

Aspects fonctionnels et cliniques des composantes hypnotique et anti-nociceptive de l'anesthésie générale

Vincent Bonhomme

Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements
Spécialiste en Anesthésie-Réanimation
Docteur en Sciences Cliniques
Maître en Neurosciences

UNIVERSITÉ DE LIÈGE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Le présent mémoire peut être livré à l'impression

Liège, le 20 mars 2007

Le Secrétaire de la Faculté,
(s) Ph. Boxho

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
(s) G. Moonen

Le Secrétaire du Jury,
(s) V. Seutin

« Article 6 de l'Arrêté Royal du 10 mai 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires :
En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérées, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celles du Jury ou de l'Université ».

Sommaire

Remerciements

Abréviations

Chapitre 1. Introduction générale	1
1.1 Origine des objectifs poursuivis dans nos travaux : les composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie générale	2
1.2 Continuité dans nos recherches	3
1.3 Physiologie de la conscience	4
1.3.1 La vigilance	5
1.3.2 Le contenu mental	6
1.4 Perte de conscience au cours d'une anesthésie générale	7
1.5 Physiologie de la perception douloureuse	13
1.5.1 La douleur	13
1.5.2 Le concept de nociception	14
1.5.3 Mécanismes de l'anti-nociception au cours de l'anesthésie générale	15
1.6 Etude fonctionnelle du cerveau	16
1.6.1 La tomographie à émission de positon (PET)	17
1.6.1.1 Principes de base	17
1.6.1.2 Débit sanguin cérébral régional et activité neuronale	19
1.6.1.3 Analyse statistique	19
1.7 Evaluation de la profondeur de l'anesthésie	20
1.7.1 Intérêts du monitoring de la profondeur de l'anesthésie	21
1.7.1.1 La composante hypnotique	21
1.7.1.1.1 Le réveil per-anesthésique accidentel	21
1.7.1.1.2 Evaluation du niveau de conscience individuel	22
1.7.1.2 La composante analgésique	25
1.7.1.2.1 Conséquences d'une analgésie insuffisante	25
1.7.1.2.2 Evaluation individuelle de l'analgésie	25
1.7.2 Monitoring clinique	29
1.7.3 Caractéristiques du moniteur de la profondeur de l'anesthésie idéal	32
1.7.4 L'électroencéphalogramme et les indices dérivés	34
1.7.4.1 Analyse mathématique de l'électroencéphalogramme	34
1.7.4.2 Modifications de l'électroencéphalogramme au cours de l'anesthésie générale	36
1.7.4.3 L'Index Bispectral (BIS)	38
1.7.4.4 L'Entropie Spectrale de l'EEG	40
1.7.5 Les potentiels évoqués auditifs et index dérivés	42
1.8 Performances des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie	43
1.9 Conditions qui interfèrent avec l'interprétation correcte des index de la profondeur de l'anesthésie	45
1.9.1 Les artéfacts	47

1.9.2 Les facteurs individuels.....	48
1.9.3 Interactions entre les agents anesthésiques	48
1.9.4 Cas particuliers.....	50

Chapitre 2. Combinaison d’agents anesthésiques et monitoring de la profondeur de l’anesthésie. 51

2.1 Effet du protoxyde d’azote sur l’Index Bispectral, la fréquence de front de spectre de l’électroencéphalogramme et l’Entropie au cours d’une chirurgie sous anesthésie générale.....	
2.1.1 Première étude : Effet du protoxyde d’azote sur l’Index Bispectral et la fréquence de front de spectre à 95% en cours de chirurgie	52
2.1.1.1 Introduction	52
2.1.1.2 Patients, matériel et méthodes.....	52
2.1.1.3 Résultats	53
2.1.1.4 Discussion	54
2.1.1.5 Conclusions	56
2.1.2 Deuxième étude : Effet du protoxyde d’azote sur l’entropie spectrale de l’EEG au cours d’une chirurgie sous anesthésie balancée combinant sufentanil et sévoflurane.....	56
2.1.2.1 Introduction	56
2.1.2.2 Patients, matériel et méthodes.....	56
2.1.2.3 Résultats	57
2.1.2.4 Discussion	60
2.1.2.5 Conclusions	62
2.2 Effet comparatif de la kétamine sur l’Index Bispectral et l’Entropie au cours d’une chirurgie sous anesthésie générale.....	62
2.2.1 Introduction	62
2.2.2 Patients, matériel et méthodes.....	62
2.2.3 Résultats	64
2.2.4 Discussion	65
2.2.5 Conclusions	68
2.3 Effet d’une dose d’intubation de rocuronium sur la réponse de l’Entropie à la laryngoscopie.....	68
2.3.1 Introduction	68
2.3.2 Patients, matériel et méthodes.....	69
2.3.3 Résultats	69
2.3.4 Discussion	72
2.3.5 Conclusions	74

Chapitre 3. Concordance entre différentes mesures de la profondeur de l’anesthésie. .. 75

3.1 Corrélation et concordance entre l’Index Bispectral et l’Entropie lors de l’induction de l’anesthésie générale au propofol.....	76
3.1.1 Introduction	76
3.1.2 Patients, matériel et méthodes.....	76
3.1.2.1 Anesthésie et monitoring	76
3.1.2.2 Acquisition des données et analyse.....	77
3.1.3 Résultats	77
3.1.3.1 Régressions.....	78
3.1.3.2 Analyse de la concordance.....	78

3.1.3.3	Activité EMG	80
3.1.4	Discussion	81
3.1.5	Conclusions	83
Chapitre 4. Autres situations dans lesquelles l'interprétation d'un indice de profondeur de l'anesthésie est difficile.....		85
4.1	Profil de l'Index Bispectral au cours du clampage carotidien	86
4.1.1	Introduction	86
4.1.2	Patients, matériel et méthodes	87
4.1.2.1	Patients, anesthésie et chirurgie	87
4.1.2.2	Équipement et monitoring	87
4.1.2.3	Acquisition des données	88
4.1.2.4	Analyse statistique.....	88
4.1.3	Résultats	89
4.1.3.1	Données démographiques et autres données d'intérêt	89
4.1.3.2	Profil du BIS pendant le clampage carotidien.....	90
4.1.3.3	Paramètres enregistrés et relations avec les changements du BIS	93
4.1.4	Discussion	94
4.1.4.1	Augmentation du BIS.....	94
4.1.4.2	Diminution du BIS	95
4.1.4.3	Absence de changement du BIS.....	96
4.1.5	Conclusions	96
Chapitre 5. Appréciation de la balance nociception-antinociception.....		97
5.1	Utilisation combinée de l'Index Bispectral et de l'Index Autorégressif A-Line pour apprécier la balance nociception-anti-nociception au cours d'une anesthésie combinée générale et péridurale	98
5.1.1	Introduction	98
5.1.2	Patients, matériel et méthodes	98
5.1.2.1	Patients et randomisation	98
5.1.2.2	Anesthésie	99
5.1.2.3	Acquisition des données	99
5.1.2.4	Analyse statistique.....	100
5.1.3	Résultats	101
5.1.3.1	Données hémodynamiques.....	101
5.1.3.2	BIS et AAI.....	102
5.1.3.3	Concentrations de sévoflurane	103
5.1.3.4	Régression logistique binaire	104
5.1.4	Discussion	106
5.1.5	Conclusions	108
Chapitre 6. Imagerie fonctionnelle cérébrale et perte de conscience		109
6.1	Effet d'une perfusion continue de clonidine sur la distribution du débit sanguin cérébral régional chez des volontaires sains	110
6.1.1	Introduction	110
6.1.2	Volontaires, matériel et méthodes	111
6.1.2.1	Équipement et monitoring	111
6.1.2.2	Acquisition des données.....	111
6.1.2.3	Mesure de la concentration plasmatique de clonidine	112

6.1.2.4	Analyse des données	113
6.1.2.4.1	Analyse du BIS, de l'AAI et de l'EEG	113
6.1.2.4.2	Analyse des données PET	114
6.1.3	Résultats	114
6.1.3.1	Concentrations plasmatiques de clonidine	114
6.1.3.2	Signes vitaux	115
6.1.3.3	Réponse à la commande verbale, EEG, BIS et AAI	116
6.1.3.4	Relation entre rCBF et la concentration plasmatique de clonidine.....	118
6.1.4	Discussion	118
6.1.4.1	Caractéristiques de la sédation induite par la clonidine	121
6.1.4.2	Diminutions de l'activité cérébrale régionale relative induites par la clonidine	121
6.1.4.3	Augmentations de l'activité cérébrale régionale liées à l'administration de clonidine	122
6.1.4.4	Facteurs limitatifs de cette étude.....	123
6.1.5	Conclusions	124
Chapitre 7. Synthèse générale.....		125
Bibliographie.....		133
Annexes		147

Remerciements

L'accomplissement de ce travail est le résultat d'une collaboration fructueuse avec de nombreuses personnes. Depuis les débuts de mon activité scientifique et clinique, il m'a été donné de côtoyer des gens qui m'ont appris les bases du raisonnement scientifique, qui m'ont formé, avec qui les discussions ont généré des idées, qui m'ont aidé à finaliser l'analyse des données et à rédiger les articles, ou qui m'ont simplement apporté leur aide logistique et leur soutien moral. Certaines d'entre elles ont même accompli tout cela à la fois, et le Professeur Pol Hans en fait partie. Je n'étais pas encore apprenti anesthésiste quand notre collaboration a commencé, il y a de cela déjà plus de 15 ans. Aujourd'hui encore, je reste jour après jour admiratif devant son indéfectible soif de trouver, d'imaginer des façons de répondre aux questions qui se posent dans notre pratique quotidienne, de la façon la plus simple possible, avec les moyens qui sont les nôtres et avec une grande rigueur. Non content d'être un excellent professeur, il est aussi quelqu'un d'extrêmement humain. Je tiens ici à le remercier. Mes collègues du Service Universitaire d'Anesthésie-Réanimation du CHR de la Citadelle, le Professeur Jean François Brichant, le Docteur Pierre-Yves Dewandre, et le Professeur François Damas ont aussi grandement contribué à l'accomplissement de ce travail, par les discussions que nous avons pu avoir, les conseils et les relectures, leur participation aux protocoles expérimentaux, les relais dans le travail clinique pour pouvoir libérer le temps nécessaire à l'activité scientifique, et par leur amical soutien. Qu'ils reçoivent mes remerciements très sincères. Merci aussi à mes collègues anesthésistes du CHR de la Citadelle, et au Docteur Léon Lhoest leur Chef de Service, pour les échanges cordiaux que nous entretenons.

Le Professeur Maurice Lamy, chef du Département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Liège, n'a jamais cessé de soutenir mes projets depuis le moment où j'ai intégré son Service. Il n'était pas une idée qui me traversait l'esprit qu'il n'ait tenté de m'aider à concrétiser; je pense particulièrement à ma période de formation à l'étranger. En dehors de l'excellence en anesthésie-réanimation qu'il m'a permis d'acquérir, il a toujours été à mon écoute tant sur le plan professionnel que privé. Il fait partie des patrons exceptionnels, de ceux qui marquent une existence.

Madame Carine Vauchel m'a toujours apporté son aide précieuse au moment où il le fallait, non seulement pour tout le travail de secrétariat, mais aussi dans la pratique quotidienne. Ce travail a grandement bénéficié de ses conseils de mise en page et de ses conseils esthétiques. Mais avant toute chose, c'est surtout son amitié qui m'est très chère. Les autres membres du secrétariat du Service d'Anesthésie-Réanimation ont également été constamment disponibles pour la gestion des petits problèmes pratiques quotidiens, et particulièrement Mademoiselle Christine Bettonville, Madame Murielle Thomas et Madame Nicole Bodson.

Depuis ma reconnaissance de spécialiste en anesthésie-réanimation, les jeunes anesthésistes qui ont passé une partie de leur formation au CHR de la Citadelle ont fréquemment été mis à contribution pour la réalisation des protocoles expérimentaux. Un grand nombre d'entre eux a maintenant terminé sa formation. Ils ont toujours montré un grand intérêt pour notre travail, et, pour certains d'entre eux, ont poussé le zèle jusqu'à prendre une part très active dans ces protocoles. Je pense ici tout particulièrement aux Docteurs Thierry Lemineur, Vinciane Llabres, Eric Deflandre, Hassan Benmansour, et Jérôme Giwer.

Mes collègues neurochirurgiens du CHR de la Citadelle, les Docteurs Jacques Born, Jean-Michel Remacle, Micheline Mouchamps, Vincent Bex, Olivier Luckers, Keyvan Ghassempour, et Frédéric Belle doivent aussi être remerciés pour leur participation aux protocoles cliniques, et leur patience, car la mise en route de certains d'entre eux pouvait parfois nécessiter un temps non négligeable. Parmi les chirurgiens, je veux remercier spécialement le Docteur Quentin Désiron qui a pris une part active dans le protocole concernant les endartérectomies carotidiennes. Il a suivi pas à pas les étapes depuis la conception du protocole jusqu'à la publication des résultats, et son aide a été extrêmement précieuse.

La réalisation de protocoles expérimentaux cliniques au bloc opératoire ne va pas sans poser un certain nombre de problèmes pratiques. J'ai toujours trouvé auprès du personnel infirmier du bloc opératoire un accueil favorable et une aide efficace. Je voudrais ici les en remercier et particulièrement Monsieur Jean-Luc Thys, Madame Sylviane Delclisar, Madame Martine Simon, Monsieur Philippe Mémurlin, Madame Jacqueline Warlomont, Madame Françoise Fafra, Madame Dominique Fontaine, et Madame Michèle Germain. Le personnel infirmier de la salle 36 de la Citadelle, dont Madame Carmen Cleerinks et Madame Marie-Jeanne Laixheu sont les responsables, a également toujours été très disponible. Le service technique biomédical du CHR de la Citadelle a toujours fait preuve d'efficacité, d'ingéniosité et de rapidité pour régler les problèmes techniques liés à l'utilisation de matériel sophistiqué. Je voudrais ici tout particulièrement remercier Monsieur Léon Bloom et Monsieur Jean Paul Meex pour leur aide précieuse.

Mon parcours scientifique a débuté dans le laboratoire du Professeur Gustave Moonen comme élève-assistant. Outre son enseignement de la physiologie, le Professeur Moonen m'a appris les rudiments de la pensée scientifique et m'a mis sur la voie qui est la mienne actuellement. Pendant cette période, j'ai également pu bénéficier de l'expérience et de la haute qualité scientifique de ses collaborateurs de l'époque, et notamment des Professeurs Bernard Rogister, Pierre Leprince, Paul Delrée, Jean-Michel Rigo, Philippe Lefèbre et Brigitte Malgrange. Je garde un excellent souvenir de mon passage à l'Institut de Physiologie, ainsi que des échanges que j'ai pu avoir avec les membres de ce laboratoire, et notamment avec Madame Patricia Ernst-Gengoux.

Parmi mes expériences professionnelles et humaines, celles acquises lors de mon séjour de deux ans à Montréal font certainement partie des plus importantes. Il est probable que sans la qualité de la formation scientifique que j'ai pu acquérir à l'Université McGill et à l'Hôpital Royal Victoria, beaucoup de mes travaux n'auraient jamais abouti. Je n'ai pas seulement gardé de ce séjour un enrichissement professionnel, j'ai aussi pu y forger des amitiés solides avec des personnes comme les Professeurs Pierre Fiset, Gilles Plourde, Steven Backman, Thomas Paus, Catherine Bushnell et Franco Carli. Il serait trop long de citer ici toutes les personnes que j'ai pu y côtoyer et qui ont compté dans mon parcours, mais il m'importe de toutes les remercier.

Le Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège a permis la réalisation du protocole impliquant la clonidine. J'y ai trouvé un accueil chaleureux et l'occasion de profiter de l'expérience scientifique internationalement reconnue du Professeur Pierre Maquet et du Docteur Steven Laureys. Je tiens à les remercier de m'en avoir fait profiter. Cette collaboration fructueuse a aussi permis d'obtenir un financement de la part du Fonds National pour la Recherche Scientifique, sans lequel cette étude n'aurait pas été possible. Merci également au Professeur André Luxen et aux Docteurs Christophe Phillips et Alain Plenevaux pour leur participation active.

Certains collègues d'autres universités belges m'ont souvent tiré d'un mauvais pas lorsque l'analyse des données ou l'interprétation des résultats posait problème. Parmi eux, je remercie

le Professeur Michel Struys, le Professeur Luc Barvais et Messieurs Tom Desmet et Eddy Coussaert.

L'industrie pharmaceutique et médico-technique a toujours montré beaucoup d'intérêt pour nos travaux. A travers les contacts très cordiaux, elle a souvent aidé dans des aspects très pratiques de la réalisation des études et de la diffusion de nos résultats, qu'il s'agisse de l'obtention des électrodes nécessaires au monitoring, de l'acquisition de certains moniteurs, pousse-seringues, ordinateurs portables ou logiciels, et de la participation à des congrès. Encore une fois, il serait difficile de citer ici toutes les personnes concernées, mais je voudrais toutefois remercier particulièrement Messieurs André Morias et Philippe Lambert de la firme Meda, Madame Dominique Laurent de GSK, Madame Dominique Servais d'Aventis, Monsieur Philippe Seiller d'Astra-Zeneca, Monsieur René Vrankx d'Abbott, Madame Cécile Delmarcelle de Baxter, Madame Michèle Licot de Bristol-Myers Squibb Belgium, Monsieur Rudy Leemans d'Organon, Madame Gabrielle Van Laethem et Monsieur René Vranckx d'Abbott, Monsieur Jean-Michel Beaudoin de Pfizer-Pharmacia et le Docteur Erik Weber Jensen de Danmeter.

Bien entendu, tous ces travaux n'auraient pas non plus été possibles sans la participation des volontaires et des patients à nos études. Je les remercie très sincèrement de nous avoir donné leur consentement et de nous avoir fait confiance.

Merci aux membres de mon Comité de Lecture, le Professeur Jean Schoenen, Président, et les Professeurs Gustave Moonen, Eric Salmon, Robert Poirrier, Didier Martin, et Vincent Seutin, ainsi que les Professeurs Luc Barvais et Dan Longrois, membres étrangers pour l'intérêt qu'ils ont manifesté vis-à-vis de ces travaux, leur relecture et leurs conseils judicieux.

Je terminerai par mes proches qui sans faillir m'ont soutenu et ont subi les contraintes inhérentes à ce travail de longue haleine : feu mon grand-père, le Docteur Firmin Bonhomme, dont l'exemple m'a donné envie d'embrasser les études de médecine, mes parents, Madame et Monsieur Jeanine et Jean-Paul Bonhomme, qui m'ont permis de les réaliser, mes sœurs Fabienne, Hélène et Bénédicte Bonhomme et leur famille, ainsi que Céline Weyenberg, ma compagne.

Enfin, j'aurai une pensée toute particulière pour mes enfants, Justine, Arthur et Ethan, qui sont des enfants formidables, aux ressources infinies, tellement vrais et sachant croquer la vie à pleines dents. Je leur dédie ce mémoire, ainsi qu'à feu mon épouse, le Docteur Catherine Bleicher, qui ne quitte pas mes pensées.

Abréviations

AAI	Index autorégressif A-Line - <i>A-Line autoregressive index</i>
AAI_{INC+3}	Valeur moyenne de l'AAI sur 2 minutes à INC+3
AAI_{peak}	Valeur maximale d'AAI atteinte pendant les 17 minutes qui ont suivi l'incision
AE	Entropie approchée - <i>Approximate Entropy</i>
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALR	Anesthésie loco-régionale
AMLR	Réponse auditive de la latence moyenne - <i>Auditory middle latency response</i>
ANOVA	Analyse de variance – <i>Analysis of variance</i>
ARX	Modélisation autorégressive avec apport exogène - <i>Autoregressive modeling with exogenous input</i>
ASA	Statut physique des patients selon la Société Américaine d'Anesthésie – <i>American Society of Anesthesia physical Status</i>
BIS	Index Bispectral [®]
BMI	Index de masse corporelle – <i>body mass index</i>
BSR	Rapport bouffée-suppression – <i>Burst suppression ratio</i>
CBF	Débit sanguin cérébral – <i>Cerebral blood flow</i>
rCBF	Débit sanguin cérébral régional – <i>Regional cerebral blood flow</i>
CEA	Endartérectomies carotidiennes – <i>Carotid endarterectomy</i>
CO₂	Dioxyde de carbone
COX	Cyclo-oxygénase
COX₃	Cyclo-oxygénase de type 3
CSSA	Signes cliniques stimulus antinociception - <i>Clinical Signs-Stimulus-Antinociception</i>
CXC	Clampage carotidien
DBP	Pression artérielle diastolique – <i>Diastolic blood pressure</i>
E'_{sévo}	Concentration télé-expiratoire de sévoflurane
E'_{sévo17}	Concentration télé-expiratoire globale de sévoflurane après incision chirurgicale
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electroencéphalogramme
EEGamp	Amplitude totale de l'électroencéphalogramme
EMG	Electromyogramme
EMGbis	Activité électromyographique telle que mesurée par le moniteur BIS
EOG	Electro-oculogramme
fMRI	Résonance magnétique nucléaire fonctionnelle – <i>functional magnetic resonance imaging</i>
H₂¹⁵O	Eau marquée à l'oxygène 15
NIBP	Monitoring non-invasif de la pression artérielle
HR	Fréquence cardiaque - <i>Heart rate</i>

Hz	Hertz
ICB	Reflux sanguin par la carotide interne – <i>Internal carotid back flow</i>
INC+5	5 minutes après l'incision
LER	Perte du réflexe ciliaire – <i>Loss of eyelash reflex</i>
MAC	Concentration anesthésique minimale - <i>Minimum anesthetic concentration</i>
MBP	Pression artérielle moyenne – <i>Mean blood pressure</i>
MEF	Fréquence médiane de l'EEG – <i>Median EEG frequency</i>
MPF	Fréquence médiane du spectre de puissance – <i>Median power frequency</i>
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OAAS	Echelle d'évaluation de la sédation par l'observateur - <i>Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale</i>
PaCO₂	Pression partielle en CO ₂ dans le sang artériel
Pa-Nb	Composante positive <i>a</i> et négative <i>b</i> des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PEALM	Potentiels évoqués auditifs de latence moyenne
PET	Tomographie à émission de positon – <i>Positron emission tomography</i>
Pk	Probabilité de prédiction
PPFe	Concentration de propofol au site effet à l'état d'équilibre juste avant CXC
PPF	Fréquence de pic de puissance
PREINC	Période avant l'incision
PTSD	Syndrome de détresse post-traumatique – <i>Post-traumatic stress disorder</i>
RE	Entropie de réponse - <i>Response Entropy</i>
RESEL	Eléments indépendants de l'image – <i>Resolution element</i>
SBP	Pression artérielle systolique - <i>Systolic blood pressure</i>
SE	Entropie d'état - <i>State Entropy</i>
SEF	Fréquence de front de spectre – <i>Spectral edge frequency</i>
SEF95	Fréquence de front de spectre à 95% - <i>95% Spectral edge frequency</i>
SEFbis	Fréquence de front de spectre telle que mesurée par le moniteur BIS
SPECT	Tomographie computerisée par émission d'un seul photon – <i>Single photon emission computerised tomography</i>
SpO₂	Saturation périphérique en oxygène
SR	Rapport de suppression de l'EEG - <i>Suppression ratio</i>
SRbis	Rapport de suppression de l'EEG tel que mesuré par le moniteur BIS
SRTA	Système réticulo-thalamique activateur ascendant
SS	Etat d'équilibre – <i>Steady state</i>
TCI	Administration à objectif de concentration – <i>Target-controlled infusion</i>
TOF	Mode de stimulation de train de quatre – <i>Train of four</i>
TPbis	Puissance totale de l'EEG telle que mesurée par le moniteur BIS – <i>Total power</i>
tpm	Tours par minute
VAS	Echelle visuelle analogique – <i>Visual analogue scale</i>
ZCF	Fréquence de passage par la ligne de base - <i>Zero crossing frequency</i>

Chapitre 1.

Introduction générale

La conscience et la douleur sont au centre des préoccupations de l'anesthésiste-réanimateur. En effet, celui-ci est l'un des seuls praticiens à disposer de l'expertise et des outils nécessaires à la suppression réversible de la conscience au cours du coma pharmacologique que constitue l'anesthésie générale ou au cours de la sédation d'un patient aux soins intensifs. L'anesthésiste-réanimateur fréquentant les unités de réanimation est également confronté à d'autres types d'altérations de l'état de conscience, qu'il s'agisse du coma à des degrés divers, des états végétatifs ou des situations intermédiaires. Il intervient aussi pour limiter la perception douloureuse aiguë pendant ou après une intervention chirurgicale. Ces dernières années ont vu apparaître des progrès substantiels dans la compréhension de la physiologie des phénomènes conscients et de la perception douloureuse, ainsi que la possibilité de pouvoir évaluer la profondeur du coma anesthésique. Dans le présent mémoire, nous proposons de rendre compte de notre contribution personnelle à la compréhension de la physiologie de la conscience, à une meilleure interprétation des indices paracliniques de la profondeur du coma anesthésique, et à la possibilité de pouvoir évaluer la qualité d'une analgésie chez un sujet inconscient sous anesthésie générale. Nous commencerons par une synthèse de l'état des connaissances dans le domaine de la conscience et de la perception douloureuse, ainsi que dans le domaine du monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Ensuite, nous rendrons compte des résultats des études que nous avons menées dans ces domaines.

1.1 Origine des objectifs poursuivis dans nos travaux : les composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale peut être définie comme un état résultant de l'ensemble complexe des effets pharmacodynamiques des agents anesthésiques, qui doivent permettre au patient de tolérer des interventions douloureuses ou désagréables¹. Classiquement, on les regroupe en trois grandes catégories (**Figure I.1**): les effets sur les fonctions cérébrales supérieures (comme l'altération de l'état de conscience, la limitation des perceptions sensorielles, l'amnésie, l'anxiolyse), les effets sur la fonction neuromusculaire, et les effets sur le système nerveux autonome (comme l'inhibition autonome, l'analgésie et le contrôle de la réaction de stress à l'agression chirurgicale).

Deux de ces effets pharmacodynamiques de l'anesthésie générale nous ont particulièrement intéressés et ont guidé les recherches que nous avons menées, à savoir l'altération de l'état de conscience et l'analgésie. Ils constituent en effet deux éléments essentiels de l'anesthésie générale.

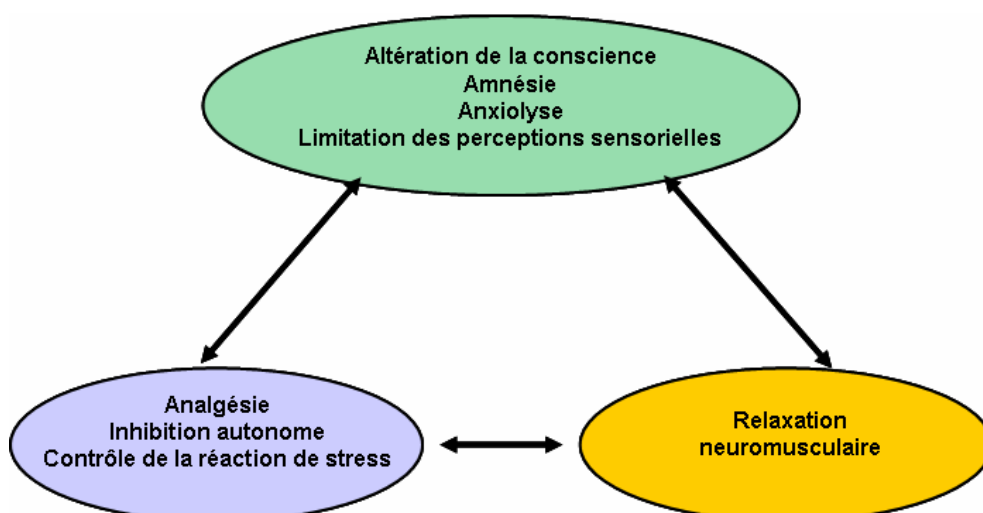


Figure I.1 :
Représentation schématique des composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie générale.

L'altération de l'état de conscience mérite notre intérêt à plusieurs titres. D'une part, la survenue d'un retour inopiné à un état conscient permettant au patient d'appréhender son environnement en cours de procédure chirurgicale est un événement extrêmement désagréable qui peut avoir des conséquences désastreuses, tant pendant qu'après la procédure chirurgicale (Chapitre I.7). La possibilité que nous ayons de monitorer l'état de conscience des patients est par conséquent particulièrement intéressante, bien que l'interprétation correcte des indices de la profondeur de l'anesthésie puisse s'avérer difficile. Un certain nombre des études que nous présentons dans ce mémoire contribuent à améliorer la qualité de l'interprétation des indices de l'état de conscience en fonction des circonstances d'enregistrement. Nous avons plus particulièrement étudié l'effet de l'introduction d'agents comme le protoxyde d'azote, la kétamine et les agents bloquants neuromusculaires au régime anesthésique sur la valeur des index paracliniques d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie et de la qualité de l'analgésie. Nous avons également étudié la concordance entre certains de ces index en fonction des circonstances d'enregistrement, c'est-à-dire la capacité qu'ils ont à donner au clinicien, à un moment précis de la procédure anesthésique, des informations en accord les unes avec les autres. Enfin, nous avons étudié les modifications paradoxales de l'un de ces index paracliniques que l'on peut observer au cours d'une situation très particulière : le clampage carotidien.

D'autre part, la compréhension des modifications du fonctionnement cérébral à la suite de la perte de conscience induite par l'anesthésie générale peut nous aider à améliorer nos connaissances des mécanismes cérébraux qui sous-tendent la conscience chez le sujet humain sain. Nous présenterons les résultats d'une étude qui va dans ce sens. Nous avons en effet étudié les conséquences de l'administration de clonidine à des volontaires sains sur l'activité cérébrale régionale. Etant donné le caractère particulier de la sédation induite par cet agent pharmacologique, cette étude nous a permis de tirer certaines conclusions quant aux mécanismes impliqués dans différents états d'altération de la conscience.

Enfin, un monitoring adéquat de l'état de conscience permet une rationalisation individuelle de l'administration des agents anesthésiques, une amélioration de la qualité de l'anesthésie délivrée au patient et permet d'éviter les surdosages qui ne sont sans doute pas sans conséquences sur la morbidité-mortalité périopératoire.

En dehors de l'altération de l'état de conscience, l'analgésie a également retenu notre attention. En effet, toute procédure chirurgicale s'accompagne d'un certain degré de stimulation nociceptive. Même si cette stimulation n'entraîne pas de perception douloureuse consciente chez le sujet inconscient, elle n'est pas sans conséquences, hémodynamiques notamment. Il est donc intéressant de pouvoir apprécier, au cours de l'anesthésie générale, la qualité de la balance qui existe entre l'intensité de la stimulation nociceptive et les effets analgésiques de l'anesthésie générale. L'appréciation de cette balance n'est pas aisée, et, jusqu'à présent, les modifications hémodynamiques en réponse à la stimulation nociceptive ont été pratiquement le seul guide. De nouveaux moyens pour apprécier cette balance commencent à faire leur apparition. Les résultats de l'une de nos études en proposent un, nous le décrirons au Chapitre 5.

1.2 Continuité dans nos recherches

Les travaux rapportés dans ce mémoire s'inscrivent en droite ligne par rapport aux travaux qui ont fait l'objet de notre mémoire de thèse de Docteur en Sciences Médicales. Dans ce mémoire, intitulé « Contribution to the study of the mechanisms of the loss of consciousness induced by general anesthesia : a brain mapping and electrophysiology approach », nous faisons part des résultats de trois études destinées à mieux comprendre les mécanismes par lesquels les agents anesthésiques hypnotiques peuvent induire l'inconscience. Dans la

première d'entre elles, nous avons étudié l'effet de l'administration de propofol à des volontaires sains et à des concentrations croissantes sur le fonctionnement des structures cérébrales impliquées dans le traitement des informations sensibles tactiles vibratoires. Grâce à la tomographie à émission de positons, nous avons démontré que cet agent anesthésique interfère avec le traitement cortical de l'information vibrotactile avant d'altérer son transfert au travers du thalamus². A de faibles concentrations, le propofol faisait disparaître l'activation du cortex sensitif primaire évoquée par la stimulation vibrotactile. A des concentrations intermédiaires, il supprimait toute activation corticale induite par la même stimulation. La perte de conscience de nos volontaires, c'est-à-dire la disparition de la réponse de ceux-ci à une commande verbale simple, ne survenait qu'à des concentrations de propofol associées à une disparition de l'activation thalamique provoquée par la stimulation vibrotactile. Cette étude confirmait en outre les résultats d'une étude précédente démontrant que le propofol diminue le débit sanguin cérébral régional, et par conséquent l'activité, de régions cérébrales spécifiques³. Ces effets différentiels sont probablement des mécanismes importants de l'action des agents anesthésiques hypnotiques sur la perception consciente de l'environnement extérieur. Dans la deuxième étude, nous avons validé l'Index Bispectral[®] (BIS) et la réponse auditive soutenue en tant que moniteurs du niveau de conscience au cours d'une anesthésie au propofol⁴. Nous y rapportons une excellente corrélation entre la concentration de propofol et l'amplitude de la réponse auditive soutenue ou la valeur du BIS, ainsi qu'une valeur prédictive de la perte de conscience pour ces mêmes paramètres également excellente. Nous concluons que la réponse auditive soutenue et le BIS pouvaient être proposés comme index de l'état de conscience au cours d'une anesthésie au propofol. Dans la troisième étude, nous avons investigué l'effet d'une altération de la transmission cholinergique muscarinique centrale sur la perte de conscience induite par l'administration de propofol chez des volontaires sains⁵. Le propofol était administré à des concentrations croissantes jusqu'à ce que les volontaires perdent conscience. La concentration nécessaire à la perte de conscience était ensuite maintenue constante et de la physostigmine, un inhibiteur des cholinestérases qui passe la barrière hémato-encéphalique, était administrée. Cette administration de physostigmine a clairement induit un retour à la conscience chez la grande majorité des volontaires, retour à la conscience accompagné d'une augmentation de la valeur du BIS et de la réponse auditive soutenue. Une administration de scopolamine, un antagoniste muscarinique, préalable à celle de physostigmine, empêchait tout retour à la conscience, démontrant ainsi l'implication de la transmission cholinergique muscarinique dans ce phénomène. Nous concluons de cette troisième étude que la perte de conscience induite par le propofol fait intervenir au moins en partie une interruption de la transmission cholinergique muscarinique centrale et que le BIS et la réponse auditive soutenue reflètent fidèlement l'état de conscience, indépendamment de la concentration de l'agent anesthésique hypnotique.

1.3 Physiologie de la conscience

La conscience a pris au cours des siècles des dénominations variées, qui parfois ont généré une certaine confusion : âme, esprit, conscience, n'en sont que quelques exemples. L'étude scientifique de la conscience a réellement commencé au 19^{ème} siècle avec les phrénologistes, à la tête desquels se trouvait Franz Joseph Gall, un neuroanatomiste autrichien⁶. Selon les phrénologistes, le cerveau humain se divise en un certain nombre d'unités fonctionnelles, chacune responsable d'une fonction mentale particulière comme l'amour maternel, la combativité, ou encore la dissimulation. Ils pensaient que, à force d'utiliser telle ou telle partie de leur cerveau, celle-ci se développait et provoquait l'apparition d'une protrusion en surface. L'analyse détaillée de la surface d'un crâne et des bosses qu'elle présente devait, selon eux, permettre de cerner la personnalité de l'individu. C'est d'ailleurs en effectuant la

démarche inverse, c'est-à-dire en corrélant les traits de caractère d'individus avec les bosses qu'ils présentaient sur le crâne que Gall a établi les premières cartes de cette « personologie anatomique » (**Figure I.2**).

Classiquement, une définition pratique distingue deux composantes principales de la conscience : la vigilance (c'est-à-dire le niveau d'éveil, ou « *wakefulness* » des anglo-saxons) et le contenu mental (ou « *awareness* » des anglo-saxons)⁷. Il est couramment admis que la vigilance dépend de l'activité excitatrice tonique de structures du tronc cérébral et du diencephale, habituellement appelé le système réticulo-thalamique activateur ascendant (SRTA), sur l'activité de circuits neuronaux cortico-corticaux et thalamo-corticaux⁸. Cette activité tonique est nécessaire à l'émergence du contenu mental. Celui-ci est généré très vraisemblablement au niveau cortical. Le contenu mental fait référence à la capacité d'un individu à percevoir son environnement de manière consciente, à avoir des intentions, des émotions, une vie personnelle intérieure, des pensées conscientes, et à pouvoir focaliser son attention.

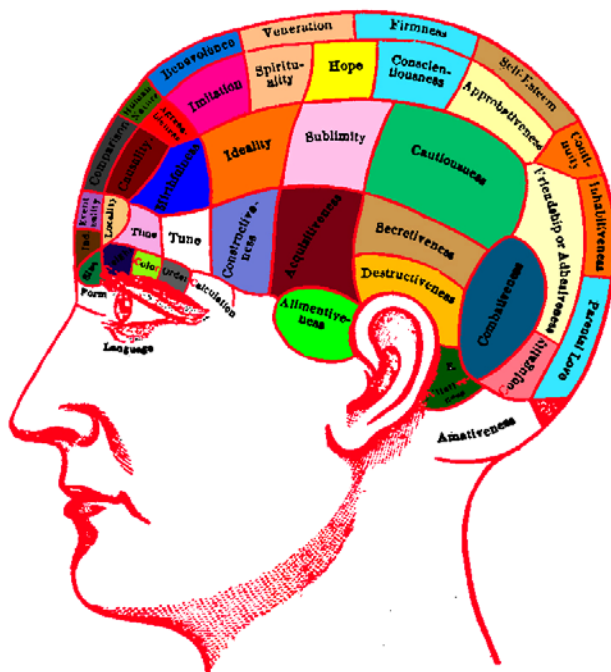


Figure I.2 : Carte établie par les phrénologues au début du 19^{ème} siècle. Elle attribue 35 facultés intellectuelles et émotionnelles à des régions distinctes du crâne et du cortex sous-jacent (d'après ⁶).

1.3.1 La vigilance

De façon très schématique, la vigilance peut être comparée à l'interrupteur d'une télévision, et le contenu mental au système de mise au point (syntoniseur) qui permet d'obtenir une image nette sur cette télévision⁹. Si l'interrupteur est éteint, toute image nette est impossible à obtenir. A l'inverse, la mise en marche de la télévision n'est pas suffisante à elle seule pour obtenir une image nette, il faut que le système de mise au point de l'image fonctionne correctement. On peut considérer que l'interrupteur de mise en marche est constitué par le SRTA (**Figure I.3**). Il comprend un ensemble de noyaux spécialisés assemblés en un réseau complexe¹⁰. Parmi ceux-ci, on retrouve des noyaux cholinergiques de la partie supérieure du tronc cérébral et du télencéphale basal, des noyaux noradrénergiques dont le locus coeruleus, des projections histaminergiques en provenance de l'hypothalamus postérieur, et enfin des projections sérotoninergiques et dopaminergiques. Des connexions étroites existent avec le thalamus, situé à la partie la plus rostrale du SRTA. La majorité de l'influence du SRTA sur l'activité corticale est relayée par le thalamus. L'activité du SRTA est quant à elle influencée

par toute une série d'afférences sensorielles, dont un grand nombre sont relayées dans le thalamus. Le SRTA contrôle également l'activité d'efférences motrices. A l'état d'éveil, les projections thalamo-corticales voient leur activité augmenter suite à l'action d'afférences cholinergiques, noradrénergiques et histaminergiques en provenance du tronc cérébral et de l'hypothalamus¹¹.

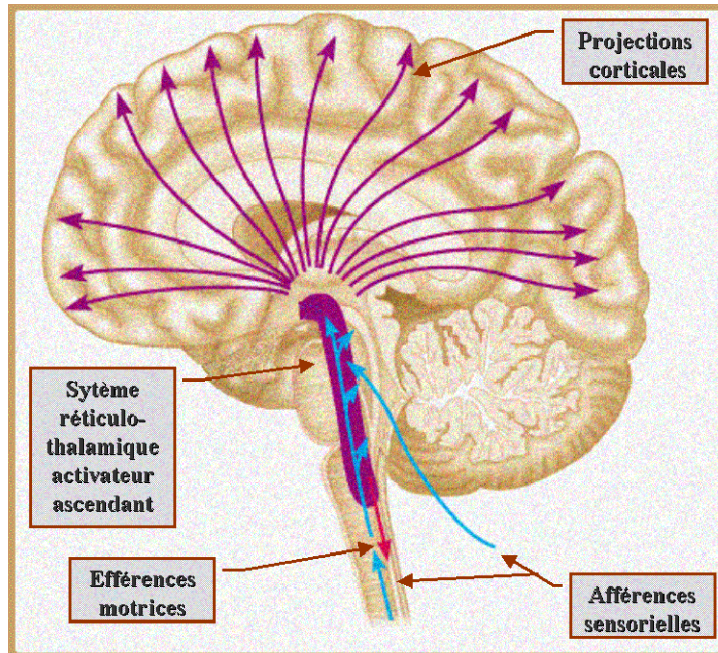


Figure 1.3 : Représentation schématique du système réticulo-thalamique activateur ascendant.

1.3.2 Le contenu mental

Le système qui permet l'émergence du contenu mental est plus complexe et reste imparfaitement compris. Le postulat de corrélats cérébraux de la conscience, c'est-à-dire de systèmes cérébraux dont l'activité fonctionnelle permet l'existence d'un contenu mental est actuellement largement accepté¹². La théorie qui prévaut est celle de « l'espace global de travail » (ou « *global workspace theory* »)¹³. Dans cette théorie, les régions du cerveau spécialisées dans les aspects perceptuels et mnémoniques de la conscience mettent en commun, dans un espace commun de travail, les informations qu'elles génèrent. L'espace commun de travail est un réseau complexe de connexions cortico-corticales et thalamo-corticales. C'est le système responsable de l'attention sélective, constitué d'afférences en provenance du thalamus et du système limbique, ainsi que le système exécutif volontaire en provenance du cortex préfrontal qui permettent à certains réseaux neuronaux liés à des aspects particuliers du contenu mental de voir leur activité passer au devant de la scène. D'un moment à l'autre, le réseau neuronal mis en évidence change de façon dynamique. Ce mécanisme gère les aspects de perception consciente de l'environnement, de planifications et d'élaborations. Une hyperactivité dans certaines régions plus localisées du cortex, du système limbique et du tronc cérébral serait responsable des aspects plus émotionnels du contenu mental. Alors que certaines activités cérébrales sont capables d'atteindre le champ de la conscience, d'autres, comme les activités en rapport avec la régulation autonome, n'y entrent pratiquement jamais. Les réseaux neuronaux spécialisés seraient de deux types différents : les réseaux axono-dendritiques et les réseaux dendrito-dendritiques. Dans le premier cas, la transmission se fait d'axone à dendrite par l'intermédiaire d'un médiateur chimique, le neurotransmetteur. L'activité répétée d'une synapse donnée diminuerait le seuil nécessaire pour une activité

subséquente. Cette plasticité synaptique serait responsable d'une facilitation de l'activité de certains circuits¹².

Ces réseaux neuronaux sont classiquement appelés les réseaux hebbiens. Dans le second type de réseau, les neurones sont interconnectés par leurs dendrites au travers de synapses électriques (et non chimiques), les « *gap junctions* ». Des synapses électriques existent aussi entre les neurones et les cellules gliales. Elles permettent à deux cellules de se dépolariser de façon synchrone. Les synapses électriques s'ouvrent, se ferment et changent de localisation sous le contrôle du cytosquelette. Ce type de réseau est donc plastique, c'est-à-dire qu'il peut changer de conformation en fonction des circonstances¹².

Cette théorie ne donne pas d'explication quant à la manière dont est généré le contenu conscient au sein de l'espace global de travail et des réseaux neuronaux fonctionnels. Selon les théories actuelles, l'émergence du contenu conscient serait le résultat d'une convergence des informations acquises par des circuits neuronaux de niveau d'intégration moindre vers des régions cérébrales de niveau d'intégration supérieur, d'un assemblage dynamique des neurones en circuits hebbiens, d'une synchronisation de l'activité de neurones appartenant à des régions cérébrales distantes l'une de l'autre, ou d'une combinaison des ces phénomènes¹². C'est ici qu'intervient ce qu'il est convenu d'appeler la synchronisation gamma (γ). En effet, certains auteurs ont constaté que ce type de synchronisation entre différentes régions corticales disparaît en même temps que la conscience^{14;15}. La synchronisation gamma correspond à une activité électrique parfaitement synchrone en phase et en fréquence entre différentes régions du cortex, mais aussi avec le thalamus. Cette fréquence est de l'ordre de 40 Hertz. Cette synchronisation peut être mise en évidence à partir d'enregistrements électroencéphalographiques. Des réseaux neuronaux traiteraient l'information de façon continue sans atteindre le niveau de la conscience, et à tour de rôle entreraient dans le champ de la conscience lorsqu'ils sont γ -synchrones. La sélection des réseaux neuronaux qui entrent dans le champ de la conscience se ferait par l'intermédiaire de processus impliquant l'attention et les émotions.

Cette synchronisation parfaite peut difficilement être expliquée par les théories classiques des réseaux neuronaux, avec leurs boucles de rétrocontrôle, leurs interconnexions réciproques, la propagation des potentiels d'action et la transmission synaptique chimique, qui inévitablement impliquent un certain délai de transmission. Les réseaux dendrito-dendritiques, avec leurs synapses électriques, sont capables, eux, d'avoir une activité synchronisée γ . Certains postulent également une synchronisation de champs. Les champs électromagnétiques générés par l'activité neuronale sont court-circuités par les cellules gliales et trop faibles pour entrer en ligne de compte. D'autres proposent que la synchronisation γ soit liée à des corrélations de dipôles à longue portée (**Figure I.4**). Cette notion est tirée de la théorie des champs quantiques. Des dipôles localisés dans des poches hydrophobes de protéines dendritiques oscilleraient de façon synchrone à une fréquence γ sur de longues distances au travers des synapses électriques¹². Les molécules capables d'altérer le contenu conscient agiraient par l'intermédiaire de récepteurs métabotropiques qui pourraient réguler le système en changeant la conformation de ces protéines. Cette hypothèse n'a pas encore été scientifiquement démontrée.

1.4 Perte de conscience au cours d'une anesthésie générale

Malgré des progrès substantiels réalisés ces dix dernières années, de nombreuses questions restent encore non résolues. En effet, le problème n'est pas simple. Les agents anesthésiques capables d'induire une perte de conscience, comme les barbituriques, les benzodiazépines, le propofol, l'étomidate, les α_2 -agonistes, les agents anesthésiques inhalés halogénés, le protoxyde d'azote, et la kétamine appartiennent à des classes pharmacologiques très variées.

Toutes ces substances ont des cibles biochimiques qui parfois sont semblables, mais qui peuvent aussi être radicalement différentes.

