



Depth of anesthesia causality dilemmas: the next generation

John C. Drummond, MD

Received: 17 August 2015 / Accepted: 10 September 2015 / Published online: 23 September 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

In 2005, the suggestion arose that a relatively “deeper” anesthetic, independent of hypotension, might entail a risk of increased postoperative mortality.¹ At the time, little consideration was given to the possibility that a processed electroencephalogram (EEG) value indicative of a low depth of anesthesia index (DOAI) might represent an adverse condition in the central nervous system (CNS) as the underlying cause of the greater risk of mortality, i.e., that a low DOAI is a marker of the propensity for mortality and not the cause. A decade later and in this issue of the *Journal*, Leslie and Short² review the data that address this “causality dilemma” and conclude that it is unresolved. I see less ambiguity in the quandary than they do.

From my viewpoint, there is already compelling evidence that an anesthetic-sensitive CNS, as reflected by a greater than average reduction in DOAI in response to anesthetics, is an independent marker of a propensity for early mortality. My reasoning is as follows: There is compelling evidence from non-surgical situations that cognitive impairment (CI) is associated with early mortality.^{3–5} There is also ample evidence that CI is prevalent preoperatively in some surgical populations.^{6–9} The association of CI with early mortality is unlikely to be erased by the process of undergoing anesthesia and surgery. For a time, the “missing link” in this argument was confirmation that CI results in lower DOAI values in response to standardized doses or concentrations of

anesthetic agents. It seems intuitively likely that such should be the case, but remarkably few investigations have addressed that proposition. I can identify only three - but all point in the same direction. Laalou *et al.* observed that patients with CI required less propofol to achieve a target bispectral index (BIS) range than a cognitively normal age-matched comparator group.¹⁰ Ni *et al.* (abstract in English, text in Chinese) exposed CI and cognitively normal patients older than 65 yr to standardized concentrations of sevoflurane and they observed lower BIS values in the CI group.¹¹ Erdogan *et al.* identified patients with and without preoperative CI and observed that the CI patients with lower pre-induction BIS values achieved lower BIS scores in response to a standardized induction dose of propofol.⁷ In all three investigations, the CNS of the CI patients was more sensitive to anesthetic agents, at least as reflected by the DOAI response. The link appears to exist, i.e., CI patients are anesthetic sensitive by DOAI metrics.

Additional data support an association between anesthetic sensitivity and a propensity for mortality. In the B-Unaware trial,¹² patients who suffered early mortality achieved depth of anesthesia targets with lower concentrations of inhaled agents, i.e., the CNS was more sensitive to the depressive effect of anesthetics.¹³ The “triple low” data set¹⁴ cited by Leslie and Short— from my perspective, these data have too often been viewed with some lack of objectivity— also contains findings that argue *against* an adverse effect of low DOAI conditions *per se*. Time-pressured journal readers who read only abstracts - and on some occasions that will include almost all of us - might easily export the suggestion from the abstract of the Triple Low paper that, “OMG, the unnecessarily deep anesthesia that anesthesiologists ‘routinely tolerate’ is killing our patients!” While that data set does, in fact, contain a subgroup that affirms the association between the

J. C. Drummond, MD
Department of Anesthesiology, University of California,
San Diego, San Diego, CA, USA

J. C. Drummond, MD (✉)
VA Medical Center, Anesthesia Service – 125, 3350 La Jolla
Village Drive, San Diego, CA 92161, USA
e-mail: jdrummond@ucsd.edu

combination of low DOAI values combined with a low MAC fraction (CNS sensitivity) and a greater risk of mortality, it contains two additional subsets that provide evidence that a deep anesthetic is *not* invariably associated with increased mortality. In both subsets, there is a low DOAI in association with a *high* MAC fraction. In one subset with no hypotension, the low DOAI was actually associated with a *decreased* risk of mortality. In the other, in which hypotension did occur, the risk of mortality was not different from the reference cohort. I interpret the triple low data set¹⁴ as confirming that deep anesthesia (i.e., low DOAI) in the absence of CNS sensitivity is not universally harmful. This view is not novel. Broadly similar suggestions have been offered previously, albeit with somewhat different supporting information.^{15,16}

