de l'anesthésie, nausées et vomissements postopératoires).

Selon les résultats de cette étude, on pourrait conclure que le moniteur d'entropie est un indicateur moins fiable de la profondeur anesthésique que le moniteur d'indice bispectral. Une telle conclusion serait néanmoins trop simpliste et potentiellement fautive. Une question beaucoup plus importante que la fréquence de la discordance est de savoir si cette discordance a eu des conséquences négatives pour les patients. Par exemple, la plupart des anesthésiologistes ne verraient pas comme un échec l'administration d'une quantité d'agent anesthésique légèrement supérieure au nécessaire pendant quelques minutes chez un patient sur 25. En revanche, ce qu'ils considéreraient indiscutablement comme un échec catastrophique serait que l'indice ne les avertisse pas de façon fiable et en temps opportun qu'un patient paralysé sous l'effet des drogues est potentiellement éveillé. Cette alerte doit toujours survenir dans les situations où les patients sont éveillés et incapables de bouger, quel que soit

l'âge et la fragilité du patient, le cocktail anesthésique administré et le caractère douloureux de la stimulation. De fait, cette préoccupation est maintenant plus pertinente que jamais, car, comme le montrent Epstein et coll., l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires est omniprésente dans la pratique de l'anesthésiologie moderne.³ En outre, une paralysie pharmaco-induite indiscriminée et profonde au cours de la chirurgie est susceptible d'augmenter avec l'introduction récente du sugammadex, un véritable agent pharmacologique destiné à inverser l'effet des agents paralysants. Dans une étude audacieuse au cours de laquelle des anesthésiologistes volontaires ont reçu un bloqueur neuromusculaire (la succinylcholine ou rocuronium) sans agent anesthésique hypnotique, Schuller et coll. ont montré que le moniteur d'indice bispectral affichait presque toujours des valeurs < 70 et plongeait même parfois dans les 40.⁴ Une discordance aussi désastreuse (schéma f du Tableau) mine à bonne raison la confiance des cliniciens dans le moniteur d'indice bispectral. Au moment où les anesthésiologistes ont le plus besoin d'un système digne d'un canari dans une mine de charbon pour lancer une alarme stridente, l'oiseau « flatte et trompe » avec une chanson soporifique.

Une autre discordance cliniquement importante pourrait être l'incapacité pour l'indice de refléter une anesthésie beaucoup trop profonde (Tableau, schémas a et b). Il existe des données probantes suggérant que la suppression des données EEG, témoignant possiblement d'une anesthésie profonde, pourrait être associée à des complications tels qu'un delirium postopératoire, voire le décès.⁵⁻⁸ Devant cette préoccupation théorique, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours pour tenter de répondre à la question de savoir si une anesthésie profonde est source de lésions.^{9,10} Les indices actuels pourraient ne pas parvenir à témoigner avec exactitude d'une anesthésie profonde. (i) Leur détection de la suppression de l'EEG pourrait être imprécise,¹¹ et (ii) ils affichent souvent des valeurs qui ne font que suggérer une anesthésie profonde quand le pourcentage temporel de suppression de l'EEG franchit un seuil arbitraire.¹²

Malheureusement, les moniteurs de traitement EEG actuellement disponibles sont objectivement discordants dans un certain nombre de situations, ce qui sans doute influé négativement sur leur adoption par des anesthésiologistes pointilleux.¹³ Leurs algorithmes ont habituellement été développés à partir de cohortes d'adultes jeunes et en bonne santé, en l'absence de produits agissant comme bloqueurs neuromusculaires. Or, nous avons besoin qu'ils se comportent avec exactitude sur des patients vulnérables, c'est-à-dire des patients plus âgés présentant de nombreuses comorbidités, plus susceptibles de présenter des effets indésirables sévères de l'anesthésie et des patients

Tableau Schémas des discordances entre les indices électroencéphalographiques calculés et la véritable profondeur de l'anesthésie