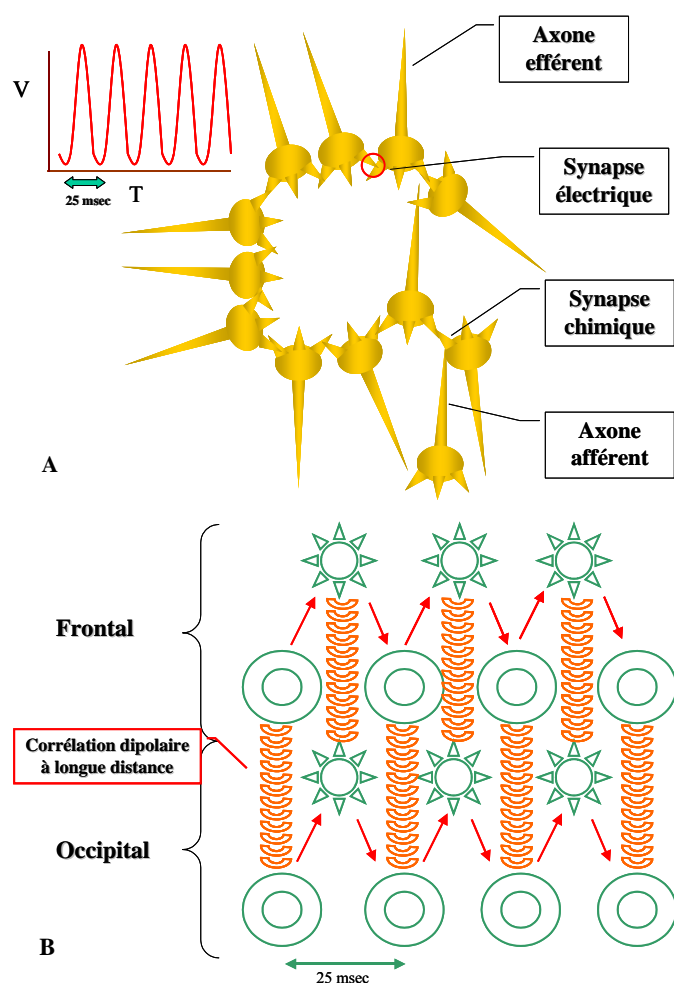
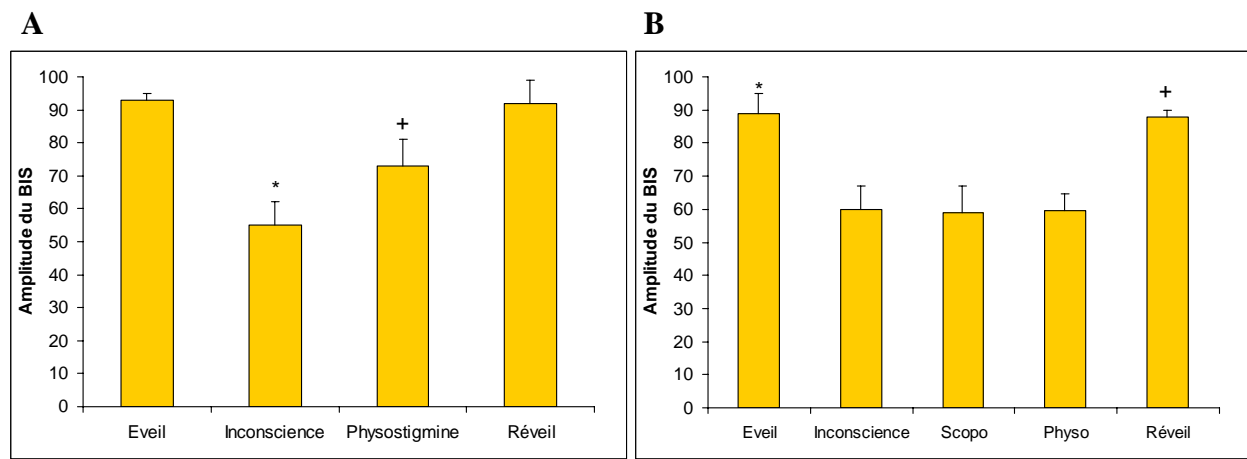


Figure I.4 : Représentation schématique des réseaux neuronaux dendrito-dendritiques (A) et de la synchronisation γ par les corrélations dipolaires à longue portée (B). Les réseaux neuronaux dendrito-dendritiques font intervenir essentiellement des synapses électriques mais certaines synapses chimiques axo-dendritiques modulent le fonctionnement du système. La synchronisation γ par corrélations dipolaires à longue portée existerait entre le lobe frontal et le lobe occipital. Des dipôles localisés dans des poches hydrophobes de protéines dendritiques (cercles et étoiles verts en B) changeraient de conformation de façon rythmique et synchrone (oscillation) à une fréquence γ sur de longues distances au travers des synapses électriques, générant ainsi des champs quantiques (représentés en orange en B). Les molécules capables de modifier le contenu conscient agiraient par l'intermédiaire de récepteurs métabotropiques qui pourraient réguler le système en changeant la conformation de ces protéines. D'après ¹².

Par exemple, le propofol, les benzodiazépines et les barbituriques facilitent la neurotransmission GABAergique, et augmentent ainsi la conductance au chlore^{16;17}. A l'inverse, la kétamine agit principalement en inhibant la neurotransmission glutamatergique, par l'intermédiaire de son affinité pour le site de liaison de la phencyclidine sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate. La cible des α_2 -agonistes adrénergiques est, quant à elle, encore différente, comme leur nom l'indique. Le site d'action des hydrocarbures halogénés est moins bien précisé, mais on sait qu'ils sont capables d'inhiber la neurotransmission glutamatergique¹⁸. D'autres postulent un site d'action plus diffus, au niveau de poches hydrophobes de protéines neuronales, dont l'occupation par les agents halogénés modifierait la conformation et les propriétés des protéines en question, induisant des changements dans la neurotransmission synaptique électrique ou chimique, ou encore des modifications dans la capacité des neurones à pouvoir avoir une activité γ -synchrone avec d'autres neurones¹². Une autre cible des agents anesthésiques halogénés serait constituée par les canaux potassiques de type TREK-1¹⁹. Les souris transgéniques déficientes en TREK-1 sont en effet résistantes à l'anesthésie par les halogénés. Le système cholinergique, et plus particulièrement les récepteurs muscariniques, est également concerné par la perte de conscience induite par l'anesthésie générale²⁰. En effet, l'acétylcholine peut être considérée comme l'un des principaux neurotransmetteurs contrôlant l'état d'éveil²¹. Il est possible, tout en maintenant constante la concentration d'agent anesthésique nécessaire pour faire

disparaître la capacité d'un individu à répondre à une commande verbale, de faire réapparaître cette réponse chez des patients anesthésiés au propofol en leur administrant de la physostigmine, un inhibiteur des cholinestérases qui passe la barrière hémato-encéphalique⁵ (**Figure I.5**). Cet effet de la physostigmine est empêché par l'administration préalable de scopolamine, un antagoniste muscarinique. Le retour à un certain état d'éveil par l'administration de physostigmine est également possible chez les sujets anesthésiés au sévoflurane, quoique de façon moins systématique²².

Figure I.5 : Réversibilité de la diminution de l'Index Bispectral® (BIS) induite par le propofol lors de l'administration de physostigmine (A). L'augmentation du BIS est associée à la réapparition d'une réponse à la commande verbale. D'après Meuret et al.⁵. Cet effet de la physostigmine est empêché par l'administration préalable de scopolamine (B).

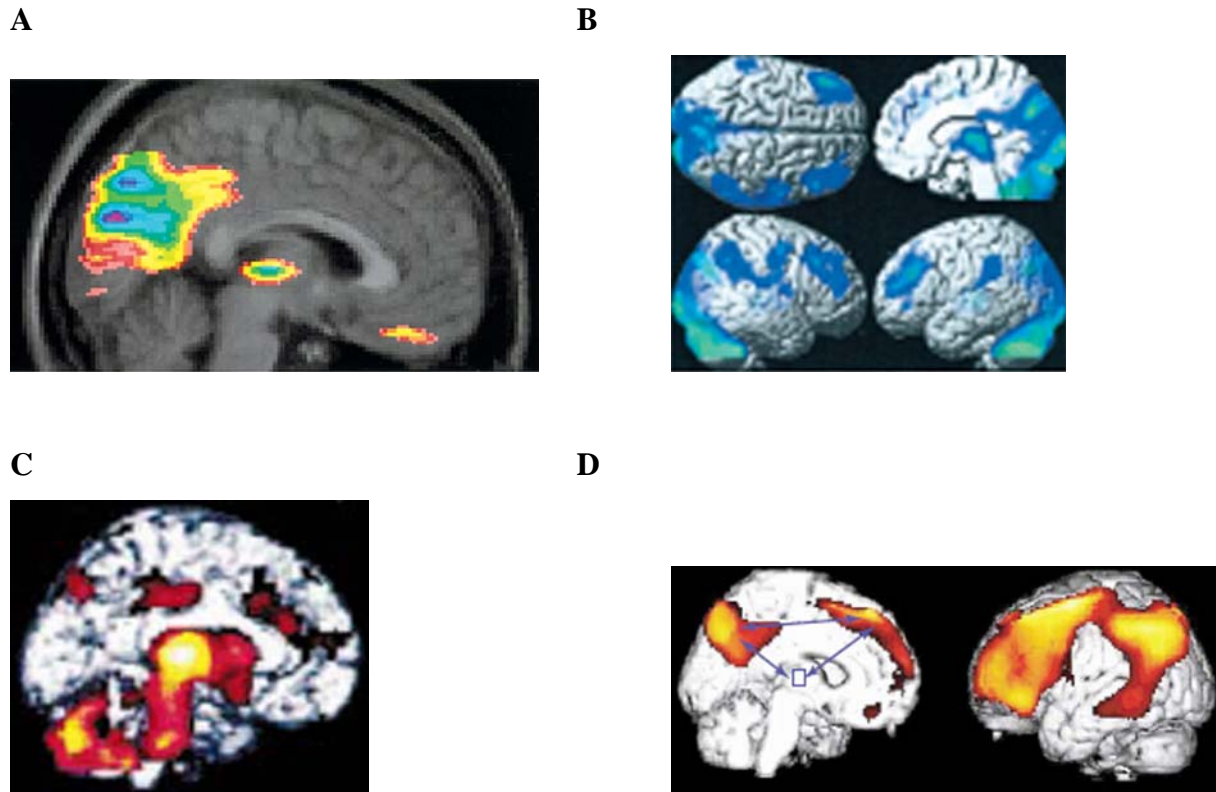


De nombreux systèmes de neurotransmission sont donc concernés par les agents anesthésiques et il n'est pas aisé de faire le lien entre ces effets biochimiques et la perte de conscience. De façon plus large encore, les agents anesthésiques sont capables d'interférer avec de nombreux systèmes de seconds messagers tels que les protéines G ou le système NO-cGMP.

Plus que le résultat d'un effet global des agents anesthésiques sur l'activité neuronale, la perte de conscience induite par l'anesthésie générale est plutôt liée à une dysrégulation des systèmes qui maintiennent l'éveil et le contenu mental. Un certain nombre d'arguments appuient cette hypothèse. Les études en imagerie fonctionnelle cérébrale de volontaires anesthésiés montrent que, malgré une diminution globale de l'activité cérébrale, certaines régions du cerveau diminuent plus leur activité que d'autres, et ce de façon dose-dépendante. Les régions concernées sont principalement le tronc cérébral et le thalamus, les régions cunéales, précunéales et cingulaires postérieures, ainsi que certaines régions du cortex associatif préfrontal et pariétal^{3,23}. Ces observations sont en faveur de l'hypothèse d'une action sélective, et non globale, des agents anesthésiques. Par ailleurs, il est intéressant de constater que les images de l'activité cérébrale obtenues sous anesthésie sont fortement similaires, que l'anesthésie ait été induite par du propofol ou des agents halogénés (**Figure I.6**), et que ces similitudes se retrouvent également lors du sommeil lent profond²⁴ et chez les patients en état végétatif permanent²⁵. Toutefois, on ne retrouve pas ces images lorsque les patients sont anesthésiés à l'aide de kétamine ou de protoxyde d'azote. La kétamine provoque plutôt une augmentation de l'activité de différentes régions corticales, en quelque sorte une image en miroir des désactivations provoquées par les autres agents anesthésiques : la région cingulaire antérieure, le cortex frontal, l'insula et le précunéus augmentent leur activité, alors

que la protubérance, le cervelet et le lobe temporal la diminuent^{26;27}. Le protoxyde d'azote, lorsqu'il est administré en plus du sévoflurane ou du propofol, provoque une réaugmentation de l'activité dans des régions préalablement inhibées par ces agents²³.

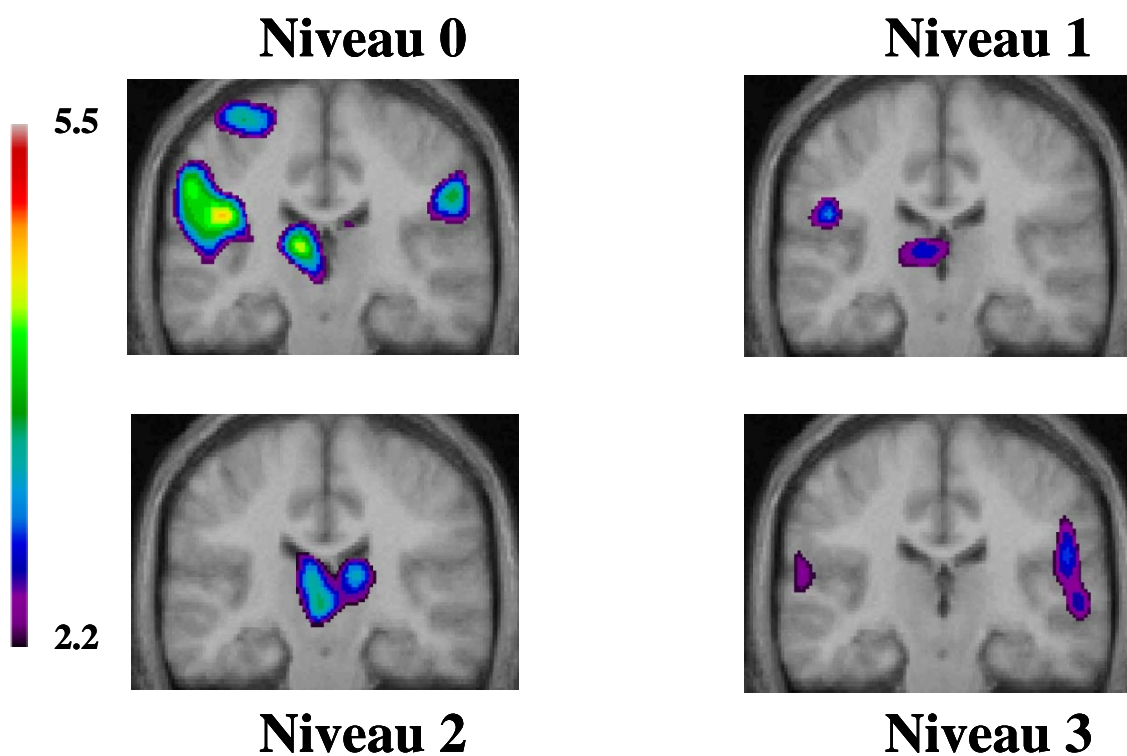
Figure I.6 : Imagerie fonctionnelle cérébrale au cours de différents états d'altération de l'état de conscience. Des similitudes existent entre les régions cérébrales qui diminuent leur activité au cours d'une anesthésie au propofol (A, d'après Fiset et al.³), d'une anesthésie au sévoflurane (B, d'après Kaisti et al.²³), du sommeil lent profond (C, d'après Kajimura et al.²⁴ and Maquet et al.²⁸) et dans les états végétatifs permanents (D, d'après Laureys²⁵). Le thalamus, les régions cingulaires postérieures, précunéales, et le cortex fronto-pariétal associatif sont concernés dans tous les cas.



On peut par conséquent distinguer deux types différents de perte de conscience induite par l'anesthésie générale : celle des agents anesthésiques hypnotiques tels que le propofol ou les halogénés accompagnée d'une diminution de l'activité du tronc cérébral et de régions corticales associatives, et celle des agents anesthésiques de type dissociatif comme la kétamine et le protoxyde d'azote, qui s'accompagne d'une certaine activation corticale avec peut-être une diminution de l'activité pontique. Cette distinction trouve un parallélisme clinique puisque les hypnotiques purs induisent un état progressif de sédation avec perte des signes d'éveil, alors que les anesthésiques dissociatifs induisent une perte de conscience avec conservation de signes d'éveil (yeux ouverts). Le parallélisme est également électrophysiologique. En effet, les agents hypnotiques purs provoquent, un ralentissement de l'activité électrocorticographique, alors que les agents dissociatifs provoquent une augmentation de l'activité EEG de haute fréquence (Chapitre 1.7.4.1)²⁹. Il ne faut pas pour autant en conclure que les agents hypnotiques purs induisent l'inconscience en éteignant « l'interrupteur » du tronc cérébral dont question ci-dessus et que les agents anesthésiques dissociatifs dérèglent « la syntonisation ». La perte de conscience induite par les hypnotiques purs n'est pas un phénomène « on/off »; il existe une gradation en fonction de la concentration

de l'agent considéré au niveau cérébral. Il semble que, à des concentrations subanesthésiques, c'est d'abord le fonctionnement cortical qui est affecté. L'interrupteur sous cortical n'est éteint qu'à des concentrations plus importantes. Comme nous l'avons démontré dans une étude d'imagerie fonctionnelle chez des volontaires sains, les régions corticales activées par une stimulation vibrotactile sont les premières à diminuer leur activité au cours d'une anesthésie au propofol à des concentrations croissantes. Alors que les patients continuent à donner une réponse adéquate à une commande verbale simple, l'activation corticale commence déjà à s'atténuer. La réponse à la commande verbale ne disparaît qu'une fois que l'activation thalamique a elle-même disparu² (**Figure I.7**).

Figure I.7 : Régions cérébrales activées par une stimulation vibrotactile de l'avant-bras droit à des niveaux croissants d'anesthésie au propofol. Le niveau 0 correspond à la situation observée en l'absence de propofol. Le thalamus, les aires sensibles primaires et secondaires sont activées. Les niveaux 1, 2 et 3 correspondent à des concentrations croissantes de propofol. A noter la disparition progressive des activations corticales dans les niveaux 1, 2 et 3. L'activation thalamique ne disparaît qu'au niveau 3, niveau correspondant à la situation dans laquelle les volontaires ont perdu la capacité de répondre adéquatement à une commande verbale. D'après Bonhomme et al.².

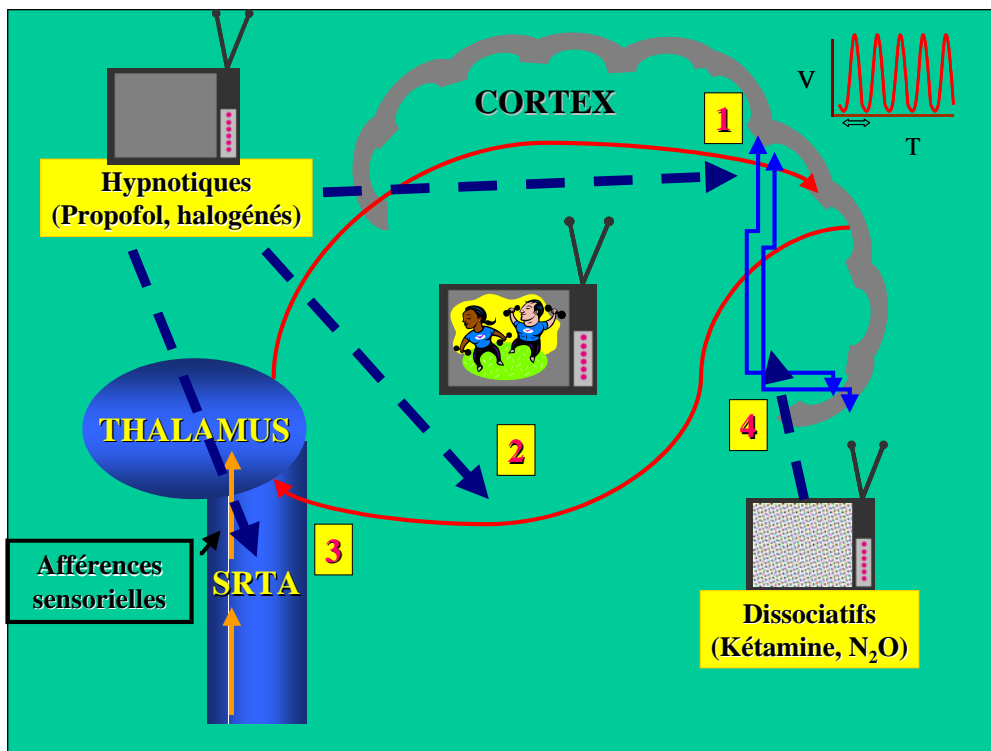


Il est malaisé de savoir si la stimulation vibrotactile et la commande verbale atteignent le champ de la conscience pour les niveaux intermédiaires d'anesthésie, mais ce qui est clair, c'est que l'interrupteur s'éteint une fois que l'activation thalamique a disparu. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse de White et Alkire selon laquelle la perte de conscience induite par les agents anesthésiques hypnotiques serait liée à l'interruption des boucles et interactions cortico-corticales et thalamo-corticales³⁰. Il pourrait s'agir d'une dysrégulation du fonctionnement des réseaux neuronaux ou de leur capacité à osciller de façon γ -synchrone liée aux profondes modifications de la neurotransmission glutamatergique, cholinergique, GABAergique, sérotoninergique, histaminergique, du fonctionnement d'ionophores potassiques ou des systèmes de second messenger. Dans l'hypothèse des champs quantiques, les dipôles oscillants localisés dans les poches hydrophobes de protéines

dendritiques se retrouveraient dans l'impossibilité d'osciller suite à la présence de l'agent anesthésique dans ces poches. Les agents anesthésiques dissociatifs pourraient quant à eux agir principalement au niveau des interactions cortico-corticales, bien avant d'influencer les connexions thalamo-corticales, ce qui expliquerait leur capacité à maintenir l'interrupteur allumé (le patient montre des signes d'éveil : yeux ouverts, peu de dépression respiratoire...). Dans ce cas, ce serait la transmission glutamatergique corticale, dont certains pensent qu'elle joue un grand rôle dans la génération du contenu conscient et dans la plasticité hebbienne³¹, qui serait la principale concernée.

La **Figure I.8** résume de façon très schématique les concepts que nous venons d'évoquer. L'état d'éveil dépend de l'activité du SRTA, dont fait partie le thalamus. Le SRTA, qui reçoit les afférences sensorielles au sens large, initie une activité d'éveil cortical. Le contenu conscient est généré par des réseaux neuronaux thalamo-corticaux (en rouge) et cortico-corticaux (en bleu) hebbiens ou non-hebbiens, et est peut-être lié aux oscillations γ -synchrones de ces réseaux neuronaux. Les agents anesthésiques hypnotiques tels que le propofol ou les agents halogénés altèrent le contenu conscient en perturbant dans un premier temps le fonctionnement de ces réseaux neuronaux (1 et 2), puis suppriment l'état clinique d'éveil (3) (« la télévision s'éteint »), et ce en perturbant l'équilibre des différents systèmes de neurotransmission principalement par leur effet GABAergique, antagoniste glutamatergique et antagoniste muscarinique. Les agents anesthésiques dissociatifs, comme la kétamine et le protoxyde d'azote, altèrent le fonctionnement des réseaux neuronaux corticaux (4) (« la télévision est floue, la syntonisation est inadéquate »).

Figure I.8 : Représentation schématique des unités fonctionnelles impliquées dans la génération de l'état conscient et de la façon dont les agents anesthésiques peuvent l'altérer. Voir le texte pour les détails.



1.5 Physiologie de la perception douloureuse

1.5.1 La douleur (Figure I.9)

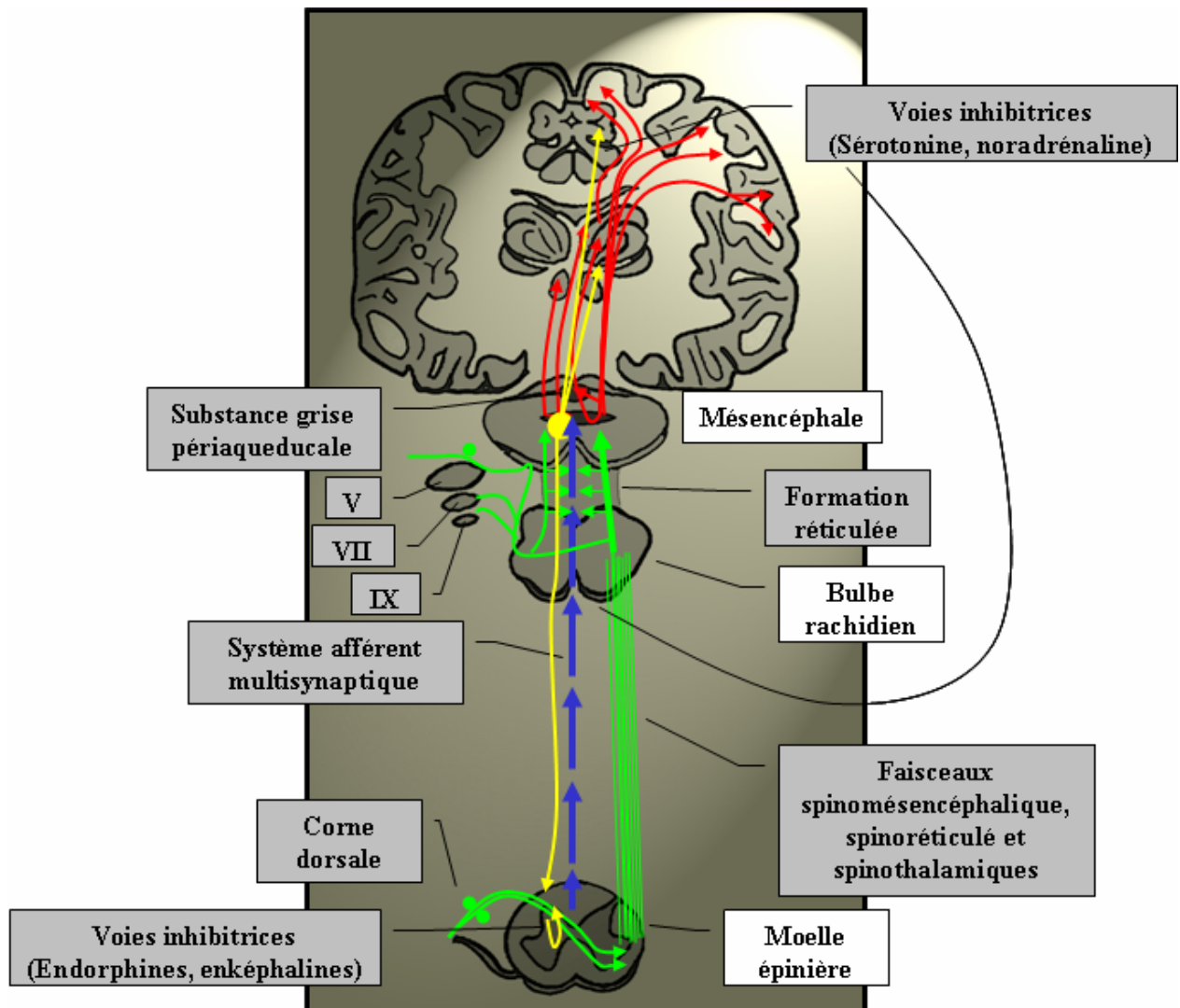
La douleur est une sensation désagréable éprouvée à la suite d'une stimulation extérieure ou déclenchée par une atteinte interne comme l'inflammation³². La douleur a une fonction d'alarme, elle prévient l'organisme que l'agression qu'il subit est potentiellement dangereuse pour son intégrité. On distingue différents types de douleurs. La douleur aiguë a une durée limitée dans le temps et son intensité dépend de l'importance de la stimulation. La douleur chronique est, par définition, soit permanente, soit récidivante pendant une période de plus de trois mois. On distingue aussi la douleur physiologique, qui fait suite à une stimulation externe mécanique, chimique, électrique ou thermique, la douleur physiopathologique qui fait suite à une lésion tissulaire et à la libération de médiateurs de la douleur (protons, potassium, acétylcholine, prostaglandines, bradykinines, substance P, ...), et enfin la douleur neuropathique qui est la conséquence d'une irritation ou d'une lésion d'un nerf crânien ou périphérique. Dans un souci de concision, nous nous limiterons ici à rappeler la physiologie de la douleur aiguë, puisque c'est elle qui intervient principalement au cours et dans les suites d'une procédure chirurgicale et que son évaluation a constitué un de nos sujets de recherche.

Les fibres nerveuses nociceptrices afférentes périphériques sont soit thermomécaniques, soit multimodales³³. Les fibres thermomécaniques sont de petit diamètre, finement myélinisées et appelées A δ . Les fibres multimodales sont également de petit diamètre mais non myélinisées. Ces neurones établissent des synapses dans la corne dorsale de la moelle épinière avec des neurones de projection et avec des interneurons qui soit transmettent l'information aux neurones de projection, soit régulent la transmission de l'information douloureuse. La neurotransmission au niveau de la corne dorsale de la moelle est glutamatergique et peptidergique. L'information est ensuite convoyée vers le cerveau par les faisceaux spinothalamiques qui se projettent sur le thalamus, le faisceau spinoréticulé qui se projette sur la formation réticulée du tronc cérébral puis vers le thalamus et le faisceau spinomésencéphalique qui se projette vers la substance grise périaqueducule. Du thalamus partent un certain nombre de projections corticales vers le système limbique responsable du caractère émotionnel de la douleur (cortex cingulaire, insula), et vers les aires sensitives primaires (gyrus postcentral) et secondaires qui permettent la localisation de la douleur et sa perception consciente^{34;35}. Les afférences vers la formation réticulée du tronc cérébral facilitent l'activité du SRTA, et augmentent par conséquent l'éveil. Les noyaux moteurs du tronc cérébral reçoivent également des afférences en provenance des voies ascendantes de la douleur et peuvent être responsables de mouvements réflexes d'échappement, tout comme les arcs réflexes situés au niveau médullaire. Enfin, les projections des voies ascendantes de la douleur vers l'hypothalamus génèrent les réactions autonomes à la douleur.

La perception douloureuse est également modulée par un système inhibiteur descendant. Ce système est constitué de fibres en provenance de la substance grise périaqueducule, de la partie rostro-ventrale du bulbe rachidien (raphe magnus et nucleus reticularis paragigantocellularis) et du locus coeruleus. Ces fibres ont des connexions synaptiques inhibitrices dans la corne postérieure de la moelle, là où les fibres A δ et C entrent dans le système nerveux central. Les neuromédiateurs impliqués sont principalement la sérotonine et la noradrénaline. Les connexions inhibitrices sont directes ou font intervenir un interneurone enképhalergique. Le système inhibiteur descendant devient actif dans les situations de stress et augmente le seuil de perception douloureuse. L'effet analgésique central des opiacés trouve principalement son origine dans ce système descendant, par une action au niveau de récepteurs aux opiacés situés dans la substance grise périaqueducule et dans le bulbe rachidien. Les interneurons inhibiteurs médullaires sécrétant de l'endorphine et des

enképhalines interviennent également dans la modulation médullaire de la transmission de l'information douloureuse (« théorie de la porte »)³³.

Figure I.9 : Les voies de la douleur aiguë. Voir le texte pour une description détaillée



1.5.2 Le concept de nociception

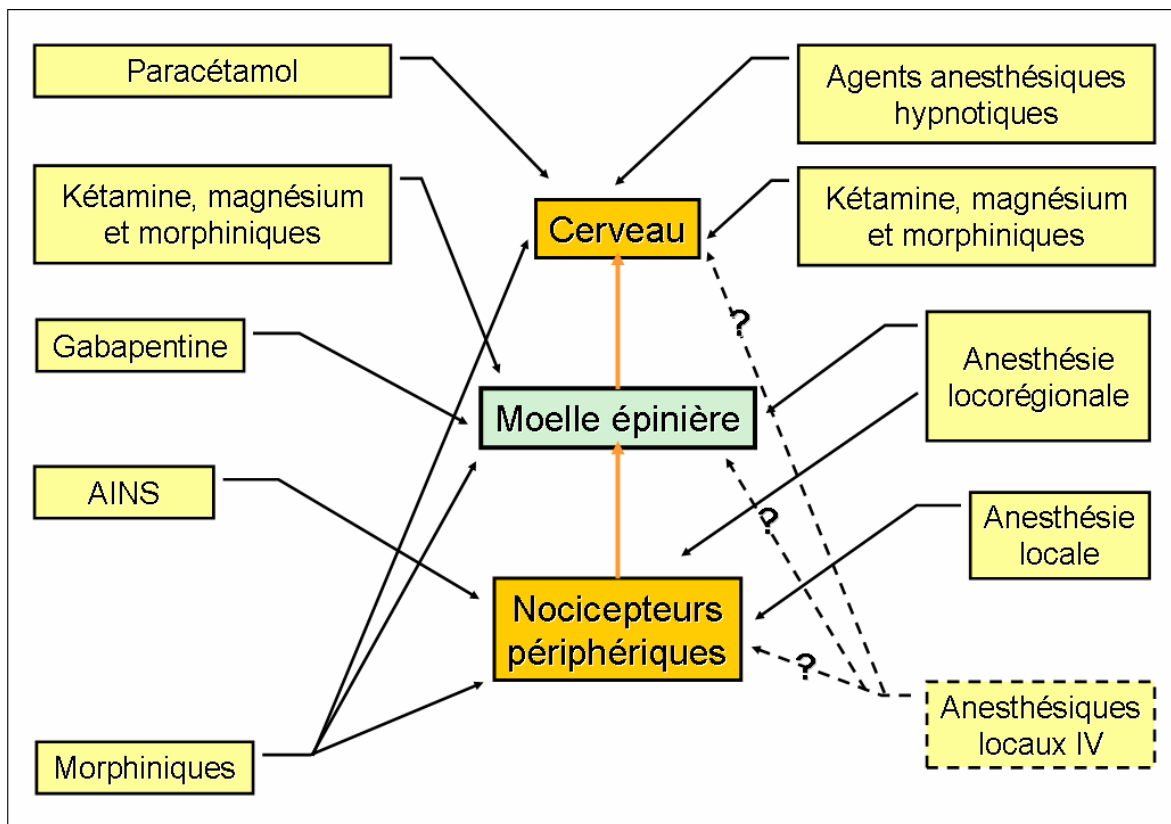
La douleur est par définition un phénomène subjectif dont l'intensité, le caractère déplaisant, l'inconfort sont variables d'un individu à l'autre pour un même stimulus. Il n'est donc pas aisé de la quantifier. L'évaluation des différents aspects de la douleur par l'intermédiaire d'une échelle visuelle analogique (VAS) permet d'intégrer le caractère subjectif de ceux-ci³⁴. Elle consiste à demander à la personne concernée de quantifier sa douleur sur une échelle visuelle graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100, en précisant que 0 correspond à une absence totale de douleur, ou à une absence totale d'inconfort, et que 100 correspond à une douleur insupportable ou au pire inconfort. Sous anesthésie générale, la situation est radicalement différente. Alors qu'une stimulation douloureuse est présente et a des répercussions

physiologiques, on ne peut pas réellement parler de douleur car la composante subjective de celle-ci a disparu puisque l'individu n'est pas conscient. On parlera dès lors de nociception pour faire la distinction avec la douleur classique³⁶. Sous anesthésie générale, il existera donc une balance entre l'intensité de la stimulation nociceptive et la composante anti-nociceptive de l'anesthésie. C'est cette balance nociception-anti-nociception qu'il est intéressant de pouvoir évaluer.

1.5.3 Mécanismes de l'anti-nociception au cours de l'anesthésie générale

La composante anti-nociceptive de l'anesthésie générale est bien souvent multimodale (**Figure I.10**). Pour une efficacité optimale, l'anti-nociception fait intervenir plusieurs sites et mécanismes impliqués dans la perception douloureuse et ses conséquences. C'est ce qu'il est convenu d'appeler l'analgésie balancée³⁷. L'anti-nociception doit également intervenir tôt, et si possible avant même la survenue de la stimulation nociceptive. Cette pratique, nommée analgésie préventive, permet d'éviter l'installation d'une hypersensibilisation et la formation d'une mémorisation de la douleur. La plupart des agents anesthésiques hypnotiques comme le propofol, les barbituriques ou les benzodiazépines n'ont pas d'effet anti-nociceptif direct. Ils suppriment la possibilité d'avoir conscience de la douleur. Les hydrocarbures halogénés sont principalement hypnotiques mais possèdent des propriétés anti-nociceptives³⁸. Le mécanisme exact de leur effet anti-nociceptif n'est pas bien connu mais il pourrait être lié à leurs propriétés antagonistes du récepteur NMDA au glutamate. Les opiacés agissent en périphérie au niveau de la corne dorsale de la moelle et des nocicepteurs eux-mêmes, mais aussi au niveau central en activant les voies inhibitrices descendantes en provenance de la substance grise periaqueducule³². Les afférences nociceptives en provenance de la périphérie peuvent également être bloquées par l'anesthésie loco-régionale (ALR) combinée à l'anesthésie générale. L'ALR utilise essentiellement des anesthésiques locaux, éventuellement combinés à des opiacés ou à des agonistes α_2 -adrénergiques³⁹. Ces derniers potentialisent l'effet des opiacés en agissant au niveau périphérique, au niveau de la corne postérieure de la moelle et au niveau de noyaux du tronc cérébral impliqués dans la perception douloureuse⁴⁰. Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne peuvent aussi être utilisés par voie intraveineuse⁴¹. Ce sont leurs propriétés d'inhibition des canaux sodiques qui expliquent leurs effets analgésiques. Des substances antagonistes des récepteurs NMDA sont également efficaces, comme la kétamine à faible dose ou le sulfate de magnésium^{42;43}. Le paracétamol agit par une action centrale en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) de type 3 (COX₃) et en supprimant la synthèse des prostaglandines cérébrales³². Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qu'il s'agisse des AINS classiques ou des inhibiteurs sélectifs des COX₂ agissent en limitant la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires³². La gabapentine inhibe des canaux calciques voltage-dépendants en se fixant sur leur sous-unité alpha-2-delta. Elle peut agir au niveau des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière. Elle commence à être utilisée dans l'analgésie multimodale⁴⁴.

Figure I.10 : Schématisation des possibilités d'action de l'analgésie multimodale sur l'axe de la perception douloureuse. D'après³².



1.6 Étude fonctionnelle du cerveau

Il existe différentes méthodes pour étudier le cerveau humain en fonctionnement. L'intérêt évident de ces techniques est de pouvoir examiner le cerveau en fonctionnement *in vivo*, et de pouvoir vérifier les hypothèses générées par les expérimentations animales et *in vitro*. Ces méthodes sont nombreuses, non invasives comme la résonance magnétique fonctionnelle (fMRI), la tomographie à émission de positon (PET), la spectroscopie par résonance magnétique, l'électroencéphalographie et l'enregistrement des potentiels évoqués, la magnétoencéphalographie, la stimulation magnétique transcrânienne, et la tomographie computerisée par émission d'un seul photon (SPECT), ou plus invasives comme l'électrocorticographie, l'utilisation d'électrodes implantées en profondeur, et la stimulation corticale. Nous limiterons ici notre description à la tomographie à émission de positon, et plus particulièrement à l'étude de la distribution de débit sanguin cérébral régional (rCBF), reflet de l'activité cérébrale régionale. Nous avons utilisé cette technique dans certaines de nos études, dont une est rapportée dans le présent mémoire, dans le but de mettre en évidence les régions cérébrales qui modifient leur activité au cours du coma chimique constitué par l'anesthésie générale. Nous verrons que cette technique nous apporte des informations sur les mécanismes de la perte de conscience sous anesthésie, mais aussi sur les mécanismes de la conscience eux-mêmes.

1.6.1 La tomographie à émission de positon (PET)

1.6.1.1 Principes de base

La PET combine les techniques de la scintigraphie et de la tomographie computerisée. Elle utilise des substances biologiques radiomarquées qui peuvent être administrées à un individu sans perturber son homéostasie et suivies partout dans l'organisme. La densité du signal émis par les marqueurs est utilisée pour reconstruire des images et permettre la localisation anatomique. Deux types d'information sont par conséquent fournis par la PET : une information fonctionnelle comme le rCBF ou l'importance de l'occupation de récepteurs particuliers lors de la réalisation d'une tâche donnée, et une information de localisation anatomique. Les traceurs radioactifs utilisés comme sondes biologiques sont principalement le ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O et le ^{18}F . Ces isotopes sont émetteurs de positon. Ils sont produits par bombardement de matière cible dans un cyclotron et ont une demi-vie de quelques minutes à quelques heures, ce qui rend leur administration à des êtres vivants sécuritaire et permet la répétition des examens sans interférence causée par une activité radioactive résiduelle. De nombreuses molécules marquées peuvent être utilisées telles que des agonistes de certains récepteurs neuronaux, de l'eau dont la distribution est fonction du débit sanguin, des substrats d'enzymes, ou encore des précurseurs de molécules physiologiquement importantes. Le bombardement par des protons aboutit à la production d'un précurseur, lui-même utilisé pour marquer le traceur. Des biosynthèses sont ensuite réalisées par addition de réactifs, mélanges, chauffage, séparation par échanges ioniques et autres pour produire le composé marqué sous forme stérile et apyrogène. Le composé administré se distribue dans l'organisme selon les règles classiques de la pharmacocinétique, c'est-à-dire en fonction du mode d'administration, de son absorption, de son métabolisme, des constantes d'échange entre les différents compartiments, du débit sanguin et des mécanismes d'excrétion⁴⁵.

A tout moment, une fraction des atomes de l'isotope émetteur de positons se désintègre et émet un positon et un neutron. Le neutron s'échappe de l'organisme et ne peut pas être détecté. Le positon perd rapidement son énergie par collision avec les électrons environnants et s'annihile avec l'un d'eux, à une distance par rapport à son point d'émission inférieure à deux millimètres. L'annihilation convertit la masse de l'électron et du positon en énergie, sous la forme de deux rayons gamma émis avec une énergie de 511 KeV et dans des directions parfaitement opposées (à 180° l'un de l'autre) (**Figure I.11**).

Un scanner PET consiste en une série circulaire de détecteurs à scintillation qui enregistrent les coïncidences, c'est-à-dire l'interaction entre un rayon gamma et un détecteur en deux endroits strictement opposés de la série circulaire de détecteurs (**Figure I.12**). La ligne le long de laquelle l'annihilation survient peut être ainsi connue. En combinant ces lignes à partir de plusieurs angles, les algorithmes mathématiques classiques communs à toutes les formes de tomographie permettent, à partir des données obtenues, de reconstruire des cartes en deux ou trois dimensions. Une matrice est générée, appelée le sinogramme, et permet de reconstruire l'image par rétroprojection. La rétroprojection travaille par paires de détecteurs et permet de déterminer l'origine du signal. Un certain nombre de corrections doivent être réalisées pour tenir compte de l'atténuation des rayons gamma par les tissus, des coïncidences accidentelles ou dues au hasard, des événements diffus aléatoires, et de l'absence de détection de coïncidence due au manque d'efficacité des détecteurs.

Figure I.11 : Le processus de l'annihilation.

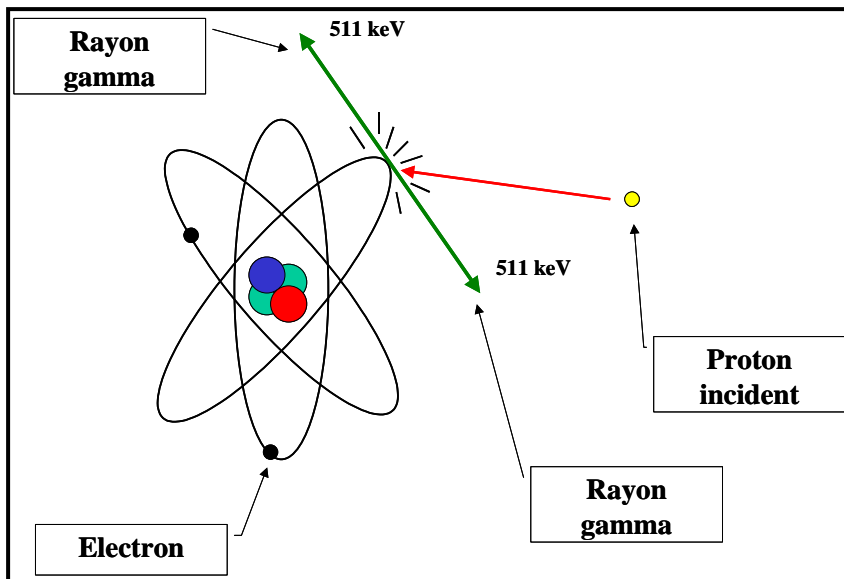
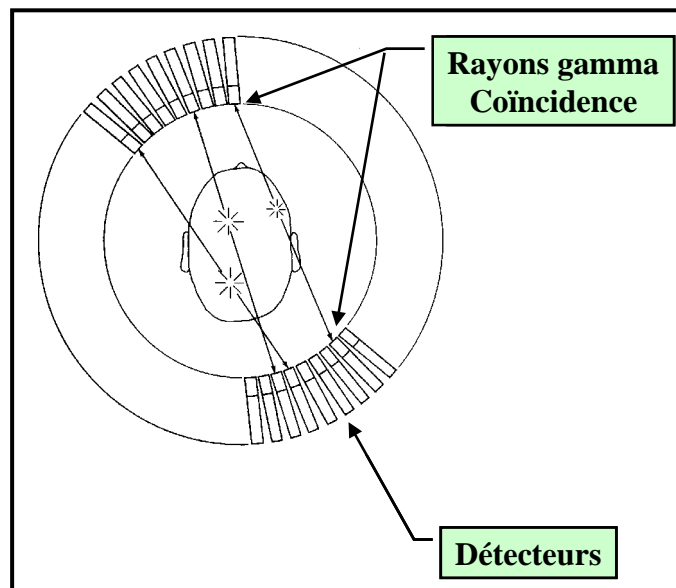


Figure I.12 : Représentation schématique d'un scanner PET.



Une fois que l'image est générée, elle est redimensionnée de manière à correspondre à un espace stéréotaxique standard. Ce processus, appelé « *registration* », permet la localisation précise des différentes régions du volume scanné, en attribuant des coordonnées précises à chaque sous-unité du volume. Il permet également des comparaisons entre différents individus et des opérations statistiques nécessaires pour augmenter le rapport signal/bruit. Il comprend trois étapes : la translation qui transfère l'image dans le volume stéréotaxique, la rotation qui y place convenablement l'image et le dimensionnement qui modifie les dimensions de l'image de telle sorte qu'elles soient identiques à celles de l'espace stéréotaxique. Les images PET d'un individu sont enregistrées avec d'autres images du même individu, puis avec l'image cérébrale acquise en MRI. Enfin, l'image MRI est elle-même

registrée avec l'espace stéréotaxique de Talairach, qui est l'espace stéréotaxique de référence⁴⁶.

L'étape suivante est constituée par un rééchantillonnage de l'image native. Chaque tranche de l'image est moyennée avec les deux tranches adjacentes. L'image subit également un processus d'atténuation. Ces deux opérations sont nécessaires pour réduire le bruit associé à l'acquisition des images, réduire la variabilité interindividuelle des localisations anatomiques des différentes structures anatomiques et fonctionnelles, augmenter le rapport signal/bruit par moyennage spatial, et réduire le nombre d'observations indépendantes. Vient ensuite la normalisation des images qui permet de réduire la variance causée par des différences dans la dose de traceur administrée, et des différences possibles de débit sanguin cérébral global entre chaque scan (manipulations pharmacologiques, modifications de l'état d'éveil, pathologies...). Enfin, après toutes ces étapes, l'analyse statistique des images permet d'établir des comparaisons entre différentes conditions expérimentales (analyses par soustraction), d'établir l'influence d'un facteur qui varie de façon continue au cours de l'étude (analyses par régression), *et cætera*.

1.6.1.2 Débit sanguin cérébral régional et activité neuronale

Les études PET qui utilisent l'eau marquée à l'¹⁵O ont pour objectif de mettre en évidence des modifications de la distribution du rCBF, censées refléter des modifications de l'activité neuronale régionale. Il ne fait aucun doute que l'activation d'une région cérébrale s'accompagne d'une augmentation du rCBF²⁸. Pendant longtemps, on a pensé que cette augmentation survenait de manière à subvenir à l'augmentation des besoins en oxygène et en glucose dans ces régions. En réalité, il existe un découplage transitoire entre le métabolisme de l'oxygène et le rCBF lors de l'activation cérébrale. L'exacte relation entre l'augmentation de l'activité, l'augmentation des besoins en glucose et en oxygène, et le couplage avec le rCBF n'est toujours pas bien connue. Toutefois, il est actuellement bien admis que des modifications vasculaires locales accompagnent l'activation ou la désactivation d'une région cérébrale. Ces modifications peuvent par conséquent être utilisées de façon fiable en imagerie fonctionnelle. Lorsqu'une population neuronale augmente son activité, les besoins locaux en oxygène augmentent de façon brutale, dans un délai de quelques centaines de millisecondes. Très peu de temps après, le rCBF augmente dans une mesure qui excède largement les besoins métaboliques.

L'effet des agents anesthésiques sur le couplage régional entre le CBF et le métabolisme n'est pas bien connu. En théorie, on pourrait imaginer que les agents anesthésiques sont capables d'induire des modifications régionales de débit, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un effet sur la régulation neurogénique du rCBF, sans pour autant que ces modifications soient liées à une modification de l'activité neuronale. Cette possibilité ne peut être exclue. Toutefois, des activations corticales évoquées par une stimulation auditive et observées à l'état d'éveil par PET à l'eau marquée, par exemple, persistent en présence de faibles concentrations de propofol ou de thiopental⁴⁷. Si ces agents anesthésiques modifiaient la distribution du rCBF indépendamment des modifications de l'activité neuronale qu'ils induisent, les activations évoquées par la stimulation auditive ne seraient plus détectables en leur présence.