I am not suggesting that anesthesiologists should casually crank the vaporizer dial umpteen clicks counter clockwise and be unconcerned about deep anesthesia as long as the blood pressure is “OK”. Even if low DOAI in response to a standardized anesthetic is somehow a marker of frailty and a propensity for earlier mortality, that is not to say that an unnecessarily deep anesthetic, independent of hypotension, might not entail an additional mortality risk. In that connection, I applaud Leslie, Short *et al.* for the gargantuan effort inherent in their Balanced Anesthesia Study (BAS) now underway, i.e., enrolment of 6,500 patients randomized to BIS values of 35 or 50.¹⁷ If the groups are well matched, there will be vulnerable CNS patients in both groups and that mortality influence will “come out in the wash”. Furthermore, subgroup analysis of BAS data should serve to confirm that an anesthetic sensitive CNS is an independent marker of mortality propensity. I now predict that the patients within each of the two cohorts (BIS 35 and 50) whose DOAI target level is reached with the least amount of anesthetic agent will have greater one-year mortality.

It also remains possible that avoiding low DOAI values in those at-risk patients with an anesthetic-sensitive CNS will reduce, albeit not eliminate, the inherent propensity for mortality. Nevertheless, I doubt that BAS data will be able to clarify that issue. Without preoperative cognitive testing, I fear that the at-risk subpopulation will not be identifiable. I herein express regret, not criticism. Preoperative cognitive assessments of 6,500 patients would be a substantial undertaking.

Independent of the influence of CNS sensitivity (as I call it), it remains possible that a BIS of 35, a DOAI that is probably less than that required to block responses to surgical stimulus during many anesthetic regimens, will have an adverse effect. But now I worry about the next generation of causality dilemmas. If the “deeper” anesthetic is shown to be associated with greater one-year mortality, will BAS tell us why? There are some

relatively obvious variables, e.g., airway obstruction associated with delayed emergence, greater fluid administration for hemodynamic support during deeper anesthesia, and effects on tumour biology, most of which will be amenable to analysis using data that is readily collected. I wonder, however, if we will be left wondering whether any adverse effect is mediated by organ hypoperfusion associated with decreased cardiac output, which (understandably) does not appear to be one of the data elements being collected in BAS.¹⁷ Investigations of goal-directed fluid therapy, which frequently use optimization of variables related to cardiac output as fluid administration endpoints, suggest strongly that poor cardiac output has adverse effects on outcome.¹⁸ Will BAS leave us wondering whether any adverse effect of deeper anesthesia on outcome variables has been mediated, not via effects on the CNS, but by processes related to cardiac output? Some might be tempted to dismiss that by saying, “Well, one way or another, we will know that deeper anesthesia is bad.” I will disagree. If BAS leads to the conclusion that one DOAI range is preferable over another, I suggest that that preference should not be assumed to be independent of the anesthetics used to achieve it. In BAS, the modulation of depth of anesthesia will largely be accomplished by manipulation of volatile agent concentrations¹⁷ (which are likely to have significant cardiac output implications), and the results should not automatically be extrapolated to other anesthetic formulas.

Finally, I offer comments about terminology and about the validity of DOAI metrics. Herein, I have employed the term “depth”, but I acknowledge its limitations. As Greg Crosby aptly put it, depth is “. . . a nebulous 19th century descriptor that lacks scientific exactness.”¹⁹ Pilge and Schneider correctly observed that the term “depth” dates from an era when anesthesia was accomplished with a single agent²⁰ with a single continuum of effects. That is not the nature of contemporary balanced anesthetic techniques, which typically entail multiple agents with several summated continua of effects. There is a subtle insidiousness in our comfortable familiarity with the term “depth”. Some have tacitly accepted the idea that particular DOAI values, for instance, BIS of 35 or BIS of 50, have some uniform physiologic implication. They do not. By way of illustration, I can readily identify circumstances in which identical DOAI values achieved with different anesthetic regimens yield dramatically different rates of response to stimulus;²¹ in which administration of 1.0 MAC of volatile agent yields different MAC values for two agents;²² in which the introduction of a second anesthetic agent against a constant background results in a greater DOAI value in spite of a probable “deepening” of the anesthetic state;^{23,24} in which the onset of neuromuscular blockade alone reduces DOAI

value;²⁵ and in which a clinical endpoint (loss of consciousness) occurs at very different DOAIs in the young and the elderly.²⁶ With respect to the last variable, i.e., age, Purdon *et al.* have argued that adjustment for age-related changes in the EEG should be factored into the algorithms that generate the currently one-size-fits-all DOAIs generated by the currently available devices.²⁷ If the results of the BAS trial lead us to conclude that “50 is safer than 35”, users of these devices should keep these issues in full view and maintain a healthy perspective on the uncertain meaning of DOAI values.