	Discordance avec profondeur anesthésique excessive		Discordance avec profondeur anesthésique appropriée		Discordance avec profondeur anesthésique insuffisante	
Étendue de la discordance	Légère ^a	Profonde ^b	Légère ^c	Légère ^d	Profonde ^e	Légère ^f
Profondeur de l'anesthésie selon l'électroencéphalogramme calculé	Appropriée	Légère	Profonde	Légère	Profonde	Appropriée
Profondeur anesthésique réelle	Profonde	Profonde	Appropriée	Appropriée	Légère	Légère
Type de discordance	Élévation de la discordance	Élévation de la discordance	Diminution de la discordance	Élévation de la discordance	Diminution de la discordance	Diminution de la discordance
Conséquence potentielle en termes de gestion	Administration légèrement excessive	Administration nettement excessive	Administration insuffisante d'anesthésiques	Administration légèrement excessive	Administration insuffisante d'anesthésiques	Administration insuffisante d'anesthésiques
Conséquences cliniques potentielles	EI légers Récupération légèrement plus lente NVPO (delirium)	EI marqués Récupération très lente NVPO (delirium)	Conséquences négatives si le patient devient insuffisamment anesthésié	EI légers Récupération légèrement plus lente NVPO	Mouvements Conscience Détresse SSPT	Mouvement Conscience Détresse SSPT

EI: événements indésirables; NVPO: nausées et vomissements postopératoires; SSPT: syndrome de stress post traumatique

Ce tableau présente globalement six schémas de discordance (de a à f) concernant les indices électroencéphalographiques (EEG) calculés et la profondeur réelle de l'anesthésie. L'effet indésirable le plus habituel de l'administration excessive d'anesthésiques est l'hypotension qui est habituellement traitée par les anesthésiologistes. Une récupération lente de l'anesthésie générale peut survenir, mais il ne s'agit habituellement pas d'un problème majeur avec les agents anesthésiques modernes. Les NVPO sont une complication grave et prouvée d'une administration excessive d'anesthésiques volatils. Le delirium post opératoire est une complication théorique de l'anesthésie générale profonde. Les conséquences les plus graves de la discordance pourraient survenir quand les patients sont « légers », soit insuffisamment anesthésiés, alors que l'indice EEG affiche une valeur compatible avec une anesthésie générale « appropriée » ou « profonde ». Cela pourrait aboutir plus précisément sur des mouvements dommageables du patient, un état de conscience peropératoire avec détresse et même un SSPT²⁵

nécessitant une paralysie pharmacologique pour chirurgie invasive. Les importantes lacunes des moniteurs de traitement EEG actuels peuvent se résumer ainsi:

- La paralysie pharmacologique abaisse faussement les indices.⁴
- Il s'écoule habituellement un délai d'une à deux minutes entre le changement de l'état du patient et celui de l'indice.^{14,15}
- Il est peu probable que la profondeur de l'anesthésie soit équivalente quand on utilise deux protocoles anesthésiques différents (par exemple inhalation de sévoflurane contre propofol intraveineux) simplement parce que l'indice affiche la même valeur.
- Les moniteurs peuvent manquer de précision pour l'anesthésie profonde ou être tardif avant de la démontrer.¹²
- Compte tenu des caractéristiques EEG et du fait que les modifications liées à l'EEG sont très différentes selon

l'âge, il est improbable qu'une valeur donnée de l'indice chez un patient de 25 ans ait la même signification neurophysiologique que chez un patient de 90 ans.¹⁶

- L'activité électrique en dehors du cerveau (par exemple liée aux mouvements des yeux, au muscle cardiaque, aux muscles squelettiques et aux appareils électriques) contamine souvent l'EEG et falsifie les indices calculés.¹⁷

La dernière lacune de cette liste est souvent responsable des constatations décrites par Epstein et coll.: les indices EEG calculés signalent fréquemment une profondeur anesthésique insuffisante même si cette dernière paraît appropriée.³