1.6.1.3 Analyse statistique

L'inférence statistique dans les études PET comporte un certain nombre de particularités. La première étape consiste en la modélisation des réponses obtenues dans différentes conditions en une série de composants comprenant l'effet principal d'un facteur et l'effet des facteurs confondants tels que le débit sanguin cérébral global. C'est généralement le modèle général

linéaire qui est utilisé à cette fin²⁸. En utilisant des contrastes linéaires, des valeurs de t ou de Z sont calculées pour chaque élément du volume (voxel), reflétant le caractère significatif de l'effet principal du facteur considéré. Dans le plus simple des cas, le contraste est simplement une différence entre des moyennes mesurées dans deux conditions différentes. Mais il peut également s'agir d'un effet continu, évalué par régression. Le seuil de P indiquant un effet significatif a été choisi empiriquement dans ce cas comme étant égal à 0.001. Cependant, ce seuil ne tient pas compte des comparaisons multiples qui sont systématiquement réalisées (plusieurs centaines de milliers de voxels sont comparés l'un à l'autre), ce qui conduit à considérer erronément des valeurs de P comme significatives alors qu'elles sont dues simplement au hasard. Une simple correction de Bonferroni serait trop conservatrice. Dès lors, une correction pour comparaisons multiples qui tient compte des éléments indépendants de l'image (RESEL) et basée sur la théorie des champs gaussiens aléatoires est généralement utilisée (voir Chapitre 6).

Enfin, les modifications de débit global en fonction des conditions expérimentales posent problème dans l'interprétation des résultats de l'analyse statistique. Il est possible, dans les études PET d'activation (c'est-à-dire celles utilisant l'eau marquée), de déterminer la valeur absolue du débit global et du rCBF. Il est nécessaire pour cela de prélever un échantillon de sang artériel au moment de la réalisation du scan pour mesurer la concentration du traceur. Lorsque l'on travaille avec des données quantitatives, c'est-à-dire avec des valeurs absolues de débit sanguin, on s'expose au risque de détecter artificiellement des activations ou des désactivations si on ne tient pas compte des variations du débit sanguin cérébral global. De façon résumée, si la condition expérimentale s'accompagne d'une diminution du débit global, on s'expose au risque de détecter artificiellement des activations et de sous-estimer les désactivations. A l'inverse, si la condition expérimentale s'accompagne d'une augmentation de débit global, ce seront les activations qui seront sous-estimées et les désactivations qui risquent d'être artificiellement mises en évidence²⁸. Dans le cas particulier de l'anesthésie, les modifications de CBF global se feront plutôt dans le sens d'une diminution^{3,48}, ce sont donc les désactivations qui seront plutôt sous-estimées et d'éventuelles fausses activations détectées. Un autre facteur à prendre en considération est la pression partielle en CO₂ dans le sang artériel (PaCO₂). Une augmentation de celle-ci s'accompagne d'une vasodilatation cérébrale et d'une augmentation du débit global. Toutefois, il est démontré que la PaCO₂ ne modifie pas la distribution du rCBF⁴⁹. Sous anesthésie et en l'absence de ventilation contrôlée, la PaCO₂ a fortement tendance à augmenter. Dans ce cas, ce seront les activations qui seront sous-estimées et, éventuellement, de fausses désactivations qui seront détectées. S'ajoute à cela le fait que les agents anesthésiques peuvent éventuellement modifier la régulation du débit par le CO₂. D'un point de vue pratique, il est donc préférable de travailler avec des données normalisées, et de vérifier l'absence de modification du débit global en fonction des conditions expérimentales. La normalisation se fait par une méthode d'échelonnage global ou par analyse de covariance, le débit global étant dans ce cas la covariable confondante.

1.7 Evaluation de la profondeur de l'anesthésie

Comme nous l'avons défini au Chapitre 1.1., l'anesthésie générale est le résultat de l'ensemble complexe des effets pharmacodynamiques des agents anesthésiques, et il existe des interactions étroites entre ces différents effets pharmacodynamiques. La profondeur de l'anesthésie est par conséquent un concept global et sa définition variera en fonction de l'effet pharmacodynamique considéré⁵⁰. Mesurer la profondeur de l'anesthésie revient à déterminer la relation dose/concentration-réponse qui existe entre d'une part les agents anesthésiques et d'autre part les effets pharmacodynamiques de l'anesthésie. Dans le présent chapitre, nous

nous attacherons à définir l'intérêt du monitoring de la composante hypnotique et antinociceptive de l'anesthésie générale, avant de faire le point sur les techniques qui sont à notre disposition dans ces domaines.

1.7.1 Intérêts du monitoring de la profondeur de l'anesthésie

1.7.1.1 La composante hypnotique

1.7.1.1.1 Le réveil per-anesthésique accidentel

Le réveil per-anesthésique accidentel est défini comme le retour non intentionnel d'un patient à un état conscient au cours d'une anesthésie générale. Celui-ci peut être associé ou non à un souvenir explicite de l'événement. Son incidence globale est estimée aux alentours de 0.1 à 0.2 %, toutes procédures confondues⁵¹⁻⁵⁴, mais dépend de nombreux facteurs (**Tableau I.1**). Une instabilité hémodynamique, les procédures en urgence et la césarienne sont les facteurs favorisant les plus fréquemment rencontrés⁵⁵. Un réveil per-anesthésique accidentel au cours d'une anesthésie surviendra dans le cas d'une administration insuffisante d'agents anesthésiques au patient⁵⁶ (**Tableau I.2**).

Tableau I.1 : Incidence du réveil per-anesthésique accidentel en fonction des circonstances.

POPULATION ÉTUDIÉE	RISQUE
Tout venant, toutes chirurgies confondues	Bas (0,2 %) ^{51;52;54}
Chirurgie cardiaque	Bas (0,5 %) ⁵⁷
Patients fragiles, hémodynamiquement instables	Elevé
Polytraumatisés	Elevé
Césariennes	Jusque 6 % ⁵⁸
Curarisation/non curarisation	0.18/0.10 % ⁵²
Chirurgie d'un jour	0.07 % ⁵⁹
Enfants 5-12 ans	0.8 % ⁶⁰

Tableau I.2 : Causes du réveil per-anesthésique accidentel.

Cette insuffisance peut être absolue ou relative. L'insuffisance absolue peut être intentionnelle

CAUSES PRINCIPALES		
Dose insuffisante d'agents anesthésiques		Utilisation de myorelaxants
Absolue	Relative	Absence de mouvement
Intentionnelle	Consommation chronique d'inducteurs enzymatiques hépatiques	⇒ réveil accidentel non détecté
- trauma - césarienne ...		
Accidentelle	- alcool	
- défautuosité du vapo.	- somnifères	
- déconnexion de tubulure	- antiépileptiques	

comme lors de la prise en charge de polytraumatisés ou au cours d'une césarienne, ou accidentelle dans le cas d'une panne de matériel ou d'une erreur humaine. L'insuffisance relative se rencontre principalement chez les patients consommant de façon chronique des agents dits inducteurs enzymatiques hépatiques comme l'alcool, les médicaments anticonvulsivants et les inducteurs de sommeil.

L'utilisation d'agents myorelaxants au cours de l'anesthésie est généralement considérée comme un autre facteur favorisant, dans la mesure où, dans ce cas, la survenue d'un réveil per-anesthésique accidentel ne pourra pas être détectée par l'apparition de mouvements du patient. Les conséquences du réveil per-anesthésique accidentel peuvent être importantes. La survenue de mouvements du patient peut gêner considérablement le travail du chirurgien ou même avoir des conséquences dramatiques si des structures fragiles se trouvent dans le voisinage immédiat des instruments chirurgicaux. Un mouvement du patient peut alors endommager ces structures ou faire perdre des repères importants comme lors d'une chirurgie intracrânienne. Les modifications hémodynamiques associées au réveil per-anesthésique accidentel peuvent avoir des conséquences en termes de saignements ou précipiter des problèmes cardio-vasculaires préexistants chez les patients fragiles. Enfin, un réveil per-anesthésique accidentel est une expérience extrêmement désagréable pour le patient et peut entraîner ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome de détresse post traumatique (PTSD). Le PTSD est caractérisé par une anxiété chronique, de l'irritabilité, la survenue de cauchemars et de peurs irraisonnées, notamment de l'angoisse de la mort. L'approche thérapeutique du PTSD consiste en une prévention par le dialogue, l'information et le soutien psychologique. L'attitude qui consiste à nier l'événement est extrêmement néfaste⁵⁶.

Chez le patient anesthésié, parfois curarisé, la détection d'un réveil per-anesthésique accidentel peut s'avérer problématique. La survenue de mouvements n'est pas systématique, et n'est pas nécessairement le témoin d'un état conscient, puisque la plupart des mouvements observés au cours d'une anesthésie générale ont probablement pour point de départ un réflexe spinal^{61;62}. Par ailleurs, la prise de médicaments à visée cardiovasculaire tels que les β -bloquants peut empêcher l'apparition de modifications hémodynamiques au moment du réveil. L'évaluation clinique de la profondeur de l'anesthésie est, comme nous le verrons au Chapitre 1.7.2., peu sensible et peu spécifique. Dès lors, disposer d'un appareil de monitoring spécifique de la composante hypnotique de l'anesthésie générale peut s'avérer extrêmement intéressant pour prévenir la survenue du réveil per-anesthésique accidentel. En raison du caractère rare et exceptionnel de cet événement, des cohortes importantes de patients sont nécessaires pour démontrer un éventuel bénéfice de l'utilisation de ces moniteurs dans sa prévention⁶³. Toutefois, l'intérêt de leur utilisation, et en particulier celle de l'Index Bispectral® (BIS), a été démontré, à tout le moins dans des populations à risque. Le BIS est dans ce cas capable de réduire l'incidence du réveil per-anesthésique accidentel de 82%⁶⁴. Dans une autre étude, la comparaison avec une base de données anciennes dans laquelle le BIS n'était pas utilisé pour guider l'administration des agents anesthésiques a permis de démontrer l'efficacité du BIS pour réduire cette incidence⁶⁵.

1.7.1.1.2 *Evaluation du niveau de conscience individuel*

En dehors de la possibilité de détecter un réveil per-anesthésique accidentel, il existe de nombreux avantages cliniques à l'utilisation des moniteurs de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale (**Tableau I.3**).

Tableau I.3 : Avantages cliniques à l'utilisation des moniteurs de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.

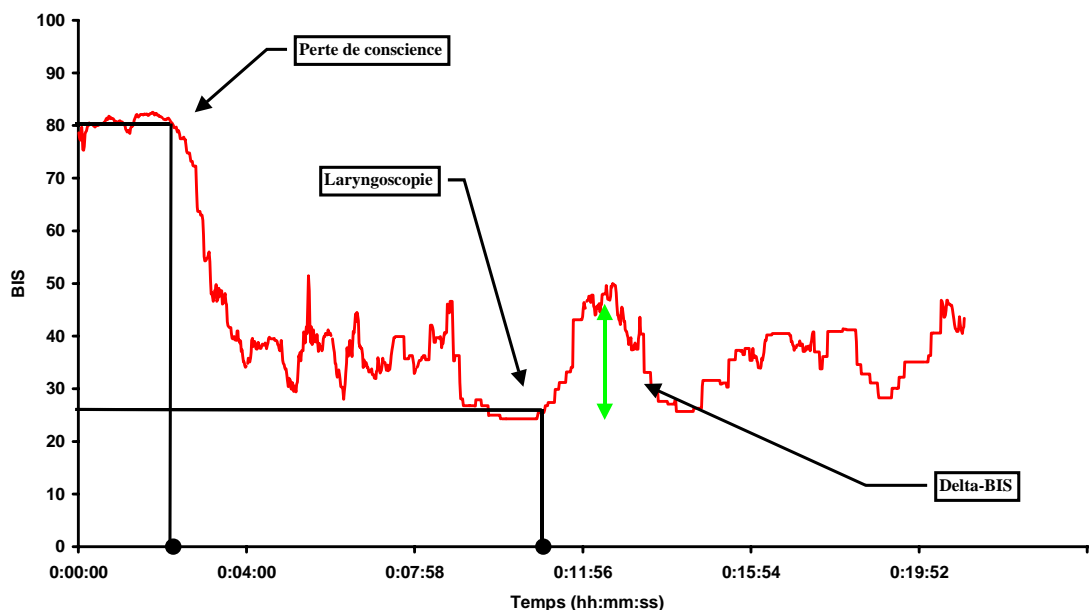
AVANTAGES CLINIQUES DE L'UTILISATION DES MONITEURS DE LA COMPOSANTE HYPNOTIQUE DE L'ANESTHESIE GENERALE	CONSEQUENCES
Prévention du réveil peranesthésique accidentel Réduction de la consommation en agents anesthésiques hypnotiques Extubation plus précoce Durée de séjour en unité de soins post-anesthésiques plus courte	<ul style="list-style-type: none"> - Avantages économiques non démontrés - Avantages pour le patient indiscutables
Rationalisation individuelle de l'administration des agents anesthésiques [si combiné à l'utilisation d'une perfusion à objectif de concentration (TCI) ou à la mesure de la concentration télé-expiratoire] <ul style="list-style-type: none"> - détermination de la concentration de l'agent anesthésique au moment de la perte de conscience et de la valeur de l'index qui lui est associée - détermination de la concentration en agent anesthésique hypnotique nécessaire pour obtenir un index inférieur à une valeur seuil - titration individuelle des besoins en morphiniques (delta-index) 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins d'épisodes de sur- et de sous-dosage - Meilleure stabilité globale - Meilleure prédiction du moment du réveil

Parmi ces avantages, on peut citer une réduction significative de la quantité d'agents anesthésiques administrés, une diminution du nombre d'erreurs de posologie, une meilleure stabilité hémodynamique, une amélioration du degré de satisfaction des patients concernant la qualité de leur anesthésie, un réveil plus rapide à la fin de la procédure et une durée de séjour plus courte dans les unités de soins post-anesthésiques⁶⁶⁻⁶⁹. L'utilisation la plus rationnelle de ces moniteurs doit faire intervenir des dispositifs permettant d'avoir une idée de la concentration de l'agent anesthésique au niveau de son site effecteur, c'est-à-dire le cerveau. Ces dispositifs sont les moniteurs de concentration de fin d'expiration de l'agent dans les gaz respiratoires pour les agents anesthésiques inhalés et les dispositifs d'administration à objectif de concentration (TCI) pour les agents intraveineux. Ces derniers dispositifs sont constitués d'un pousse seringue contrôlé par un ordinateur qui règle le débit de celui-ci en se basant sur un modèle pharmacocinétique de manière à atteindre une concentration cible au niveau du site effecteur⁷⁰. Le modèle pharmacocinétique tient compte de différents paramètres relatifs au patient, qui peuvent être l'âge, le poids, la taille ou le sexe.

L'administration individualisée et rationalisée des agents anesthésiques guidée par les moniteurs de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie comprend plusieurs

étapes. L'induction de l'anesthésie est une étape très importante pendant laquelle un certain nombre de valeurs de référence sont acquises, qui permettront de guider l'administration des agents anesthésiques pour le reste de la procédure. La valeur de l'index de profondeur de la composante hypnotique au moment de la perte de conscience renseigne sur la relation propre au patient entre l'index et le niveau de conscience. La concentration de l'agent anesthésique au site effecteur au moment de la perte de conscience est également informative, mais il ne s'agit pas nécessairement de la concentration à laquelle le patient retrouvera un état conscient à la fin de la procédure⁷¹, celle-ci sera généralement plus élevée au moment du réveil que lors de la perte de conscience. Après l'induction et avant l'incision chirurgicale, la concentration de l'agent anesthésique nécessaire pour maintenir l'index à un niveau prédéfini (60 pour le BIS) sera notée et servira également de référence pour le reste de la procédure. La concentration cible de l'agent anesthésique devrait rester supérieure à cette valeur tout au long de celle-ci, de manière à limiter le risque de souvenir explicite. Enfin, étant donné qu'une stimulation nociceptive peut augmenter l'état d'éveil par l'intermédiaire des connexions des voies ascendantes de la douleur avec le SRTA, l'observation des modifications de l'index au moment de la laryngoscopie ou de l'incision chirurgicale, pour autant que l'on se trouve à ce moment dans une situation d'équilibre (le plan d'anesthésie est stable), fournit des indications importantes sur la balance nociception-anti-nociception et sur l'influence de la stimulation douloureuse sur le niveau d'éveil. L'anesthésiste en charge de la procédure pourra s'attendre par la suite à une modification identique de l'index pour chaque stimulus au moins aussi intense que celui observé⁷². D'un point de vue pratique, on peut appeler ce principe le principe du delta-index (Δ -BIS, par exemple) (**Figure I.13**).

Figure I.13 : Exemple d'enregistrement de l'Index Bispectral au cours de l'induction d'une anesthésie à l'aide de propofol seul. A noter la valeur du BIS au moment de la perte de conscience (perte du réflexe ciliaire) et son augmentation dans les secondes qui suivent la laryngoscopie (Δ -BIS).



1.7.1.2 La composante analgésique

1.7.1.2.1 Conséquences d'une analgésie insuffisante³²

Les stimulations nociceptives et l'agression chirurgicale déclenchent une réaction neuroendocrine au stress qui est proportionnelle à l'intensité de l'agression. Cette réaction fait intervenir le système nerveux orthosympathique et le système hypothalamo-hypophysaire. Pratiquement tous les organes peuvent être concernés et ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité ne sont pas négligeables. Du point de vue cardiovasculaire, on observe de l'hypertension artérielle, de la tachycardie, une augmentation de l'irritabilité myocardique et une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Chez le patient fragile, la stimulation nociceptive peut par conséquent précipiter la survenue d'un problème cardiovasculaire comme une ischémie myocardique. La consommation globale de l'organisme en oxygène et la production de CO₂ augmentent, ce qui nécessite une augmentation de la ventilation minute. Le tonus des sphincters augmente et la motilité intestinale et urinaire diminue. La sécrétion acide gastrique est stimulée. Les hormones du catabolisme sont sécrétées en plus grande quantité (catécholamines, cortisol, glucagon), et celle des hormones anaboliques diminuée (insuline, testostérone), avec pour conséquence un hyper-catabolisme, une intolérance aux hydrates de carbone et une lipolyse accrue. L'augmentation de la sécrétion de cortisol, de rénine, d'angiotensine, d'aldostérone et d'hormone antidiurétique favorise l'hypertension et la rétention hydrosodée. L'agrégabilité plaquettaire augmente et les capacités de fibrinolyse diminuent. La réaction neuroendocrine à l'agression chirurgicale peut également être responsable d'un certain degré de déficience immunitaire, ce qui favorise les infections⁷³. L'analgésie balancée permet de limiter cette réponse de l'organisme au stress. Pouvoir apprécier son caractère adéquat au cours d'une anesthésie générale constitue par conséquent un élément important de la prise en charge des patients.

1.7.1.2.2 Evaluation individuelle de l'analgésie

La plupart des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ont été mis au point initialement pour apprécier la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. L'appréciation clinique de la balance nociception-anti-nociception n'est pas aisée, compte tenu du nombre important de signes aspécifiques qui peuvent rentrer dans le cadre d'une analgésie insuffisante. Le score de sédation de Ramsay et l'échelle d'appréciation d'éveil/sédation par l'observateur (« *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, OAAS* ») comprennent un item d'évaluation de la réponse à la douleur, mais ont été initialement mis au point pour évaluer la sédation^{74;75}. Le concept de concentration anesthésique minimale (« *minimum anesthetic concentration, MAC* »), qui consiste à déterminer la concentration en agent anesthésique nécessaire pour empêcher la survenue d'un mouvement suite à un événement douloureux particulier (intubation endotrachéale, incision chirurgicale) chez 50 % des patients, est utilisé pour déterminer la puissance d'un agent anesthésique. La survenue d'un mouvement suite à une stimulation nociceptive reste actuellement la référence pour évaluer cliniquement l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception. Mais il faut garder à l'esprit que cette évaluation est grossière et que l'origine de la réponse réflexe à une stimulation nociceptive est essentiellement médullaire^{61;62}. Les modifications hémodynamiques induites par la stimulation nociceptive sont également largement utilisées, mais des réponses paradoxales peuvent parfois prêter à confusion (bradycardie/hypotension réflexe, système parasympathique qui parfois stimulé en lieu et place du système orthosympathique suite à une stimulation douloureuse). Un score clinique combinant les

paramètres hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque), la présence d'une sudation ou d'une lacrymation a été proposé (« *blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears, PRST* »), mais est soumis aux mêmes limitations³⁷.

Un certain nombre de tentatives ont été menées pour mettre au point un moniteur spécifique de la balance nociception-anti-nociception au cours de l'anesthésie générale. La plupart d'entre eux sont basés sur les conséquences de la stimulation nociceptive sur le système nerveux autonome évaluées par exemple par la mesure du diamètre pupillaire⁷⁶, la mesure du temps de transit de pouls⁷⁷, la variabilité du rythme cardiaque ou de la pression artérielle⁷⁸, le réflexe vasomoteur cutané^{79;80}, la réduction de l'amplitude de l'onde de pouls mesurée par photopléthysmographie⁷⁹, le temps de transit de pouls⁷⁷ ou encore sur la survenue de mouvements en réponse à la stimulation⁸¹. Plus récemment, une équipe s'est penchée sur la mise au point d'un index composite faisant intervenir certains éléments cités ci-dessus tels que l'intervalle R-R de l'ECG, la variabilité du rythme cardiaque, la variabilité de l'onde de pouls telle que mesurée par pléthysmographie, mais aussi l'entropie spectrale de l'EEG⁸². Cet index semble prometteur mais doit encore être évalué dans toute une série de situations cliniques. Son algorithme de calcul est toujours en cours de développement et subit régulièrement des modifications. La même équipe propose un score clinique d'évaluation de la balance nociception-anti-nociception basé sur la présence de signes cliniques d'analgésie insuffisante (mouvements, lacrymation, grimaces, toux, mâchonnement, tensions musculaires...), sur l'importance de la stimulation chirurgicale (grandeur de l'incision chirurgicale, voie d'abord, caractère délabrant de la chirurgie...), et sur le dosage des drogues analgésiques (« *Clinical Signs-Stimulus-Antinociception, CSSA* »). Ce score clinique doit lui aussi encore être validé.

Les agents anesthésiques quels qu'ils soient peuvent interférer avec le système nerveux autonome, indépendamment de tout effet analgésique. Les patients peuvent être sous l'influence de médicaments non anesthésiques qui perturbent également les réactions autonomes (β -bloquants par exemple), et ils peuvent être sous l'influence de myorelaxants qui atténuent d'éventuelles réponses motrices. Dès lors, un moniteur spécifique capable de détecter autre chose qu'une réponse motrice ou autonome à une stimulation nociceptive serait utile, d'un point de vue théorique. Le principe du Δ -BIS décrit ci-dessus offre déjà une première approche. Cependant, le BIS est essentiellement un moniteur de la composante hypnotique de l'anesthésie, et l'adjonction d'opiacés diminue fortement sa capacité de prédire la survenue d'un mouvement suite à une stimulation nociceptive⁸³. L'entropie spectrale de l'EEG, dont nous détaillerons le principe au chapitre 1.7.4.4., et plus particulièrement le gradient entre la « *Response Entropy (RE)* » et la « *State Entropy (SE)* » semble bien refléter la balance nociception-anti-nociception⁸⁴, mais cet index a également ses limites. Nous en avons étudié certaines rapportées aux chapitres 2 et 3. Les autres seront détaillées au chapitre 1.7.4.4. et 1.9. Les potentiels évoqués, particulièrement les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PEALM) pourraient être intéressants dans ce domaine. Ils semblent plus sensibles à la stimulation nociceptive que le BIS⁸⁵ ou certains paramètres dérivés de l'analyse spectrale de l'EEG⁸⁶. Nous verrons au chapitre 5 que leur utilisation combinée à celle du BIS apporte des informations intéressantes du point de vue de la balance nociception-anti-nociception. D'autres potentiels évoqués peuvent aussi avoir leur utilité. L'analyse des composants tardifs de potentiels somesthésiques évoqués par une stimulation douloureuse révèle une augmentation de la puissance dans les basses fréquences (thêta et delta), et des ondes tardives N150 et P250. Ces potentiels évoqués somesthésiques peuvent être diminués ou abolis par des substances antalgiques⁸⁷⁻⁸⁹. Les outils permettant le monitoring de la balance nociception-anti-nociception sont résumés dans le **Tableau I.4**.

Tableau I.4 : Paramètres potentiellement utilisables pour le monitoring de la balance nociception-anti-nociception. D'après Guignard³⁷.

TYPE DE PARAMETRE	
Clinique	Scores de sédation (Ramsay, OAAS, PRST, CSSA) Mouvements
Système orthosympathique	Microneurographie directe Variabilité du rythme cardiaque Analyse spectrale du rythme cardiaque Pression artérielle Réflexe vasomoteur cutané (« <i>Laser doppler flowmetry</i> ») Pléthysmographie Temps de transit de pouls
Ventilation	Fréquence respiratoire
Pupilles	Dilatation pupillaire réflexe ou réflexe cilio-spinal
Tronc cérébral	Micro-tremblement oculaire
Moelle épinière	Mouvement
Cerveau	« Response Entropy » (RE) Potentiels évoqués auditifs Potentiels évoqués somesthésiques, nociceptifs Analyse spectrale des composantes cérébrales tardives Index Bispectral (BIS)
Effet des antalgiques	Concentration plasmatique Concentrations théoriques basées sur la TCI Effets secondaires : rythme cardiaque, fréquence respiratoire
Effet des agents anesth.	Concentration de fin d'expiration des agents inhalés Concentrations théoriques des agents intraveineux (TCI)

Le titrage individuel de la balance nociception-anti-nociception n'est pas chose facile, en raison de l'interaction permanente entre le niveau de conscience et la nociception, d'une part, et en raison de l'interaction entre les effets pharmacodynamiques d'un agent anesthésique entre eux, ou de l'interaction entre les différents agents anesthésiques, d'autre part. Classiquement, les anesthésistes se basent sur une série de signes cliniques et hémodynamiques pour ajuster les débits ou les concentrations des agents qu'ils administrent, de manière à maintenir une hémodynamique stable et éviter tout mouvement, larmes excessives, sudation profuse, déglutition, *et cætera*. On saisit immédiatement le caractère

imprécis d'une telle pratique qui mène bien souvent à des sur ou des sous dosages hypnotiques ou analgésiques. Un versant du problème est résolu lors de l'utilisation d'un moniteur de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, comme le BIS. Dans ce cas, plusieurs approches sont possibles. Il faut pouvoir déterminer la concentration de l'agent anesthésique hypnotique à laquelle un patient perd conscience et la valeur de l'index de profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie qui y est associée. La concentration de l'agent hypnotique sera ajustée de telle sorte que l'index se maintienne à une valeur inférieure, en s'accordant une marge de sécurité. Viendra ensuite se greffer sur cet équilibre l'influence de la balance nociception-anti-nociception qui pourra soit diminuer la valeur de l'index si la balance penche en faveur d'une anti-nociception excessive, soit augmenter la valeur de l'index si la balance penche en faveur d'une anti-nociception insuffisante. Une première approche peut consister à administrer l'agent hypnotique en premier lieu, et, une fois la perte de conscience obtenue et l'équilibre atteint, poursuivre avec l'administration de l'agent anti-nociceptif comme un morphinique. Il est vraisemblable dans ce cas que l'adjonction du morphinique induira une diminution de la valeur de l'index de profondeur, qui pourra remonter lorsque surviendra la stimulation nociceptive. Procéder de la sorte expose au risque d'un surdosage hypnotique et rend malaisée l'estimation de la balance nociception-anti-nociception. Une autre approche peut consister à administrer l'agent anti-nociceptif en premier lieu, à une concentration intermédiaire, qui n'induit pas de perte de conscience et qui va dépendre de l'intensité de la stimulation nociceptive que l'on peut s'attendre à observer au cours de l'intervention chirurgicale qui va suivre. Une fois l'équilibre de concentrations atteint, l'agent hypnotique peut être introduit et la concentration de l'agent ainsi que la valeur de l'index notées au moment de la perte de conscience. La concentration de l'agent anesthésique hypnotique peut ensuite être ajustée pour obtenir la même marge de sécurité que dans l'approche précédente. Enfin, lorsque la stimulation nociceptive survient, l'observation des modifications éventuelles de l'index renseignera sur l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception. Cette deuxième approche permet une évaluation plus aisée de la balance nociception-anti-nociception, mais expose au risque de sous dosage de l'agent hypnotique. Toutefois, il ne semble pas que procéder de la sorte augmente le risque de mémorisation explicite ou implicite⁹⁰. Les deux approches théoriques dont nous venons de parler sont résumées dans la **Figure I.14**. Disposer d'un index spécifique de l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception permettrait de simplifier le problème. Les interactions médicamenteuses et leur influence sur le monitoring de la profondeur de l'anesthésie seront abordées plus en détails au Chapitre 1.9.3.

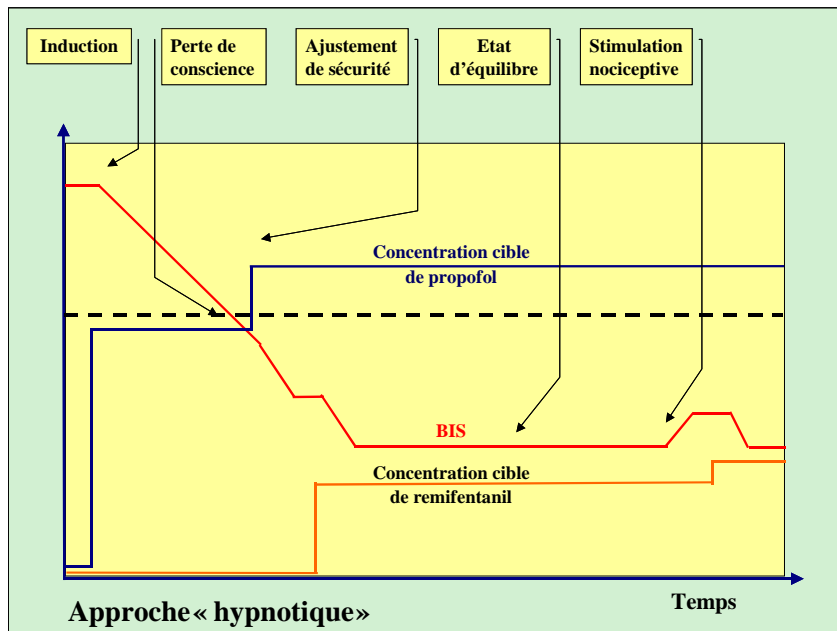
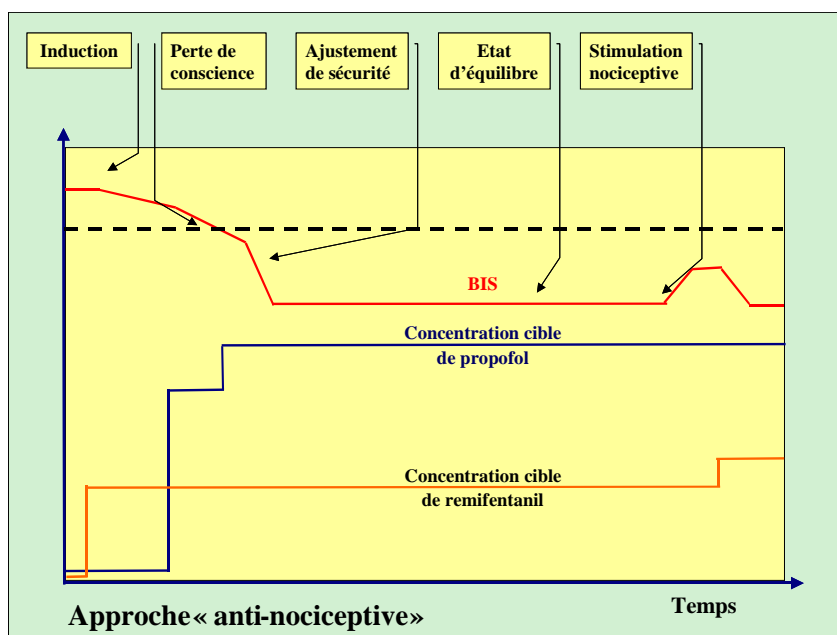












Figure I.14 : Les deux approches possibles pour le titrage individuel de la balance nociception-anti-nociception : l'approche « hypnotique » et l'approche « anti-nociceptive ». Le propofol est pris comme exemple d'agent hypnotique et le remifentanil comme agent anti-nociceptif, tous deux administrés en mode TCI. Le BIS est pris comme exemple de moniteur de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.



1.7.2 Monitoring clinique

C'est en 1937 que Guedel a le premier décrit les stades d'anesthésie à l'éther en fonction de différents signes cliniques : les caractéristiques de la ventilation, le diamètre pupillaire, la présence d'un réflexe ciliaire (clignement des paupières suite à la stimulation tactile des cils), l'activité des globes oculaires, et la présence de réflexes de déglutition⁹¹ (**Figure I.15**).

Figure I.15 : Les stades de l'anesthésie à l'éther. D'après Guedel⁹¹.

Stade de l'anesthésie	Ventilation	Activité des globes oculaires	Pupilles	Réflexe ciliaire	Déglutition
1					
2		++++			
3	1	+++ ++			
	2				
	3				
	4				
4					

D'autres signes cliniques interviennent dans l'appréciation de la profondeur d'une anesthésie tels que le tonus musculaire, la présence de mouvements plus ou moins orientés, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la présence de larmes, une sudation profuse, ou la réponse à une commande verbale. La modification de ces signes en fonction de la profondeur de l'anesthésie peut varier selon les agents anesthésiques utilisés. Par exemple, une anesthésie profonde à l'éther s'accompagne d'une mydriase alors qu'un stade profond d'une anesthésie utilisant des morphiniques combinés à un hypnotique est caractérisé par un myosis serré. L'appréciation clinique de la profondeur de l'anesthésie est peu sensible et peu spécifique. En outre, elle ne permet pas de faire la distinction entre les différentes composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie. Ainsi, en cours de procédure, il existe de nombreuses causes à une augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle autre qu'un niveau d'hypnose ou d'analgésie insuffisant. Les agents anesthésiques peuvent avoir des effets propres sur le système nerveux autonome, indépendamment de tout effet hypnotique ou anti-nociceptif. Par exemple, le pancuronium possède des effets antimuscariniques et son administration est responsable d'une tachycardie⁹². Enfin, certains médicaments qui ne font pas partie des agents anesthésiques mais qui peuvent être utilisés pendant une anesthésie ou administrés de façon chronique chez certains patients peuvent interférer avec le système autonome. Les β -bloquants empêchent dans une certaine mesure la survenue d'une augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à une stimulation nociceptive. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être responsables d'une hypotension importante chez les patients sous anesthésie générale.

Des scores cliniques ont été proposés pour apprécier la profondeur de l'anesthésie. Certains s'adressent plus spécifiquement à la composante hypnotique et d'autres à la composante anti-nociceptive. Les scores cliniques permettant d'apprécier le degré de sédation sont nombreux et souvent dérivés de l'échelle de Ramsay⁹³. L'« *Observer's Assessment of Alertness/sedation Scale* » (OAA/S)⁷⁴, tel quel ou modifié, a très souvent été utilisé pour évaluer les performances de l'un ou l'autre index proposé dans le cadre de l'évaluation de la profondeur de la sédation⁹⁴(Tableau I.5).

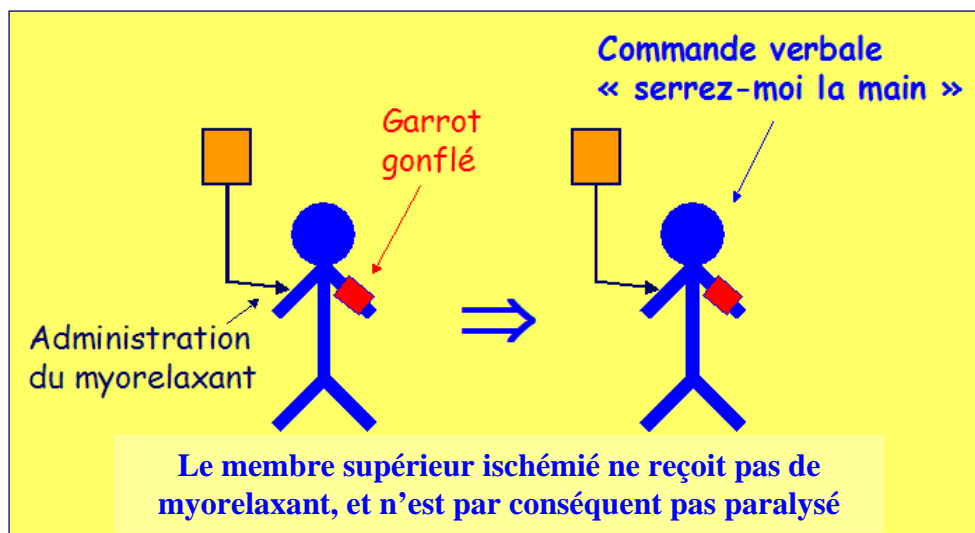
Tableau I.5 : « *Observer's Assessment of Alertness/sedation scale* » modifié. D'après Glass et al⁹⁴.

REPONSE DU PATIENT	SCORE ATTRIBUE
Immédiate à la prononciation de son nom d'une voix d'intensité normale	5 (état d'éveil)
Léthargique à la prononciation de son nom d'une voix d'intensité normale	4
Uniquement lorsque son nom est prononcé d'une voix forte ou de façon répétée	3
Uniquement après l'avoir modérément secoué de la main	2
Pas de réponse lorsqu'on le secoue modérément de la main	1
Pas de réponse à la stimulation douloureuse	0

Les inconvénients principaux de cette échelle sont son manque de sensibilité et le fait qu'elle ne couvre pas l'entièreté d'un continuum allant de l'état d'éveil jusqu'au stade le plus profond de la sédation caractérisé par un électroencéphalogramme plat. Elle n'est pas utilisable chez un patient sous anesthésie générale, dont la ventilation est assurée par un respirateur. C'est la raison pour laquelle des index dérivés de paramètres physiologiques comme l'activité électroencéphalographique ont été développés. Nous les détaillerons au Chapitre 1.7 et suivants.

La seule technique qui permette de se rendre compte objectivement de l'état de conscience d'un patient sous anesthésie générale et curarisé est la technique de l'avant-bras isolé (**Figure I.16**). Cette technique consiste à gonfler un garrot au niveau du membre supérieur à une pression qui dépasse la pression artérielle systolique, et ce avant l'administration de l'agent myorelaxant. Le membre ainsi ischémié ne reçoit pas d'agent myorelaxant et n'est donc pas curarisé. En cours de procédure chirurgicale, l'anesthésiste peut ainsi à tout moment donner un ordre simple au patient (« serrez-moi la main ») et observer la réponse. Cette technique n'est utilisée en pratique que dans les études cliniques. Elle a notamment permis de mettre en évidence l'incidence très élevée d'épisodes de réveil per-anesthésique accidentel au cours des césariennes sous anesthésie générale⁹⁵.

Figure I.16 : Représentation schématique de la technique de l'avant-bras isolé.



Comme nous le mentionnions au paragraphe 1.6.1.2.2., la façon la plus complète d'évaluer cliniquement la balance nociception-anti-nociception est de tenir compte non seulement des signes cliniques associés à une stimulation douloureuse (lacrymation, sudation, mouvements) mais aussi de l'importance de la stimulation nociceptive et de l'imprégnation du patient en agents anti-nociceptifs. La meilleure estimation de cette imprégnation est obtenue à l'aide des modèles pharmacocinétiques de la TCI⁹⁶. Lorsque des agents anesthésiques ayant des propriétés mixtes, sédatives et anti-nociceptives, sont utilisés seuls ou en combinaison avec des morphiniques, l'importance de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie est beaucoup moins évidente à évaluer. Le score CSSA, proposé par Rantanen et al⁸² tient compte de ces trois éléments. Il est détaillé dans le **Tableau I.6**. Il doit encore être validé par des études appropriées.

Tableau I.6 : Le score clinique « *Clinical Signs-Stimulus-Antinociception* » (CSSA) d'évaluation de la balance nociception-anti-nociception proposé par Rantanen et al⁸².

VARIABLE	VALEUR	DEFINITION	EXEMPLE
Signes cliniques	0	Pas de signes cliniques de nociception	
	2	Signes possibles de nociception	Mâchonnements, mouvements de la bouche, tension musculaire
	4	Signes de nociception	Mouvements des extrémités, grimaces, lacrymation
Importance du stimulus nociceptif	0	Aucun	Incision minimale
	0.5	Mineur	Laparoscopie, chirurgie vaginale ou mammaire mineure
	1	Modéré	Chirurgie mammaire conséquente
	2		Laparotomie
	3	Important	Incision dans une région inflammatoire
	4	Sévère Extrême	
Médications anti-nociceptives	0	Aucune	Concentration effet de rémifentanyl 0 ng ml ⁻¹
	-1	Faible dose	0.5-1.5 ng ml ⁻¹
	-2	Dose modérée	1.5-3.5 ng ml ⁻¹
	-3	Dose élevée	3.5-6 ng ml ⁻¹
	-4	Dose maximale	> 6 ng ml ⁻¹
Constante	4		

1.7.3 Caractéristiques du moniteur de la profondeur de l'anesthésie idéal

Sur base de ce qui est exposé ci-dessus, on convient aisément que l'appréciation clinique de la profondeur de l'anesthésie et de ses différentes composantes pharmacodynamiques est approximative. Par conséquent, un moniteur paraclinique spécifique de chaque composante de

l'anesthésie générale est une nécessité pour y parvenir. Idéalement, un tel moniteur devrait posséder un certain nombre de caractéristiques qui sont résumées dans le **Tableau I.7**. Il devrait exister une relation proportionnelle, pas nécessairement linéaire, et prévisible entre l'index délivré par le moniteur et la concentration de l'agent hypnotique ou anti-nociceptif à leur site effecteur. Une telle relation devrait également exister entre la valeur de l'index et l'état clinique du patient, c'est-à-dire la profondeur de la composante hypnotique ou le niveau de la balance nociception-anti-nociception. L'indice en question devrait être spécifique d'une composante pharmacodynamique de l'anesthésie, à savoir de la composante hypnotique ou de la composante anti-nociceptive, et ce indépendamment de la combinaison d'agents anesthésiques utilisée. La valeur de l'indice devrait permettre de prédire la réponse du patient à la suite d'une stimulation, qu'il s'agisse d'un réveil per-anesthésique accidentel ou d'un mouvement consécutif à une stimulation nociceptive, ainsi que le délai nécessaire pour que le patient émerge de l'anesthésie générale une fois l'intervention terminée. Il faut pour cela pouvoir définir un certain nombre de valeurs seuil qui seront ciblées en cours de procédure de manière à obtenir un état clinique adéquat, fonction des besoins aux différents stades de celle-ci. L'indice devrait être peu sensible aux artéfacts, et caractérisé par une très faible variabilité inter- et intra-individuelle. Les moniteurs devraient avoir une utilisation conviviale et un coût peu élevé. Ils devraient également permettre l'administration automatisée des agents anesthésiques en boucle fermée⁹⁷. En dépit de l'offre importante actuellement disponible sur le marché, il n'existe pas encore de moniteur présentant l'ensemble de ces caractéristiques.

Tableau I.7 : *Caractéristiques du moniteur de la profondeur de l'anesthésie idéal.*

Relation prédictible	<ul style="list-style-type: none"> - avec la concentration de l'agent anesthésique au niveau de son site effecteur - avec l'état clinique du patient
Spécificité et sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> - distinction entre les composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie - indépendance vis-à-vis de la combinaison d'agents anesthésiques utilisée
Capacité de prédiction	<ul style="list-style-type: none"> - prévention du réveil per-anesthésique accidentel - réponse du patient à une stimulation : mouvements, réponse hémodynamique ... - moment du réveil
Artéfacts	<ul style="list-style-type: none"> - peu sensible
Variabilité faible	<ul style="list-style-type: none"> - interindividuelle - intra-individuelle
Coût	<ul style="list-style-type: none"> - faible
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> - aisée - peu encombrante

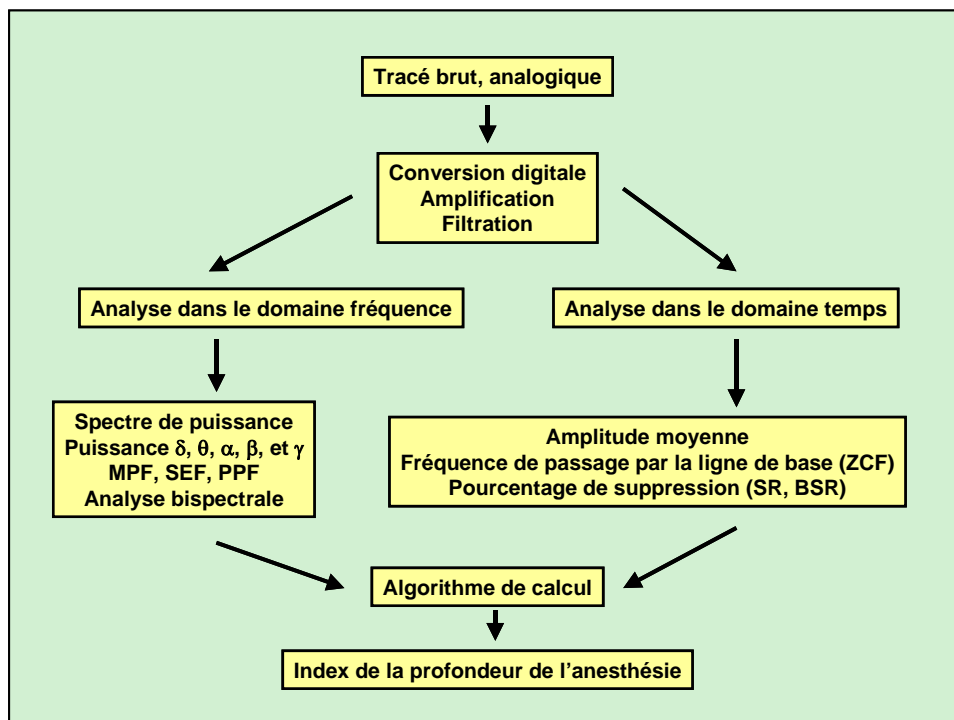
1.7.4 L'électroencéphalogramme et les indices dérivés

L'électroencéphalogramme (EEG) est l'enregistrement des modifications de potentiel électrique à la surface du scalp en fonction du temps. Il correspond à la sommation des modifications de potentiel de membrane des neurones dans le temps et dans l'espace, et constitue par conséquent un signal complexe. Il est classiquement considéré comme le reflet de l'activité corticale⁹, qui elle-même dépend d'interactions neuronales locales et cortico-sous-corticales. Ses caractéristiques varient en fonction de l'endroit du scalp où il est enregistré. En tant que reflet de l'activité corticale, siège de nombreuses fonctions cérébrales supérieures comme le contenu mental, l'EEG a été pressenti de longue date comme un possible indicateur de la profondeur de l'anesthésie. Son interprétation visuelle requiert une bonne expertise et n'est pas aisée dans le contexte d'un bloc opératoire et d'une anesthésie générale. L'analyse de ses composantes offre la possibilité de dégager un certain nombre de paramètres qui varient en fonction de la profondeur de l'anesthésie, et dont la combinaison a permis le développement de nombreux index de la profondeur de l'anesthésie.

1.7.4.1 Analyse mathématique de l'électroencéphalogramme

L'analyse mathématique de l'EEG permet de décomposer celui-ci en une série de paramètres. Cette analyse peut se caractériser en trois phases⁹⁸ (**Figure I.17**). La première consiste en une amplification et un filtrage du signal électrique brut enregistré au niveau de deux électrodes du scalp au moins. La seconde est la digitalisation du signal amplifié de façon à générer une séquence numérique discrète. Enfin, la troisième consiste en une partition de la série numérique en segments par le groupement de nombres adjacents de manière à pouvoir attribuer à ces groupes, au travers d'un algorithme de calcul, un nombre qui correspond à la valeur du paramètre EEG pour le segment d'EEG considéré.