I see a less significant causality dilemma than that perceived by Leslie and Short. I instead share the views of Kalkman¹⁵ and Kheterpal and Avidan¹⁶ that low DOAI values are more likely a marker than a mediator of the propensity for mortality in at least some patients. If the BAS trial reveals one-year differences in mortality for the BIS 35 vs 50 groups, I suspect we will have what will amount to a new causality dilemma: Which is the culprit, depth of anesthesia or depression of cardiac output induced by volatile agents?

Dilemmes de causalité et profondeur de l'anesthésie: la prochaine génération

Une suggestion a vu le jour en 2005: une anesthésie relativement « plus profonde », indépendante de l'hypotension, pourrait exposer à un risque de mortalité postopératoire plus important.¹ À l'époque, on a porté peu d'attention à la possibilité qu'un électroencéphalogramme (ÉEG) puisse avoir une valeur traitée indiquant que la faible profondeur de l'indice anesthésique (DOAI) représentait éventuellement une situation préjudiciable pour le système nerveux central (SNC) et la cause sous-jacente d'un plus grand risque de mortalité (en bref, qu'un indice DOAI bas est un marqueur de la propension à un événement mortel et non sa cause). Une décennie plus tard et dans ce numéro du *Journal*, Leslie et Short² revoient les données qui abordent ce « dilemme de causalité » et concluent qu'il n'a pas été résolu. Je vois moins d'ambiguïté qu'eux dans ce dilemme.

Il existe déjà, selon moi, des données probantes convaincantes qu'un SNC sensible à l'anesthésique (comme en témoigne une réduction du DOAI supérieure à la moyenne en réponse à l'anesthésique) est un marqueur indépendant d'une propension à une mortalité précoce. Mon raisonnement est le suivant: Il existe des données probantes convaincantes tirées de situations non chirurgicales qui montrent qu'une altération cognitive

(AC) est associée à une mortalité précoce.³⁻⁵ Il existe également une abondance de données probantes indiquant que l'AC est prévalente en préopératoire dans certaines populations chirurgicales.⁶⁻⁹ L'association de l'AC et de la mortalité précoce ne disparaîtra probablement pas en pratiquant une anesthésie et une chirurgie. Pendant un temps, le « chaînon manquant » dans cette argumentation était la confirmation que l'AC entraîne des valeurs plus basses du DOAI en réponse à des doses ou concentrations standardisées d'anesthésiques. Il semble, intuitivement, que cela devrait être le cas mais, curieusement, peu d'études se sont penchées sur la question. Je ne peux en identifier que trois qui vont toutes dans le même sens. Laalou *et coll.* ont observé que les patients ayant une AC nécessitaient moins de propofol pour atteindre la plage cible de l'indice bispectral (BIS) que les patients d'un groupe de comparaison, appariés pour l'âge avec fonctions cognitives normales.¹⁰ Ni *et coll.* (résumé en anglais, texte en chinois) ont exposé des patients de plus de 65 ans ayant une AC ou des fonctions cognitives normales à des concentrations normalisées de sévoflurane et ils ont observé des valeurs plus faibles du BIS dans le groupe AC.¹¹ Erdogan *et coll.* ont identifié des patients avec et sans AC préopératoire et ont constaté que les patients ayant une AC avec un plus faible BIS avant l'induction obtenaient des scores BIS plus bas en réponse à une dose d'induction standardisée de propofol.⁷ Dans ces trois études, le SNC des patients avec AC était plus sensible aux anesthésiques, du moins d'après la réponse du DOAI. Le lien semble exister: les patients ayant une AC sont sensibles aux anesthésiques si l'on en croit les paramètres du DOAI.