Les principales discordances documentées avec les indices EEG calculés pourraient favoriser une désillusion concernant la surveillance de l'organe cible au cours de l'anesthésie générale et l'abandon du principe. Ce serait

une conséquence malencontreuse. Comme le recommandent Epstein et coll., nous devons pour le moment encourager les anesthésiologistes et les autres cliniciens en anesthésie à voir et interpréter les données EEG brutes au cours d'une anesthésie générale.³ Il existe pour cela des ressources éducatives utiles en ligne^{18,19} et des articles de revues riches en informations.^{20,21} Au fur et à mesure que nous en saurons plus sur l'anesthésie générale, du niveau moléculaire jusqu'au niveau des neurosciences sur le système,²²⁻²⁴ nous pourrions concevoir une nouvelle génération de moniteurs cérébraux avec disposant de bases scientifiques toujours plus solides qui refléteraient plus précisément les différents états neurologiques et les profondeurs de l'anesthésie.

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Conflit d'intérêt Aucun déclaré.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par le Dr Hilary P. Grocott, Rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2638-50.
2. Dobson G, Chong M, Chow L, et al. Guidelines to the practice of anesthesia – revised edition 2017. *Can J Anesth* 2017; 64: 65-91.
3. Epstein RH, Maga JM, Mahla ME, Schwenk ES, Bloom MJ. Prevalence of discordant elevations of state entropy and bispectral index in patients at amnestic sevoflurane concentrations: a historical cohort study. *Can J Anesth* 2018; 65: this issue. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1085-3>
4. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth* 2015; 115(Suppl 1): i95-103.
5. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2016; 122: 234-42.
6. Willingham M, Ben Abdallah A, Gradwohl S, et al. Association between intraoperative electroencephalographic suppression and postoperative mortality. *Br J Anaesth* 2014; 113: 1001-8.
7. Leslie K, Short TG. Anesthetic depth and long-term survival: an update. *Can J Anesth* 2016; 63: 233-40.
8. Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anesth* 2017; 64: 597-607.
9. Short TG, Leslie K, Chan MT, Campbell D, Frampton C, Myles P. Rationale and design of the balanced anesthesia study: a prospective randomized clinical trial of two levels of anesthetic depth on patient outcome after major surgery. *Anesth Analg* 2015; 121: 357-65.
10. Wildes TS, Winter AC, Maybrier HR, et al. Protocol for the Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial. *BMJ Open* 2016; 6: e011505.
11. Muhlhofer WG, Zak R, Kamal T, et al. Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram. *Br J Anaesth* 2017; 118: 755-61.
12. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 593-6.
13. Palanca BJ, Mashour GA, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 553-9.
14. Zanner R, Pilge S, Kochs EF, Kreuzer M, Schneider G. Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. *Br J Anaesth* 2009; 103: 394-9.
15. Kreuzer M, Zanner R, Pilge S, Paprotny S, Kochs EF, Schneider G. Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of state entropy and index of consciousness. *Anesth Analg* 2012; 115: 315-9.
16. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, et al. The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; 115(Suppl 1): i46-57.
17. Pilge S, Kreuzer M, Karatchiviev V, Kochs EF, Malcharek M, Schneider G. Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 354-65.
18. International Consortium for EEG Training of Anesthesia Practitioners. ICE-TAP. Available from URL: <http://icetap.org/> (accessed January 2018).
19. Partners HealthCare Office of Continuing Professional Development & Implementation Science. Clinical Electroencephalography for the Anesthesiologist. Available from URL: www.anesthesiaeeg.com (accessed January 2018).
20. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part i: background and basic signatures. *Anesthesiology* 2015; 123: 937-60.
21. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg* 2009; 109: 539-50.
22. Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia. *Can J Anesth* 2011; 58: 139-48.
23. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 601-28.
24. Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB, et al. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E6660-8.
25. Whitlock EL, Rodebaugh TL, Hassett AL. Psychological sequelae of surgery in a prospective cohort of patients from three intraoperative awareness prevention trials. *Anesth Analg* 2015; 120: 87-95.