Figure I.17 : Représentation schématique des étapes de l'analyse mathématique de l'électroencéphalogramme.

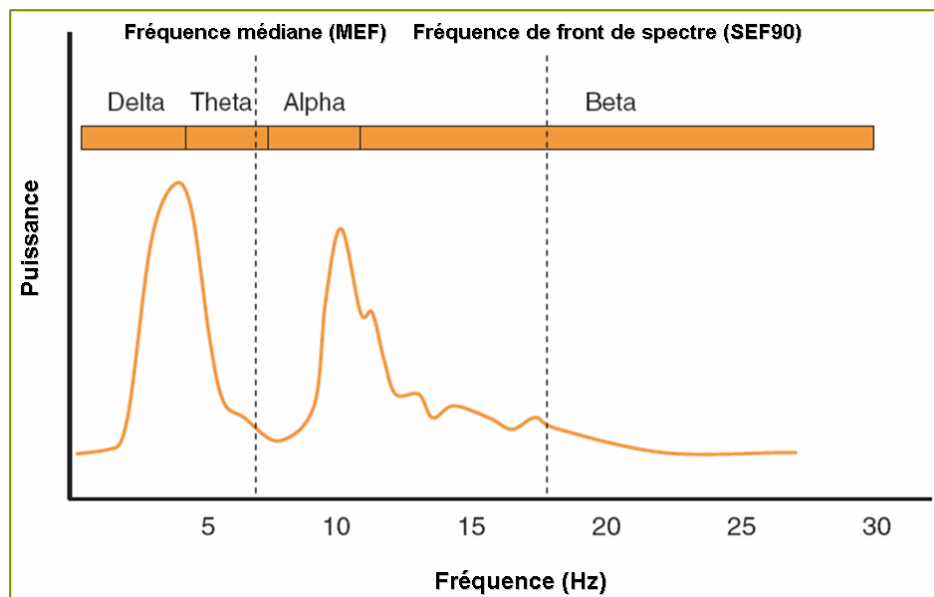


Les appareils qui réalisent la conversion digitale du signal analogique, son amplification, sa filtration et son analyse mathématique possèdent des caractéristiques variables en termes de résolution de l'amplification, de fréquence d'échantillonnage et de filtration du signal. Plus la fréquence d'échantillonnage est élevée, plus la qualité de la reconstitution digitale du signal analogique est bonne. Généralement, le filtre passe-bas a lieu à une fréquence égale ou supérieure à 50 Hz, et le filtre passe-haut à une fréquence de 0.5 Hz. Un filtre supplémentaire à 50 ou 60 Hz permet d'éliminer les interférences liées à la fréquence du courant alternatif du secteur. D'autres filtres plus sophistiqués sont parfois ajoutés pour permettre l'élimination d'artéfacts spécifiques comme l'activité électromyographique, les artéfacts liés à l'électrocautère, ...

Différentes analyses mathématiques peuvent ensuite être réalisées, avec des niveaux croissants de complexité. Les analyses les plus simples sont les analyses dans le domaine temps et les analyses dans le domaine fréquence⁹⁹. L'analyse dans le domaine temps permet l'extraction de paramètres quantitatifs tels que l'amplitude moyenne du signal EEG, la fréquence de passage du tracé par la ligne de base (« *zero crossing frequency, ZCF* »), ou le pourcentage de suppression (« *suppression ratio (SR)* », « *burst suppression ratio (BSR)* »). L'analyse dans le domaine fréquence fait intervenir le principe de Fourier, selon lequel toute fonction dans le temps correspond à la superposition de plusieurs ondes sinusoïdales de fréquences différentes. La décomposition du signal en ses différentes composantes permet d'obtenir un spectre de fréquence (**Figure I.18**), c'est-à-dire la répartition des différentes fréquences qui le composent et leur puissance respective, ainsi qu'un spectre de phase, c'est-à-dire la répartition des phases pour chaque fréquence constituant le signal. Différents paramètres sont extraits de ces analyses, tels que la puissance relative pour les bandes de fréquence delta (δ , 0-3 Hz), thêta (θ , 3-8 Hz), alpha (α , 8-13 Hz), beta (β , > 13 Hz), et gamma (γ , 40 Hz), la fréquence de front de spectre à 95% (SEF95, fréquence en-dessous de laquelle on retrouve 95% du spectre de fréquence), la fréquence de pic de puissance (PPF), ou la fréquence médiane du spectre de puissance (MPF). L'analyse bispectrale constitue un niveau supérieur de complexité. Elle mesure les relations de phase qui existent entre les différentes ondes sinusoïdales qui composent le signal^{100;101}. La plupart des différents moniteurs de la profondeur de l'anesthésie actuellement proposés combinent une série de paramètres obtenus à la suite de l'analyse temps-fréquence de l'EEG en un algorithme complexe, et calibrent le résultat de l'algorithme de manière à obtenir un index sans dimension qui varie entre 0 et 100. Les index proposés sont de plus en plus nombreux. On peut citer l'index SNAP¹⁰², le « *Patient State Index* » (PSI)¹⁰³, le Narcotrend¹⁰⁴, et l'Index Bispectral® (BIS)¹⁰⁵. Seul le BIS fera l'objet d'une description détaillée dans le présent mémoire au Chapitre 1.7.4.3.

Le principe de l'entropie peut également être appliqué à l'analyse du signal EEG. L'entropie constitue une mesure du désordre qui règne dans un système. Intuitivement, il paraît évident que l'EEG d'un sujet éveillé sera plus chaotique que celui d'un sujet endormi. Le principe de la mesure de l'entropie a été appliqué avec succès sur le tracé EEG digital brut^{106;107} et sur le spectre de puissance de l'EEG¹⁰⁸ pour la mesure de la composante hypnotique de l'anesthésie. Nous le détaillerons au Chapitre 1.7.4.4.

Figure I.18 : Représentation schématique d'un spectre de fréquence. D'après Tonner et Bein¹⁰⁹.



Enfin, une autre approche consiste en une transformation dyadique (ou binaire) du signal en ondelettes («*dyadic wavelet transform*») ¹¹⁰. Cette transformation décompose le signal en une série d'ensembles de coefficients. Chacun de ces ensembles contient une séquence qui représente l'activité du signal dans une bande de fréquence particulière. Ainsi, deux signaux contenant les mêmes fréquences mais avec des phases différentes donneront naissance à des ensembles de coefficients différents. Après sélection appropriée des ensembles de coefficients, des bandes de fréquence dignes d'intérêt, mais aussi après filtration, ré-échantillonnage, élimination des artéfacts et normalisation, il est possible d'extraire de cette analyse un index variant entre 0 et 100 qui caractérise l'activité corticale.

1.7.4.2 Modifications de l'électroencéphalogramme au cours de l'anesthésie générale ¹⁰⁹

Classiquement, les agents anesthésiques peuvent être classés en trois grandes catégories en fonction de leurs effets sur l'activité électroencéphalographique (**Figure I.19**). Les agents anesthésiques généraux (propofol, halogénés, barbituriques), principalement hypnotiques, induisent des changements diphasiques en fonction de la dose administrée, d'abord une activation (lors d'une anesthésie légère, l'EEG se désynchronise et accélère), suivie d'une diminution de l'activité (synchronisation progressive, ralentissement et atténuation de l'EEG)⁹⁹. Les opiacés produisent un ralentissement progressif de l'EEG, sans phase d'excitation. Enfin, une troisième catégorie rassemble les agents anesthésiques qui, après une première phase d'excitation puis de ralentissement, induisent une augmentation secondaire de l'activité EEG (kétamine). Ceci se traduit, pour les anesthésiques généraux, par des changements caractéristiques de tracé EEG en fonction du niveau de sédation (**Figure I.20**). Ces changements diffèrent selon le territoire cortical concerné : la diminution de l'activité dans la bande de fréquence α concerne principalement les régions occipitales, alors que l'augmentation de l'activité β (phase d'excitation) concerne les régions frontales. A un stade plus profond, l'amplitude de l'EEG augmente et sa fréquence se ralentit de façon globale. L'activité α n'est alors plus visible que dans les régions frontales et plus du tout dans les

régions occipitales. A un stade très profond, l'EEG se ralentit encore plus jusqu'à ce que plus aucune activité ne soit observée (tracé isoélectrique).

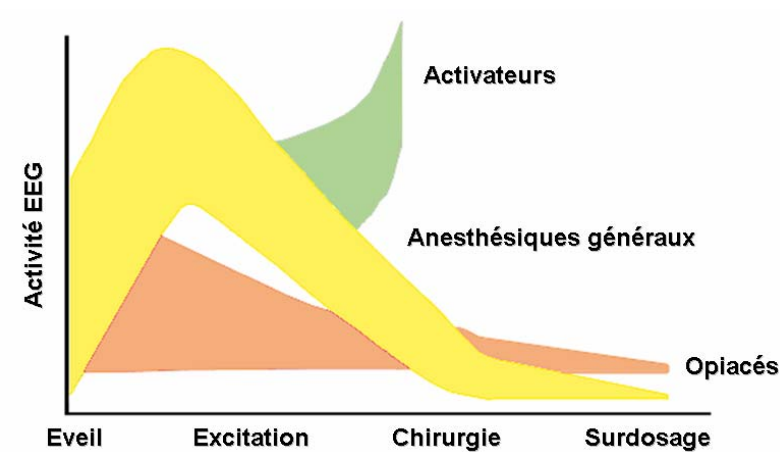


Figure I.19 : Profil général de l'effet des agents anesthésiques sur l'activité électroencéphalographique. D'après Rampil⁹⁹.

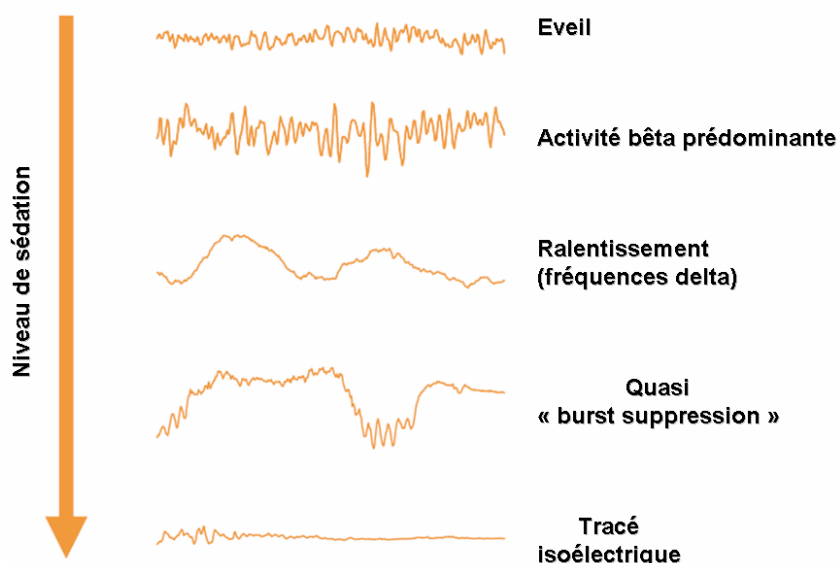


Figure I.20 : Modifications typiques d'un tracé électroencéphalographique en fonction du niveau de sédation. D'après Tonner et Bein¹⁰⁹.

Il est bien connu que le pic de puissance (PPF) passe d'une fréquence élevée chez le sujet éveillé à une fréquence plus basse chez le sujet sous anesthésie générale. Le PPF n'est toutefois pas toujours fiable car le spectre de puissance peut contenir plusieurs pics d'égale importance, et il n'est pas toujours aisé de décider laquelle de ces fréquences représente le mieux l'état clinique du patient¹⁰⁹. La fréquence médiane du spectre de puissance (MPF), c'est-à-dire la fréquence au-dessus et en-dessous de laquelle on retrouve 50 % du spectre de puissance, est le premier paramètre EEG à avoir été introduit en pratique clinique. Classiquement, la MPF du patient éveillé est aux alentours de 12 Hz. Cette fréquence diminue avec la profondeur de l'anesthésie jusqu'à des valeurs de 2 à 3 Hz¹¹¹. Toutefois, la MPF à elle seule décrit mal la distribution multimodale complexe du spectre de puissance de l'EEG. Il en

va de même pour la fréquence de front de spectre (SEF), qui, comme la MPF, est grandement dépendante des filtres utilisés lors de l'acquisition du signal EEG. En outre, elles sont influencées par des activités mineures dans les hautes fréquences. Elles ne reflètent donc pas correctement le centre du spectre et l'activité dans les basses fréquences (elles compriment l'information contenue dans le spectre de puissance dans une seule valeur)¹¹². Des changements importants dans le spectre de fréquence peuvent ne pas s'accompagner d'une modification de ces fréquences¹⁰⁹. Par exemple, en présence d'un tracé de type « *burst suppression* », caractérisé par des épisodes isoélectriques alternant avec des périodes d'intense activité (« *burst* »), la MPF et la SEF peuvent être artificiellement élevées. Enfin, ces paramètres sont soumis à une série de limitations qui s'appliquent également aux différents moniteurs de la profondeur de l'anesthésie actuellement disponibles. Ces limitations sont du domaine des artefacts, de la variabilité inter et intra-individuelle, de l'interaction entre les agents anesthésiques utilisés, et de situations cliniques particulières. Elles seront décrites au Chapitre 1.9. Il est largement démontré que ces paramètres simples dérivés de l'analyse mathématique de l'EEG sont moins performants pour apprécier le niveau de sédation que la plupart des index plus complexes actuellement disponibles, essentiellement parce que la relation qui les unit à la profondeur de la sédation est diphasique, par opposition à la relation monophasique de ces derniers¹⁰⁹.

1.7.4.3 L'Index Bispectral (BIS)

L'Index Bispectral (BIS) est le premier moniteur de la profondeur de l'anesthésie qui fut disponible commercialement. C'est l'index de la profondeur de l'anesthésie qui a le plus été étudié dans des études cliniques. L'algorithme qui permet de le calculer est complexe et fait l'objet d'un brevet, de telle sorte que les détails exacts de celui-ci ne sont pas accessibles librement. Son contenu a été modifié au cours de versions successives, mais le principe de base n'a pas changé. Ces différentes versions se caractérisent par une fiabilité plus grande du moniteur et une élimination progressive des artefacts. L'Index Bispectral a été établi à partir d'une base de données EEG dont on a pu extraire, par une analyse statistique multivariée, les paramètres les mieux corrélés à la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale. Chacun de ces paramètres a ensuite été intégré à l'algorithme pour obtenir un index sans dimension variant entre 0 et 100. Les principaux paramètres concernés sont l'activité relative dans la bande de fréquence β , le « *burst suppression ratio (BSR)* » et l'activité quasi isoélectrique (**Figure I.21**). L'activité lente synchronisée résulte de l'analyse bispectrale de l'EEG, qui quantifie les relations de phase qui existent entre les différentes composantes sinusoïdales de l'EEG. C'est cette analyse qui a donné son nom au BIS. Chaque paramètre est pondéré avant d'intervenir dans le calcul du BIS, et cette pondération varie en fonction de la profondeur de la sédation (**Figure I.22**).

Les sujets éveillés non prémédiqués ont une valeur de BIS supérieure à 93. Ils perdent la capacité de répondre à une stimulation verbale ou tactile modérée à des valeurs situées entre 68 et 75. Une valeur inférieure à 60 est généralement recommandée durant une intervention chirurgicale¹⁰⁵. Les performances et les limitations à l'utilisation de ce moniteur seront détaillées au Chapitre 1.8 et 1.9.

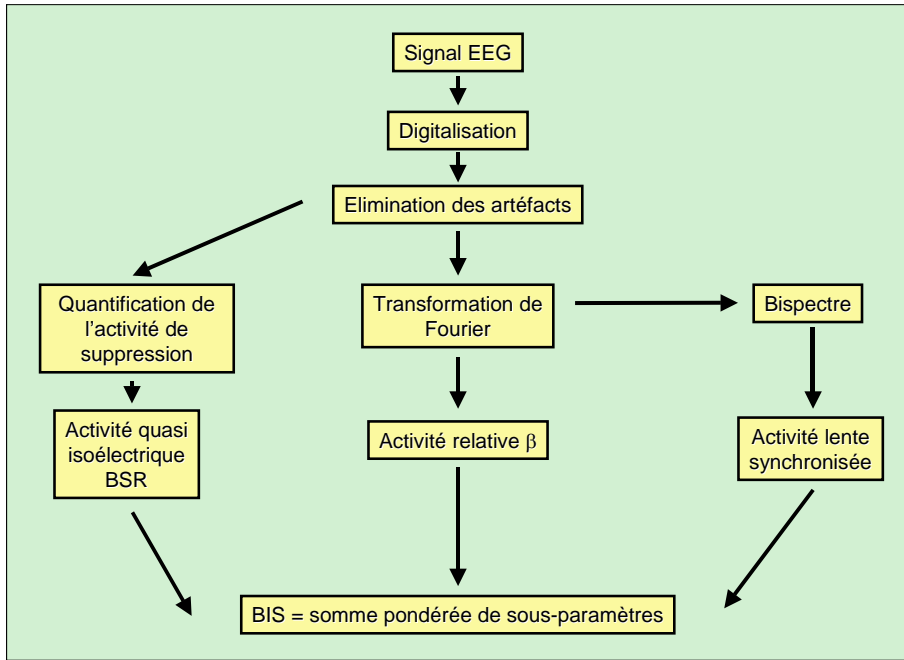
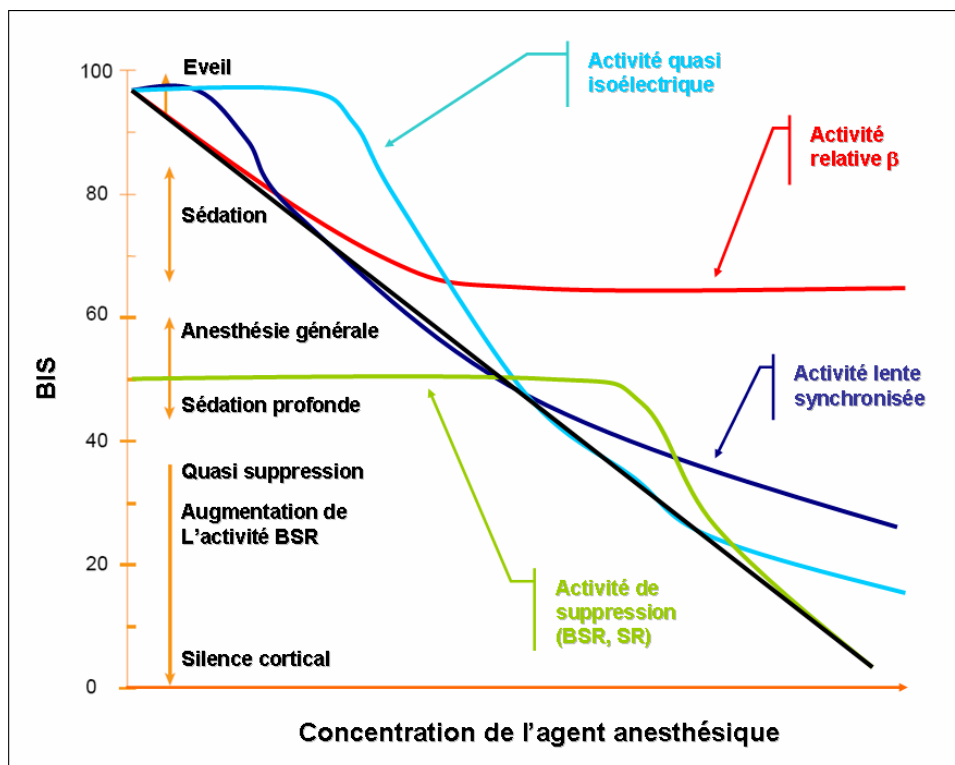


Figure I.21 : Diagramme simplifié de l'algorithme de calcul de l'Index Bispectral (BIS). D'après Rampil¹⁰⁰.

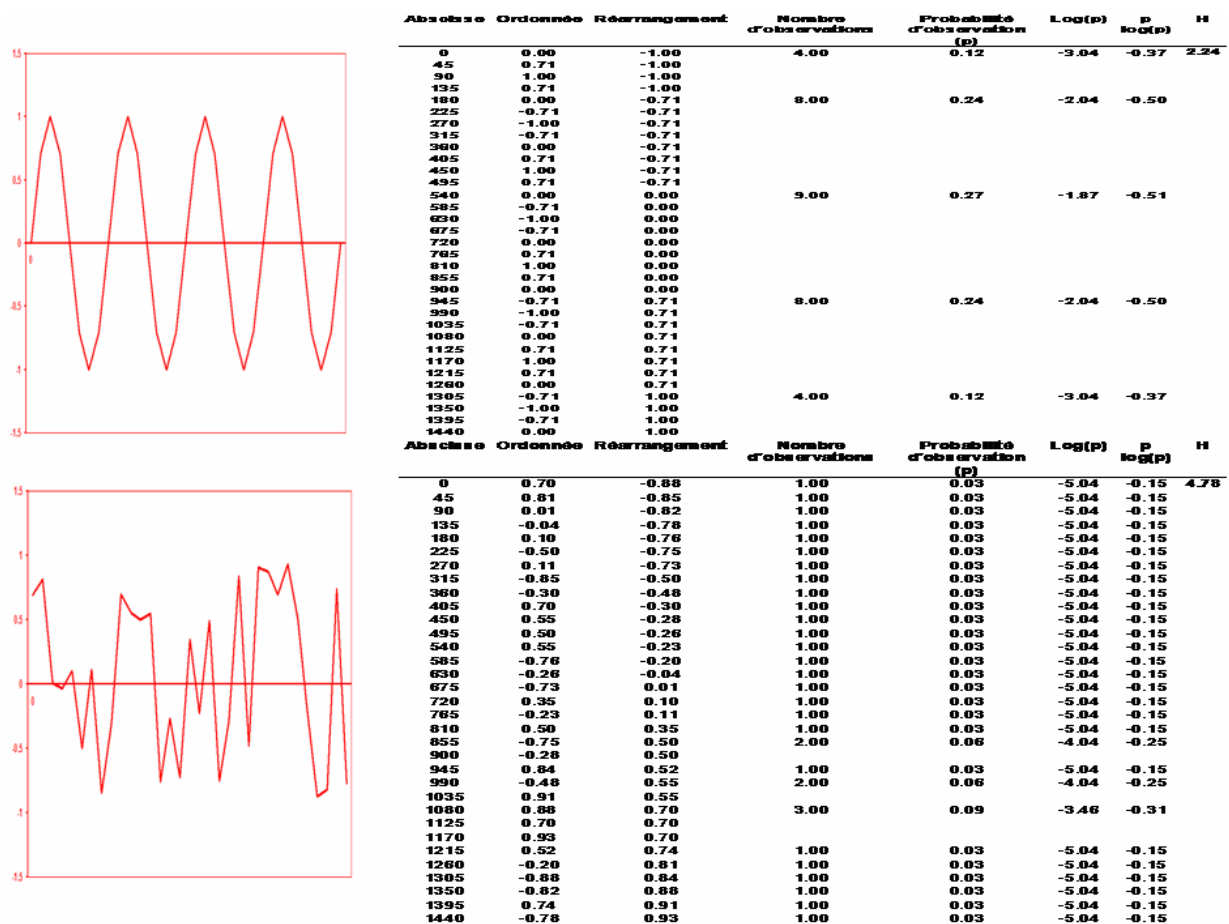
Figure I.22 : Représentation schématique du poids relatif des différents sous-paramètres intervenant dans le calcul du BIS. Chaque courbe représente l'activité relative du paramètre considéré en fonction de la concentration de l'agent anesthésique (et donc de la profondeur de l'anesthésie), selon une échelle inversée. Le poids relatif pour un paramètre est maximum lorsque la courbe qui le représente se superpose à celle du BIS (droite noire). Les échelles pour les différents paramètres sont adaptées de manière à ce que la courbe du paramètre se superpose à celle du BIS dans l'intervalle de BIS où le poids relatif du paramètre considéré est maximum. Par exemple, le poids relatif de l'activité relative β est maximum pour des valeurs de BIS comprises entre 80 et 100, celui de l'activité lente synchronisée pour des valeurs de BIS entre 80 et 50, celui de l'activité quasi isoélectrique entre 50 et 20 et celui de l'activité de suppression entre 20 et 0. Les niveaux de sédation tels que définis par le constructeur sont également indiqués le long de l'échelle du BIS (axe des ordonnées de gauche).



1.7.4.4 L'Entropie Spectrale de l'EEG¹¹³

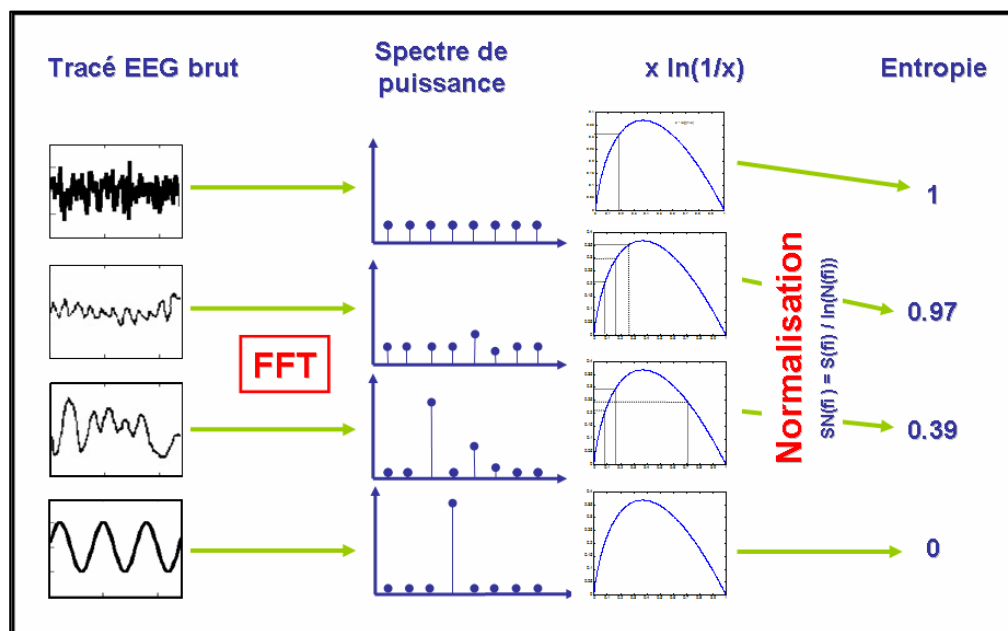
L'entropie est un concept utilisé en physique pour décrire l'importance du désordre qui règne dans un système. Elle est proportionnelle au logarithme du nombre de micro-états disponibles dans ce système. C'est Shannon qui le premier a développé une théorie mathématique de l'entropie¹¹⁴. Appliquée à l'analyse d'un signal, elle quantifie le degré d'irrégularité, de complexité, de chaos et de désordre qui règne dans ce signal. Différents algorithmes ont été développés pour appliquer ce principe à l'analyse du signal EEG. Le premier est celui de l'Entropie Approximative (« *Approximate Entropy (AE)* »)¹¹⁵. Elle quantifie la prédictibilité des amplitudes subséquentes d'un signal sur base des amplitudes précédemment observées. Par exemple, avec une série de données du type « 0, 0, 1, 0, 0, 1 » on peut aisément prédire que une suite de deux 0 sera suivie d'un 1. Ce signal est parfaitement régulier et son entropie sera faible. En revanche, la série « 0, 1, 0, 1, 1, 0 » ne permet pas de prédiction, le signal est irrégulier et son entropie est élevée. Le calcul de l'AE se base sur la formule de Shannon : $H = - \sum p_i \log(p_i)$, où H est l'entropie, p_i est la probabilité qu'une amplitude V_i soit observée à n'importe quel moment dans le signal et log est le logarithme. L'entropie maximale d'une série de valeurs totalement aléatoires dépend de la longueur de la série et du nombre de valeurs initiales utilisées pour prédire les valeurs subséquentes. Un exemple simple de calcul de l'entropie de Shannon est donné dans la **Figure I.23** pour deux signaux radicalement différents, l'un parfaitement régulier et l'autre aléatoire.

Figure I.23 : Exemple de calcul de l'entropie à l'aide de la formule de Shannon pour deux signaux différents, l'un régulier et l'autre aléatoire.



L'hypothèse initiale de l'application de l'entropie de l'EEG à l'appréciation de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie est que l'EEG d'un sujet anesthésié est en principe beaucoup plus régulier que celui d'un sujet éveillé. Il est démontré que l'AE est capable de mesurer l'effet hypnotique des agents anesthésiques et que son efficacité est comparable à celles d'autres index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie comme le BIS¹⁰⁶. Cependant l'AE n'est pas disponible commercialement. Seule l'Entropie Spectrale de l'EEG peut être mesurée à l'aide d'un moniteur vendu dans le commerce (Module M-Entropy™, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlande). Ici, le principe de l'entropie de Shannon est appliqué au spectre de puissance de l'EEG et le signal EEG est d'abord soumis à une transformation de Fourier de manière à identifier ses composantes sinusoïdales. La fréquence d'échantillonnage lors de la digitalisation de l'EEG est de 400 Hz. La valeur d'entropie est ensuite normalisée pour obtenir un nombre variant entre 0 et 1 (ou 0 et 100). Plus l'anesthésie est profonde, moins le spectre de puissance sera dispersé et plus l'entropie spectrale sera basse (**Figure I.24**).

Figure I.24 : Résumé des étapes du calcul de l'Entropie Spectrale de l'EEG. FFT = « Fast Fourier Transform ». Les formules de calcul de l'entropie et de la normalisation sont également mentionnées.



Afin d'optimiser le calcul du spectre de puissance et d'évaluer correctement la composition de celui-ci, l'algorithme implémenté dans le module M-Entropy réalise le calcul sur des fenêtres d'EEG dont la longueur varie en fonction des fréquences dominantes dans le spectre : la fenêtre est longue pour les fréquences basses et *vice-versa*. La fenêtre la plus courte est de 1.92 secondes et la plus longue de 60.16 secondes. C'est pour cette raison que l'entropie calculée par le module M-Entropy est appelée Entropie Spectrale temps-fréquence dépendante (« *Time-frequency balanced spectral entropy* »).

Une originalité supplémentaire caractérise le module M-Entropy. En effet, celui-ci calcule en réalité deux entropies différentes : la « *State Entropy (SE)* » et la « *Response Entropy (RE)* ». SE est calculée sur une bande de fréquence qui s'étend de 0.8 à 32 Hz et varie de 0 à 91. Cette bande de fréquence contient principalement la partie du spectre attribuable à l'activité EEG. La fenêtre EEG utilisée pour son calcul varie entre 15 et 60.16 secondes. RE, qui varie de 0 à 100, est calculée sur une bande de fréquence allant de 0.8 à 47 Hz. La fenêtre EEG utilisée

pour son calcul varie entre 1.92 et 15 secondes. Cette dernière bande contient, outre l'activité EEG, une composante de plus haute fréquence attribuable à l'activité électromyographique des muscles de la face. RE est par conséquent toujours supérieure ou égale à SE (lorsqu'il n'y a pas d'activité EMG), mais jamais inférieure. SE est sensée refléter l'état cortical du patient, et est par conséquent utilisée pour apprécier la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale. En effet, une augmentation de l'activité EMG de la face peut s'observer suite à une stimulation nociceptive en l'absence d'une analgésie suffisante. Il est recommandé de maintenir la valeur de RE et de SE entre 40 et 60, d'accroître la concentration de l'agent hypnotique lorsque SE dépasse 60 et d'augmenter la concentration des agents anti-nociceptifs si le gradient entre RE et SE dépasse $5 \cdot 10^{13}$. Les performances de SE pour apprécier la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale sont comparables à celles d'autres moniteurs (voir le Chapitre 1.8). L'utilité du gradient RE-SE pour apprécier la balance nociception-anti-nociception reste encore à démontrer. Le module M-Entropy possède un système de rejet des artéfacts efficace, qu'il s'agisse des artéfacts liés à l'électrocautère, à l'ECG, à un pacemaker, à un mouvement du patient ou à un mouvement oculaire. Il existe un certain nombre de limitations à l'utilisation de ce moniteur qui seront exposées au Chapitre 1.9.

1.7.5 Les potentiels évoqués auditifs et index dérivés

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) sont définis comme des changements de l'activité électrique cérébrale à la suite d'une stimulation auditive. Du fait de leur très faible amplitude, ils sont noyés dans le reste de l'activité EEG et ne peuvent être mis en évidence qu'après moyennage de plusieurs fenêtres d'enregistrement EEG synchronisées avec la stimulation auditive, de manière à supprimer le bruit de fond¹¹⁶. Les PEA sont de deux grands types : fugaces (« *transient* ») ou soutenus (« *steady-state* »)(**Figure I.25**). Les PEA fugaces sont observés lorsque le délai qui sépare deux stimulations auditives est suffisamment long pour permettre à la réponse électrique de disparaître entre deux stimuli. Les PEA soutenus sont observés lorsque la fréquence de délivrance des stimuli est suffisamment rapide pour que les réponses fugaces individuelles se superposent. Les PEA fugaces sont caractérisées par leur latence et leur amplitude, les PEA soutenus par leur phase et leur amplitude.

Les PEA fugaces sont divisés en PEA de latence rapide (6-10 millisecondes), moyenne (10-50 millisecondes), lente (50-250 millisecondes) et tardive (> 250 millisecondes). Les PEA de latence rapide correspondent à la transmission de l'information auditive dans le tronc cérébral et sont couramment utilisés en neurochirurgie et en otorhinolaryngologie pour vérifier l'intégrité des voies auditives. Ils sont relativement insensibles à l'action des agents anesthésiques. Les PEA de latence moyenne (« *auditory middle latency response (AMLR)* ») sont particulièrement intéressants pour le monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Ils sont constitués de trois pics principaux (Na, Pa et Nb), deux négatifs et un positif. Ils correspondent à la transmission de l'information auditive du thalamus au cortex auditif primaire, et au traitement de l'information auditive au niveau de ce dernier. La latence de ces pics et leur amplitude sont influencés par la profondeur de l'anesthésie (tout comme le sont la phase et l'amplitude des potentiels évoqués auditifs soutenus⁴). Ils peuvent être enregistrés en per-opératoire à l'aide d'un dispositif appelé A-Line™ (Danmeter A/S, Odense, Denmark). Ce moniteur possède une capacité d'analyse du signal EEG qui permet de raccourcir le délai d'obtention des PEA. Il utilise pour cela un modèle autorégressif avec contribution exogène (« *autoregressive modeling with exogenous input (ARX)* »)^{117;118}. Le principe consiste à comparer le signal obtenu en moyennant 15 séquences EEG avec celui obtenu en moyennant 256 séquences, de manière à établir un certain nombre de coefficients de correction qui

permettent par la suite de calculer un AMLR corrigé en moyennant seulement 15 séquences EEG.

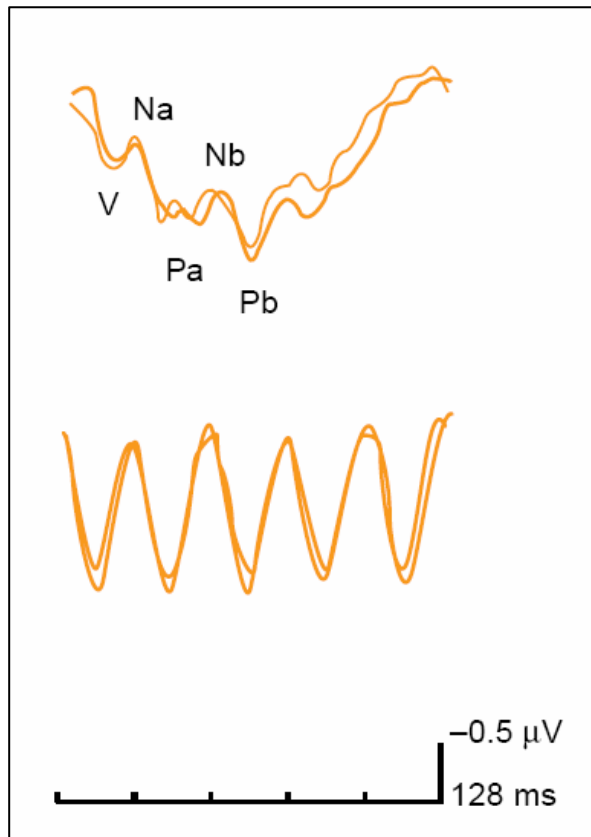


Figure I.25 : *Potentiel évoqué auditif fugace (partie supérieure) et soutenu (partie inférieure). D'après Plourde¹¹⁶.*

A partir de ce MLAEP, ou plus précisément de la latence et de l'amplitude de ses composantes Pa et Nb, l'appareil calcule un index de la profondeur de l'anesthésie, le « *A-Line ARX index (AAI)* ». Cet index correspond à la somme des différences absolues dans la fenêtre 20 à 80 millisecondes du MLAEP. Il est lui-aussi normalisé pour obtenir un nombre variant entre 0 et 100. L'appareil dispose d'algorithmes d'élimination des artéfacts et d'évaluation de la stabilité des mesures. L'AAI est performant pour évaluer la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale. Tout comme le BIS et l'Entropie Spectrale, l'utilisation de l'AAI est soumise à un certain nombre de limitations qui seront abordées au Chapitre 1.9. Sa version la plus récente (AAI 1.6) intègre, outre les informations auditives, des informations tirées de l'analyse spectrale de l'EEG, de manière à générer un index composite qui varie lui aussi entre 0 et 100¹¹⁹. L'intérêt clinique de cette nouvelle version doit encore à être étudié.

1.8 Performances des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie

Les algorithmes qui sont à la base des index de la profondeur de l'anesthésie sont complexes et ont été développés pour la plupart sur base de l'analyse statistique de banques de données électroencéphalographiques. Les paramètres prenant part à l'algorithme ont été identifiés à

partir de la corrélation qu'ils présentaient avec un état clinique ou la concentration d'un agent anesthésique particulier. Une fois l'algorithme de calcul élaboré, il est nécessaire de valider les performances de l'index dans différentes situations cliniques. Il existe différentes méthodes qui permettent d'évaluer les performances des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie dans l'appréciation de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie ou la balance nociception-anti-nociception. La particularité principale de la plupart des composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie générale est l'absence d'une mesure continue de cet état à laquelle comparer la valeur de l'index fourni par le moniteur. La seule solution est dès lors de comparer la valeur de l'index à un score clinique de sédation ou de la balance nociception-anti-nociception tels que ceux cités au Chapitre 1.7.2. Ceci est le plus souvent réalisé en utilisant l'analyse ROC (« *receiver operating characteristic curve* ») ou la probabilité de prédiction (Pk)¹²⁰.

L'analyse ROC nécessite la dichotomisation de l'indicateur, en sélectionnant une valeur seuil au-dessus de laquelle on observe un état clinique donné (« conscient », par exemple) et en-dessous un autre état (« inconscient », par exemple). Sur base d'un échantillon de données, on peut alors déterminer la sensibilité et la spécificité de l'indicateur pour différencier les deux états. La valeur du seuil peut être modifiée pour optimiser ces valeurs de sensibilité/spécificité. La surface sous la courbe ROC donne une idée de la performance de l'indicateur¹²¹.

La probabilité de prédiction Pk¹²⁰ est un type de corrélation non paramétrique qui mesure l'association entre deux variables. Elle permet de tenir compte du caractère ordinal de l'une des deux (le score clinique) et est applicable à tout type d'échelle, de la plus simple à la plus détaillée. La valeur de Pk est comprise entre 0 et 1. Une valeur de Pk de 0.5 indique que la probabilité qu'un indicateur (l'index de profondeur de l'anesthésie, par exemple) prédise correctement un état donné (l'état de conscience tel qu'évalué par le score clinique, par exemple) n'est pas meilleure que le simple hasard. Autrement dit, dans ce cas, l'indicateur n'a aucune valeur prédictive. Une valeur de Pk de 1 signifie que la valeur de l'indicateur prédit dans tous les cas l'état donné. Une valeur de Pk de 0 signifie qu'elle prédit de façon négative l'état donné. D'un point de vue pratique, la valeur de Pk peut être calculée à l'aide d'une macro fonctionnant dans une feuille de calcul Excel 4.0 (Microsoft, Redmond, WA) (PKMACRO) qui peut être obtenue auprès des auteurs de la méthode¹²⁰. Cette macro calcule une estimation de Pk et son erreur standard. Un test simple permet de tester si Pk a une valeur significativement différente de 0.5, c'est-à-dire la valeur associée à l'absence de pouvoir prédictif. Ce test consiste à calculer une valeur de t égale à $(Pk-0.5)/\sigma$ où σ est l'erreur standard de Pk. Pour un échantillon de taille n, le caractère significatif ou non de ce test t est estimé avec n-1 degrés de liberté.

La relation qui lie l'index à la probabilité d'un événement donné (« conscient/inconscient » par exemple) est aussi intéressante à définir. Cette relation peut être établie en utilisant une régression probit ou une régression logistique. La courbe ainsi obtenue permettra de calculer la valeur de l'index associée à une probabilité donnée de l'événement (50 % ou 95 % par exemple). Plus la pente de la courbe qui lie la valeur de l'index à la probabilité de l'événement est raide, meilleure est la performance de l'index pour prédire l'événement.

L'influence d'une combinaison d'agents anesthésiques sur la valeur des index, dont la plupart ont été élaborés sur base d'une anesthésie mono-drogue, peut aussi être modélisée en utilisant des modèles mixtes non linéaires complexes qui permettent de rendre compte du comportement de l'index dans cette situation (modélisation pharmacodynamique)¹²². Le choix du modèle se fait bien souvent par essai-erreur, jusqu'à trouver celui qui rend le mieux compte de la relation qui lie la concentration des agents et la valeur de l'index. Cet aspect sera envisagé au Chapitre 1.9.

Enfin, il est possible de modéliser la relation entre, d'une part, la concentration de plusieurs agents anesthésiques, et, d'autre part, la valeur de l'index associée à 50% de probabilité de survenue d'un événement (survenue d'un mouvement, par exemple)¹²³. Cette façon de procéder permet de conceptualiser la valeur de l'index qu'il faudra viser à une concentration donnée de l'un des agents anesthésiques pour limiter au maximum la probabilité de survenue de l'événement. Cet aspect sera également envisagé au Chapitre 1.9.

La majorité des moniteurs de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie ont une performance acceptable et comparable quant à l'appréciation du degré de conscience^{121;124-126}. L'efficacité des moniteurs de la balance nociception-anti-nociception est quant à elle moins aisée à évaluer, en raison de la difficulté à comparer la valeur de l'index à une mesure étalon de cette balance. En effet, cette mesure étalon n'existe pas et les échelles cliniques sont encore insuffisamment validées¹²⁷. En ce qui concerne les trois moniteurs de la composante hypnotique de l'anesthésie que nous avons utilisés dans les études rapportées dans les chapitres qui suivent, c'est-à-dire BIS, les composantes RE et SE de l'entropie et l'AAI, leur performance en tant que mesure dérivée de l'EEG de l'effet des agents anesthésiques hypnotiques est comparable de l'un à l'autre. En effet, la probabilité de prédiction (Pk) de chacun d'eux quant à la concentration de propofol au site effet est supérieure à 0.8¹²⁸. L'AAI dans des conditions de base en dehors de l'anesthésie semble être plus variable que les autres index (coefficient de variation de 32 alors que celui des autres index est inférieur à 5)¹²⁹.

Les Pk du BIS, RE et SE associés à une réponse à la commande verbale sont également similaires et supérieurs à 0.8¹³⁰. Ceux qui sont associés à une réponse à une stimulation nociceptive sont moins bons et avoisinent 0.7. Le Pk de l'AAI pour la prédiction de la profondeur de la sédation est également supérieur à 0.8. Il semble être plus performant que le BIS, RE et SE pour la prédiction de la réponse à une stimulation nociceptive avec un Pk supérieur à 0.9 dans ce cas⁷⁵.

1.9 Conditions qui interfèrent avec l'interprétation correcte des index de la profondeur de l'anesthésie¹³¹

Différentes conditions peuvent interférer avec une interprétation correcte des index de la profondeur de l'anesthésie. Elles peuvent être classées en cinq grandes catégories : les artéfacts en provenance de l'environnement, les facteurs individuels, les combinaisons d'agents anesthésiques, et la concordance entre les différentes mesures de la profondeur de l'anesthésie. Une dernière catégorie regroupe les conditions qui ne peuvent être classées ailleurs. Toute ces conditions sont résumées dans le **Tableau I.8**.

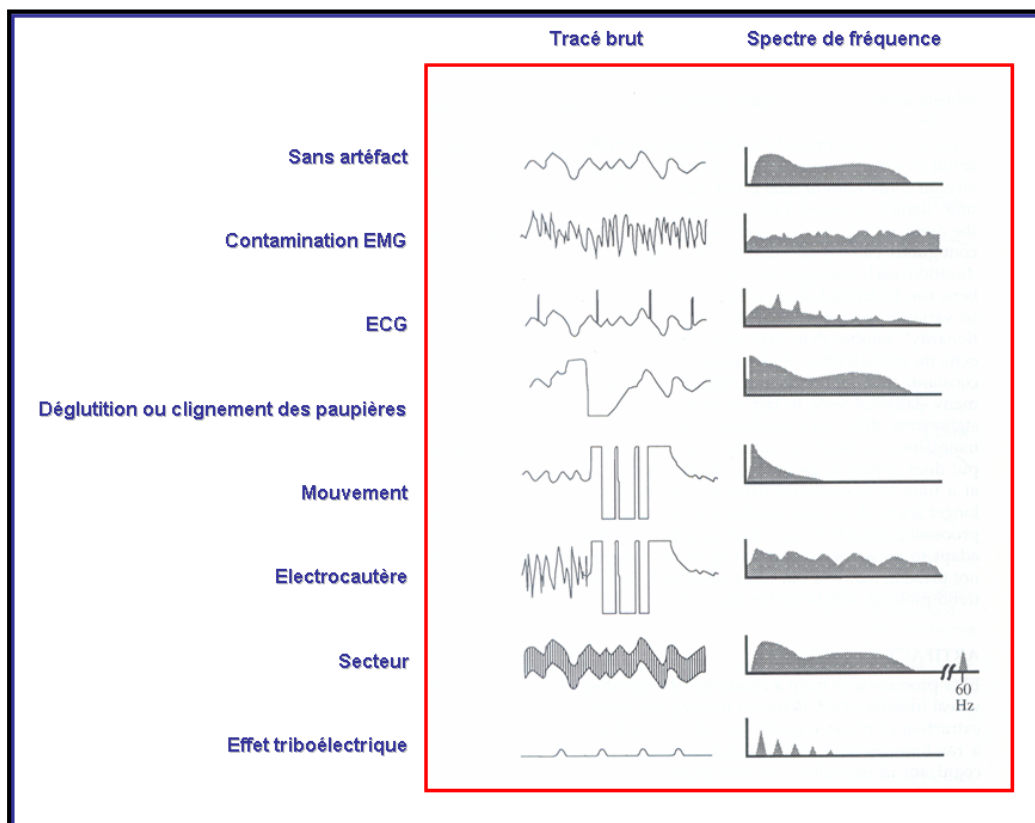
Tableau I.8. : Conditions qui interfèrent avec une interprétation adéquate des index de la profondeur de l'anesthésie. D'après Dahaba¹³¹.