Des données supplémentaires sont en faveur d'une association entre la sensibilité à l'anesthésique et la propension au décès. Au cours de l'étude B-Unaware,¹² les patients qui ont présenté une mortalité précoce avaient atteint les cibles de profondeur d'anesthésie avec des concentrations plus faibles d'agents inhalés, ce qui signifie que leur SNC était plus sensible aux effets dépresseurs des anesthésiques.¹³ L'ensemble de données « triples basses »¹⁴ cité par Leslie et Short — et selon moi, ces données ont été trop souvent vues avec un certain manque d'objectivité — contient également des constatations qui militent *contre* un effet indésirable des conditions d'un indice DOAI bas *en soi*. Les lecteurs pressés des revues (ceux qui ne lisent que les résumés et cela, parfois, nous concerne pratiquement tous) pourraient facilement conclure du résumé Triple bas à leur grand dam que « l'anesthésie profonde non nécessaire que les anesthésiologistes tolèrent habituellement tue nos patients »! Bien qu'en fait, l'ensemble des données contienne effectivement un sous-groupe qui affirme une association entre la combinaison de valeurs basses du

DOAI et une fraction MAC basse (sensibilité du SNC) avec un plus grand risque de mortalité, il contient deux sous-groupes supplémentaires qui montrent de façon probante qu'une anesthésie profonde n'est *pas* invariablement associée à une augmentation de la mortalité. Dans les deux sous-groupes, on retrouve un DOAI bas associé à une fraction MAC *élevée*. Dans un sous-groupe sans hypotension, le DOAI bas a été en réalité associé à une *diminution* du risque de mortalité. Dans l'autre sous-groupe, dans lequel il y a eu hypotension, le risque de mortalité n'était pas différent de celui de la cohorte de référence. J'interprète l'ensemble de données Triple bas¹⁴ comme confirmant qu'une anesthésie profonde (c'est-à-dire, un DOAI bas) en l'absence de sensibilité du SNC n'est pas universellement nocive. Ce point de vue n'est pas nouveau. Des suggestions globalement comparables ont été déjà faites, quoique sur la base d'informations quelque peu différentes.^{15,16}

Je ne suggère pas que les anesthésiologistes devraient tourner le cadran du vaporisateur de plusieurs clics dans le sens horaire sans y penser et sans se sentir concernés par l'anesthésie profonde aussi longtemps que la pression artérielle reste bonne. Même si un DOAI bas en réponse à une anesthésie standardisée est en quelque sorte un marqueur de la fragilité du patient et de son risque de décès précoce, cela ne signifie pas qu'une anesthésie inutilement profonde, indépendamment de toute hypotension, ne risque pas de les exposer à un risque supplémentaire de mortalité. En cela, je félicite Leslie, Short *et coll.* pour l'effort herculéen déployé dans leur étude « Balanced Anesthesia Study (BAS) » maintenant en cours, soit le recrutement de 6500 patients randomisés avec des valeurs BIS de 35 ou 50.¹⁷ Si les groupes sont bien appariés, il y aura des patients au SNC vulnérable dans les deux groupes et cette influence de la mortalité finira par surnager de l'analyse. En outre, une analyse par sous-groupe des données de l'étude BAS doit permettre de confirmer qu'un SNC sensible à l'anesthésique est un marqueur indépendant de la propension à la mortalité. Je prédis maintenant que les patients de chacune des deux cohortes (BIS 35 et 50) dont le niveau cible du DOAI est atteint avec la plus faible quantité d'anesthésique auront une mortalité à un an plus élevée.

Il demeure également possible qu'en évitant des valeurs basses du DOAI chez ces patients à risque avec un SNC sensible à l'anesthésique, la propension à la mortalité soit réduite, même si elle n'est pas supprimée. Je doute néanmoins que les données de l'étude BAS permettent de résoudre cette question. Je crains qu'il ne soit pas possible d'identifier la population à risque sans tests cognitifs préopératoires. J'exprime ici un regret, pas une critique. Faire une évaluation cognitive préopératoire de 6500 patients serait une entreprise colossale.