CONDITION	EFFET SUR L'INDEX	EXPLICATION
Appareils électriques - Electrocautère, pacemakers, couverture chauffante, rasoirs endoscopiques, systèmes électromagnétiques	- Pas d'index calculé - Augmentation/diminution artificielles de l'index	- Signal EEG de mauvaise qualité - Contamination par des hautes ou des basses fréquences
Variabilité individuelle	- Variabilité interindividuelle - Variabilité intraindividuelle	- Impédance du crâne, audition, amplitude de l'EEG déterminé génétiquement, sensibilité à la stimulation nociceptive, ... - Site d'enregistrement
Interactions entre agents anesthésiques - Opiacés - Halothane/Isoflurane - Ketamine - Protoxyde d'azote - Xénon - Myorelaxants	- Peu d'effet si administrés seuls ou en combinaison avec un agent hypnotique - Modifient la réponse à une stimulation nociceptive - Augmentation paradoxale (augmentation brutale de la concentration) - Pas d'effet si administrée seule - Augmentation si administrée au cours d'une anesthésie balancée - Peu d'effet si administré seul ou au cours d'une anesthésie balancée en l'absence de stimulation nociceptive - Diminution si administré au cours d'une anesthésie balancée en présence de stimulation nociceptive - Diminution malgré un mode d'action similaire à la kétamine et au protoxyde - Mise en évidence d'une élévation artificielle de l'index par l'activité EMG - Diminution de l'index - Diminution de la réponse de RE et de RE-SE à une stimulation nociceptive	- Effet hypnotique faible - Suppression de l'effet stimulant de la nociception - Pattern EEG particulier - Effet excitateur sur l'EEG - Ne diminue pas l'activité EEG - Suppression de l'effet stimulant de la nociception - Suppression de l'activité corticale - Suppression de la contamination par l'EMG - Diminution des afférences sensibles d'origine musculaire - Diminution de l'activité EMG
Cas particuliers - Hypothermie, hypovolémie, Alzheimer, paralysie d'origine centrale, EEG de bas voltage d'origine génétique, phase post-ictale d'une crise convulsive, ischémie cérébrale - Clampage carotidien	- Index bas - Augmentation paradoxale	- Activité EEG faible - ?

1.9.1 Les artéfacts

De nombreux artéfacts sont susceptibles de contaminer un tracé électroencéphalographique et par conséquent de perturber l'acquisition du signal ou de modifier artificiellement la valeur de l'index calculé. Ceci est particulièrement vrai dans le contexte d'une salle d'opération, qui est un environnement rempli d'appareils électriques en tous genres. Les conséquences seront soit une impossibilité pour l'appareil de calculer l'index, en raison du fait que son dispositif interne rejette les segments de tracé contaminés et qu'une quantité suffisante de données ne peut être acquise pour ce calcul, soit une augmentation ou une diminution artificielle de l'index, en raison d'une contamination par une activité de haute fréquence ou de basse fréquence qui modifie le spectre de puissance (**Figure I.26**).

Figure I.26 : Différents types d'artéfacts qui peuvent contaminer un tracé électroencéphalographique dans l'environnement de la salle d'opération. D'après Rampil⁹⁹.



Les artéfacts peuvent être de plusieurs types. Une contamination par une activité électromyographique (EMG) est très fréquente. Elle s'accompagne souvent d'une augmentation artificielle de l'index. L'ECG peut aussi contaminer le tracé, et augmenter l'activité dans les basses fréquences. Les mouvements du patient, la déglutition, les mouvements oculaires et le clignement des paupières provoquent des artéfacts de grande amplitude qui entraînent généralement le rejet du tracé. C'est également le cas lors de la contamination par l'électrocautère. Le courant de secteur, qui a une fréquence de 50 à 60 Hz, peut aussi provoquer des perturbations. Enfin, certains appareils comme la pompe de circulation extracorporelle peuvent contaminer le tracé par effet triboélectrique. Les

pacemakers, les couvertures chauffantes, les rasoirs endoscopiques et tous les systèmes électromagnétiques sont autant de sources de contamination possible.

Les appareils de monitoring de la profondeur de l'anesthésie, et, de manière plus large, les appareils d'enregistrement de l'EEG ou de potentiels évoqués, sont équipés de filtres qui permettent d'éliminer un certain nombre de ces artefacts⁹⁹. Ils diminuent la contribution au signal de fréquences spécifiques, tout en préservant d'autres. La plupart des appareils sont équipés de filtres passe-haut et de filtres passe-bas, qui éliminent les fréquences situées en dehors d'une bande de fréquence définie. Cette bande de fréquence ne doit pas être trop étroite, sous peine de perdre de l'information contenue dans le tracé ou de déformer cette information. D'autres filtres plus élaborés existent, et varient d'un appareil à l'autre.

1.9.2 Les facteurs individuels

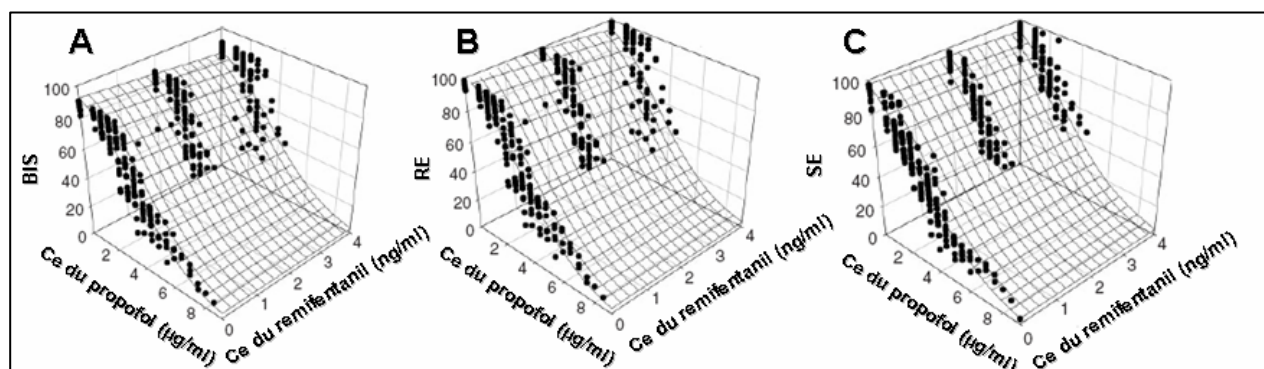
Un certain nombre de facteurs sont responsables d'une variabilité inter- et intra-individuelle des index de la profondeur de l'anesthésie. La variabilité interindividuelle peut être liée à des différences dans l'impédance du crâne, des différences de la qualité de l'audition, des différences d'amplitude de l'EEG déterminées génétiquement, des différences de sensibilité à une stimulation nociceptive, *et cetera*. La variabilité intra-individuelle est quant à elle surtout liée au site d'enregistrement. Il est en effet démontré que, selon l'endroit du scalp où a lieu l'enregistrement de l'index, les valeurs obtenues à un même moment peuvent être sensiblement différentes¹³².

1.9.3 Interactions entre les agents anesthésiques

Les différentes classes d'agents anesthésiques ont des effets variables sur les index de la composante hypnotique de l'anesthésie et, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec d'autres agents, ils peuvent interagir et modifier la valeur de l'index de manière parfois paradoxale.

Les opiacés utilisés seuls modifient peu la valeur de l'index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, tout au moins de ceux qui reflètent l'activité corticale comme le BIS ou l'Entropie Spectrale^{123;130}. En effet, les opiacés ont peu de propriétés hypnotiques intrinsèques (**Figure I.27**).

Figure I.27 : Surface dose-réponse décrivant la relation entre la valeur de BIS (A), de RE (B), et de SE (C) et les concentrations de propofol et de rémifentanyl. Ce = concentration au site effet. D'après Vanluchene et al.¹²².



Il est nécessaire d'administrer des doses très élevées avant de pouvoir observer un effet hypnotique. Ces observations sont également valables en présence d'un agent hypnotique comme le propofol, pour autant qu'il n'y ait aucune stimulation nociceptive.

Cependant, la concentration en opiacés modifie, pour une concentration donnée d'agent hypnotique, la valeur de l'index associée à 95 % de probabilité que le patient ne réponde pas à une stimulation nociceptive. En d'autres termes, pour une concentration basse en opiacé, la valeur de l'index associée à 95 % de probabilité d'absence de réponse des patients à une stimulation nociceptive sera plus basse que celle nécessaire lorsque la concentration en opiacé est plus élevée. Dans le premier cas de figure, il faudra donc des concentrations en agent hypnotique élevées pour atteindre cette valeur de l'index. Ces concentrations seront moins importantes dans le seconde cas. Ceci est illustré dans **la Figure I.28**.

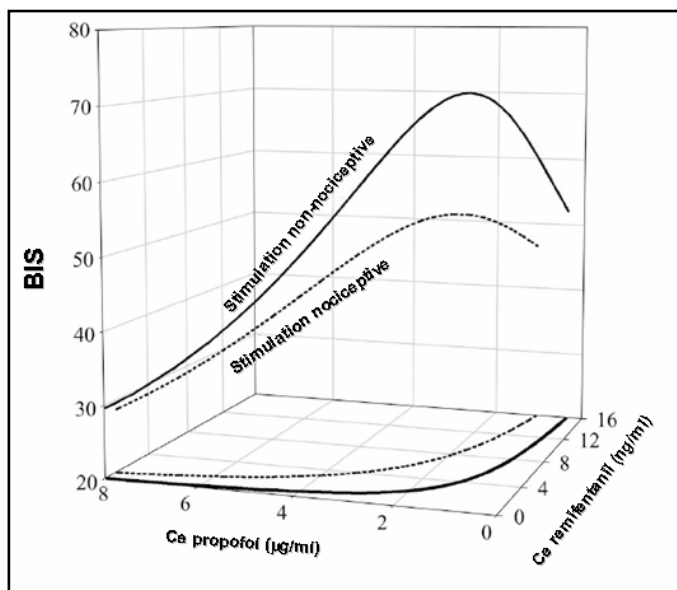


Figure I.28 : Simulation de la valeur de BIS associée à 95 % de non-réponse des patients à une stimulation nociceptive (ligne discontinue) ou non nociceptive (ligne continue), en fonction de la concentration de propofol et de rémifentanyl au site effet (Ce). D'après Bouillon et al.¹²³.

Une augmentation brutale de la concentration en halothane ou en isoflurane peut provoquer une augmentation paradoxale du BIS. Ceci est lié à l'induction par ces agents halogénés d'un pattern EEG particulier, interprété par le moniteur comme correspondant à une augmentation de l'activité EEG et à un « réveil » du patient¹³³.

La kétamine et le protoxyde d'azote sont deux agents anesthésiques particuliers quant à leur mécanisme d'action (voir Chapitre 1.4.). Les conséquences de leur administration sur la valeur des index de la composante hypnotique de l'anesthésie générale sont similaires à certains points de vue et différentes à d'autres. Il semble que la kétamine administrée seule ait peu d'effets sur la valeur de ces index. Administrée au cours d'une anesthésie balancée, en présence ou en l'absence de stimulation nociceptive, elle induit une augmentation de l'index. Le protoxyde d'azote, quant à lui, a peu d'effets sur la valeur de l'index lorsqu'il est utilisé seul ou au cours d'une anesthésie balancée en l'absence de stimulation nociceptive. Lorsque la stimulation nociceptive est présente, l'adjonction de protoxyde d'azote au régime anesthésique utilisé provoque une diminution de la valeur de l'index. Nous aborderons plus en détail le cas particulier de ces deux agents lorsque nous rendrons compte des résultats des études que nous avons réalisées à ce propos (Chapitre 2.1. et 2.2.).

Le xénon, comme la kétamine et le protoxyde d'azote, possède des pouvoirs d'inhibition du récepteur N-méthyl-D-aspartate au glutamate. Toutefois, il semble que son administration

provoque une diminution de la valeur des index de la composante hypnotique de l'anesthésie générale¹³⁴.

Les agents myorelaxants peuvent avoir un effet sur la valeur d'un index de la composante hypnotique de l'anesthésie générale par deux mécanismes. Premièrement, ils influencent l'activité électromyographique qui contamine éventuellement le tracé EEG, et peuvent de ce fait réduire la valeur de l'index. Deuxièmement, ils diminuent la quantité d'afférences sensorielles d'origine musculaire et par conséquent l'importance des stimuli de l'éveil cortical. Nous aborderons également ce problème plus en détail lorsque nous relaterons les résultats de nos études menées dans ce domaine (Chapitre 2.3.)

1.9.4 Cas particuliers

Différentes situations cliniques peuvent être responsables d'une valeur anormalement basse des index de la composante hypnotique de l'anesthésie. Parmi celles-ci, on peut citer toutes les situations qui s'accompagnent d'une diminution ou d'une faible activité EEG comme l'hypothermie, l'hypoglycémie, les démences de type Alzheimer, les paralysies d'origine centrale, les EEG de bas voltage d'origine génétique, les phases post-ictales des crises convulsives, et l'ischémie cérébrale¹³¹. Alors que l'ischémie cérébrale sévère est responsable d'une diminution de la valeur du BIS, le clampage carotidien peut s'accompagner d'une augmentation paradoxale de cet index, comme nous en rendrons compte au Chapitre 4.

Chapitre 2.

Combinaison d'agents anesthésiques et monitoring de la profondeur de l'anesthésie

Dans ce chapitre, nous décrirons quatre de nos études qui ont investigué l'effet de l'administration de protoxyde d'azote, de kétamine ou de myorelaxant sur la valeur de différents index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.

2.1 Effet du protoxyde d'azote sur l'Index Bispectral, la fréquence de front de spectre de l'électroencéphalogramme et l'Entropie au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale

2.1.1 Première étude : Effet du protoxyde d'azote sur l'Index Bispectral et la fréquence de front de spectre à 95% en cours de chirurgie¹³⁵

2.1.1.1 Introduction

Le protoxyde d'azote est fréquemment utilisé comme adjuvant au cours d'une anesthésie générale, en raison de ses capacités de potentialisation des effets des autres agents anesthésiques. Cet agent, lorsqu'il est administré seul ou en association avec d'autres agents anesthésiques en l'absence de stimulation nociceptive, ne modifie pas le BIS ou la SEF 95%^{136;137}. Le but de cette étude prospective était d'analyser l'effet du protoxyde d'azote sur le BIS et la SEF 95% sous anesthésie générale stable à l'équilibre dans des conditions de stimulation nociceptive, l'anti-nociception étant assurée par l'administration de morphine par voie péridurale.

2.1.1.2 Patients, matériel et méthodes

Après accord du Comité d'Ethique de notre Institution et consentement éclairé, 20 patients programmés pour subir une chirurgie lombaire majeure sous anesthésie générale combinée à l'administration préopératoire péridurale de morphine ont été inclus dans l'étude. Les critères de sélection comprenaient l'absence de toute maladie neurologique ou psychiatrique, et l'abstinence complète de toute drogue illicite et d'alcool.

Tous les patients ont reçu une prémédication sous la forme de 0.5 mg d'alprazolam et de 0.5 mg d'atropine par voie buccale une heure avant la procédure. A l'arrivée en salle d'opération, un cathéter veineux périphérique a été placé et un monitoring non-invasif de la pression artérielle (NIBP), de l'électrocardiogramme (ECG) et de la saturation périphérique en oxygène (SpO₂) (Datex AS3, Helsinki, Finlande) instauré. Le moniteur ASPECT A-1000 (version 3.3, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) a été utilisé pour récolter les données EEG. Après abrasion prudente de la peau, des électrodes Zipprep (Aspect Medical Systems) ont été appliquées sur le front des patients selon un montage bifrontal classique. L'impédance de contact devait être égale ou inférieure à 5 kΩ. Chez tous les patients, un cathéter péridural a été inséré au niveau de l'espace interépineux L₁-L₂ et avancé de 4 cm à l'intérieur de l'espace péridural en direction céphalique. Après une dose test de 3 ml de lidocaïne 1% contenant de l'épinéphrine à 1 : 200 000, 5 mg de morphine dans 10 ml de liquide physiologique ont été injectés dans ce cathéter avant l'induction de l'anesthésie. L'anesthésie générale a été induite avec 1.5 mg kg⁻¹ de propofol et 0.15 µg kg⁻¹ de sufentanil. L'intubation endotrachéale a été facilitée par l'administration de 0.5 mg kg⁻¹ de rocuronium. L'anesthésie a été maintenue à l'aide de sevoflurane dans un mélange d'air et d'oxygène. La concentration du sevoflurane a été ajustée pour maintenir le BIS entre 40 et 60 chez tous les patients. La ventilation mécanique a été ajustée pour maintenir une concentration télé-expiratoire de CO₂ entre 4 et 4.7 kPa. La température corporelle a été monitorée à l'aide d'une sonde œsophagienne et la normothermie a été maintenue grâce à un dispositif d'insufflation d'air chaud (Bair Hugger, Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) placé sur la partie

supérieure du corps. Une sonde vésicale a été également placée après l'induction de l'anesthésie. Dans des conditions d'anesthésie stable et 1.5 heures après le début de la chirurgie, le protoxyde d'azote a été introduit selon une séquence aléatoire de concentrations (20, 40 et 60 % télé-expiratoire) tout en maintenant la concentration de sevoflurane constante. Le BIS, la SEF 95%, la fréquence cardiaque (HR), la pression artérielle systolique (SBP), diastolique (DBP) et moyenne (MBP) ont été enregistrés à trois reprises séparées par un intervalle de 2 minutes avant l'administration de protoxyde et, après une période d'équilibration de 10 minutes pour chaque concentration télé-expiratoire de protoxyde. L'analyse par inspection visuelle et construction des graphiques de quartiles des valeurs de BIS enregistrées a révélé une distribution normale de celles-ci. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA) à un seul critère pour données appariées et les comparaisons *post hoc* ont été réalisées à l'aide du test HSD de Tuckey. Une régression linéaire par la méthode des moindres carrés a été utilisée pour définir la relation entre les concentrations de protoxyde d'azote et le BIS ou la SEF 95%. Une valeur de P inférieure à 0.05 a été considérée comme significative.

2.1.1.3 Résultats

L'échantillon de patients contenait 10 hommes et 10 femmes, âgés de 30 à 77 ans [moyenne(écart type) : 50.8 (14.2) ans]. Le BIS et le SEF 95 % ont diminué de façon significative pour des concentrations croissantes de protoxyde d'azote (**Figure II.1**). Les paramètres hémodynamiques ont diminué de façon significative également (**Tableau II.1**). Au moment du réveil, tous les patients ont signalé un bon niveau de confort et ne se sont plaint d'aucune douleur.

Figure II.1 : Valeurs de BIS (cercles blancs) et de SEF 95% (cercles noirs) aux différentes concentrations de protoxyde d'azote. Les droites de régression linéaire apparaissent également pour le BIS (pointillé) et la SEF 95% (continu) ainsi que les équations correspondantes et les coefficients de corrélation. * = $P < 0.05$ en comparaison des valeurs enregistrées à 0% de protoxyde d'azote. ** = $P < 0.05$ en comparaison des valeurs enregistrées à 20 et 40% de protoxyde d'azote.

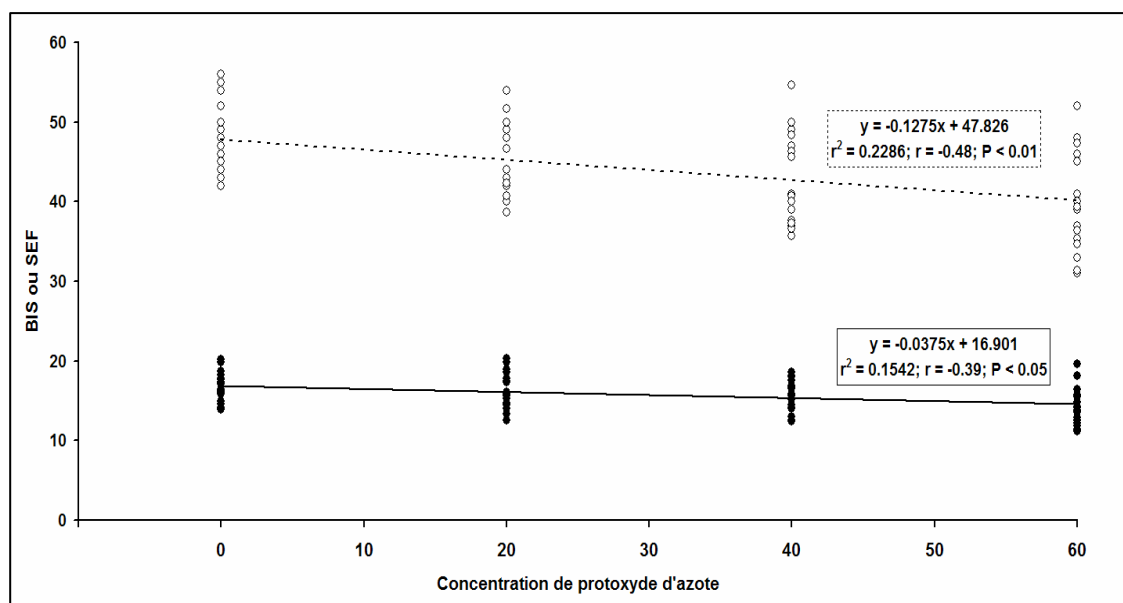


Tableau II.1 : Pression artérielle systolique (SBP), moyenne (MBP) et diastolique (DBP), ainsi que la fréquence cardiaque (HR)aux différentes concentrations de protoxyde d'azote. Les valeurs données sont des moyennes avec écart type. * = $P < 0.05$ en comparaison de 0% de protoxyde d'azote.

	CONCENTRATION DE PROTOXYDE D'AZOTE			
	0	20	40	60
SBP (mmHg)	102.0 (13.7)	99.5 (13.0)	96.5 (13.6)*	94.9 (12.9)*
MBP (mmHg)	77.7 (11.0)	76.3 (9.7)	73.3 (9.9)	73.8 (10.1)
DBP (mmHg)	64.7 (11.3)	64.2 (9.9)	61.5 (9.3)	62.4 (10.1)
HR (battement min ⁻¹)	66.1 (12.1)	62.9 (12.4)	61.9 (11.9)*	63.4 (13.5)

2.1.1.4 Discussion

Les résultats de cette étude démontrent que, au cours d'une chirurgie lombaire et dans des conditions stables d'anesthésie au sévoflurane combinée à l'administration périodurale de morphine immédiatement avant l'induction, le protoxyde d'azote produit une réduction significative et dose-dépendante du BIS et de la SEF 95%, ainsi qu'une diminution cliniquement peu importante de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La corrélation entre la SEF 95% et la concentration de protoxyde est moins forte qu'entre le BIS et cette même concentration. Ces résultats sont en accord avec les résultats d'autres études qui ont montré que la SEF 95% est probablement moins puissante que le BIS pour monitorer la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Le BIS est reconnu comme un moniteur performant de la composante hypnotique de l'anesthésie générale. La diminution du BIS concomitante de l'augmentation de la concentration de protoxyde d'azote peut refléter soit une augmentation de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, soit une amélioration de la balance nociception-anti-nociception qui peut secondairement affecter la composante hypnotique de l'anesthésie. En l'absence de stimulation nociceptive, d'autres auteurs ont démontré que le BIS n'est pas modifié par le protoxyde d'azote. Chez l'adulte sain en bonne santé, l'administration de 10 à 50% de protoxyde d'azote n'a pas d'effet sédatif majeur et ne modifie pas le BIS ou la SEF¹³⁶. L'inhalation par des volontaires de 70% de protoxyde d'azote provoque une perte de conscience sans aucun changement du BIS¹³⁷. Il a également été démontré que le BIS n'est pas modifié par l'adjonction de protoxyde d'azote à une anesthésie générale combinant propofol et rémifentanyl¹⁴¹. Dans les suites d'une stimulation nociceptive sous anesthésie générale, les modifications du BIS peuvent refléter la balance nociception-anti-nociception. La stimulation nociceptive peut produire des réactions autonomes et somatiques ainsi que l'éveil du patient. Il a été démontré que la stimulation nociceptive modifie le niveau d'activité électrique corticale mesurée par la SEF 95%, la fréquence médiane du spectre et le BIS¹⁴². La corrélation entre les paramètres électroencéphalographiques et le niveau de sédation implique que la stimulation nociceptive peut diminuer le niveau de sédation. En effet, quand on la compare à l'état non-stimulé, la chirurgie conduit à un déplacement vers la droite de la courbe dose-réponse¹⁴². Lorsque le propofol ou l'isoflurane sont utilisés comme agent anesthésique principal, les modifications du BIS sont corrélées à la probabilité pour le patient de répondre à

une stimulation nociceptive. Cette corrélation devient moins significative lorsque des opiacés sont administrés⁸³. Dans une étude de Hans et co-auteurs, les effets de deux concentrations plasmatiques différentes de sufentanil sur la réponse du BIS au placement d'une têtère à pointes ont été investigués et il a été suggéré que les modifications du BIS enregistrées pendant une stimulation nociceptive pourraient être liées à l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception¹⁴³. Il a également été démontré que l'adjonction de rémifentanil à une anesthésie au propofol modifie le BIS seulement lorsqu'une stimulation nociceptive est présente, et que l'augmentation du BIS en réponse à la laryngoscopie et l'intubation endotrachéale reflète un déficit dans la composante anti-nociceptive de l'anesthésie¹⁴⁴. Dans une autre étude, une diminution dose-dépendante du BIS en fonction de la concentration de rémifentanil au cours d'une anesthésie au propofol a été observée en l'absence de stimulation nociceptive. Dans cette étude, la concentration cible du propofol au site effet était de $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ pour assurer la sédation de patients en ventilation spontanée¹⁴⁵. L'interaction entre les opiacés et les hypnotiques sur la valeur du BIS est actuellement bien identifiée¹²³ et il est légitime de penser que les modifications du BIS suite à une stimulation nociceptive sous anesthésie générale constante sont corrélées à l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception. Peu d'études ont investigué l'effet du protoxyde d'azote sur le BIS en présence d'une stimulation nociceptive. Dans la chirurgie de pontage aorto-coronaire chez des patients recevant du midazolam et du fentanyl en perfusion continue, le protoxyde d'azote ne provoque aucun changement du BIS après la sternotomie. Dans cette étude, les patients recevaient 7.5 à 12.5 mg de morphine en prémédication, et recevaient de hautes doses de fentanyl à l'induction de l'anesthésie ainsi que durant la chirurgie¹³⁷. Pendant l'intubation orotrachéale sous anesthésie à objectif de concentration utilisant le propofol et le rémifentanil à des concentrations de $3 \mu\text{g ml}^{-1}$ et 4 ng ml^{-1} respectivement, l'adjonction de protoxyde d'azote prévenait la survenue de mouvements sans modifier la valeur du BIS¹⁴¹. Dans ces deux études, nous pouvons raisonnablement penser que le régime anti-nociceptif était adéquat pour le type de stimulation nociceptive appliquée. Dans l'étude ici rapportée, le protoxyde d'azote a provoqué une diminution du BIS et de la SEF 95% en cours de chirurgie. L'effet du protoxyde a été étudié au même temps chirurgical chez tous les patients. Tous avaient reçu 5 mg de morphine périurale et un bolus de sufentanil à l'induction de l'anesthésie. Dans ces conditions, l'analgésie fournie par la morphine périurale peut avoir été insuffisante par rapport à l'intensité de la stimulation nociceptive 1.5 heure après le début de la chirurgie, et l'administration de 40 à 60 % de protoxyde à ce moment-là a probablement amélioré la composante anti-nociceptive de l'anesthésie, avec comme résultat une diminution de l'influence de la stimulation nociceptive sur la valeur du BIS et une légère réduction de celui-ci. En réalité, une dose de morphine de 5 mg est plutôt faible en regard des doses classiquement administrées pour assurer l'analgésie de procédures chirurgicales. Cette dose varie généralement entre 5 et 10 mg¹⁴⁶. L'absence de douleur au moment du réveil n'élimine pas la possibilité d'une analgésie insuffisante au cours de la chirurgie. En effet, l'intensité de la stimulation nociceptive n'est pas la même pendant et après la chirurgie. Les modifications hémodynamiques secondaires à l'addition de protoxyde d'azote peuvent aussi s'expliquer par une amélioration de la balance nociception-anti-nociception. Dès lors, en cours de chirurgie, le BIS reflète la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, elle-même affectée par la balance nociception-anti-nociception. En conséquence, l'affirmation de Coste et collaborateurs que l'algorithme du BIS ne détecte pas les effets du protoxyde d'azote sur le système nerveux central doit être revue¹⁴¹.

2.1.1.5 Conclusions

Le protoxyde d'azote ne modifie pas la valeur du BIS s'il est administré seul ou en l'absence de stimulation nociceptive, même s'il est administré à des concentrations suffisantes pour provoquer une perte de conscience. A l'inverse, le protoxyde d'azote modifie les valeurs de BIS en cas de stimulation nociceptive qui affecte le niveau d'éveil.

2.1.2 Deuxième étude : Effet du protoxyde d'azote sur l'entropie spectrale de l'EEG au cours d'une chirurgie sous anesthésie balancée combinant sufentanil et sévoflurane¹⁴⁷.

2.1.2.1 Introduction

A l'heure actuelle, la validation de l'entropie spectrale de l'EEG telle que calculée par le module M-Entropy™ (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlande) en tant que moniteur de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie a été réalisée dans des conditions expérimentales strictes et quelque peu artificielles. Ce dispositif doit encore être validé en pratique clinique. Le but de cette étude a été d'évaluer l'effet du protoxyde d'azote sur RE et SE au cours d'une chirurgie sous sufentanil et sévoflurane.

2.1.2.2 Patients, matériel et méthodes

Dans cette étude ouverte prospective et randomisée, nous avons étudié 25 patients, de statut ASA I ou II, et soumis à une chirurgie discale lombaire de routine sous anesthésie générale. La préparation, les critères d'exclusion, la prémédication, le monitoring de base et l'induction de l'anesthésie étaient identiques à ceux de l'étude rapportée au Chapitre 2.1.1.

RE et SE ont été monitorés à l'aide du module M-Entropy™, en utilisant une électrode spécifique (Entropy Sensor™, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) placée de façon appropriée sur le front des patients. L'anesthésie a été maintenue à l'aide de sévoflurane à une concentration de fin d'expiration de 2% dans un mélange d'air et d'oxygène (fraction inspirée d'oxygène de 40%). Cette concentration était atteinte avant l'incision chirurgicale chez tous les patients. Après l'incision et le début de la chirurgie, c'est-à-dire environ 15 minutes après l'induction de l'anesthésie et l'administration du sufentanil, RE, SE, la fréquence cardiaque (HR), la pression artérielle systolique (SBP), diastolique (DBP), et moyenne (MBP) ont été enregistrés toutes les 2.5 minutes pendant 10 minutes comme valeurs de base (Baseline). Il avait été préalablement décidé de conduire cette étude chez 25 patients et de considérer 10 d'entre eux comme témoins. En utilisant une liste de randomisation générée par ordinateur, le protoxyde d'azote a été administré à une concentration de 0% chez ces 10 patients (groupe contrôle) et de 60% chez les 15 autres (groupe protoxyde), tout en maintenant la même concentration de sévoflurane (2%). Les paramètres mentionnés ci-dessus ont alors été enregistrés toutes les 2.5 minutes pendant 25 minutes au cours de la période d'évaluation (EP1, EP2, ..., EP9, EP10), directement dans le groupe contrôle et après avoir atteint la concentration de 60% de protoxyde dans le second groupe. Les quatre valeurs de HR, SBP, DBP, MBP, RE et SE enregistrées pendant le période Baseline ont été moyennées pour servir de valeur de référence pour chaque patient. Les paramètres hémodynamiques ont été exprimés sous la forme de moyennes et écarts types, et comparés à l'intérieur et entre les groupes de patients, en utilisant une ANOVA mixte à 2 critères. Le test HSD de Tuckey a été utilisé pour les comparaisons *post hoc*. RE et SE ont été exprimés sous la forme de moyennes et écarts types et analysées de façon indépendante dans chaque groupe en utilisant une ANOVA à un critère pour valeurs appariées. Les valeurs enregistrées pendant la période d'évaluation ont été

comparées aux valeurs Baseline en utilisant un test de Dunnett à deux directions. En raison de la variabilité interindividuelle de RE et de SE, ces paramètres ont aussi été exprimés sous la forme de pourcentage de chaque valeur de base individuelle. Les comparaisons à l'intérieur et entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA mixte à deux critères et du test de Tuckey. La normalité des distributions a été testée chaque fois que nécessaire. Une valeur de P inférieure à 0.05 a été considérée comme significative.

2.1.2.3 Résultats

Deux patients du groupe protoxyde ont été exclus de l'analyse en raison de violations du protocole expérimental. Les violations ont consisté en mouvements du patient ou une augmentation brutale de la pression artérielle (MBP > 100 mmHg) au cours de la chirurgie, signes de conditions instables nécessitant l'administration d'une dose supplémentaire de sufentanil et/ou une augmentation de la concentration de sévoflurane.

Les deux groupes étaient semblables en ce qui concerne l'âge, le poids, la taille, le sexe ratio et le statut ASA (**Tableau II.2**). Les valeurs individuelles de RE et SE pendant la période Baseline étaient très variables dans les deux groupes (27.4 à 60.2 et 27.2 à 58.8, respectivement). Le protoxyde d'azote à une concentration de 60% a provoqué une diminution significative de RE (37.2 ± 10.3 %) et SE (36.9 ± 10.3 %). Les valeurs de RE et SE dans le groupe protoxyde sont restées significativement en-dessous des valeurs de base pendant les 25 minutes de la période d'évaluation (**Figure II.2**). En revanche, RE et SE sont restés remarquablement stables dans le groupe contrôle durant toute la période d'évaluation (**Figure II.3**). Les valeurs relatives de RE et SE étaient significativement plus basses dans le group protoxyde que dans le groupe contrôle pendant toute cette même période (**Figure II.4**). La différence entre RE et SE ne s'est pas modifiée de façon significative dans les deux groupes à aucun moment. L'ANOVA mixte à deux critères n'a révélé aucune différence significative de MBP dans ou entre les groupes (**Figure II.5**). La HR a diminué de façon significative si l'on considère la population globale de patients (23 patients) (**Figure II.6**).

Tableau II.2 : Données démographiques du groupe protoxyde et du groupe contrôle.

	GROUPE PROTOXYDE	GROUPE CONTRÔLE
	(N = 13)	(N = 10)
Age (années, moyenne et écart type)	52.7 ± 12.2	45.4 ± 12.3
Taille (cm, moyenne et écart type)	172.2 ± 6.7	168.7 ± 9.7
Poids (kg, moyenne et écart type)	77.6 ± 10.5	74.6 ± 13.4
ASA I/II	9/4	8/2
Genre (M/F)	8/5	4/6

Figure II.2 : Valeurs absolues de RE (carrés pleins) et de SE (carrés vides) enregistrées dans le groupe protoxyde pendant la période Baseline et la période d'évaluation. Les données sont exprimées sous forme de moyennes et écarts types. * = significativement plus élevé que tous les autres points d'enregistrement (RE : $F_{(10, 120)} = 18.81, P < 0.001$, toutes les valeurs $d_{(120,11)}$ test de Dunnett $> 7, P < 0.01$; SE : $F_{(10, 120)} = 15.91, P < 0.001$, toutes les valeurs $d_{(120, 11)}$ du test de Dunnett $> 7, P < 0.01$)

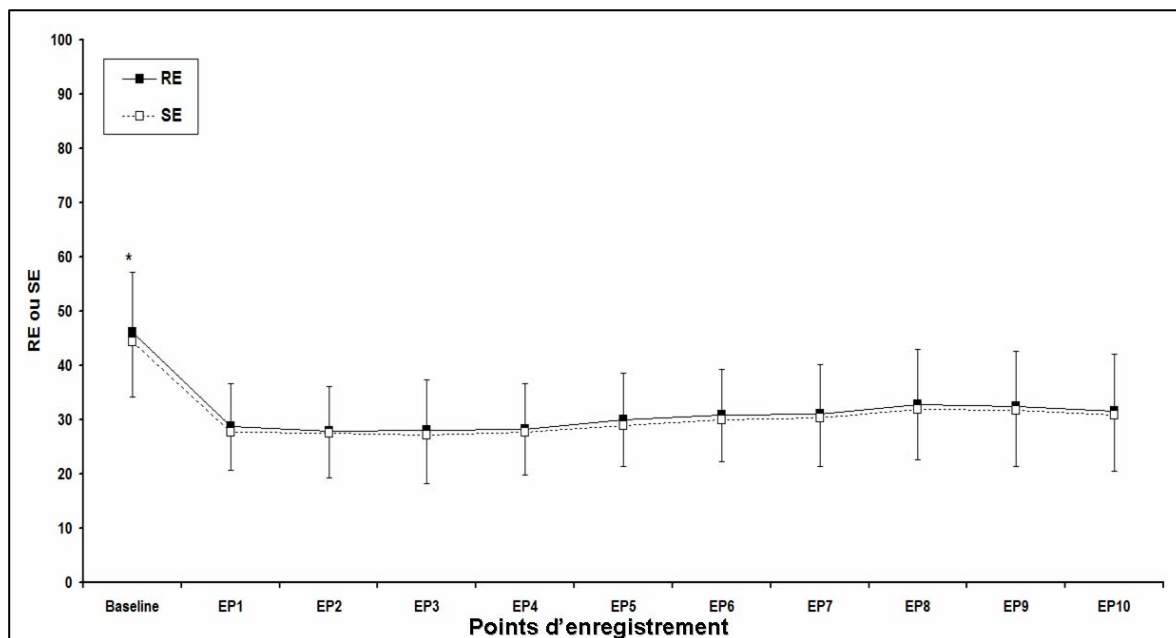


Figure II.3 : Mêmes valeurs que dans la Figure II.2 mais dans le groupe contrôle (RE : $F_{(10,120)} = 2.66, P = 0.007$, toutes les valeurs d du test de Dunnett < 2 , non significatives ; SE : $F_{(10,120)} = 2.41, P = 0.01$, toutes les valeurs d du test de Dunnett < 2.3 , non significatives)

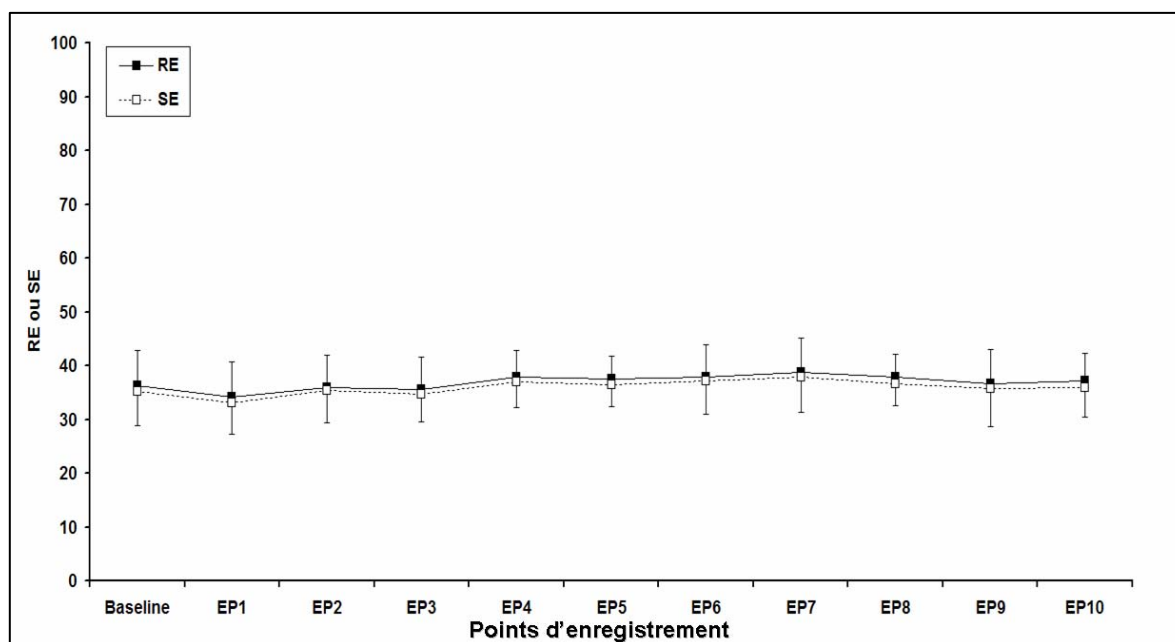


Figure II.4 : Valeurs de RE (carrés) et de SE (cercles) exprimées en % des valeurs enregistrées pendant la période Baseline dans le group protoxyde (pleins) et dans le groupe contrôle (ouverts) pour les 10 points d'enregistrement de la période d'évaluation (moyennes et écarts types). * = valeur relative de RE et de SE significativement plus élevées dans le groupe contrôle que dans le groupe protoxyde pendant toute la période d'évaluation (Interaction : $F_{(10, 120)} = 10.74$ pour RE et 9.45 pour SE, $P < 0.001$; effet principal simple du groupe vis-à-vis du moment d'enregistrement : $F_{(1, 231)} > 42.03$ pour RE et > 37.33 pour SE à tous les points d'enregistrement, $P < 0.001$)

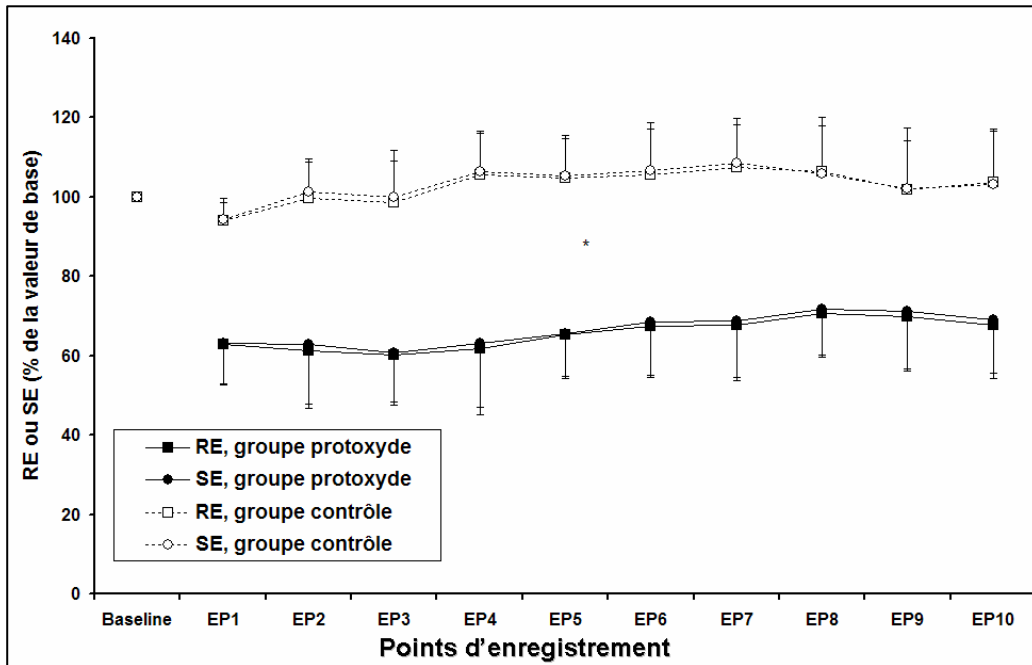


Figure II.5 : MBP enregistrée dans les deux groupes (protoxyde et contrôle) pendant la période Baseline (moyenne et écart type de la moyenne des 4 valeurs individuelles enregistrées à 2.5 minutes d'intervalle) et la période d'évaluation (moyenne et écart type des valeurs individuelles enregistrées à 2.5 minutes d'intervalle).

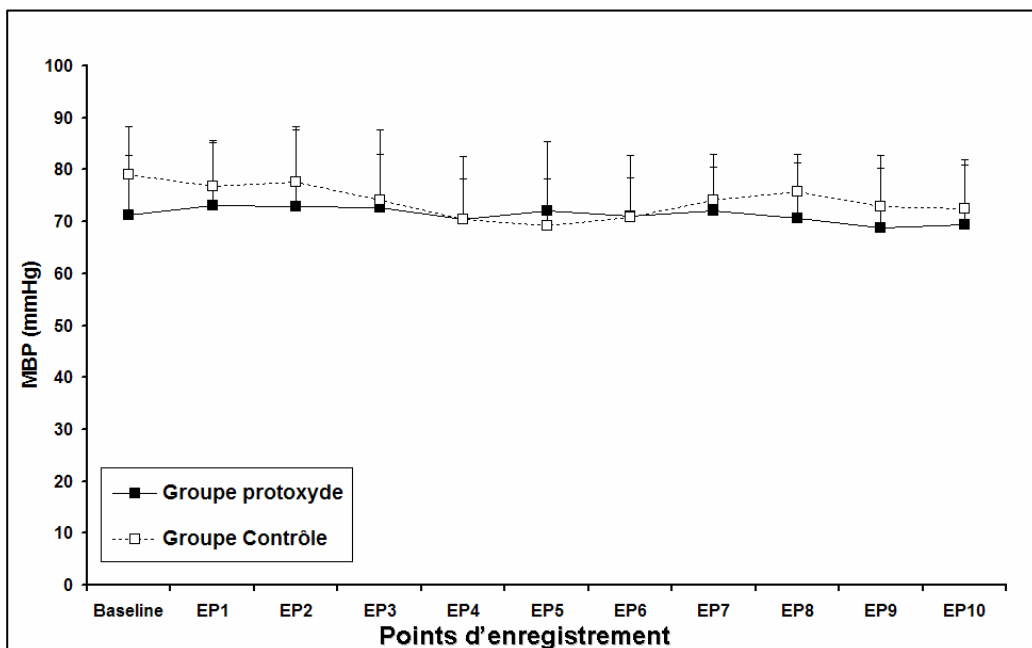
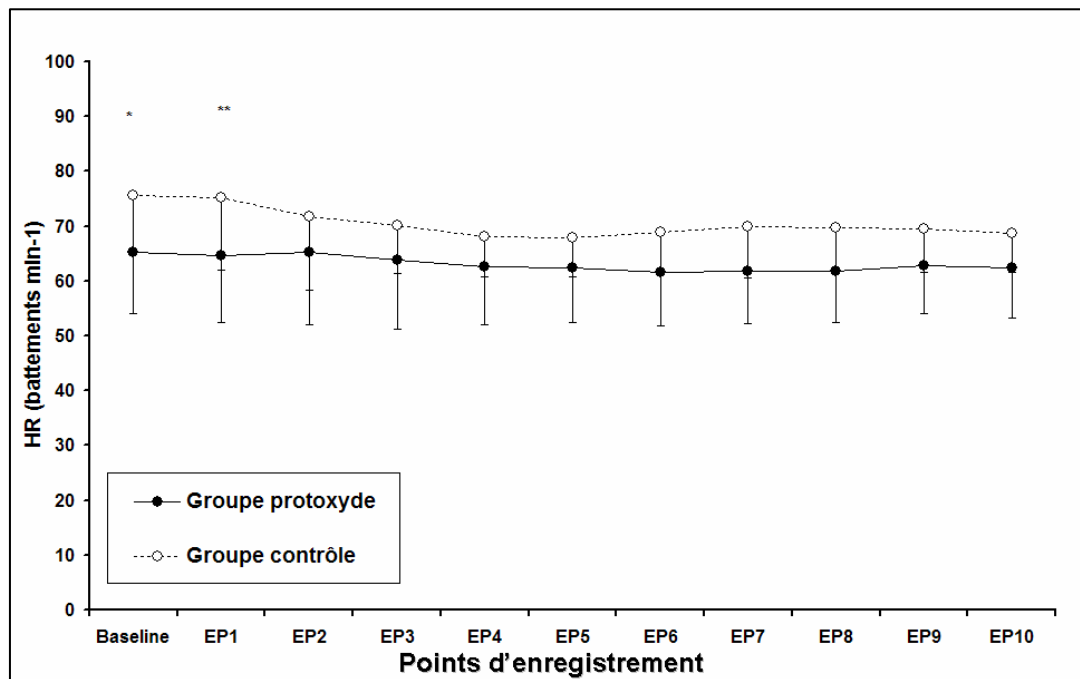


Figure II.6 : Identique à la Figure II.5 mais pour HR. * = significativement plus élevé que EP4, EP5, EP6, EP7, EP8, EP9 et EP10 si l'on considère tous les patients des deux groupes ; ** = significativement plus élevé que EP4, EP5, EP6, EP7, EP8 et EP10 si l'on considère tous les patients des deux groupes (Effet principal du temps : $F_{(10, 210)} = 5.16, P < 0.001$; test HSD de Tuckey : q toujours > 5.01 pour chacune des différences significatives mentionnées ci-dessus, P au moins inférieur à 0.05)



2.1.2.4 Discussion

Les résultats de cette étude montrent que, sous anesthésie générale induite à l'aide de propofol et de sufentanil, et maintenue à l'aide de sévoflurane à une concentration télé-expiratoire constante, le protoxyde d'azote administré à une concentration de 60% induit une diminution significative de l'Entropie Spectrale de l'EEG sans modifier le gradient entre RE et SE. Cette diminution de l'Entropie suggère l'approfondissement de l'anesthésie par le protoxyde. Tout comme dans l'étude précédente, cet approfondissement peut être lié à un approfondissement de la composante hypnotique, ou à une amélioration de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie qui retentit secondairement sur la composante hypnotique de l'anesthésie. En raison de ses propriétés de potentialisation des agents anesthésiques hypnotiques, le protoxyde d'azote combiné à une concentration constante de sévoflurane pourrait provoquer un approfondissement du niveau d'hypnose reflété par une diminution de l'Entropie. Des études préalables à celle-ci ont montré que l'Entropie (et le BIS) n'est pas modifiée par l'administration de protoxyde en l'absence de stimulation nociceptive. Anderson et Jakobson ont rapporté l'absence de modification de l'Entropie au moment de la perte de la réponse à la commande verbale lors de l'induction de l'anesthésie par du protoxyde¹⁴⁸. Les mêmes observations ont été faites pour le BIS^{136;137}. Dans ces études, le protoxyde d'azote était utilisé seul. Comme l'ont souligné Sleigh et Barnard, le BIS et l'Entropie Spectrale sont avant tout des indicateurs de l'activité cérébrale et doivent être considérés comme reflétant l'activité corticale plus que le niveau de conscience⁹. D'après Kaneda et collaborateurs, l'administration de protoxyde d'azote pendant une anesthésie au sévoflurane provoque un ralentissement de l'activité EEG¹⁴⁹. Un tel ralentissement de l'EEG pourrait être responsable d'une diminution de l'Entropie, mais cette hypothèse mérite de plus amples investigations.