Indépendamment de ce que j'appelle la sensibilité du SNC, il reste possible qu'un BIS à 35 (un DOAI qui est probablement inférieur à ce qui est nécessaire pour bloquer les réponses au stimulus chirurgical dans de nombreux protocoles anesthésiques) aura un effet délétère. Je m'inquiète maintenant de la prochaine génération de dilemmes de causalité. Si une anesthésie « plus profonde » s'avère associée à une augmentation de la mortalité à un an, l'étude BAS pourra-t-elle nous dire pourquoi? Il y a quelques variables relativement évidentes qui pour la plupart seront accessibles à l'analyse à partir de données faciles à collecter; il s'agit, par exemple, d'une obstruction des voies aériennes associée à une émergence retardée, d'une plus grande administration de liquides pour un soutien hémodynamique au cours d'une anesthésie plus profonde et des effets sur la biologie de la tumeur. Toutefois, je me demande si nous ne continuerons pas à nous poser la question de savoir si des effets indésirables sont médiés par l'hypoperfusion associée à la baisse du débit cardiaque, ce qui (de façon compréhensible) ne semble pas être l'un des éléments recueillis parmi les données de l'étude BAS.¹⁷ Les investigations sur la thérapie liquidienne visant un objectif (qui utilise fréquemment une optimisation des variables liées au débit cardiaque comme critères d'évaluation de l'administration de liquides) suggèrent fortement qu'un faible débit cardiaque a des effets néfastes sur les résultats.¹⁸ Les résultats de l'étude BAS nous laisseront-ils nous demander si les effets néfastes d'une anesthésie plus profonde ont été médiés, non par ses effets sur le SNC, mais par des processus liés au débit cardiaque? Certains pourraient être tentés d'écarter la question en disant que « de toute façon, nous saurons si une anesthésie plus profonde est nocive ». Je ne suis pas d'accord. Si les résultats de l'étude BAS nous amènent à la conclusion que certaines limites de DOAI sont préférables à d'autres, je propose que cette préférence ne soit pas supposée indépendante des anesthésiques utilisés pour y parvenir. Dans l'étude BAS, la modulation de la profondeur d'anesthésie sera largement obtenue en jouant sur les concentrations d'agents volatils¹⁷ (qui sont susceptibles d'avoir des implications significatives sur le débit cardiaque) et les résultats ne devront pas être automatiquement extrapolés aux autres protocoles d'anesthésie.

Pour finir, je propose quelques commentaires sur la terminologie et la validité des paramètres de mesure du DOAI. J'ai employé ici le terme de « profondeur », mais j'admets ses limites. Comme le dit avec raison Greg Crosby, la profondeur est: « une description nébuleuse datant du XIXe siècle et manquant de précision scientifique ».¹⁹ Pilge et Schneider ont fait remarquer que le terme « profondeur » date d'une époque où l'anesthésie était réalisée avec un seul agent²⁰ et un continuum d'effets unique. Cela ne correspond pas à la nature des techniques

contemporaines d'utilisation équilibrée des anesthésiques impliquant habituellement plusieurs molécules avec la somme de leurs différents effets. D'une certaine façon, notre habitude du terme « profondeur » nous maintient insidieusement dans un certain confort. Certains ont tacitement accepté que des valeurs particulières du DOAI (par exemple, un BIS de 35 ou 50) aient des implications physiologiques homogènes. Ce n'est pas le cas. Pour illustrer ce point, je peux facilement identifier des circonstances dans lesquelles...

- des valeurs identiques du DOAI obtenues avec différents protocoles anesthésiques ont abouti à des niveaux extrêmement différents de réponse au stimulus,²¹
- l'administration d'une concentration alvéolaire minimum de 1,0 d'agents volatils a abouti à des valeurs MAC différentes pour deux agents,²²
- l'introduction d'un deuxième agent anesthésique contre un fond constant entraîne une valeur du DOAI supérieure en dépit d'un probable « approfondissement » de l'état anesthésique,^{23,24}
- la survenue d'un blocage neuromusculaire seul réduit la valeur du DOAI,²⁵
- un critère d'évaluation clinique (perte de conscience) survient pour des DOAI très différents parmi les patients jeunes et âgés.²⁶

Pour ce qui concerne la dernière variable (l'âge), Purdon *et coll.* ont fait valoir qu'un ajustement des variations liées à l'âge de l'ÉEG devrait être factorisé dans les algorithmes qui génèrent les DOAI actuellement utilisés dans les mêmes conditions pour tous les patients et sur les appareils disponibles.²⁷ Si les résultats de l'étude BAS nous amènent à conclure que « 50 est plus sécuritaire que 35 », les utilisateurs de ces appareils doivent garder constamment ces questions au premier plan et conserver un point de vue critique sur la signification incertaine des valeurs du DOAI.