Par ailleurs, la composante hypnotique de l'anesthésie peut être influencée par la stimulation nociceptive chirurgicale et provoquer un certain degré d'éveil. Cette stimulation nociceptive provoque un déplacement vers la droite de la courbe concentration-réponse entre le desflurane et l'EEG¹⁴². Par conséquent, sous anesthésie générale, les stimulations chirurgicales modifient l'Entropie par des mécanismes similaires à ceux impliqués dans la modification de l'activité électrique corticale mesurée par la fréquence de front de spectre, la fréquence médiane et le BIS.

Chez nos patients, le protoxyde d'azote n'a pas modifié le gradient entre RE et SE, qui est resté très bas dans les deux groupes durant toute l'étude. Ce gradient est supposé augmenter en cas d'analgésie insuffisante et cette augmentation est liée à une augmentation de l'activité EMG faciale chez les patients non-paralysés. Elle survient avant toute modification de l'activité EEG. RE augmente dès lors avant SE et le gradient entre RE et SE augmente jusqu'à ce que SE elle-même augmente. Si cette réactivité du gradient RE-SE à la stimulation nociceptive est validée par de futures études appropriées, nos résultats ne sont pas en faveur d'une amélioration substantielle de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie par le protoxyde. Toutefois, cet effet de la stimulation nociceptive sur le gradient RE-SE peut être de courte durée et non aisément détectable chez nos patients dans le contexte de cette étude.

La variabilité interindividuelle importante des valeurs de l'Entropie enregistrées pendant la période Baseline est en accord avec les résultats de Vanluchene et collaborateurs qui ont rapporté une large gamme de valeurs de RE et SE en fonction de la concentration de propofol¹²². Ceci nous a incités à étudier des tendances individuelles plutôt que des valeurs absolues.

L'interaction pharmacodynamique du protoxyde d'azote avec différents agents anesthésiques volatils a déjà été étudiée par la mesure de la fréquence médiane du spectre de puissance de l'EEG et en utilisant une analyse isobologique¹⁵⁰. En prenant cette fréquence médiane comme variable d'intérêt, l'interaction entre le protoxyde et les agents halogénés a été caractérisée comme additive. Chez nos patients, l'addition de 60% de protoxyde d'azote aux 2% de sévoflurane a provoqué une diminution de 60% de la MAC-incision (de MAC 1 à 1.6), avec pour conséquence une diminution de l'Entropie d'environ 40%. Toutefois, cette comparaison ne peut pas être considérée comme valable. En effet, le concept de MAC repose sur la disparition de mouvements suite à une stimulation nociceptive, un événement localisé dans la moelle épinière et indépendant de l'effet des agents anesthésiques au niveau cérébral¹⁵¹⁻¹⁵³. Par conséquent, l'Entropie Spectrale devrait se comporter comme le BIS ou d'autres paramètres EEG et avoir un pouvoir prédictif faible en ce qui concerne la survenue d'un mouvement du patient en réponse à une stimulation nociceptive. A ce propos, les deux patients exclus de notre étude ont présenté une augmentation soudaine et importante de l'Entropie qui a été résolue par un approfondissement de l'anesthésie. En conséquence, la prudence est de mise lorsque des valeurs extrêmes sont observées et la prédiction d'événements futurs ne devrait pas se baser sur l'Entropie, comme cela a déjà été affirmé pour d'autres moniteurs de la composante hypnotique de l'anesthésie¹⁵⁴.

Dans cette étude, les valeurs de base ont été enregistrées au même moment de la chirurgie chez tous les patients. Suivant la randomisation, l'enregistrement a été poursuivi sans interruption dans le groupe contrôle et retardé de 15 minutes dans le groupe protoxyde, c'est-à-dire au moment où la concentration de protoxyde dans l'air expiré atteignait 60%. Il faut admettre que cette séquence différente d'un groupe à l'autre a pu introduire un biais dans les résultats. En effet, le délai entre la prémédication, l'induction de l'anesthésie, le début de la chirurgie et la période d'évaluation a été différent dans les deux groupes. Ce biais méthodologique ne peut être ignoré. Toutefois, la prémédication à l'aide de 0.5 mg d'alprazolam était faible. Tous les patients des deux groupes étaient parfaitement conscients à leur admission au bloc opératoire et avaient des valeurs d'Entropie comparables avant

l'induction de l'anesthésie, compatibles avec un état d'éveil complet (c'est-à-dire supérieures à 90). Le point le plus critique concerne la balance entre l'effet résiduel du sufentanil et le niveau de stimulation chirurgicale. Aucune différence de pression artérielle ou de fréquence cardiaque n'a été observée entre les deux groupes. Une telle différence, aurait en effet pu refléter une différence dans la balance nociception-anti-nociception entre les deux groupes. De plus, les profils de RE et SE ont été différents entre les groupes, avec une diminution dans le groupe protoxyde. Si une différence dans la balance nociception-anti-nociception était présente entre les deux groupes au moment du début de la période d'évaluation, elle aurait été en faveur d'une analgésie moins bonne dans le groupe protoxyde. Enfin, la chirurgie discale lombaire est généralement considérée comme peu douloureuse et dépourvue d'événement chirurgical particulièrement intense en ce qui concerne le niveau de stimulation nociceptive.

2.1.2.5 Conclusions

L'addition de protoxyde d'azote à une anesthésie balancée utilisant du sufentanil et du sévoflurane en cours de chirurgie discale lombaire diminue de façon significative l'Entropie Spectrale de l'EEG. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour définir si l'Entropie peut être utilisée pour monitorer l'interaction entre le protoxyde d'azote et le sévoflurane à des moments différents, avec d'autres combinaisons de médicaments et chez d'autres types de patients.

2.2 Effet comparatif de la kétamine sur l'Index Bispectral et l'Entropie au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale¹⁵⁵

2.2.1 Introduction

La kétamine est utilisée depuis longtemps par les anesthésistes. Elle connaît actuellement un regain d'intérêt car, à faible dose, c'est un adjuvant qui améliore l'analgésie périopératoire par la prévention de la tolérance aux opiacés et de l'hyperalgie postopératoire^{43;156;157}. Administrée au cours d'une anesthésie au propofol, elle augmente la valeur du BIS de façon significative, malgré un approfondissement de la composante hypnotique de l'anesthésie^{158;159}. Dans ces conditions, la relation qui lie le BIS à la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie est modifiée, ce qui pourrait biaiser l'administration des agents hypnotiques guidée par le BIS. Puisque l'Entropie Spectrale, tout comme le BIS, est une mesure électroencéphalographique de l'effet hypnotique des agents anesthésiques, nous nous sommes intéressés à comparer les effets de la kétamine sur le BIS, RE et SE au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale au sévoflurane.

2.2.2 Patients, matériel et méthodes

Après obtention de l'accord du Comité d'Ethique de notre institution et consentement éclairé, 22 femmes, ayant un statut ASA I ou II, âgées de 20 à 63 ans, pesant entre 48 et 78 kg, mesurant entre 153 et 170 cm et soumises à une chirurgie gynécologique de routine ont été incluses dans cette étude randomisée en double aveugle. Les critères d'exclusion étaient identiques à ceux des études rapportées ci-dessus. La chirurgie consistait en une hystérectomie par voie laparoscopique, une hystérectomie vaginale préparée par laparoscopie ou une hystérectomie conventionnelle par laparotomie.

Après une prémédication classique et une fois en salle d'opération, le monitoring anesthésique standard a été mis en place. Le BIS a été monitoré en utilisant le dispositif XP

(version 4.0) et une quadruple électrode spécifique (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA et Leiden, Pays-bas). RE et SE ont été monitorées avec le module M-Entropy™ (Datex-Ohmeda) et une triple électrode spécifique du même constructeur. Les deux sets d'électrodes ont été appliqués sur le front des patients suivant les instructions du fabricant, un set à gauche et l'autre à droite.

Chez tous les patients, l'anesthésie a été induite à l'aide de propofol, de sufentanil et de rocuronium. La maintenance de l'anesthésie a été assurée par du sévoflurane à une concentration télé-expiratoire de 2% dans un mélange d'air et d'oxygène (fraction inspirée d'oxygène de 50%). Durant toute la procédure, la pression partielle télé-expiratoire de CO₂ dans les gaz expirés a été monitorée et maintenue entre 4.7 et 5.3 kPa (35 à 40 mmHg). Aucune dose supplémentaire de rocuronium par rapport à la dose d'induction n'a été administrée aux patients avant la fin de la période d'acquisition des données. Dans des conditions d'anesthésie et de stimulation chirurgicale stables, les patients ont reçu soit un bolus de kétamine à la dose de 0.5 mg kg⁻¹ (Groupe K ; n = 12) ou un volume équivalent de sérum physiologique (Groupe S ; n = 10). Selon le schéma de randomisation qui était sous la responsabilité d'un premier anesthésiste reconnu, les patients opérés les jours pairs recevaient de la kétamine et ceux opérés les jours impairs recevaient du sérum salé. Un second anesthésiste reconnu avait la charge de conduire l'anesthésie et ne connaissait pas le schéma de randomisation, ni le contenu de la seringue. La MBP, la HR, RE et SE ont été enregistrés automatiquement toutes les 2.5 minutes par le moniteur Datex-Ohmeda S/5 à partir de 10 minutes avant (conditions de base) jusque 15 minutes après l'administration de kétamine ou de sérum salé. Un rapport "papier" contenant ces données a été imprimé pour chaque patient à la fin de la procédure. L'anesthésiste en charge de l'anesthésie récoltait les données du BIS manuellement à chaque mesure de la pression artérielle par le dispositif non-invasif (intervalle de temps automatique de 2.5 minutes). Les 5 premières valeurs obtenues pour chaque patient ont été moyennées pour obtenir une valeur de base. La période d'enregistrement a commencé 30 minutes après l'induction de l'anesthésie en moyenne, à condition que les critères suivants soient respectés : paramètres hémodynamiques stables, concentration télé-expiratoire de sévoflurane stable à 2% depuis au moins 10 minutes, pneumopéritoine installé complètement dans le cas des chirurgies laparoscopiques, écarteurs chirurgicaux en place dans le cas des laparotomies, et les premiers stades de la dissection chirurgicale initiés dans tous les cas. La différence entre RE et SE (gradient RE-SE) a été calculée à chaque point de mesure.

Les données ont été exprimées sous la forme de moyennes et écarts types. Elles ont été analysées en utilisant une ANOVA mixte à deux critères. Le test HSD de Tuckey a été utilisé pour les comparaisons *post hoc*. La normalité des distributions a été vérifiée chaque fois que nécessaire. Les augmentations relatives de BIS, RE, et SE, exprimées en pourcentage de la valeur de base, ont été calculées en utilisant la formule $100 \times [(valeur\ maximale\ observée - valeur\ de\ base) / valeur\ maximale\ observée]$ et comparées entre les groupes en utilisant un test de Wilcoxon corrigé selon Bonferroni. Une valeur de $P < 0.05$ était considérée comme significative. Les calculs de puissance ont été réalisés à l'aide du logiciel G-Power (version 2.0 ; Franz Faul & Edgar Erdfelder, Trier, Germany)¹⁶⁰. Pour le gradient RE-SE, une différence de 10 a été choisie comme ayant une signification clinique, ainsi qu'une déviation standard de 2 et une valeur α corrigée selon Bonferroni de 0.001. En ce qui concerne MBP et HR, la différence ayant une signification clinique était de 30 mmHg et 30 battements min⁻¹ respectivement, la déviation standard de 15, et la même valeur α .

2.2.3 Résultats

L'âge, le poids, et la taille moyens étaient de 46 ± 12 et 37 ± 8 ans, 54 ± 4 et 63 ± 11 kg, et 163 ± 6 et 164 ± 5 cm dans les groupes K et S, respectivement. La répartition des types de chirurgie entre les groupes K et S était la suivante : 7 et 9 hystérectomies par laparoscopie, 2 et 1 hystérectomies vaginales préparées par laparoscopie, et 3 et 0 hystérectomies conventionnelles par laparotomie. Les valeurs de base ont été de 33 ± 4 pour le BIS, 31 ± 5 pour RE, 30 ± 4 pour SE dans le groupe K, et 35 ± 3 pour le BIS, 33 ± 5 pour RE, et 32 ± 6 pour SE dans le groupe S, respectivement. BIS, RE et SE ont augmenté de façon significative à partir de 5 minutes pour le BIS (test HSD de Tuckey correspondant : $q_{(120)} = 9.03$, $P < 0.05$) et 2.5 minutes pour RE et SE ($q_{(120)} = 4.88$, $P < 0.05$, et $q_{(120)} = 5.08$, $P < 0.01$, respectivement) après l'administration de kétamine. Les valeurs moyennes maximales observées ont été de 46 ± 8 pour le BIS, 52 ± 12 pour RE et 50 ± 12 pour SE (**Figures II.7 et II.8**).

Figure II.7 : Evolution du BIS dans le groupe K et le groupe S dans les conditions de base (Baseline, 5 premières valeurs enregistrées pour chaque patient) et de 2.5 à 15 minutes après l'administration de kétamine ou de sérum salé physiologique. Les valeurs affichées sont des moyennes avec leur écart type. + = significativement plus élevé que Baseline. ++ = significativement plus élevé que 2.5 minutes après l'administration de kétamine. * = significativement plus élevé dans le groupe K que dans le groupe S.

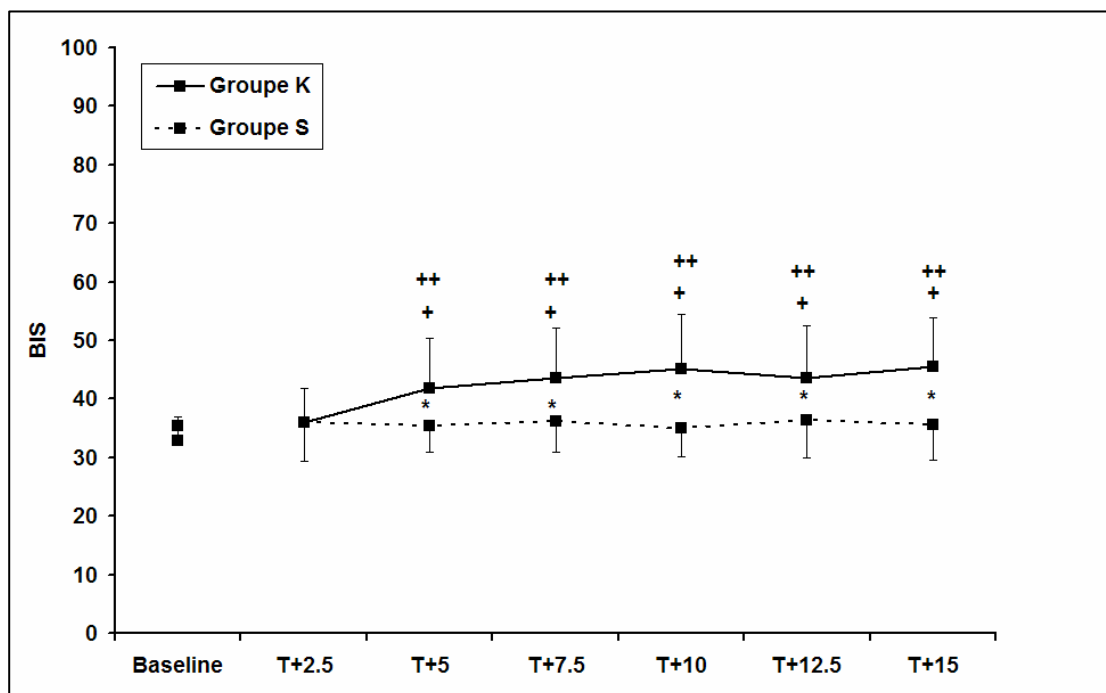
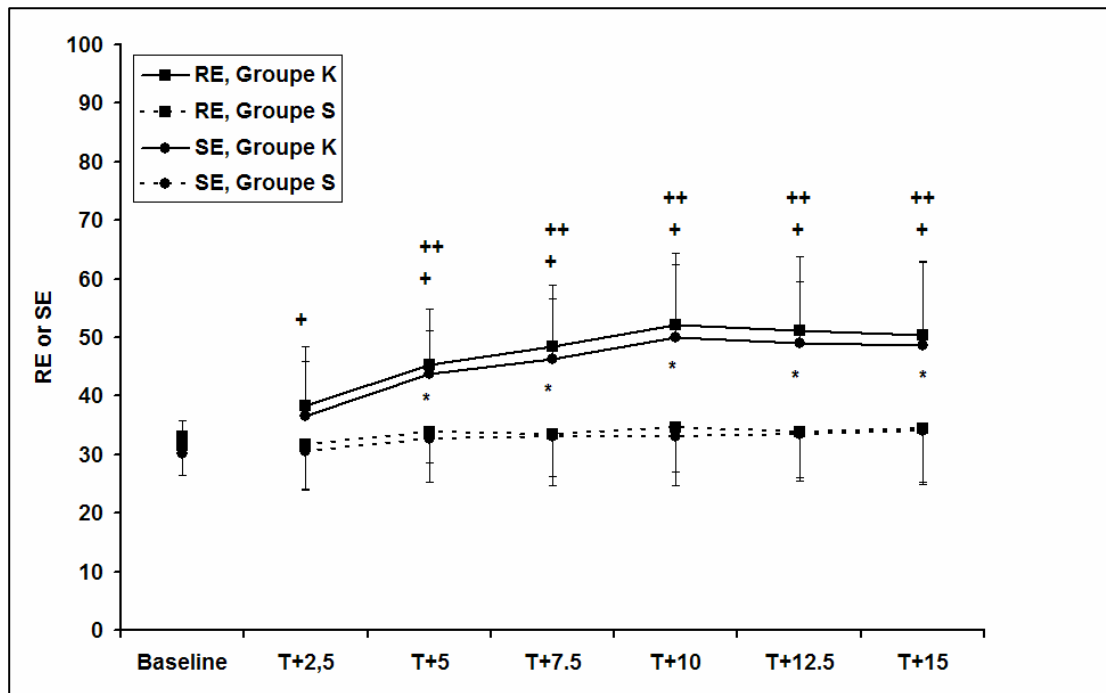


Figure II.8 : Même graphique que dans la Figure II.7 mais pour RE et SE. Les étoiles et croix ont la même signification que dans la Figure II.7.



L'augmentation de BIS, RE et SE est restée significative pendant 10 minutes après l'administration de kétamine. L'augmentation relative maximale de RE ($42.2 \pm 10.4 \%$) et de SE ($41.6 \pm 10.9 \%$) a été significativement plus importante que celle du BIS ($29.4 \pm 10.4 \%$) (Test de Wilcoxon corrigé selon Bonferroni : $W = 2$ pour la comparaison BIS et RE, $W = 3$ pour la comparaison de BIS et SE) ; valeur critique de $W_{(12, P < 0.01)} = 7$). Le gradient RE-SE n'a pas subi de modification significative en fonction du temps ou en fonction du groupe (moyenne globale 1.4 ± 2.3 , intervalle 0-14). La puissance pour détecter une différence significative du gradient RE-SE supérieure à 10, avec un risque α de 0.001 était supérieure à 0.9. MBP et HR n'ont pas changé de façon significative et sont restées semblables d'un groupe à l'autre (moyenne globale pour toute la durée de l'étude : 83 ± 16 et 89 ± 17 mmHg pour MBP, et 78 ± 15 et 78 ± 13 battements min^{-1} pour HR dans les groupes K et S respectivement). La puissance pour détecter une différence significative de MBP ou HR supérieure à 30 avec un risque α de 0.001 était proche de 0.8.

2.2.4 Discussion

Le résultat principal de cette étude est que la kétamine, administrée sous forme d'un bolus de 0.5 mg kg^{-1} au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale au sévoflurane, provoque une augmentation significative du BIS et de l'Entropie Spectrale de l'EEG sans modifier le gradient entre RE et SE. Cette augmentation a une signification clinique puisque certaines des valeurs enregistrées peuvent excéder le seuil classiquement recommandé pour une anesthésie chirurgicale (60).

L'augmentation du BIS par la kétamine a déjà été observé dans d'autres études, chez des patients anesthésiés au propofol^{158;159}. Dans l'étude de Vereecke et collaborateurs, l'augmentation du BIS a eu lieu quelques minutes après l'administration de 0.4 mg kg^{-1} de kétamine et a ensuite diminué progressivement malgré une perfusion continue de kétamine à

une dose de $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Dans notre étude, l'augmentation du BIS a été notée 5 minutes après l'administration de kétamine et est restée significative jusque 15 minutes après ce bolus, sans que le relais soit pris par une perfusion continue. Le fait que le BIS soit resté élevé plus longtemps dans notre étude peut être lié à des différences dans le mode d'administration de la kétamine ou à la présence d'une stimulation nociceptive pendant notre période d'enregistrement. L'ampleur de l'augmentation du BIS dans notre étude est comparable à celle observée par Hirota et collaborateurs¹⁵⁸ après un bolus de 0.4 mg kg^{-1} de kétamine (de 44 ± 1 à 59 ± 1). Les valeurs de base du BIS, qui étaient considérablement plus basses chez nos patients sous anesthésie au sévoflurane que chez les patients étudiés par Hirota et Vereecke, qui avaient reçu une perfusion de propofol, reflètent un degré plus profond de la composante hypnotique de l'anesthésie. Eu égard aux conditions anesthésiques et chirurgicales stables observées, l'augmentation du BIS après administration de kétamine est vraisemblablement liée à l'effet de celle-ci sur l'activité EEG. L'algorithme du BIS a été élaboré à partir de l'analyse statistique d'une base de données EEG qui a permis l'identification de paramètres corrélés de façon significative à la concentration d'agents anesthésiques et à la réactivité des patients. Ces paramètres tiennent compte de l'activité de suppression, de la puissance dans la bande de fréquence β et de l'activité lente synchronisée de l'EEG. Chaque paramètre se voit attribuer un coefficient de pondération qui varie en fonction de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, de manière à établir une relation linéaire entre le BIS, d'une part, et la concentration de l'agent anesthésique ou l'état clinique du patient, d'autre part¹⁰⁰. L'effet hypnotique de la kétamine est caractérisé par un mécanisme dissociatif, et ce médicament augmente l'activité θ de l'EEG¹⁶¹. L'augmentation du BIS suite à l'administration de kétamine est paradoxale puisque l'anesthésie est approfondie par l'administration d'un agent anesthésique supplémentaire. Toutefois, comme l'ont écrit Sleight et Barnard⁹, le BIS doit être considéré davantage comme un reflet de l'activité corticale que comme un reflet du niveau de conscience. La kétamine administrée à des patients anesthésiés à l'aide d'agents qui diminuent l'activité corticale grâce à leurs propriétés GABAergiques tels que le propofol ou le sévoflurane, induit un changement dans la composition de l'EEG vers de plus hautes fréquences, et une désynchronisation. Cette modification se reflète par une augmentation du BIS qui n'a pas de rapport avec la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.

L'augmentation de l'Entropie après l'administration de kétamine n'est pas surprenante dans la mesure où l'Entropie, comme le BIS, quantifie la régularité et la synchronisation des fréquences du signal EEG. Cette augmentation reflète la désynchronisation du signal EEG suite à l'effet dissociatif de la kétamine et non un allègement de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. Comme pour le BIS, les valeurs de base de l'Entropie chez nos patients étaient plus basses que celles habituellement considérées comme reflétant une profondeur adéquate pour une anesthésie chirurgicale (60). Ces valeurs correspondent au caractère profond de l'anesthésie provoquée par une concentration télé-expiratoire de 2% de sévoflurane en l'absence de stimulation chirurgicale majeure. L'administration de kétamine n'a pas modifié le gradient RE-SE, qui est resté très bas pendant toute la période d'enregistrement (moyenne globale : 1.4 ± 2.3 ; intervalle : 0-14). Cette absence de modification du gradient RE-SE par la kétamine sous anesthésie au sévoflurane peut être affirmée avec un degré raisonnable de certitude et de risque d'erreur statistique de type 2 (puissance > 0.9).

Concernant l'augmentation maximale relative après kétamine des différentes variables enregistrées, celle de RE et SE était significativement plus importante que celle du BIS. La cause de cette différence est probablement liée à des différences dans l'algorithme de calcul de ces variables, mais la compréhension complète de ce phénomène nécessite des études

complémentaires avec enregistrement simultané de l'EEG, de manière à pouvoir déterminer quel composants de celui-ci sont modifiés par la kétamine.

Un biais possible de cette étude est l'influence potentielle de la stimulation chirurgicale sur les enregistrements. Ceci ne doit pas être considéré comme un problème majeur. En effet, les valeurs de base des différents paramètres ont été enregistrées pendant 10 minutes au cours de la chirurgie et avant la randomisation. Ces valeurs de base constituent dès lors une référence valide pour la comparaison statistique. La stabilité des paramètres a été vérifiée avant l'administration de kétamine ou de sérum salé, pendant la période d'enregistrement de base. De plus, les patients ont été soumis à une procédure moyennement douloureuse et aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes, à aucun moment, en termes de paramètres hémodynamiques. Enfin, les moments d'enregistrement par rapport à la progression de la chirurgie étaient similaires dans les deux groupes.

Vanluchene et collaborateurs ont démontré que le BIS, RE et SE sont des mesures performantes de l'effet des agents anesthésiques au cours d'une anesthésie au propofol utilisé seul¹²². Ceci a également été démontré pour le sévoflurane^{162;163}. Toutefois, la relation entre la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie et les index dérivés de l'EEG est moins claire pendant la réalisation de la chirurgie et lorsqu'une combinaison d'agents est utilisée¹⁶⁴. Dans ces circonstances, une interprétation correcte des indices doit tenir compte de la concentration des agents anesthésiques au niveau de leur site effecteur, leurs interactions et l'intensité de la stimulation nociceptive¹²³. Dans notre étude, la période d'enregistrement peut être considérée comme un période stable en ce qui concerne la balance nociception-anti-nociception, comme en témoignent les valeurs basses de BIS, RE et SE avant l'administration de kétamine, avec de petits écarts types. L'administration de kétamine introduit un facteur confondant supplémentaire pour l'interprétation correcte des indices enregistrés, puisque cela modifie non seulement la balance entre le régime anesthésique et la stimulation chirurgicale, mais aussi augmente la valeur des indices enregistrés.

Le choix de la dose de kétamine a été guidé par les études citées plus haut qui ont investigué l'effet de la kétamine sur le BIS^{158;159}. En outre, étant donné que la kétamine est recommandée pour prévenir la tolérance aux opiacés et améliorer l'analgésie postopératoire^{43;156;157}, notre étude avait pour but de mimer une situation clinique courante. Les praticiens doivent en effet savoir que l'administration de faibles doses de kétamine altère l'interprétation du monitoring du BIS et de l'Entropie.

Une autre limitation de cette étude pourrait être une différence dans l'importance de la relaxation musculaire entre les deux groupes. Malgré le fait que ceci ne peut pas être définitivement exclu, cette éventualité est peu probable. Les données ont été récoltées après des délais similaires suivant la dose d'induction de rocuronium dans les deux groupes et aucune dose supplémentaire de ce curare n'a été administrée par après. Nous pouvons dès lors considérer qu'un degré semblable de récupération de la fonction neuromusculaire a été atteint dans les deux groupes au moment de la réalisation des enregistrements. La version XP du BIS a été améliorée par rapport aux versions antérieures pour une élimination optimale de l'activité EMG. Il a été montré que le BIS peut changer en fonction de la relaxation neuromusculaire chez les patients éveillés et sédatisés^{165;166}, mais Greif et collaborateurs ont démontré que les curares non-dépolarisants ne modifient pas le BIS chez les patients profondément inconscients¹⁶⁷. Le calcul de SE est basé sur une bande de fréquence qui n'inclus pas la bande de fréquence de l'activité EMG mais le calcul de RE tient compte de l'activité EMG des muscles de la face. Une différence entre les groupes dans l'activité EMG aurait modifié le gradient RE-SE mais pas SE. Le mécanisme de l'augmentation du BIS et de l'Entropie après administration de kétamine n'était pas le but principal de cette étude. Toutefois, les arguments que nous venons de développer suggèrent que cette augmentation ne peut pas être raisonnablement expliquée par la capacité de la kétamine à augmenter le tonus

musculaire¹⁶⁸. Même si cela était le cas, force est de constater que le BIS et l'Entropie augmentent suite à l'administration de kétamine, et que ceci doit être pris en compte lors de l'appréciation de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie à l'aide de ces paramètres.

2.2.5 Conclusions

En conclusion, pendant la chirurgie, l'administration d'un bolus de kétamine à des patients sous anesthésie générale au sévoflurane augmente la valeur du BIS et de l'Entropie Spectrale de l'EEG utilisés pour monitorer la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. Indépendamment du mécanisme impliqué, cette augmentation modifie la relation entre ces paramètres et la composante hypnotique de l'anesthésie. Ignorer cet effet peut mener le praticien à approfondir l'anesthésie de façon inappropriée et conduire à un surdosage des agents hypnotiques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si cet effet de la kétamine sur l'Entropie Spectrale de l'EEG est dépendant de la dose administrée et s'il peut être observé avec la même amplitude pour des équilibres variables de la balance entre la composante hypnotique de l'anesthésie et la balance nociception-anti-nociception.

2.3 Effet d'une dose d'intubation de rocuronium sur la réponse de l'Entropie à la laryngoscopie¹⁶⁹

2.3.1 Introduction

Parmi les deux composantes de l'Entropie Spectrale, RE et le gradient RE-SE sont proposés pour apprécier la balance nociception-anti-nociception au cours de l'anesthésie générale. RE est calculée en tenant compte d'une bande de fréquence qui inclut à la fois l'activité EEG mais aussi l'activité EMG des muscles de la face (0.8 à 47 Hz). Les agents bloquants neuromusculaires ou curares peuvent influencer le monitoring de la profondeur de l'anesthésie par deux mécanismes principaux : l'effet direct du blocage neuromusculaire sur la profondeur de l'anesthésie elle-même et leur influence sur l'activité EMG qui interfère avec le calcul des indices de la profondeur de l'anesthésie. Le premier mécanisme est probablement lié à une diminution, sous l'action des curares de l'importance de l'afférence sensorielle vers le cerveau à partir des muscles. Cela pourrait expliquer pourquoi le pancuronium diminue les besoins en halothane et approfondit l'anesthésie¹⁷⁰. Deuxièmement, l'activité EMG augmente artificiellement le BIS chez les patients éveillés et chez les patients anesthésiés^{171;172}. Il a été démontré que le BIS peut être surestimé chez les patients sédatisés aux soins intensifs, et cette surestimation a été révélée par l'administration de curares¹⁶⁶. Ces effets des agents bloquants neuromusculaires sur le monitoring de la profondeur de l'anesthésie dépendent probablement du niveau d'anesthésie préexistant, et sont moins marqués pour des niveaux profonds. A ces niveaux, l'afférentation centrale et l'activité EMG sont déjà fortement inhibées par les agents anesthésiques. Ceci expliquerait pourquoi il a été rapporté que l'antagonisation des curares, et non la relaxation neuromusculaire elle-même, modifie la profondeur de l'anesthésie¹⁷³.

Dès lors que RE est influencée par l'activité EMG faciale, il est légitime de se poser la question de savoir si RE et la réponse de RE à la stimulation nociceptive sont modifiées par la relaxation neuromusculaire. Cette étude a été réalisée pour apprécier l'effet d'une dose d'intubation de rocuronium sur la réponse de l'Entropie spectrale de l'EEG et du BIS à la laryngoscopie chez des patients soumis à une chirurgie sous anesthésie générale.

2.3.2 Patients, matériel et méthodes

Vingt-cinq patients adultes de statut ASA I ou II soumis à une chirurgie de routine sous anesthésie générale ont été inclus dans l'étude. Après une prémédication classique, le BIS, RE et SE ont été monitorés en plus des paramètres habituellement surveillés au cours d'une anesthésie, le BIS du côté gauche et RE-SE du côté droit.

Chez tous les patients, l'anesthésie a été induite à l'aide d'une perfusion de propofol au moyen d'un dispositif d'administration à objectif de concentration (TCI, modèle de Marsh¹⁷⁴, DiprifusorTM, Alaris Medical Systems, Hants, UK). La cible initiale était de 2.5 µg ml⁻¹. Après la perte du réflexe ciliaire, les patients ont été ventilés manuellement avec un masque facial. La concentration cible de propofol a ensuite été augmentée par paliers de 0.5 µg ml⁻¹ toutes les 4 minutes jusqu'à obtenir une valeur de BIS stable entre 40 et 50. L'état d'équilibre était considéré comme atteint une fois que des valeurs stables de BIS étaient observées pendant au moins 4 minutes et une fois que les concentrations plasmatiques et au site effet estimées par le DiprifusorTM étaient égales. La concentration cible de propofol n'a pas été modifiée par la suite. Une minute après avoir atteint l'état d'équilibre, les patients ont reçu de façon aléatoire soit du rocuronium à la dose de 0.6 mg kg⁻¹ (Groupe R, n = 13) ou un volume équivalent de sérum salé physiologique (Groupe S, n = 12). Trois minutes après cette administration, une laryngoscopie a été réalisée pendant 20 secondes sans tentative d'intubation de la trachée, chaque fois par le même anesthésiste qui ignorait le protocole anesthésique utilisé. BIS, RE, SE, MBP et HR ont été enregistrés de façon continue à l'aide du logiciel Rugloop IITM monitor (Demed, Temse, Belgique) à une fréquence d'échantillonnage de 1 s⁻¹ pour le BIS et 1 par 5 sec⁻¹ pour les autres variables. Chaque variable a été moyennée sur la minute qui suivait des points d'intérêt prédéfinis : avant l'induction (Baseline), à l'état d'équilibre avant l'administration de rocuronium ou de sérum salé (SS), 2 minutes après (R/S+2) et 0, 1, 2 et 3 minutes après la laryngoscopie (L0, L1, L2, et L3). La concentration du propofol à l'état d'équilibre a été notée pour chaque patient. La transmission neuromusculaire a été monitorée par accélérographie en utilisant le mode de stimulation de train de quatre (TOF). Les données ont été exprimées sous la forme de moyennes et écarts types. Elles ont été analysées en utilisant des tests t à deux directions pour données non appariées ou à l'aide d'une ANOVA mixte à deux critères et un test HSD de Tuckey pour les comparaisons *post hoc*. Une valeur de P < 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.3.3 Résultats

Un patient du groupe S a été exclu de l'étude en raison d'enregistrements de l'Entropie non fiables. L'âge moyen, le poids, et la taille des patients étaient respectivement de 43 ± 18 et 46 ± 12 ans ($t_{(22)} = 0.62$, non significatif), 68 ± 17 et 74 ± 17 kg ($t_{(22)} = 0.37$, non significatif), et 169 ± 9 et 171 ± 11 cm ($t_{(22)} = 0.56$, non significatif) dans le groupe R et S. Le sexe ratio était comparable dans les deux groupes (6/7 et 6/5 hommes/femmes dans les groupes R et S, $\chi^2_{(1)} = 0.61$, non significatif). Au moment de la laryngoscopie, le nombre de réponses à la stimulation TOF était de 0/4 chez tous les patients du groupe R sauf 2 chez qui ce compte était de 2/4. Ce nombre était égal à 4/4 chez tous les patients du groupe S. Un nombre substantiel de patients a bougé au moment de la laryngoscopie dans les deux groupes (5/13 dans le groupe R et 6/11 dans le groupe S, $\chi^2_{(1)} = 0.62$, non significatif). Les mouvements étaient variés, allant de mouvements discrets des extrémités à des mouvements orientés et de la toux. De faibles mouvements ont même été observés chez des patients avec un compte TOF égal à 0/4. Les patients du groupe R qui ont bougé au moment de la laryngoscopie et ceux qui n'avaient pas un compte TOF égal à 0 n'ont pas été exclus de l'analyse.

Le BIS était significativement inférieur à sa valeur de base (Baseline) au moment de l'état d'équilibre (SS) dans les deux groupes (**Tableau II.3** et **Figure II.9**). Deux minutes après l'administration de rocuronium ou de sérum salé (R/S+2), le BIS est resté inchangé dans les deux groupes. La laryngoscopie a provoqué une augmentation immédiate et significative du BIS qui a rapidement disparu, le BIS retournant aux valeurs qui précédaient la laryngoscopie 3 minutes après le début de celle-ci (L3), et ce de façon similaire dans les deux groupes.

SE a suivi un profil similaire à celui du BIS (**Tableau II.3** et **Figure II.10**). En revanche, alors que le profil initial de RE était semblable à celui du BIS et de SE, RE a augmenté significativement plus dans le groupe S que dans le groupe R en réponse à la laryngoscopie (**Tableau II.3** et **Figure II.11**). De la même manière, le gradient RE-SE (**Tableau II.3** et **Figure II.12**) était initialement comparable dans les deux groupes mais une différence significative est apparue entre le groupe R et le groupe S 2 minutes après l'administration de rocuronium ou de sérum salé (R/S+2). La laryngoscopie n'a pas augmenté le gradient RE-SE dans le groupe R mais bien dans le groupe S, où il est resté significativement plus élevé que dans le groupe R du temps L0 au temps L2. La valeur maximale du gradient RE-SE observée entre le temps L0 et le temps L3 était significativement plus élevée dans le groupe S que dans le groupe R (12 ± 5 et 4 ± 2 , respectivement). Ce gradient RE-SE maximal a été respectivement supérieur à 10 chez 6/11 patients du groupe S et 0/13 patients du groupe R.

Tableau II.3 : HR, MBP, BIS, SE, RE et gradient RE-SE dans le groupe R (R) et dans le groupe S (S) aux différents points d'intérêt. Les données sont des moyennes et écarts types des enregistrements individuels moyennés sur 1 minute. * = HR significativement plus élevé dans le groupe R que dans le groupe S à R/S+2, L0, L1, L2 et L3, et significativement plus élevé à ces points d'enregistrement pendant la période Baseline et SS dans le groupe S. + = MBP significativement plus élevée pendant la période Baseline que pendant la période SS, R/S+2 et L0 dans les deux groupes. \$ = significativement plus élevé à la période L1 et L2 que à R/S+2 dans les deux groupes. Les résultats des tests statistiques concernant BIS, SE, RE et RE-SE sont fournis dans les légendes des figures correspondantes.

		BASELINE	SS	R/S+2	L0	L1	L2	L3
HR (battements min ⁻¹)	R	73 (14)	73 (8)	79 (8)*	84 (9) *	83 (10) *	85 (10) *	83 (9) *
	S	69 (16)	66 (15)	66 (14)	67 (13)	68 (17)	68 (16)	67 (14)
MBP (mm Hg)	R	102 (13) ⁺	89 (17)	92 (21)	92 (18)	103 (21) ^{\$}	103 (20) ^{\$}	101 (21)
	S	101 (8) ⁺	86 (7)	84 (12)	87 (9)	90 (11) ^{\$}	91 (8) ^{\$}	89 (8)
BIS	R	96 (3)	45 (5)	43 (6)	49 (8)	45 (7)	42 (7)	42 (7)
	S	95 (5)	43 (7)	42 (9)	51 (15)	52 (15)	49 (17)	44 (16)
SE	R	87 (4)	44 (7)	43 (7)	50 (8)	44 (8)	42 (7)	44 (5)
	S	88 (2)	39 (8)	41 (10)	55 (12)	47 (13)	43 (13)	41 (13)
RE	R	97 (3)	47 (8)	46 (8)	54 (9)	46 (8)	45 (6)	46 (6)
	S	97 (2)	43 (10)	47 (12)	66 (15)	54 (16)	48 (16)	46 (17)
RE-SE	R	9 (1)	3 (3)	3 (3)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
	S	9 (2)	4 (4)	5 (3)	11 (4)	7 (5)	5 (4)	5 (4)

L'administration de rocuronium a provoqué une augmentation de HR qui est resté significativement plus élevé dans le groupe R que dans le groupe S de R/S+2 à L3 (**Tableau II.3**). Après une chute initiale de Baseline à SS et R/S+2, la pression artérielle (MBP) a augmenté de façon modérée mais significative suite à la laryngoscopie (L1 et L2), mais aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Figure II.9 : Profil du BIS pendant toute la durée de l'étude dans le groupe R (carrés pleins) et dans le groupe S (carrés vides). Les données sont des moyennes et écarts types des enregistrements individuels moyennés sur 1 minute des patients de chaque groupe. Baseline = avant l'induction de l'anesthésie. SS = état d'équilibre. R/S+2 = 2 minutes après l'administration de rocuronium ou de sérum salé. L0, L1, L2, et L3 = 0, 1, 2 et 3 minutes après la laryngoscopie. * = significativement plus élevé pendant la période Baseline qu'à toute autre période dans les deux groupes. + = significativement plus élevé à L0 que à SS, R/S+2 et L3 dans les deux groupes. \$ = significativement plus élevé à L1 que à R/S+2 dans les deux groupes.

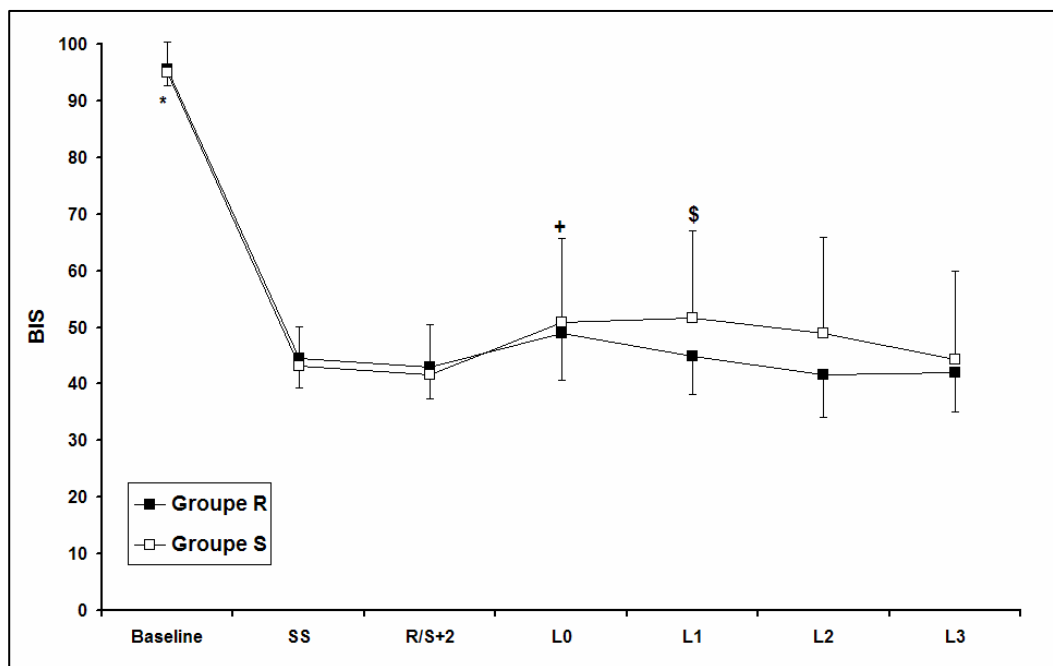
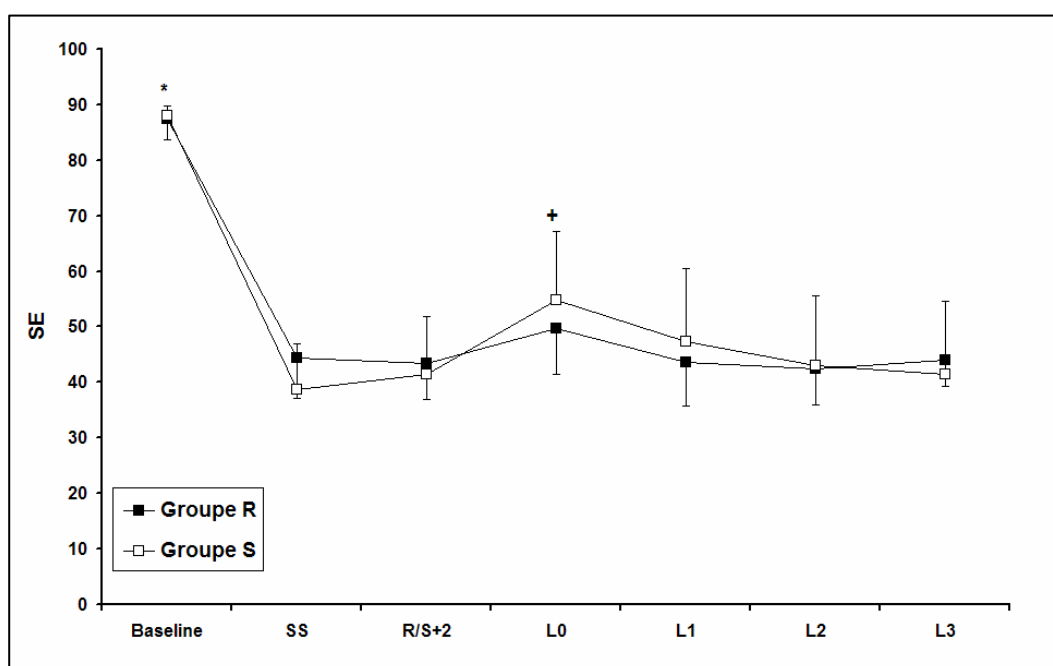


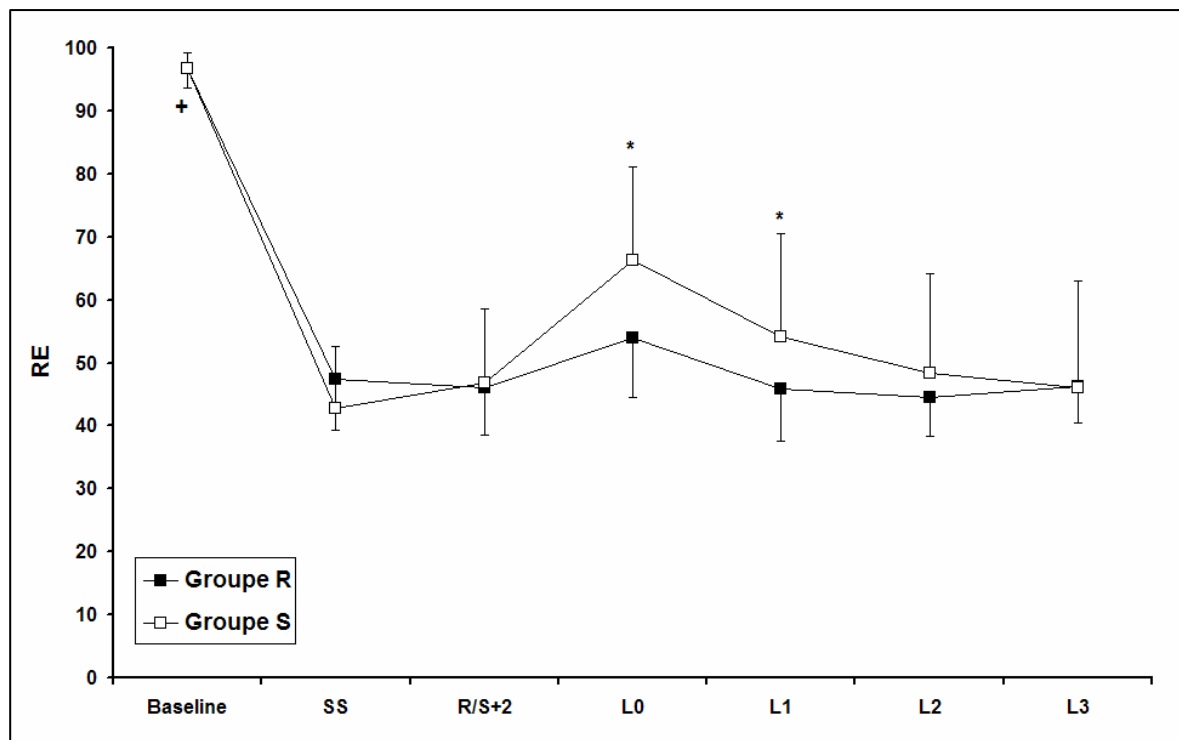
Figure II.10 : Identique à la Figure II.9 mais pour SE. * = significativement plus élevée pendant la période Baseline que à tout autre point d'enregistrement. + = significativement plus élevée à L0 que à SS, R/S+2, L1, L2 et L3 dans les deux groupes.