Je vois un dilemme de causalité moins significatif que celui perçu par Leslie et Short. Je partage plutôt les points de vue de Kalkman,¹⁵ Kheterpal et Avidan¹⁶ pour lesquels des valeurs basses du DOAI sont plus probablement un marqueur qu'un médiateur de la propension à la mortalité, du moins chez certains patients. Si l'étude BAS révèle des différences de mortalité à un an entre les groupes BIS 35 et BIS 50, je soupçonne que nous serons confrontés à ce qui s'avérera un nouveau dilemme de causalité. Qui est le vrai coupable: la profondeur de l'anesthésie ou la dépression du débit cardiaque induite par les agents volatils?

Funding Departmental salary support.

Conflict of interest None declared.

Financement soutenu grâce aux salaires du département.

Conflit d'intérêts Aucun déclaré.

References

1. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10.
2. Leslie K, Short TG. Anesthetic depth and long-term survival: an update. *Can J Anesth* 2016; 63: this issue. DOI: [10.1007/s12630-015-0490-0](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0490-0).
3. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155: 300-8.
4. van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S, Giampaoli S, Kromhout D. Decline in cognitive functioning is associated with a higher mortality risk. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 93-100.
5. Schupf N, Tang MX, Albert SM, et al. Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in nondemented elderly. *Neurology* 2005; 65: 1218-26.
6. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D, Choong PF. Preexisting cognitive impairment and mild cognitive impairment in subjects presenting for total hip joint replacement. *Anesthesiology* 2011; 114: 1297-304.
7. Erdogan MA, Demirbilek S, Erdil F, et al. The effects of cognitive impairment on anaesthetic requirement in the elderly. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 326-31.
8. Gottschalk A, Hubbs J, Vikani AR, Gottschalk LB, Sieber FE. The impact of incident postoperative delirium on survival of elderly patients after surgery for hip fracture repair. *Anesth Analg* 2015. DOI: [10.1213/ANE.0000000000000576](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000576).
9. Silbert B, Evered L, Scott DA, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* 2015; 122: 1224-34.
10. Laalou FZ, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G, Pain L. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth* 2010; 105: 342-6.
11. Ni C, Rong YL, Jia DL, et al. Influence of inhaled anesthesia on bispectral index of elderly patients with cognitive decline (Chinese). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2013; 45: 945-9.
12. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097-108.
13. Avidan MS. Refresher Course Lecture. Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society 2013. Available from URL: http://www.iars.org/assets/1/7/13_IARS_AM_RCL_FI.PDF (accessed August 29 2015).
14. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116: 1195-203.
15. Kalkman CJ, Peelen LM, Moons KG. Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality. *Anesthesiology* 2011; 114: 485-7.
16. Kheterpal S, Avidan MS. "Triple low": murderer, mediator, or mirror. *Anesthesiology* 2012; 116: 1176-8.
17. 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.
18. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic

- intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392-402.
19. Crosby G, Culley DJ. Processed electroencephalogram and depth of anesthesia: window to nowhere or into the brain? *Anesthesiology* 2012; 116: 235-7.
 20. Pilge S, Schneider G. BIS and state entropy of the EEG - comparing apples and oranges. *Br J Anaesth* 2015; 115: 164-6.
 21. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1353-72.
 22. Schwab HS, Seeberger MD, Eger EI 2nd, Kindler CH, Filipovic M. Sevoflurane decreases bispectral index values more than does halothane at equal MAC multiples. *Anesth Analg* 2004; 99: 1723-7.
 23. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 336-40.
 24. Karalapillai D, Leslie K, Umranikar A, Bjorksten AR. Nitrous oxide and anesthetic requirement for loss of response to command during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 1088-93.
 25. 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.
 26. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009; 103: 387-93.
 27. 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.