2.3.4 Discussion

Le résultat principal de cette étude est que, malgré l'absence de modification du BIS et de SE, l'administration de rocuronium a modifié RE et le gradient RE-SE au cours d'une anesthésie en état d'équilibre réalisée à l'aide de propofol administré en mode TCI. Le rocuronium a également modifié la réponse de ces indices à la laryngoscopie. Une dose d'intubation de rocuronium a diminué l'amplitude du gradient RE-SE en l'absence de stimulation nociceptive. L'augmentation de RE et du gradient RE-SE induite par une stimulation nociceptive a été moindre chez les patients qui ont reçu du rocuronium que chez les patients qui n'en ont pas reçu.

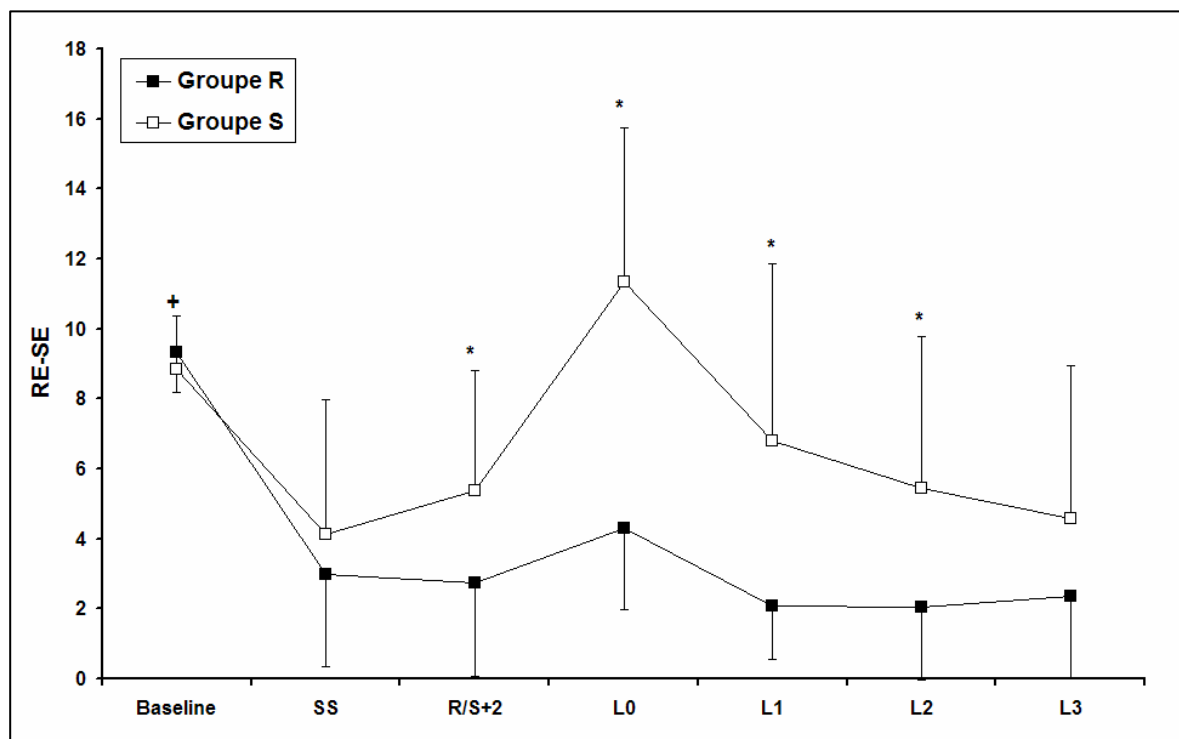
Figure II.11 : Identique à la Figure II.9 mais pour RE. * = significativement plus élevé dans le groupe S que dans le groupe R à L0 et L1, significativement plus élevé à L0 qu'à SS, R/S+2, L1, L2 et L3 dans le groupe S, et significativement plus élevée à L1 qu'à SS dans le groupe S. + = significativement plus élevé pendant la période Baseline qu'à tout autre point d'enregistrement dans les deux groupes.



On pourrait argumenter que l'administration de rocuronium approfondit l'anesthésie et, par conséquent, atténue la réponse à la laryngoscopie des indices de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie dérivés de l'EEG, indépendamment du blocage neuromusculaire. Le BIS et SE sont considérés principalement comme indicateurs de l'activité électrique corticale. Le moniteur BIS utilisé dans cette étude est le BIS XP, version 4.0, qui est normalement en mesure d'éliminer les artefacts générés par l'activité électromyographique. Une surestimation du BIS a déjà été révélée par l'administration de rocuronium chez des patients de soins intensifs¹⁶⁶. Ces patients étaient sédatisés à l'aide de midazolam et de sufentanil pour obtenir un score de sédation (Sedation-Agitation Scale 1). Dans cette étude, la diminution de BIS suite à l'administration de rocuronium était significativement corrélée à la valeur de BIS et à l'activité EMG avant l'administration du curare. La surestimation du BIS due à l'activité EMG a aussi été observée avec le dispositif

XP. Dans une autre étude réalisée chez des patients de soins intensifs recevant une sédation légère (BIS entre 65 et 80), il a aussi été démontré que la relaxation neuromusculaire approfondit le niveau de l'anesthésie tel qu'évalué par le BIS¹⁷⁵. En revanche, l'antagonisation du bloc neuromusculaire mais pas la myorelaxation modifie la profondeur de l'anesthésie monitorée par le BIS et les potentiels évoqué auditifs de latence moyenne¹⁷³. Dans cette étude, les patients programmés pour subir une chirurgie étaient anesthésiés à l'aide d'une perfusion continue de propofol et de rémifentanyl en mode TCI de manière à atteindre une valeur de BIS de 55.

Figure II.12 : Identique à la Figure II.9 mais pour le gradient RE-SE. * = significativement plus élevé dans le groupe S que dans le groupe R à R/S+2, L0, L1, et L2, et significativement plus élevé à L0 qu'à SS, R/S+2, L1, L2 et L3 dans le groupe S. + = significativement plus élevé pendant la période Baseline que à SS, R/S+2, L2 et L3 dans le groupe S, et significativement plus élevé pendant la période Baseline que à tout autre point d'enregistrement dans le groupe R.



Ceci peut expliquer la raison pour laquelle les auteurs n'ont pas observé de modification du BIS ou de SE après l'administration de rocuronium. Les résultats contradictoires concernant le BIS et l'activité EMG sont probablement liés à un degré de sédation moins profond chez les patients de soins intensif que chez les patients chirurgicaux. D'après l'hypothèse de l'afférentation rappelée ci-dessus, la relaxation neuromusculaire peut modifier l'activité électrique corticale en diminuant les afférences proprioceptives d'origine musculaire¹⁷⁶. Toutefois, l'afférentation a probablement une faible influence sur l'activité corticale¹⁷³. En conséquence, l'effet des agents bloquants neuromusculaires sur le BIS et sur SE peut être observé chez les patients légèrement sédatisés mais n'est pas détectable au cours de l'anesthésie. Cependant, la puissance de notre étude peut n'avoir pas été suffisante pour détecter un effet de la relaxation neuromusculaire sur le BIS et sur SE au cours de la période d'équilibre de l'anesthésie au propofol, en l'absence de stimulation nociceptive. La réponse modeste du BIS et de SE à la stimulation nociceptive était présente dans les deux groupes. Toutefois, leur augmentation n'était pas significative. De nouveau, la puissance de notre étude

peut ne pas avoir été suffisante pour détecter un effet de la stimulation nociceptive sur ces deux paramètres et aucune conclusion ne peut être tirée.

RE tient compte à la fois de l'activité EEG et de l'activité EMG des muscles de la face. Une augmentation de RE et du gradient RE-SE est le témoin d'une augmentation de l'activité EMG faciale, qui peut survenir suite à une stimulation nociceptive au cours d'une anesthésie dont la composante anti-nociceptive n'est pas adéquate¹⁰⁸. Récemment, il a été suggéré que l'augmentation de RE suite à une stimulation nociceptive est indépendante de la récupération de la fonction neuromusculaire après curarisation et qu'elle survient plus fréquemment chez les patients recevant 0.8% d'isoflurane que chez ceux qui en reçoivent 1.4%. Ces résultats ne sont pas en accord avec les nôtres. Une différence importante entre les deux études concerne l'intensité de la stimulation nociceptive : la laryngoscopie dans l'une et une stimulation téτανique au niveau poignet à 50 Hz pendant 5 secondes dans l'autre. Dans notre étude, les patients ont reçu du propofol mais aucun agent ayant des propriétés anti-nociceptives. Dès lors, l'absence d'analgésie combinée à une stimulation nociceptive intense a probablement résulté en une plus grande activité EMG faciale qu'une stimulation nociceptive plus faible chez des patients anesthésiés à l'aide d'isoflurane, qui possède des propriétés anti-nociceptives plus importantes que le propofol. Nous avons démontré ici que cette réponse peut être quasiment abolie par la relaxation neuromusculaire, puisqu'un gradient RE-SE supérieur à 10 n'a pu être observé chez aucun des patients du groupe R. Nous avons également démontré que la relaxation neuromusculaire modifie le gradient RE-SE dans des conditions hypnotiques stables en l'absence de stimulation nociceptive.

Bien que l'analyse du groupe R incluait les enregistrements de deux patients incomplètement paralysés et de 5 patients qui ont présenté des mouvements en réponse à la stimulation nociceptive, nous avons observé une différence significative du gradient RE-SE entre les deux groupes de patients au cours de l'anesthésie au propofol, en présence ou en l'absence de stimulation nociceptive. L'effet des curares sur le gradient RE-SE peut donc être considéré comme robuste. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir des courbes dose-réponse entre la profondeur du bloc neuromusculaire, la balance nociception-anti-nociception et le gradient RE-SE. Nous adhérons aux conclusions de Wheeler et collaborateurs¹⁷⁷ disant que RE peut être utile pour identifier une balance nociception-anti-nociception inadéquate mais nos résultats suggèrent fortement que cette réponse de RE peut être influencée par la relaxation neuromusculaire.

La fréquence cardiaque était significativement plus élevée dans le groupe R que dans le groupe S après administration du rocuronium, mais cette augmentation n'avait pas de signification clinique et n'a pas été modifiée par la laryngoscopie. Enfin, la laryngoscopie a provoqué une augmentation significative quoique peu importante de la pression artérielle dans les deux groupes. Cette augmentation était maximale 1 à 2 minutes après l'augmentation du BIS et de l'Entropie, et était similaire dans les deux groupes.

2.3.5 Conclusions

Une laryngoscopie de 20 secondes produit une augmentation de la pression artérielle, du BIS, de RE, de SE et du gradient RE-SE. Des valeurs basses du BIS et de l'Entropie au cours d'une anesthésie générale stable ne signifient pas nécessairement que ces indices ne vont pas augmenter en réponse à une stimulation nociceptive. L'augmentation de RE et du gradient RE-SE observée dans des conditions stables de balance nociception-anti-nociception est influencée par le rocuronium. Nous suggérons que la relaxation neuromusculaire peut être un facteur confondant lors de l'utilisation de l'Entropie pour apprécier la réponse des patients à une stimulation nociceptive.

Chapitre 3.

Concordance entre différentes mesures de la profondeur de l'anesthésie

3.1 Corrélation et concordance entre l'Index Bispectral et l'Entropie lors de l'induction de l'anesthésie générale au propofol¹⁷⁸

3.1.1 Introduction

Etant donné que le BIS et SE sont tous deux de bons indices de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie générale, le clinicien pourrait être tenté d'utiliser l'un et l'autre de façon interchangeable. Toutefois, ces techniques diffèrent en ce qui concerne leur algorithme de calcul respectif, leur échelle, et le délai nécessaire entre le moment de l'acquisition des données EEG et l'obtention de la valeur de l'index sur l'écran du moniteur. On peut dès lors s'attendre à ce que BIS et SE ne concordent pas dans différentes circonstances.

Les comparaisons entre différentes techniques de mesure peuvent reposer sur le calcul de leur coefficient de corrélation respectif ou la valeur de leur probabilité de prédiction (Pk) en rapport avec des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. De cette manière, chaque méthode de mesure est évaluée pour elle-même et sa performance globale est comparée avec celle d'autres méthodes^{122;130}. Il est aussi possible de calculer le coefficient de corrélation entre deux méthodes de mesure. Toutefois, une bonne corrélation ne signifie pas nécessairement une bonne concordance¹⁷⁹. La concordance entre deux techniques est la mieux évaluée en utilisant l'analyse décrite par Bland et Altman¹⁷⁹, qui prend en compte la différence de mesure entre les deux méthodes en fonction de la moyenne des mesures par les deux méthodes.

Le but de cette étude prospective en double insu a été d'évaluer la corrélation et la concordance entre BIS et SE au cours de l'induction de l'anesthésie à l'aide d'une perfusion continue de propofol en mode TCI, pendant un niveau stable de la composante hypnotique de l'anesthésie générale, et dans les suites immédiates d'une stimulation nociceptive, en présence ou en l'absence d'agents bloquants neuromusculaires.

3.1.2 Patients, matériel et méthodes

Après accord du Comité d'Ethique de notre institution et consentement éclairé, 25 patients adultes de statut ASA I ou II programmés pour une chirurgie de routine sous anesthésie générale ont été inclus dans cette étude prospective en double insu.

3.1.2.1 Anesthésie et monitoring

La prémédication, le monitoring et l'induction de l'anesthésie ont été strictement identiques à ceux de l'étude rapportée au Chapitre 2.3. L'activité EMG mesurée par le moniteur BIS XP a également été enregistrée (puissance dans la bande de fréquence 70-110 Hz, en dB). Le set d'électrodes pour la mesure du BIS a toujours été placé du côté gauche du front et le set d'électrodes pour la mesure de SE du côté droit. Au cours de l'induction de l'anesthésie, tous les patients ont été chaque fois pris en charge par le même anesthésiste, qui ignorait le protocole de l'étude. Cet anesthésiste vérifiait le niveau de conscience à intervalle régulier. Après la perte du réflexe ciliaire (LER), les patients ont été ventilés à l'aide d'un masque facial. Une fois les conditions de SS obtenues, la concentration cible de propofol a été maintenue constante. Les patients ont alors reçu de façon aléatoire soit 0.6 mg kg⁻¹ de rocuronium (Groupe R, n = 13), ou un volume équivalent de sérum salé physiologique (Groupe S, n = 12). Trois minutes après, une laryngoscopie de 20 secondes a été réalisée, sans

tentative d'intubation de la trachée. La randomisation a été basée sur une liste générée par ordinateur et remise à l'infirmière en charge de préparer les médicaments anesthésiques.

3.1.2.2 Acquisition des données et analyse

BIS, SE et l'activité EMG ont été enregistrés en continu à l'aide du logiciel Rugloop II[®] (Demed, Temse, Belgique). Chaque variable a été moyennée sur la minute qui suivait les point d'enregistrement suivants : avant l'induction (Baseline), au moment de la perte du réflexe ciliaire (LER), lorsque les conditions d'équilibre du niveau de la composante hypnotique de l'anesthésie étaient atteintes (SS), au moment de l'injection du rocuronium ou du sérum salé (R/S), 2 minutes après (R/S+2), et 0, 1, 2, et 3 minutes après la laryngoscopie (L). Un patient du groupe S a été exclu de l'analyse en raison de valeurs d'Entropie non fiables.

La corrélation et la concordance ont été évaluées pour les conditions d'enregistrement suivantes, incluant chaque fois n paires de données (nombre de patients x nombre de points d'enregistrement) : ensemble des données recueillies ($n = 24 \times 9 = 216$), Baseline ($n = 24$), LER ($n = 24$), SS en l'absence de rocuronium [(SS dans le groupe R) + (SS, R/S et R/S+2 dans le groupe S), $n = 13 + (11 \times 3) = 46$], SS après rocuronium ou sérum salé (R/S et R/S+2 dans le groupe R ou dans le groupe S, $n = 13 \times 2 = 26$ pour le groupe R et $n = 11 \times 2 = 22$ pour le groupe S), et pendant la période L pour tous les patients ($n = 24 \times 4 = 96$), pour les patients du groupe R ($n = 13 \times 4 = 52$) et pour les patients du groupe S ($n = 11 \times 4 = 44$). La corrélation entre BIS et SE a été évaluée à l'aide d'une régression linéaire par la méthode des moindres carrés. Une fonction sigmoïde entre BIS et SE a également été recherchée en utilisant une régression linéaire par la méthode des moindres carrés après transformation logistique des données de SE pour l'ensemble des données récoltées ($n = 216$). La transformation logistique a consisté en un calcul de $\text{logit(SE)} = \text{LOG} [\text{SE}/(91-\text{SE})]$, où LOG est le logarithme en base 10 et 91 est la valeur maximale possible de SE. La concordance entre BIS et SE a été évaluée en utilisant la méthode de Bland et Altman¹⁷⁹. L'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des différences entre BIS et SE a permis de tester l'hypothèse nulle selon laquelle cette différence n'était pas significativement différente de 0. Les limites de concordance ont été définies comme la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des différences moins 1.96 écarts types et la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne des différences plus 1.96 écarts types. Le logiciel G-Power[®] a été utilisé pour les calculs de puissance¹⁶⁰.

La présence d'éventuelles différences dans l'activité EMG entre ou au sein des groupes R et S a été testée en utilisant une ANOVA mixte à deux critères et le test HSD de Tuckey pour les comparaisons *post hoc*. Une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. La normalité des distributions a été testée chaque fois que nécessaire.

3.1.3 Résultats

Les patients du groupe R et du groupe S avaient un âge, un poids, une taille et un sexe ratio comparables (**Tableau III.1**).

Tableau III.1 : Caractéristiques des patients du groupe R et du groupe S. Les résultats des tests statistiques sont également fournis. Les données sont des moyennes et écarts types ou un simple comptage du nombre. Les tests t de Student sont des tests à deux directions pour données non appariées. La distribution des genres a été analysée à l'aide d'un test du χ^2 avec 1 degré de liberté.

	GRUPE R	GRUPE S	STATISTIQUES
Age (années)	43 (18)	46 (12)	$t_{(22)} = 0.62$
Poids (kg)	68 (17)	74 (17)	$t_{(22)} = 0.37$
Taille (cm)	169 (9)	171 (11)	$t_{(22)} = 0.56$
Genre (M/F)	6/7	6/5	$\chi^2_{(1)} = 0.17$

3.1.3.1 Régressions

Pour l'ensemble des enregistrements (**Figure III.1**), la corrélation entre BIS et SE était excellente ($r = 0.84$, Intervalle de confiance à 95% : 0.80-0.88), et une corrélation encore meilleure a été obtenue en utilisant un modèle sigmoïde plutôt qu'un modèle linéaire ($r = 0.87$, Intervalle de confiance à 95% : 0.83-0.90). Bien que moins fortes, des corrélations significatives ont également été retrouvées entre BIS et SE dans toutes les autres conditions d'enregistrement, excepté pour la condition SS dans le groupe S ($r = 0.36$, Intervalle de confiance à 95% : -0.77-0.68)(**Tableau III.2**). La puissance de l'étude pour détecter une corrélation significative entre BIS et SE, en considérant un r^2 de 0.3, un seuil α de 0.05 et une taille d'échantillon de 22 (notre plus petite taille d'échantillon) était supérieure à 0.8.

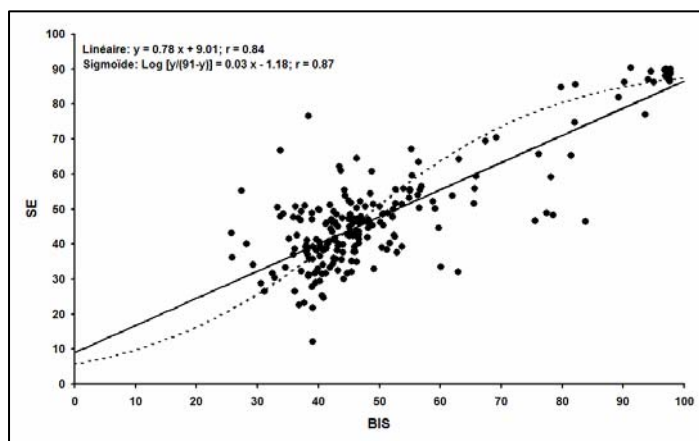


Figure III.1 : Valeurs de SE moyennées sur 1 minute en fonction des valeurs de BIS correspondantes pour l'entièreté des enregistrements (cercles). Les lignes de régression (linéaire= continu, sigmoïde = pointillé) sont également représentées. L'équation correspondant à chaque régression et les coefficients de corrélation sont également indiqués.

3.1.3.2 Analyse de la concordance

La moyenne des différences entre BIS et SE était significativement différente de 0 pour l'ensemble des données, dans les conditions Baseline et dans les conditions LER (**Tableau III.2**), mais pas dans les autres conditions d'enregistrement. La puissance de l'étude pour détecter une moyenne des différences de 6, en tenant compte d'un écart type de la moyenne des différences de 10, un seuil α de 0.05 et une taille d'échantillon de 22 était supérieur à 0.8. Les limites de concordance pour l'ensemble des enregistrements étaient -19.5-24.6 (**Figure III.2**). Les limites de concordance les plus étroites ont été observées dans les conditions

Baseline (-2.7-17.9) pour l'ensemble des patients étudiés, et dans les conditions SS (-14.0-14.4) et L (-14.3-13.1) pour le groupe R (Figure III.3). La concordance entre BIS et SE la plus mauvaise a été observée dans les conditions LER (-22.6-39.3) pour l'ensemble des patients, et dans les conditions SS (-25.0-28.8) et L (-36.7-41.3) pour le groupe S (**Figure III.3**). Les limites de concordance entre BIS et SE dans le groupe R après laryngoscopie (-11.6-10.4) étaient comprises dans les limites les plus étroites de l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des différences ± 1.96 écarts types dans le groupe S pour les mêmes conditions d'enregistrement (-20.2-24.8). Cela signifie que ces limites de concordance étaient significativement plus étroites dans le groupe R que dans le groupe S pendant la période L.

Tableau III.2 : Résultats de l'analyse de Bland-Altman. Les conditions d'enregistrement étaient les suivantes : éveillé (Baseline), perte du réflexe ciliaire (LER), état d'équilibre chez les patients des deux groupes (SS), état d'équilibre après administration de rocuronium [SS (R)] ou de sérum salé [SS (S)], laryngoscopie dans les deux groupes (L), dans le groupe R [L (R)] et dans le groupe S [L (S)]. La moyenne des différences entre BIS et SE et son intervalle de confiance à 95%, ainsi que la moyenne des différences ± 1.96 écarts types (ET) avec intervalle de confiance à 95% sont indiqués. Le coefficient de corrélation r entre BIS et SE et son intervalle de confiance à 95% obtenu après régression linéaire par la méthode des moindres carrés est rapporté pour toutes les conditions d'enregistrement. La dernière colonne indique la taille de l'échantillon dans chaque situation (n).

	R	MOYENNE DES DIFFÉRENCES	MOYENNE DES DIFFÉRENCES - 1.96 ET	MOYENNE DES DIFFÉRENCES + 1.96 ET	N
Ensemble	0.84 (0.80 : 0.88)	2.5 (1.2 : 3.9)	-17.1 (-19.5 : -14.8)	22.2 (19.9 : 24.6)	216
Baseline	0.45 (0.06 : 0.72)	7.6 (6.0 : 9.2)	0.1 (-2.7 : 2.9)	15.1 (12.3 : 17.9)	24
LER	0.74 (0.47 : 0.88)	8.3 (3.5 : 13.2)	-14.2 (-22.6 : -5.8)	30.9 (22.5 : 39.3)	24
SS	0.41 (0.14 : 0.63)	2.0 (-0.5 : 4.6)	-14.8 (-19.2 : -10.4)	18.9 (14.4 : 23.3)	46
SS (R)	0.63 (0.32 : 0.82)	0.2 (-2.0 : 2.3)	-10.3 (-14.0 : -6.6)	10.6 (6.9 : 14.4)	26
SS (S)	0.36 (-0.07 : 0.68)	1.9 (-2.5 : 6.3)	-17.4 (-25.0 : -9.9)	21.2 (13.6 : 28.8)	22
L	0.49 (0.32 : 0.63)	0.7 (-1.6 : 3.0)	-21.6 (-25.6 : -17.6)	23.1 (19.1 : 27.1)	96
L (R)	0.72 (0.56 : 0.83)	-0.6 (-2.2 : 1.0)	-11.6 (-14.3 : -8.9)	10.4 (7.7 : 13.1)	52
L (S)	0.41 (0.13 : 0.63)	2.3 (-2.4 : 7.1)	-28.4 (-36.7 : -20.2)	33.1 (24.8 : 41.3)	44

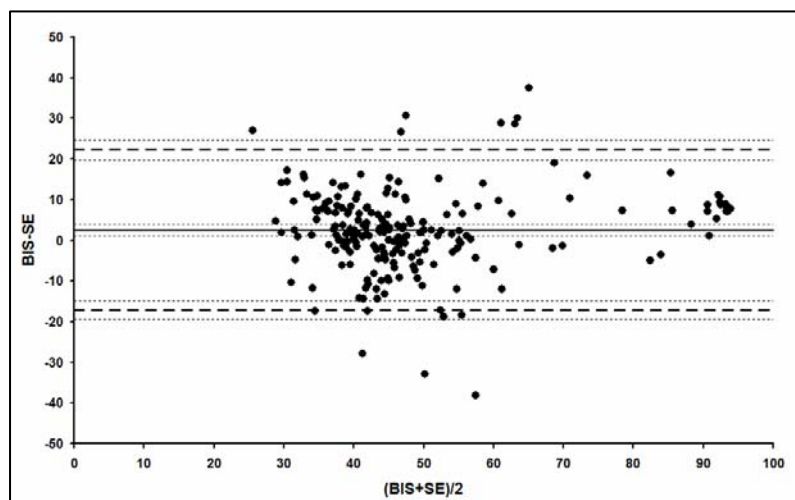


Figure III.2 : Différence entre BIS et SE en fonction de la moyenne entre BIS et SE (Graphique de Bland-Altman) pour l'ensemble des enregistrements (cercles). La moyenne des différences (ligne continue) et son intervalle de confiance à 95% (petits pointillés), ainsi que la moyenne des différences ± 1.96 ET (pointillés larges) avec intervalle de confiance à 95% (petit pointillé) sont également indiqués.

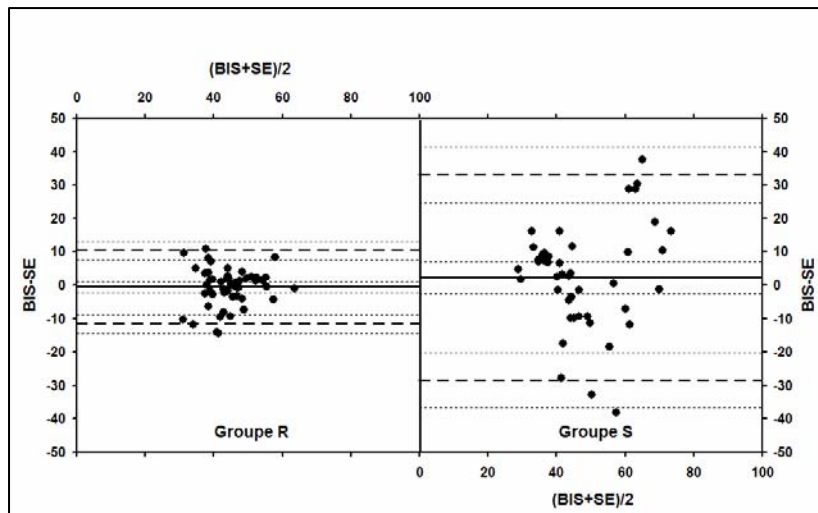
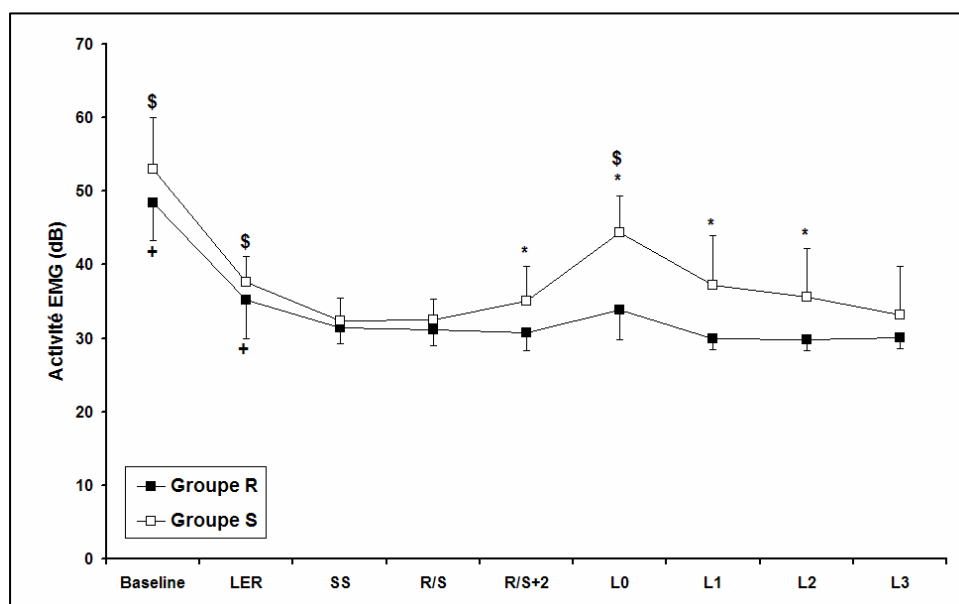


Figure III.3 : Même chose que dans la figure III.2 mais après laryngoscopie dans le groupe R et dans le groupe S. Notez que les limites de concordance dans le groupe R sont significativement plus étroites que dans le groupe S.

3.1.3.3 Activité EMG

Comme indiqué dans la **Figure III.4**, l'induction de l'anesthésie a été associée à une diminution significative de l'activité EMG dans les deux groupes de patients. Deux minutes après l'administration de rocuronium, l'activité EMG était significativement moins importante dans le groupe R que dans le groupe S, et est restée telle jusque 2 minutes après la laryngoscopie. La laryngoscopie a induit une augmentation significative de l'activité EMG dans le groupe S, mais pas dans le groupe R. Au moment de la laryngoscopie, tous les patients du groupe R sauf deux avaient un compte TOF égal à 0/4 et tous les patients du groupe S avaient un compte TOF de 4/4.

Figure III.4 : Profil de l'activité EMG dans le groupe R (carrés pleins) et dans le groupe S (carrés vides) au cours des différentes conditions d'enregistrement. *=significativement plus élevé dans le groupe S que dans le groupe R à R/S+2, L0, L1 et L2. + = dans le groupe R, significativement plus élevé à Baseline que à tout autre moment d'enregistrement et significativement plus élevé à LER qu'à L1, L2 et L3. \$ = dans le groupe S, significativement plus élevé à Baseline qu'à tout autre moment d'enregistrement, significativement plus élevé à LER qu'à SS et R/S, et significativement plus élevé à L0 qu'à LER, SS, R/S, R/S+2, L1, L2 et L3.



3.1.4 Discussion

Les résultats principaux de cette étude sont les suivants : 1) la corrélation entre BIS et SE est globalement bonne ; 2) la concordance entre BIS et SE est globalement mauvaise et peut être considérée comme bonne (limites de concordance aux alentours de 10 au-dessus ou en-dessous de la moyenne des différences) seulement chez les patients éveillés et chez les patients paralysés dans des conditions stables de la composante hypnotique de l'anesthésie générale ; 3) la différence moyenne entre BIS et SE aux alentours de 10 observée chez les patients éveillés disparaît pendant l'anesthésie. Ces résultats posent des questions quant aux raisons de cette mauvaise concordance et quant à la signification clinique de ces discordances. Peu d'études ont analysé la relation qui existe entre BIS et SE. Un cas clinique récemment rapporté dans la littérature fait état d'une différence entre BIS et SE quant au délai et à l'amplitude des modifications de ces paramètres en fonction des modifications du statut anesthésique du patient¹⁸⁰. Chez des patients anesthésiés au sévoflurane, Ellerkmann a observé une relation sigmoïde significative entre le BIS et l'Entropie¹⁸¹. White et collaborateurs ont observé une bonne corrélation entre SE et BIS au cours de l'induction (0.77) et de l'émergence (0.86) de l'anesthésie générale au propofol et au desflurane, ce qui est en accord avec les résultats ici rapportés¹²¹. Toutefois, une bonne corrélation ne signifie pas nécessairement une bonne concordance. D'après Bland et Altman, le coefficient de corrélation r mesure la force de la relation qui lie deux variables, pas la concordance entre ces variables. Une concordance parfaite nécessite absolument que tous les points obtenus en rapportant les paires de données soient situés le long de la ligne d'égalité, tandis qu'une excellente corrélation est obtenue lorsque ces points sont situés le long de n'importe quelle ligne. De plus, une différence d'échelle entre les deux variables ne modifie pas la corrélation entre celles-ci mais modifie certainement leur concordance. Pour ces raisons, l'analyse de Bland-Altman est le test statistique approprié pour déterminer le degré de concordance entre deux techniques de mesure¹⁷⁹.

La seule étude qui a utilisé l'analyse de Bland-Altman pour comparer BIS et SE a été publiée par Iannuzzi et collaborateurs¹⁸², qui ont étudié la relation entre BIS, SE et la concentration de propofol au site effet efficace chez 50% des patients (EC50) pour différents points d'intérêt cliniques. Ils ont trouvé une bonne comparabilité entre BIS et SE (moyenne des différences de 0.1) avec des limites de concordance de -19.9-19.6. Dans notre étude, la même analyse réalisée sur des paires de données moyennées sur 1 minute a révélé une moyenne des différences de 2.5 et des limites de concordance similaires (-19.5-24.6). De façon évidente, la différence principale dans les résultats de ces deux études réside dans le fait que la moyenne des différences est significativement différente de 0 dans cette étude-ci et pas dans celle d'Iannuzzi. Les causes peuvent être en rapport avec des différences dans les protocoles expérimentaux et la manière dont les données ont été analysées. Les patients dans l'étude d'Iannuzzi ne recevaient pas de prémédication, tandis que nos patients recevaient de l'alprazolam et de l'atropine 1 heure avant la chirurgie. Les deux études diffèrent quant à la séquence d'administration du propofol (Iannuzzi : cible initiale de propofol de $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ augmentée par paliers de $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ toutes les 4 minutes jusqu'à $6 \mu\text{g ml}^{-1}$; notre étude : cible initiale de $2.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ augmentée par paliers de $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ toutes les 4 minutes jusqu'à obtenir une valeur stable de BIS entre 40 et 50). Le statut des patients au moment des enregistrements était également différent dans l'étude d'Iannuzzi par rapport à la nôtre : Iannuzzi et collaborateurs n'ont enregistré les valeurs de BIS et SE qu'au moment de la perte du réflexe ciliaire et au moment de la perte de conscience. Dans notre étude, nous avons en outre considéré les valeurs de ces indices chez les patients éveillés (Baseline), au cours d'un état stable de la composante hypnotique de l'anesthésie et au cours d'une stimulation nociceptive. Enfin, nous avons moyenné les données enregistrées sur 1 minute, alors que

l'équipe d'Iannuzzi ne l'a pas fait. En lissant les enregistrements, le moyennage des données offre l'avantage d'être débarrassé de l'effet de la variabilité immédiate de l'enregistrement (seconde après seconde), et de l'effet de fréquences d'échantillonnage différentes par le logiciel d'acquisition de données. Quoi qu'il en soit, les limites de concordance observées par Iannuzzi et les nôtres sont larges, puisque les valeurs de BIS et SE peuvent souvent différer de plus de 20 unités. En conséquence, dans la pratique clinique, utiliser SE exactement de la même manière que le BIS, avec les mêmes valeurs de référence, et s'attendre à des profils identiques de réponse à différents événements n'est sans doute pas approprié.

Une explication possible d'une mauvaise concordance globale entre BIS et SE pourrait être liée à une différence dans le délai nécessaire pour obtenir la valeur de l'indice à partir de l'acquisition du signal EEG. En effet, les valeurs du BIS sont considérées classiquement comme étant le reflet de ce qui s'est passé approximativement 30 secondes auparavant⁵⁰, tandis que le temps nécessaire au calcul de l'Entropie Spectrale varie en fonction des fréquences dominantes de l'EEG. Ce délai est plus long pour les fréquences basses telles que celles observées au cours d'un état d'inconscience¹⁰⁸. Toutefois, lisser les enregistrements sur 1 minute, comme nous l'avons fait, devrait normalement atténuer cet effet du délai de calcul sur la concordance.

Nous avons analysé la concordance entre BIS et SE à différentes étapes du processus d'induction. A l'état d'éveil (Baseline), la différence moyenne entre BIS et SE était significativement différente de 0 et était estimée entre 6 et 9 unités. Ceci n'est pas surprenant puisque l'échelle des valeurs de BIS est comprise entre 0 et 100, et l'échelle de SE entre 0 et 91. Toutefois, cette différence disparaît à des niveaux plus profonds de l'anesthésie, et même au cours d'une stimulation nociceptive. Ceci peut être affirmé avec un risque raisonnable d'erreur statistique de type II. Cette observation est probablement liée à des différences dans l'aspect de la courbe qui lie BIS ou SE, d'une part, et la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, d'autre part. En effet, la contribution relative de toute une série de paramètres EEG au calcul du BIS varie en fonction de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. Malgré une différence moyenne de l'ordre 10 unités, la concordance entre BIS et SE est bonne chez le patient éveillé, puisque les limites de concordance entre les deux mesures étaient -2.7 à 17.9 autour d'une différence moyenne de 7.6.

La concordance entre BIS et SE était différente au cours de la laryngoscopie chez les patients curarisés et chez les patients non curarisés (les limites de concordance entre BIS et SE dans le groupe R après laryngoscopie se trouvaient à l'intérieur des limites les plus étroites de l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des différences ± 1.96 ET dans le groupe S durant les mêmes conditions). Cette différence de concordance entre BIS et SE chez les patients curarisés et non curarisés n'a pas été confirmée en l'absence de stimulation nociceptive. Ceci pourrait être lié à une puissance insuffisante de notre étude pour ce cas particulier. En conséquence, nous ne pouvons pas conclure que la concordance entre BIS et SE est meilleure chez les patients curarisés que chez les patients non curarisés dans ces conditions particulières d'enregistrement, c'est-à-dire dans des conditions stables de composante hypnotique de l'anesthésie générale en l'absence de stimulation nociceptive. Nous pouvons seulement conclure que la concordance entre BIS et SE est bonne chez les patients curarisés en l'absence ou en présence d'une stimulation nociceptive, et que cette concordance est meilleure chez les patients curarisés que chez les patients non curarisés en présence d'une stimulation nociceptive. Une explication possible de cette observation pourrait avoir un rapport avec l'influence de l'activité EMG sur le calcul du BIS, même si le BIS est calculé à partir du dispositif XP¹⁶⁶. La **Figure III.4** montre de façon évidente que les patients ayant reçu du rocuronium avaient une activité EMG moindre que les patients qui n'en ont pas

reçu, et que la laryngoscopie a induit une augmentation significative de cette activité EMG chez les patients non curarisés.

Un biais possible de cette étude est l'enregistrement de BIS et SE toujours du même côté (le BIS à gauche et SE à droite). Il est important de noter qu'il a été démontré que des différences intra-individuelles peuvent être observées lorsque le BIS est enregistré à des endroits différents du scalp chez la même personne¹⁸³. Nous avons donc choisi toujours le même endroit d'enregistrement de manière à limiter l'effet de la variabilité intra-individuelle liée au site d'enregistrement d'un indice donné. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure que la réalisation des enregistrements toujours du même côté n'ait pas favorisé la mauvaise concordance entre BIS et SE.

3.1.5 Conclusions

En conclusion, nous avons observé une excellente corrélation globale entre BIS et SE. Le BIS est plus élevé que SE d'environ 10 unités chez le patient éveillé et au cours de l'induction de la composante hypnotique de l'anesthésie. La concordance entre BIS et SE est bonne chez les patients éveillés et chez les patients curarisés. Dans ces conditions, le clinicien peut s'attendre à observer des valeurs de SE similaires à celles qui auraient pu être observées pour le BIS, avec une différence négative d'environ 10 unités quand le patient est éveillé. En revanche, la concordance entre BIS et SE est mauvaise globalement et au cours des autres conditions d'enregistrement, puisque des différences de plus de 20 unités sont fréquemment observées entre les deux mesures. Ces discordances peuvent partiellement être expliquées par des différences d'échelle, mais aussi par des différences dans le site d'enregistrement, d'algorithme et de délais de calcul, dans l'aspect de la courbe qui lie le BIS ou SE avec la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, et enfin possiblement par l'effet de l'activité EMG sur le calcul du BIS.

Chapitre 4.

Autres situations dans lesquelles
l'interprétation d'un indice de
profondeur de l'anesthésie
est difficile

4.1 Profil de l'Index Bispectral au cours du clampage carotidien¹⁸⁴

4.1.1 Introduction

La détection de l'hypoperfusion/ischémie cérébrale au cours des endartérectomies carotidiennes (CEA) sous anesthésie générale reste un défi difficile à relever. Les appareils de monitoring utilisés dans ce but comprennent le doppler transcrânien, l'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques, la spectroscopie proche infrarouge, et l'EEG brut ou soumis à une analyse mathématique. Le doppler transcrânien est une méthode directe, sensible et spécifique capable de détecter la présence d'embolies et de changements de vitesse du flux sanguin dans les principales artères cérébrales¹⁸⁵. Toutefois, toutes les artères cérébrales ne sont pas aisément accessibles, la vitesse du flux sanguin et le débit sanguin peuvent ne pas correspondre, et les observations faites avec ce dispositif ne sont pas nécessairement en rapport avec le pronostic neurologique des patients¹⁸⁶. Une diminution persistante de l'amplitude des potentiels évoqués somesthésiques est un bon détecteur d'une ischémie cérébrale peropératoire¹⁸⁷, mais ce type d'enregistrement peut être perturbé par l'anesthésie générale et nécessite une excellente expertise pour l'interprétation des résultats. La spectroscopie proche infrarouge est actuellement à l'étude pour cette indication¹⁸⁸, mais seuls les territoires frontaux sont explorés par cette technique et les seuils de valeur correspondant à une ischémie doivent encore être définis. De plus, une grande variabilité interindividuelle peut rendre les valeurs de référence de cette technique difficiles à établir¹⁸⁹. L'interprétation d'un EEG brut est limitée par l'expertise de l'utilisateur, les agents anesthésiques administrés au patient, la température corporelle, la stabilité hémodynamique, et la position des électrodes qui peuvent ne pas couvrir l'entièreté des territoires à risque d'ischémie^{190;191}. Dès lors, certains auteurs ont proposé d'utiliser des paramètres dérivés de l'analyse mathématique de l'EEG (puissance totale, analyse spectrale, SEF, ou MEF) pour éliminer le manque de fiabilité de l'interprétation de l'EEG brut liée à l'expertise de l'utilisateur et simplifier l'interprétation des données^{192;193}. Toutefois, l'interprétation des paramètres EEG pendant le clampage carotidien (CXC) n'est pas facile, puisque ces changements peuvent se faire dans le sens d'une diminution ou d'une augmentation de l'activité EEG¹⁹⁴. Dès lors, suite à l'observation de chutes brutales du BIS au cours d'épisodes d'hypoperfusion cérébrale, Merat et collaborateurs¹⁹⁵ ont suggéré que le BIS pourrait être un outil efficace pour la détection de l'ischémie cérébrale profonde, malgré certaines observations faisant état d'une absence de changement du BIS dans des cas d'ischémie cérébrale chez des patients éveillés¹⁹⁶. Le but de cette étude a été d'évaluer le profil du BIS au cours du CXC à un niveau constant de la composante hypnotique de l'anesthésie générale, dans l'optique de mettre en évidence des changements éventuels du BIS en-dessous ou au-dessus d'une valeur stable précédant le clampage, et de relier les éventuels changements observés à la fois à la qualité du reflux dans la carotide interne (ICB) et à la modification concomitante d'une série de paramètres dérivés de l'analyse mathématique de l'EEG. L'AAI a été utilisé comme mesure indépendante permettant la détection d'un changement de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie dans ces circonstances.

4.1.2 Patients, matériel et méthodes

4.1.2.1 Patients, anesthésie et chirurgie

Un groupe pilote de 10 patients et un groupe prospectif non randomisé de 26 patients programmés pour subir une endartérectomie carotidienne (CEA) ont été recrutés. Les procédures anesthésiques et chirurgicales ont été identiques dans les deux groupes. Les médicaments de routine des patients ont été maintenus jusqu'au matin de l'intervention à l'exception des antidiabétiques oraux et des statines qui ont été stoppés la veille. Les patients ont été maintenus à jeun la nuit précédant l'intervention. Ils ont reçu 0.5 mg d'alprazolam et 0.5 mg d'atropine par voie orale une heure avant la chirurgie. L'anesthésie a été induite à l'aide d'une perfusion continue de rémifentanyl à une dose de 0.5 $\mu\text{g kg min}^{-1}$ et une perfusion continue de propofol en mode TCI (DirpifusorTM, modèle de Marsh¹⁷⁴). L'intubation endotrachéale a été facilitée par l'administration d'un bolus de cis-atracurium immédiatement après la perte du réflexe ciliaire. L'anesthésie a été maintenue à l'aide d'une perfusion continue et constante de rémifentanyl à la dose de 0.25 $\mu\text{g kg min}^{-1}$ et le propofol en mode TCI ajusté de manière à maintenir une valeur de BIS constante aux alentours de 50 (entre 40 et 60). Aucune dose supplémentaire de cis-atracurium n'a été administrée par la suite. Les patients ont été ventilés mécaniquement à l'aide d'un mélange air/oxygène (fraction inspirée d'oxygène de 50%) et la ventilation a été ajustée pour maintenir une pression partielle de CO₂ en fin d'expiration entre 4 et 4.7 kPa (30-35 mmHg). Une fois la chirurgie débutée, la concentration cible de propofol a été ajustée pour maintenir constant le niveau de la composante hypnotique de l'anesthésie (BIS entre 40 et 60) avant le CXC, tout en maintenant constant le débit de perfusion du rémifentanyl. Une fois cet équilibre atteint, la concentration cible de propofol et le débit de rémifentanyl n'ont plus été changés jusqu'à la fin de la chirurgie. La pression artérielle moyenne (MBP) a été maintenue à 90 mmHg (entre 80 et 100) pendant toute la durée de l'exposition carotidienne grâce à l'administration de soit 1 mg de nicardipine, soit 5 mg d'éphédrine sous forme d'un bolus. La stabilité hémodynamique a été obtenue avant la période d'enregistrement qui a débuté 3 minutes avant CXC et s'est terminée au moment de l'insertion du shunt carotidien. Etant donné que cette période a été relativement courte et n'a jamais dépassé 10 à 12 minutes, MBP a toujours été maintenue dans la fourchette définie ci-dessus sans aucune dose additionnelle de nicardipine ou d'éphédrine. Une fois le clamp carotidien retiré, MBP a été ajustée à un niveau inférieur. La chirurgie a toujours consisté en une CEA et un shunt carotidien a été utilisé dans tous les cas, quelques minutes après le CXC et l'enlèvement du séquestre de l'endartère. La carotide a été élargie à l'aide d'un patch prothétique. Toutes les procédures chirurgicales ont été réalisées par le même chirurgien (Q.D.) à qui les enregistrements électrophysiologiques étaient cachés.

4.1.2.2 Equipement et monitoring

Tous les patients ont été équipés d'un monitoring de l'ECG, de la SpO₂, de la pression artérielle non invasive, de la pression partielle, et du CO₂ en fin d'expiration (S/5TM, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlande). Un cathéter 20G a été inséré dans l'artère radiale droite sous anesthésie locale chez tous les patients avant l'induction de l'anesthésie pour le monitoring invasif de la pression artérielle. Les électrodes de BIS (BIS-Sensor, moniteur Aspect A-2000, version 3.4, Aspect Medical Systems, Inc.) ont été placées correctement sur le front des patients, du côté correspondant à la carotide opérée. Etant donné que des changements paradoxaux du BIS ont été observés pendant le CXC dans notre groupe pilote de patients, nous avons décidé de mieux caractériser ces changements en enregistrant des paramètres supplémentaires dérivés de l'analyse mathématique de l'EEG chez 26 patients supplémentaires (groupe étude). Chez ces patients, des électrodes permettant l'enregistrement

de l'AAI (A-Line AEP Electrodes, moniteur A-Line, Danmeter A/S, Danemark) ont été placées de façon appropriée à côté des électrodes de BIS, sur le front du même côté. Cinq électrodes aiguilles ont aussi été insérées dans le scalp de ces patients aux endroits suivants (montage international 10-20) : F2, F3, P2, P3, et A1 si la chirurgie avait lieu du côté gauche ou A2 si elle avait lieu du côté droit (Module M-EEG™, Datex-Ohmeda).

4.1.2.3 Acquisition des données

Une série de données a été acquise chez tous les patients du groupe pilote et du groupe étude. La concentration de propofol au site effet au moment de l'état d'équilibre juste avant le CXC (PPFe), et le délai entre l'induction de l'anesthésie et le clampage carotidien ont été notés. La qualité du reflux dans la carotide interne au moment de l'insertion du shunt a été appréciée, toujours par la même personne (le chirurgien, Q.D.) à qui les enregistrements électrophysiologiques étaient cachés. Ce reflux dans la carotide interne a été qualifié de bon si un débit franc systolo-diastolique était observé, de mauvais si le flux diastolique avait un aspect de goutte-à-goutte, et de moyen si le reflux se situait entre ces deux extrêmes. Après la réalisation de la chirurgie et le réveil, tous les patients ont été examinés attentivement pour détecter tout nouveau déficit neurologique par rapport à la situation préopératoire. Le lendemain de l'intervention, les patients ont été interrogés sur l'occurrence éventuelle d'un réveil per-anesthésique accidentel en cours de procédure.

Les paramètres enregistrés de façon continue ont été transférés sur un ordinateur portable à l'aide du logiciel Rugloop II[©] (Demed, Temse, Belgique), à une fréquence d'échantillonnage de 0.2 à 1 Hz. La pression artérielle moyenne invasive (MBP), HR et le BIS ont été enregistrés chez les 36 patients. Pour des raisons techniques, des enregistrements fiables de l'AAI n'ont pu être obtenus que chez 24/26 patients du groupe étude. De façon similaire, le rapport de suppression de l'EEG (SRbis), SEF 95% (SEFbis), la puissance totale de l'EEG (TPbis), et la puissance dans la bande de fréquence 70-110 Hz (activité électromyographique, EMGbis, en dB) ont été obtenus à partir du moniteur BIS chez 25/26 patients du groupe étude. Le module M-EEG™ nous a permis d'obtenir l'enregistrement ipsilatéral de l'activité dans la bande de fréquence 60-300 Hz (activité EMG, EMG), l'amplitude totale de l'EEG (EEGamp), la SEF 95% (SEF), la MEF, la puissance relative dans les bandes de fréquence β , α , θ , et δ (β , α , θ , et δ), et le rapport d'activité « *burst suppression* » (BSR) chez 18/26 patients du groupe étude. Les amplitudes ont été obtenues en tant que « *root mean squares* ».

4.1.2.4 Analyse statistique

Les données ont été exprimées en moyennes et écarts types. La normalité des distributions a été vérifiée chaque fois que nécessaire et une valeur de P à deux directions inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative, sauf si spécifié autrement.

Tous les paramètres enregistrés en continu mentionnés ci-dessus ont été moyennés sur 1 minute pour chaque patient aux différents points d'intérêt suivants : à l'état d'équilibre 3 minutes avant CXC (PREC), au moment de CXC (C), 1, 2, et 3 minutes après (C+1, C+2, et C+3), et au moment de l'insertion du shunt (SH). La variation de ces paramètres en fonction du moment d'enregistrement a été analysée à l'aide d'un test de Friedman (Logiciel SPSS, version 14.0, SPSS, Inc., Chicago, IL), et les comparaisons *post hoc* ont été réalisées à l'aide de tests de Wilcoxon multiples. Dans ce cas particulier, la valeur seuil de P pour la signification statistique a été ramenée à 0.003, selon la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

Le nombre de patients présentant une augmentation du BIS au-delà de 60 ou une diminution en-dessous de 40 dans les 3 premières minutes qui ont suivi CXC a été comparé entre les

patients qui avaient un bon, un moyen ou un mauvais reflux dans la carotide interne en utilisant un test du χ^2 . Pour mettre en évidence l'existence de corrélations significatives entre une augmentation du BIS et les autres paramètres enregistrés, la différence entre la valeur maximale de BIS atteinte au cours des trois premières minutes après CXC et la valeur de BIS avant CXC a été calculée pour chaque patient (BISinc). La différence entre la valeur d'un paramètre donné au moment de la valeur maximale du BIS et la valeur du même paramètre avant le clampage a été calculée pour MBP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , δ et BSR. Une corrélation de Spearman a ensuite été calculée entre BISinc et toutes ces différences, ainsi que l'âge, l'index de masse corporelle (BMI), la quantité d'éphédrine ou de nicardipine administrée, la durée entre l'induction de l'anesthésie et CXC, et PPF_e. La même chose a été réalisée pour mettre en évidence une corrélation entre une diminution du BIS et les autres paramètres enregistrés. Dans ce cas-là, la différence entre la valeur de BIS minimale atteinte pendant les 3 premières minutes qui ont suivi le clampage et la valeur du BIS avant le clampage a été calculée (BISdec). La différence entre la valeur d'un paramètre donné au moment de la valeur minimale du BIS et la valeur de ce paramètre avant le clampage a cette fois servi pour le calcul des corrélations avec BISdec. Enfin, la puissance de l'étude pour détecter une corrélation significative en considérant un coefficient de corrélation au carré de 0.3 a été calculée pour chaque taille d'échantillon en utilisant le logiciel G-Power[®] (version 2.0, Franz Faul & Edgar Erdfelder, Trier, Germany)¹⁶⁰.

4.1.3 Résultats

4.1.3.1 Données démographiques et autres données d'intérêt (Tableau IV.1)

Les valeurs moyennes de l'âge, du poids, de la taille, du BMI et le sexe ratio de tous les patients des groupes pilote et étude réunis sont données dans le Tableau IV.1. La concentration du propofol au site effet telle qu'estimée par le dispositif d'administration à objectif de concentration (TCI) au moment de l'état d'équilibre avant CXC était de $2.7 \pm 0.9 \mu\text{g ml}^{-1}$. Le temps moyen entre l'induction de l'anesthésie et CXC était de 57 ± 15 minutes. Avant CXC, 21 patients ont reçu entre 2.5 et 35 mg d'éphédrine, et deux patients ont reçu 0.5 mg de nicardipine. Aucun patient n'a rapporté d'épisode de mémoire explicite sur ce qui avait pu se passer pendant la chirurgie et aucun d'entre eux n'a présenté de déficit neurologique nouveau par rapport à la situation préopératoire une fois la chirurgie réalisée.

Tableau IV.1 : Données démographiques, concentration de propofol au site effecteur (PPFe), temps écoulé entre l'induction de l'anesthésie et CXC, nombre de patients dont le BIS a augmenté au-dessus de 60 ou diminué en-dessous de 40 pendant les 3 minutes qui ont suivi le clampage chez tous les patients, chez les patients avec un reflux dans la carotide interne bon, moyen ou mauvais, nombre de patients qui ont reçu de l'éphédrine, de la nicardipine avant CXC et intervalle de dose en mg. Les données sont des moyennes et écarts types, un comptage ou des %. Les étoiles indiquent une incidence significativement plus importante d'une valeur de BIS supérieure à 60 pendant les 3 premières minutes après CXC chez les patients avec un reflux carotidien mauvais ou moyen.

TOUS LES PATIENTS (N = 36)		
Age (y)		70 (12)
Poids (kg)		74.6 (14.2)
Taille (cm)		167.6 (7.5)
BMI (kg m ⁻²)		26.4 (3.8)
Genre (M/F)		29/7
PPFe (µg ml ⁻¹)		2.7 (1.0)
Temps jusqu'à CXC (min)		57 (15)
BIS > 60 [n (%)]	Tous	17/36 (47)
	Mauvais reflux	4/6 (67)*
	Reflux moyen	7/9 (78)*
	Bon reflux	6/21 (29)
BIS < 40 [n (%)]	Tous	9/36 (25)
	Mauvais reflux	2/6 (33)
	Reflux moyen	2/9 (22)
	Bon reflux	5/21 (24)
Ephedrine [n, (dose en mg)]		21 (2.5-35)
Nicardipine [n (dose en mg)]		2 (0.5-0.5)

4.1.3.2 Profil du BIS pendant le clampage carotidien

En considérant tous les patients du groupe pilote et du groupe étude, aucun effet principal du temps sur la valeur moyenne du BIS n'a pu être mis en évidence (**Figure IV.1** et **Tableau IV.2**). Toutefois, au cours des 3 premières minutes après CXC, le BIS a augmenté au-delà de 60 chez 17/36 patients (47%, moyenne de la valeur maximale de BIS atteinte : 68.8 ± 6.1), et l'augmentation moyenne chez ces patients en comparaison de la valeur avant CXC était de 18.5 ± 11.2 . Cette augmentation a été significativement plus fréquente chez les patients ayant un mauvais reflux ou un reflux moyen dans la carotide interne que chez ceux qui avaient un bon reflux (4/6=67%, 7/9=78% et 6/21=29%, respectivement ; $\chi^2_{(2)}=7.21$, P=0.027). Un exemple d'augmentation du BIS pendant le clampage carotidien est donné dans la **Figure IV.2**.

Tableau IV.2 : Evolution du BIS, de MBP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , δ , et BSR au cours de la période entourant le clampage carotidien. Les données sont des moyennes et écarts types. Les résultats du test de Friedman sur ces données sont également fournis (valeur de χ^2 avec 5 degrés de liberté et valeur de P). Les tests de Friedman significatifs sont mis en évidence en gras. Les étoiles correspondent à des différences significatives par rapport aux valeurs enregistrées en PREC et C.

	PREC	C	C+1	C+2	C+3	SH	Friedman [χ^2 (P)]
BIS	49 (9)	50 (10)	54 (12)	54 (13)	52 (12)	52 (13)	10.26 (0.07)
MBP	86 (13)	85 (12)	81 (12)	80 (13)	80 (14)	82 (14)*	11.28 (0.05)
HR	65 (13)	67 (14)	66 (14)	67 (12)	67 (13)	69 (13)*	11.28 (0.05)
SRbis	6.0 (7.9)	7.3 (10.0)	8.4 (12.0)	9.1 (12.8)	8.1 (10.9)	8.4 (12.4)	1.12 (0.95)
SEFbis	14.9 (2.4)	15.6 (2.7)	16.0 (2.9)	15.6 (2.9)	15.6 (2.7)	14.9 (2.6)	7.19 (0.21)
TPbis	54.0 (2.7)	53.3 (2.7)	53.3 (2.9)	53.0 (2.7)	53.2 (2.8)	53.4 (2.6)	9.34 (0.10)
EMGbis	33.9 (4.6)	34.8 (4.9)	34.5 (5.0)	34.0 (5.0)	33.4 (4.4)	32.0 (4.6)	9.34 (0.10)
AAI	13 (9)	14 (12)	15 (12)	14 (12)	14 (11)	14 (9)	0.11 (1.00)
EEGamp	13.9 (9.2)	11.1 (5.7)	10.6 (5.4)	9.7 (4.5)**	9.5 (3.9)**	10.9 (5.7)	15.32 (0.01)
SEF	8.2 (3.5)	8.1 (3.5)	7.4 (3.6)	7.8 (3.6)	7.5 (3.8)	6.8 (3.5)	5.83 (0.32)
MEF	0.6 (0.3)	0.6 (0.4)	0.6 (0.3)	0.7 (0.4)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	4.25 (0.52)
β	1.0 (0.9)	1.0 (0.9)	0.9 (1.2)	1.1 (1.4)	0.8 (1.0)	0.6 (0.7)	6.7 (0.2)
α	6.5 (6.5)	6.0 (6.0)	5.9 (7.0)	5.6 (7.3)	5.2 (5.8)	4.6 (5.1)	5.5 (0.4)
θ	4.1 (3.4)	4.5 (4.5)	4.1 (3.4)	4.0 (3.0)	4.1 (3.9)	3.4 (2.4)	0.4 (1.0)
δ	88.5 (7.8)	88.4 (7.9)	89.1 (8.6)	89.2 (8.9)	89.8 (7.9)	91.3 (6.6)	2.43 (0.79)
BSR	65.5 (23.3)	66.1 (25.3)	70.4 (23.2)	71.2 (24.1)	71.5 (25.2)	67.4 (26.2)	7.24 (0.20)

Au cours de la même période, c'est-à-dire pendant les 3 premières minutes qui ont suivi CXC, le BIS a diminué en-dessous de 40 (34.9 ± 4.4) chez 9/36 patients (25 %). La diminution moyenne chez ces patients était de 7.8 ± 8.1 . L'incidence d'une diminution du BIS en-dessous de 40 n'était pas significativement différente chez les patients avec un reflux dans la carotide interne mauvais, moyen ou bon (2/6 = 33%, 2/9 = 22%, et 5/21 = 24%, respectivement, $\chi^2_{(2)} = 0.27$, P = 0.87). Un exemple de diminution du BIS en-dessous de 40 au cours de CXC est donné dans la **Figure IV.3**.

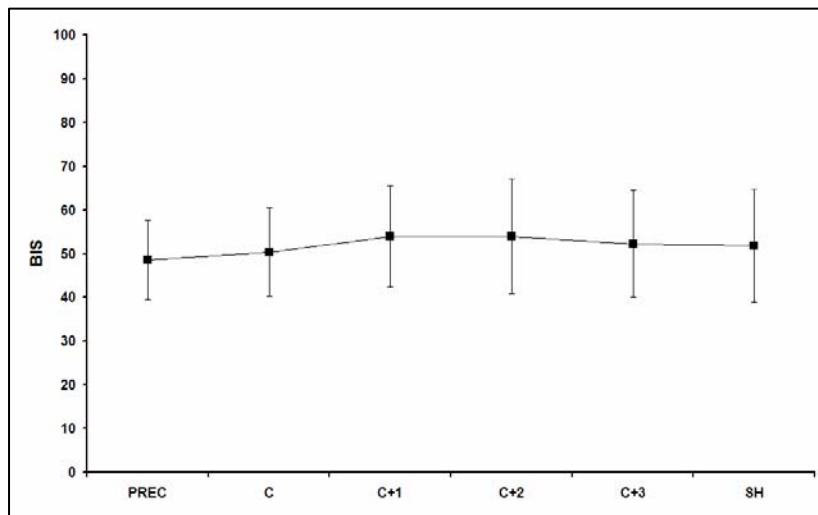


Figure IV.1 : Evolution du BIS pendant le clampage carotidien pour l'entièreté des patients étudiés. Les données sont des moyennes et écarts types. PREC correspond à 3 minutes avant CXC, C à CXC, C+1, C+2 et C+3 à 1, 2, 3 minutes après CXC et SH à l'insertion du shunt.

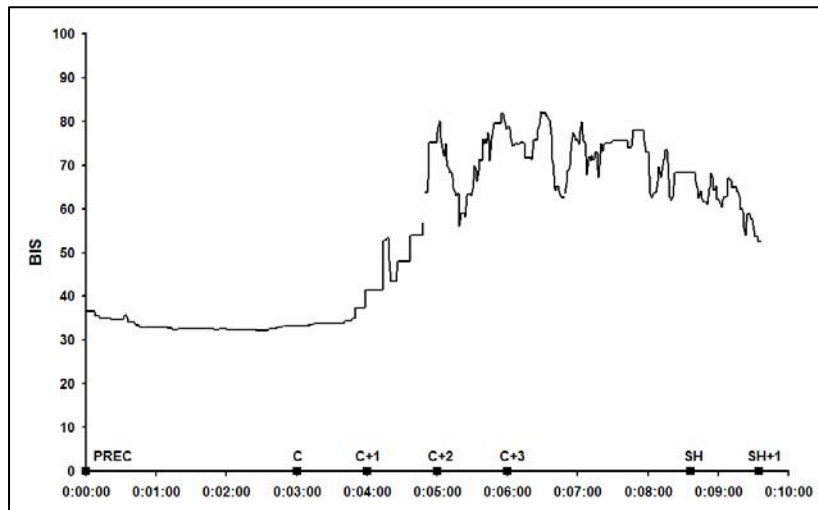


Figure IV.2 : Exemple montrant le type d'augmentation du BIS que l'on peut observer chez un patient ayant un mauvais reflux par la carotide interne au moment de l'insertion du shunt. PREC correspond à 3 minutes avant le clampage carotidien, C au clampage, C+1, C+2, et C+3 à 1, 2, et 3 minutes après le clampage, et SH à l'insertion du shunt.

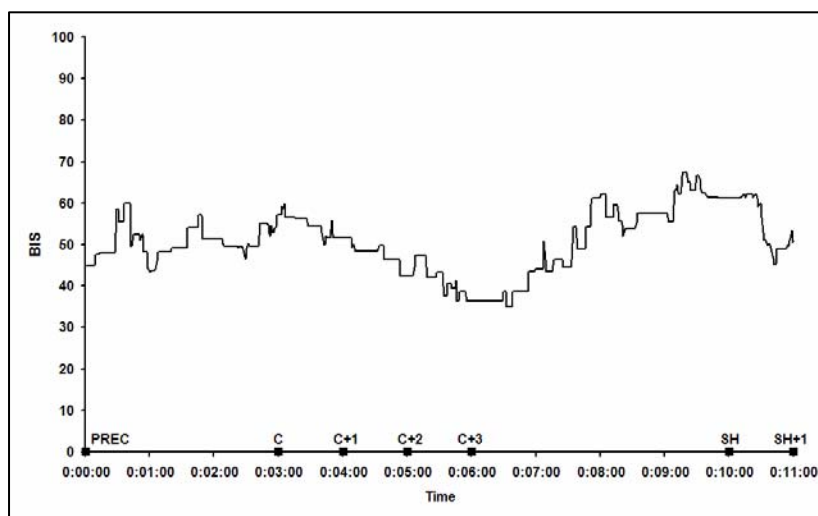


Figure IV.3 : Evolution du BIS chez un patient dont le BIS a diminué en-dessous de 40 pendant le clampage carotidien. Les abréviations ont la même signification que dans la Figure IV.2.

4.1.3.3 Paramètres enregistrés et relations avec les changements du BIS (Tableaux IV.2 et IV.3)

Une faible diminution significative de la pression artérielle a été observée au cours du clampage carotidien chez les patients des deux groupes (**Tableau IV.1**). La fréquence cardiaque a augmenté pendant la même période. Lorsque l'on considère les paramètres enregistrés dans le groupe étude, aucun d'entre eux ne s'est modifié de façon significative en fonction du temps, à l'exception de l'amplitude de l'EEG (EEGamp), qui a diminué de façon significative. Une augmentation du BIS était corrélée de façon significative avec SRbis, EEGamp, AAI, et le délai jusqu'à CXC, ce qui signifie qu'une augmentation du BIS en comparaison des valeurs observées avant le clampage était associée à une diminution du rapport de suppression (SRbis), une augmentation de l'AAI, une augmentation de l'amplitude de l'EEG (EEGamp), et un délai entre l'induction de l'anesthésie et le clampage carotidien (délai jusqu'à CXC) plus court (**Tableau IV.3**).

Tableau IV.3 : Résultats des corrélations de Spearman entre BISinc ou BISdec et MBP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EMG, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , δ , BSR, PPF_e, âge, BMI, dose d'éphédrine ou de nicardipine reçue, ou le délai entre l'induction et CXC. La valeur de ρ est donnée ainsi que la valeur de P associée à l'hypothèse nulle selon laquelle ρ n'est pas significativement différent de 0. La valeur de n correspond à la taille de l'échantillon utilisée dans chaque cas. Les corrélations significatives sont mises en évidence en gras.

	SPEARMAN ρ (P, N)	
	BISinc	BISdec
MBP	-0.18 (0.43, 36)	0.11 (0.57, 36)
HR	0.21 (0.25, 36)	-0.03 (0.89, 36)
SRbis	-0.42 (0.03, 25)	-0.51 (0.01, 25)
SEFbis	0.33 (0.08, 25)	0.16 (0.46, 25)
TPbis	0.01 (0.96, 25)	-0.28 (0.18, 25)
EMGbis	0.27 (0.16, 25)	0.12 (0.56, 25)
AAI	0.38 (0.05, 24)	-0.24 (0.26, 24)
EEGamp	0.44 (0.04, 18)	0.17 (0.49, 18)
SEF	0.01 (0.96, 18)	-0.13 (0.60, 18)
MEF	0.29 (0.19, 18)	-0.06 (0.82, 18)
β	0.16 (0.49, 18)	0.003 (0.99, 18)
α	-0.08 (0.74, 18)	0.10 (0.71, 18)
θ	0.02 (0.95, 18)	0.003 (0.99, 18)
δ	0.17 (0.46, 18)	-0.08 (0.75, 18)
BSR	0.09 (0.70, 18)	0.02 (0.93, 18)
PPF _e	0.15 (0.39, 36)	0.17 (0.32, 36)
Ephedrine	-0.13 (0.52, 36)	-0.18 (0.38, 36)
Nicardipine	0.27 (0.18, 36)	0.18 (0.39, 36)
Age	-0.11 (0.51, 36)	-0.23 (0.18, 36)
BMI	0.12 (0.51, 36)	0.07 (0.69, 36)
Délai jusqu'à CXC	-0.53 (0.005, 36)	-0.51 (0.007, 36)

De façon similaire, une corrélation significative a été observée entre BISdec et SRbis ou le délai jusqu'à CXC. Ceci signifie qu'une diminution du BIS en comparaison des valeurs observées avant le clampage était associée à une augmentation du rapport de suppression (SRbis) ou à un délai entre l'induction de l'anesthésie et le clampage carotidien (délai jusqu'à CXC) plus long. La puissance de l'étude pour détecter une corrélation significative entre les paramètres testés en considérant un seuil α de 0.05 et un coefficient de corrélation au carré de 0.3 était de 74, 87, 88, 89, et 97 % pour des tailles d'échantillon de 18, 24, 25, 26 et 36, respectivement.

4.1.4 Discussion

Chez des patients soumis à une endartérectomie carotidienne sous anesthésie générale à un niveau apparemment constant de composante hypnotique, le profil de l'évolution du BIS pendant le clampage carotidien varie d'un patient à l'autre. Des augmentations paradoxales substantielles du BIS enregistrées du côté de la carotide opérée sont plus fréquentes chez les patients dont la vascularisation alternative du cerveau par le côté controlatéral est déficiente. Ces augmentations paradoxales sont associées à une diminution de l'activité de suppression de l'EEG, une augmentation de l'amplitude de l'EEG, et une augmentation de l'AAI. Des diminutions ou l'absence de changement du BIS peuvent aussi être observées. Les diminutions, lorsqu'elles sont présentes, sont associées à une augmentation de l'activité de suppression de l'EEG.

4.1.4.1 Augmentation du BIS

Une augmentation du BIS de l'ordre de 18 unités est assez inattendue, puisque le clampage carotidien est un événement associé à un risque d'ischémie cérébrale. L'ischémie cérébrale est en général associée à une soudaine diminution du BIS de grande amplitude, que le patient soit éveillé ou anesthésié^{195;197-199}. A notre connaissance, ceci est la première étude à rapporter une telle augmentation. En première analyse, un changement dans la profondeur de l'anesthésie ne peut pas être tenu pour responsable de cette augmentation, puisqu'un état d'équilibre était atteint avant le clampage et que le débit de perfusion du rémifentanyl et la concentration cible de propofol n'ont pas été changés tout au long de la période d'enregistrement des données. Toutefois, certains arguments supportent cette hypothèse. Premièrement, le clampage carotidien peut être un événement douloureux, qui peut perturber la balance nociception-anti-nociception préexistante. Deuxièmement, l'augmentation du BIS observée dans cette étude était associée à une augmentation de l'amplitude de l'EEG et à une diminution de l'activité de suppression. Ceci reflète une activation de l'EEG, déjà observée par Visser et collaborateurs dans leur étude sur les changements de l'EEG au cours du clampage carotidien¹⁹⁴. Troisièmement, l'augmentation du BIS était associée à une augmentation de l'AAI, ce qui peut être un indice d'un mauvais contrôle des stimulations nociceptives²⁰⁰, ou d'un allègement de la composante hypnotique. En outre, l'augmentation du BIS était associée à un délai entre l'induction de l'anesthésie et le clampage carotidien plus court. Les patients qui ont présenté une augmentation du BIS avaient reçu du rémifentanyl à débit constant pendant une durée plus courte que les autres. Enfin, une diminution de la concentration cérébrale en agents anesthésiques liée à une modification du débit sanguin cérébral induite par le clampage ne peut être exclue. Cet argument est supporté par le fait que l'augmentation du BIS était plus fréquente chez les patients dont la vascularisation cérébrale alternative était déficiente. D'autres explications possibles de l'augmentation du BIS font intervenir une modification de l'activité et de l'excitabilité neuronale corticale liée à une ischémie limite, la récupération de

la fonction neuromusculaire après relaxation, ou un effet de l'administration d'éphédrine sur le niveau d'éveil. Le fait qu'une augmentation du BIS était plus fréquemment observée chez les patients dont la vascularisation cérébrale alternative était déficiente est en faveur de l'hypothèse de l'ischémie limite. Cependant, ceci ne peut pas être aisément vérifié. Une ischémie modérée peut induire une dépolarisation neuronale et une hyperexcitabilité²⁰¹. Une perte de l'activité δ de l'EEG avec préservation des fréquences plus élevées a été observée chez l'homme au cours de brefs épisodes d'ischémie cérébrale²⁰². La récupération neuromusculaire après relaxation et une augmentation de l'activité EMG sont connues comme pouvant augmenter artificiellement le BIS^{166;173;175}. Dans cette étude, nous n'avons pas monitoré la fonction neuromusculaire. Toutefois, l'augmentation du BIS n'était pas associée à une augmentation de l'activité EMG, et ceci peut être affirmé avec un risque raisonnable d'erreur statistique de type II (puissance : 88%). En conséquence, l'hypothèse de la récupération de la fonction neuromusculaire après paralysie pour expliquer l'augmentation du BIS est peu probable. Les substances agonistes adrénergiques, comme l'éphédrine, sont connues comme augmentant le degré d'éveil et la valeur du BIS²⁰³⁻²⁰⁵. Toutefois, cet effet d'éveil n'est pas observé lorsque l'anesthésie est suffisamment profonde pour maintenir la valeur du BIS entre 40 et 60²⁰³, comme c'était le cas dans notre étude. De plus, il n'y avait aucune relation évidente entre la quantité d'éphédrine administrée à nos patients et l'augmentation du BIS (puissance : 89%), et l'éphédrine était donnée avant, et non pendant, le clampage carotidien, c'est-à-dire au moins trois minutes avant celui-ci.

Enfin, certains des paramètres EEG entrant dans le calcul du BIS n'ont pas été explorés dans cette étude. Une désynchronisation de l'activité EEG a déjà été observée au cours d'endartérectomies carotidiennes par Corsi et collaborateurs²⁰⁶ et cette désynchronisation pourrait être un préalable à une augmentation du BIS. Etant donné que l'analyse bispectrale et la bicohérence font partie du calcul du BIS, ceci peut avoir théoriquement influencé la valeur du de ce dernier²⁰⁷. Des artefacts peuvent aussi avoir contaminé le tracé EEG et avoir altéré notre capacité à détecter une relation entre un changement du BIS et un changement de paramètres EEG. La façon dont les moniteurs analysent le signal brut est également importante. Par exemple, comme indiqué dans le **Tableau IV.2**, l'activité de suppression de l'EEG est différemment appréciée par le moniteur Aspect A-2000 et le module M-EEG. Alors que le module M-EEG estime BSR comme étant de 65%, le moniteur BIS quantifie SR comme étant de 6%. Ceci pourrait être lié à une interprétation erronée du caractère oscillant de la ligne de base du tracé EEG par le module M-EEG, qui l'interpréterait à tort comme étant une activité δ . Cela expliquerait également pourquoi une corrélation entre le BIS et SR a été mise en évidence, mais pas entre BIS et BSR. Lorsque l'on utilise ces dispositifs, il est par conséquent important de ne pas se fier uniquement aux chiffres fournis par ces moniteurs mais de toujours observer le tracé brut de l'EEG. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la cause de l'augmentation du BIS que nous avons décrite et attribuer cette augmentation à une modification de la balance nociception-anti-nociception, à une ischémie limite, à un changement dans la concentration cérébrale des agents anesthésiques, ou à tout autre facteur.

4.1.4.2 Diminution du BIS

La diminution du BIS observée chez certains patients était modeste (de l'ordre de 8 unités) et reflétait probablement une diminution de l'activité EEG puisqu'elle était corrélée de façon significative à une augmentation de l'activité de suppression de l'EEG. Malgré le fait qu'une diminution de l'activité EEG peut être le signe d'une ischémie cérébrale, la survenue d'un tel événement chez nos patients est peu probable. En effet, les diminutions du BIS associées à une ischémie cérébrale ont été décrites comme étant soudaines et de grande amplitude. Ce

profil n'a pas été observé dans notre étude. Si ischémie cérébrale il y a eu, elle n'a pas provoqué de nouveau déficit neurologique chez nos patients.

4.1.4.3 Absence de changement du BIS

Il est important de souligner que le BIS explore l'activité électrique dans le pôle antérieur du lobe frontal, qui est vascularisé par l'artère cérébrale antérieure, le reste du lobe frontal étant vascularisé par l'artère cérébrale moyenne. Le clampage de la carotide interne affecte en priorité les territoires de l'artère cérébrale moyenne. En outre, une déficience de la vascularisation cérébrale controlatérale peut avoir des répercussions différentes sur l'artère cérébrale antérieure et sur l'artère cérébrale moyenne. En conséquence, étant donné qu'une ischémie cérébrale éventuelle pendant le clampage carotidien concerne préférentiellement des régions cérébrales qui ne produisent pas le signal EEG interprété par le moniteur BIS, le lobe frontal peut ne pas être ischémique même si la vascularisation collatérale est déficiente. Dans ce cas-là, le BIS ne change pas. Cela ne veut pas dire pour autant qu'il n'y a pas d'ischémie.

4.1.5 Conclusions

Chez les patients soumis à une chirurgie carotidienne sous un niveau apparemment constant d'anesthésie générale au propofol et au rémifentanyl, le clampage carotidien peut être associé à une augmentation du BIS, une diminution du BIS ou aucun changement de celui-ci. Une augmentation est plus fréquemment observée chez les patients dont la vascularisation cérébrale collatérale est déficiente. Les explications possibles de l'augmentation inattendue du BIS que nous avons observée dans certains cas au moment du clampage incluent une modification de l'activité et de l'excitabilité neuronale liée à une ischémie limite, un changement dans les concentrations cérébrales des agents anesthésiques ou un changement de la balance nociception-anti-nociception associée à l'éventuelle stimulation nociceptive du clampage. Nous suggérons fortement la plus grande prudence lors de l'interprétation des valeurs du BIS pendant le clampage carotidien.

Chapitre 5.

Appréciation de la balance nociception-anti-nociception

5.1 Utilisation combinée de l'Index Bispectral et de l'Index Autorégressif A-Line pour apprécier la balance nociception-anti-nociception au cours d'une anesthésie combinée générale et péridurale²⁰⁰

5.1.1 Introduction

Le BIS et l'AAI ont été initialement mis au point afin d'apprécier la composante hypnotique de l'anesthésie générale. Comme mentionné au Chapitre 1.7.1.2.2., relativement peu de tentatives ont été menées pour développer des moniteurs spécifiques de la balance entre l'importance de la stimulation nociceptive et la composante anti-nociceptive de l'anesthésie. La plupart de ces tentatives ont été basées sur l'effet de la stimulation nociceptive sur le système nerveux autonome^{76;77} ou sur la survenue de mouvement en réponse à une stimulation nociceptive⁸¹. Cependant, les agents anesthésiques interfèrent avec la régulation autonome, les patients peuvent être sous l'influence de médicaments non anesthésiques qui modifient les réponses autonomes, et la présence éventuelle d'agents myorelaxants peut empêcher la survenue d'un mouvement en réponse à une stimulation nociceptive. Un moniteur capable de détecter d'autres conséquences de la stimulation nociceptive qu'un mouvement ou une réponse directement liée à l'activité du système nerveux autonome serait par conséquent le bienvenu.

Malgré le fait que le BIS et l'AAI sont performants pour l'évaluation de la composante hypnotique de l'anesthésie, l'effet d'une stimulation nociceptive sur ces indices n'est pas établi avec précision. L'AAI et le BIS diffèrent quant à leur origine électrophysiologique. Le BIS reflète l'activité électrique corticale⁹, alors que l'AAI correspond au transfert de l'information auditive du corps géniculé médian vers le cortex auditif primaire²⁰⁸. Nous avons dès lors émis l'hypothèse que l'AAI pourrait répondre différemment par rapport au BIS à une stimulation nociceptive soutenue, en fonction de la profondeur de la composante anti-nociceptive d'une anesthésie balancée, la composante hypnotique étant maintenue constante par l'intermédiaire d'une administration des agents hypnotiques guidée par le BIS. Pour obtenir une différence nette dans l'importance de la composante anti-nociceptive entre les groupes de patients, nous avons utilisé un modèle clinique d'anesthésie générale combinée à une analgésie péridurale.

5.1.2 Patients, matériel et méthodes

5.1.2.1 Patients et randomisation

Après accord du Comité d'Éthique de notre institution et consentement éclairé, 23 patients de statut ASA I ou II programmés pour subir une arthrodèse lombaire en position ventrale ont été recrutés pour cette étude randomisée en double insu. Les critères d'exclusion comprenaient la grossesse, la prise d'alcool ou de drogues illicites, un traitement chronique par des médicaments antihypertenseurs ou du système cardiovasculaire, y-compris les β -bloquants, et un traitement chronique par des médicaments agissant sur le système nerveux central tels que les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antiépileptiques et les neuroleptiques. Ces patients ont été divisés en deux groupes de façon aléatoire, un groupe recevant dans l'espace péridural 15 ml de sérum salé physiologique (Groupe S, n = 13) et l'autre groupe recevant au même endroit un volume fixe de 15 ml d'une solution de ropivacaïne à 2 % contenant 75 μ g de clonidine (Groupe R, n = 10). L'administration des solutions par voie péridurale a toujours précédé l'induction de l'anesthésie générale. Pour assurer la randomisation, une liste aléatoire

générée par ordinateur a été fournie à l'infirmière en charge de préparer les médicaments anesthésiques. Le contenu des seringues servant à l'administration péridurale des solutions décrites ci-dessus était caché à l'anesthésiste en charge de la procédure, de même que l'enregistrement de l'AAI.

5.1.2.2 Anesthésie

La prémédication classique (alprazolam et atropine) a été donnée aux patients par voie orale une heure avant l'induction de l'anesthésie. Dès l'arrivée du patient en salle d'opération, un monitoring standard de l'anesthésie a été mis en place. Chez tous les patients, un cathéter péridural a ensuite été inséré 2 niveaux au-dessus du niveau planifié de la chirurgie. Les électrodes de BIS et les électrodes de l'AAI ont été placées de façon appropriée sur le front du côté gauche chez tous les patients et leur impédance a été testée systématiquement. La perception correcte de la stimulation auditive du moniteur A-Line™ a été testée également pour les deux oreilles. La solution péridurale a été administrée 5 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'anesthésie générale a été induite par une perfusion continue de rémifentanyl à la dose de $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ et un bolus de 2mg kg^{-1} de propofol. L'intubation endotrachéale a été facilitée par l'administration de 0.2mg kg^{-1} de cis-atracurium immédiatement après la perte du réflexe ciliaire. Après l'intubation, la perfusion continue de rémifentanyl a été stoppée et l'anesthésie a été maintenue à l'aide de sévoflurane dont la concentration a été ajustée de manière à obtenir une valeur stable de BIS autour de 50 (intervalle 40-60) avant l'incision chirurgicale. Chez tous les patients, la valeur stable de BIS obtenue avant l'incision a été gardée constante pendant la période d'enregistrement grâce à des ajustements progressifs de la concentration télé-expiratoire de sévoflurane. La pression partielle télé-expiratoire de CO_2 a été constamment maintenue entre 4 et 4.8 kPa.

Les autres équipements utilisés comprenaient une sonde vésicale, une sonde de température, une couverture chauffante et un moniteur de la relaxation neuromusculaire (TOF-Watch™, Organon, Roseland, NJ, USA) utilisé au niveau de l'adducteur du pouce gauche. Des doses de 1 à 2 mg de cis-atracurium ont été administrées de façon intermittente de manière à maintenir deux réponses ou moins à une stimulation par train de quatre pendant toute la durée de la procédure. Une pression artérielle moyenne (MBP) supérieure à 120 mmHg a été traitée par l'injection intraveineuse de 0.5 à 1 mg de nicardipine et inférieure à 50 mmHg par l'injection intraveineuse de 5 à 10 mg d'éphédrine. Une bradycardie (< 50 battements par minute) a été traitée par de l'atropine (0.5 mg en intraveineux). Avant l'incision, la peau et les tissus sous-cutanés ont été infiltrés à l'aide de 20 ml de bupivacaïne à la concentration de 0.5 % et contenant de l'épinéphrine (1/200 000). Au moment de la fermeture du plan musculaire à la fin de la procédure chirurgicale, 3 mg de morphine dans 10 ml de sérum salé physiologique ont été administrés par voie péridurale à tous les patients pour assurer l'analgésie postopératoire. L'absence de bloc moteur et la sensibilité des membres inférieurs au froid ont été testées chez tous les patients en salle de réveil.

5.1.2.3 Acquisition des données

Les paramètres suivants ont été enregistrés : la fréquence cardiaque (HR), MBP, la concentration télé-expiratoire de sévoflurane (E'_{sevo}), BIS et AAI. Les données ont été transférées sur un ordinateur portable depuis les moniteurs S/5™, Aspect A2000™ et A-Line™ à l'aide du logiciel Rugloop II® (Demed, Temse, Belgique). La fréquence d'échantillonnage a été de 1 par seconde pour les paramètres électrophysiologiques (BIS et AAI) et de 1 par 10 secondes pour les autres paramètres. Les événements ont été insérés en

ligne dans le fichier de collection des données par la simple pression sur le bouton prévu à cet effet sur le moniteur A-Line™.

5.1.2.4 Analyse statistique

Les données ont été exprimées sous la forme de moyennes et écarts types sauf lorsqu'indiqué différemment. La normalité des distributions a été vérifiée chaque fois que nécessaire et une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'âge, le poids, la taille, la consommation de cis-atracurium, la durée de la chirurgie, la concentration télé-expiratoire moyenne de sévoflurane pendant la période d'enregistrement qui a suivi l'incision chirurgicale ($E'_{\text{sévo17}}$), la durée de l'utilisation de l'électrocautère après l'incision chirurgicale, le délai entre l'induction de l'anesthésie et l'incision, et le délai entre l'intubation et l'incision ont été comparés entre les groupes à l'aide de tests t de Student à deux directions pour données non appariées. La distribution des genres et du nombre de patients qui ont nécessité l'administration de nicardipine, d'atropine ou d'éphédrine a été comparée entre les groupes à l'aide de tests du χ^2 .

La période d'intérêt, aussi appelée « période d'enregistrement », pour l'analyse des variations de BIS, AAI, HR, MBP et $E'_{\text{sévo}}$ s'est étendue de 2 minutes avant l'incision à 17 minutes après celle-ci pour tous les patients. Cette période d'enregistrement a été en outre subdivisée en 6 points d'intérêt, chacun d'eux correspondant au début d'une période de 2 minutes de moyennage des données enregistrées. Ces points d'intérêt étaient les suivants : avant l'incision (PREINC, 2 minutes avant l'incision), et 1, 3, 5, 10 et 15 minutes après l'incision (INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 et INC+15). Les comparaisons au sein des groupes ou entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA mixte à deux critères et du test HSD de Tuckey pour les comparaisons *post hoc* (Logiciel DATASIM, version 1.1, Drake R. Bradley, Département de psychologie, Collège Bates, Lewiston, ME, USA). La valeur maximale d'AAI atteinte pendant les 17 minutes qui ont suivi l'incision (AAI_{peak}) a été calculée pour chaque patient et comparée entre les groupes à l'aide d'un test t de Student à deux directions pour données non appariées.

Une régression logistique binaire par estimation de la probabilité maximale a été réalisée pour modéliser la relation entre l'AAI [soit la valeur moyenne sur 2 minutes à INC+3 ($AAI_{\text{INC+3}}$), soit la valeur maximale atteinte (AAI_{peak})], $E'_{\text{sévo17}}$ et la probabilité pour un patient d'avoir reçu le mélange de ropivacaïne et de clonidine par voie péridurale. Cette analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (SPSS 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Nous avons défini des variables indépendantes (covariables), à savoir $AAI_{\text{INC+3}}$, AAI_{peak} , et $E'_{\text{sévo17}}$, et une variable dépendante, à savoir la probabilité pour un patient d'avoir reçu le mélange analgésique péridural. Le logiciel estime les coefficients « α » et « β » et une constante « a » qui donnent le meilleur résultat dans l'équation $\text{logit}(P) = \ln [P/(1-P)] = a + \alpha x + \beta y$. Dans cette équation, P est égal à la probabilité d'avoir reçu le mélange analgésique péridural, x est la valeur de $AAI_{\text{INC+3}}$ ou AAI_{peak} , et y est la valeur de $E'_{\text{sévo17}}$. Les coefficients α , β et a sont fournis avec une estimation de l'erreur standard. Le pseudo R^2 de Nagelkerke est une analogie logistique au R^2 de la régression linéaire classique mais n'est pas équivalent. Un pseudo R^2 de Nagelkerke entre 0.2 et 0.4 est généralement considéré comme satisfaisant. Le test χ^2 de Hosmer et Lemeshow donne une valeur de χ^2 et une probabilité, qui est d'autant plus élevée que le modèle correspond à ce qui est observé. Il teste l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de différence entre les valeurs de la variable indépendante prédites par le modèle et celles réellement observées. Si cette probabilité est > 0.05 , l'hypothèse nulle peut être rejetée, impliquant que la correspondance du modèle avec les données enregistrées est acceptable. Le pourcentage de prédictions correctes par le modèle est également donné par le logiciel. Pour une valeur donnée de $E'_{\text{sévo17}}$, le modèle a permis de calculer la valeur de $AAI_{\text{INC+3}}$ ou

d'AAI_{peak} à laquelle la probabilité de ne pas avoir reçu le mélange analgésique péridural était de 50 ou 95 %. A l'aide du logiciel Matlab[®] (version 7.0.1., Mathworks Inc., Natick, USA), les équations du modèle ont servi à tracer les surfaces dose-réponse de la probabilité d'avoir reçu le mélange analgésique péridural en fonction de la valeur de AAI_{INC+3} ou AAI_{peak} et de E' sévo17.

5.1.3 Résultats

Trois patients du groupe S ont été exclus de l'analyse en raison d'une violation de protocole (2 patients) ou d'un signal AAI de mauvaise qualité (valeurs de base de AAI inférieures à 40, malgré une impédance des électrodes correcte, 1 patient). Les paramètres hémodynamiques n'ont pas pu être enregistrés chez 2 patients, un du group R et un du groupe S, en raison de problèmes techniques. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, anesthésiques ou chirurgicales (**Tableau V.1**).

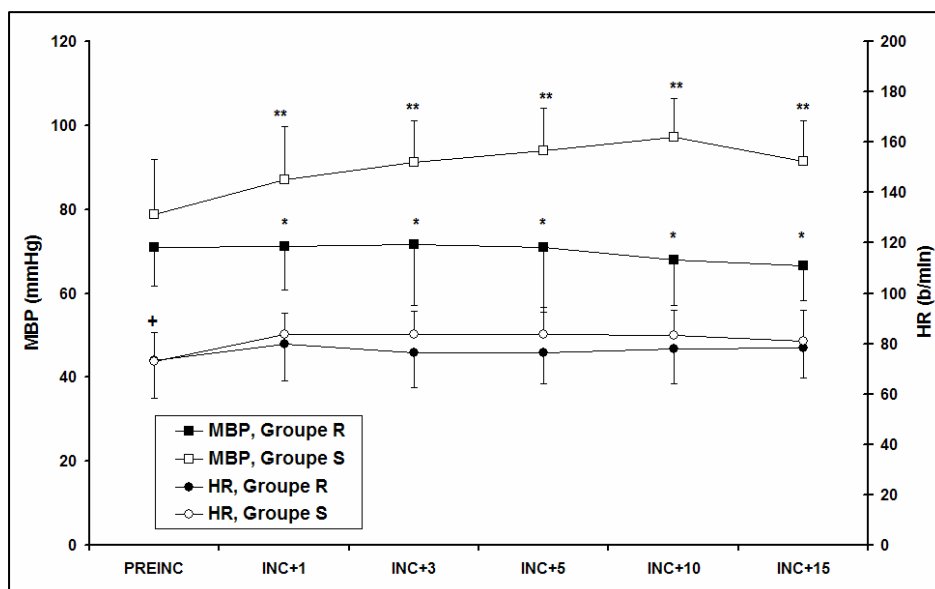
Tableau V.1 : Caractéristiques des patients (âge, taille, poids et genre), et interventions anesthésiques et chirurgicales pour le groupe R et le groupe S. Les données sont exprimées sous la forme de moyennes et écarts types (ET) ou de comptage. Les résultats des tests statistiques sont également indiqués. Les nombres entre parenthèse sont dans ce cas les degrés de liberté.

	GROUPE R	GROUPE S	STATISTIQUES
Age (années ± ET)	50.8 ± 13.1	48.9 ± 6.4	$t_{(18)} = 0.40$; p = 0.69
Taille (cm ± ET)	173.2 ± 7.0	171.8 ± 10.7	$t_{(18)} = 0.34$; p = 0.74
Poids (kg ± ET)	86.7 ± 13.0	83.2 ± 12.4	$t_{(18)} = 0.60$; p = 0.56
Genre (M/F)	6/4	8/2	$\chi^2_{(1)} = 0.95$; p = 0.33
Cis-atracurium (mg ± ET)	26.42 ± 6.62	24.76 ± 4.64	$t_{(18)} = 0.64$; p = 0.53
Nicardipine (n/N)	0/10	1/10	$\chi^2_{(1)} = 1.05$; p = 0.30
Ephedrine (n/N)	4/10	1/10	$\chi^2_{(1)} = 2.40$; p = 0.12
Atropine (n/N)	2/10	0/10	$\chi^2_{(1)} = 2.22$; p = 0.14
Durée de la chirurgie (min±ET)	174.98 ± 51.63	184.28 ± 34.49	$t_{(18)} = 0.47$; p = 0.64
Utilisation de l'électrocautère (min±ET)	514.8 ± 72.38	497.9 ± 176.34	$t_{(18)} = 0.28$; p = 0.78
Délai intubation-incision (min±ET)	34.68 ± 3.08	30.92 ± 6.20	$t_{(18)} = 1.72$; p = 0.10
Délai induction-incision (min±ET)	40.81 ± 3.62	36.69 ± 6.11	$t_{(18)} = 1.83$; p = 0.08

5.1.3.1 Données hémodynamiques (Figure V.1)

Alors que la valeur de la pression artérielle moyenne (MBP) était équivalente dans les deux groupes de patients avant l'incision chirurgicale, elle a augmenté de façon significative et est restée significativement plus élevée dans le groupe S que dans le groupe R après l'incision (moyenne globale ± ET : 70 ± 12 et 92 ± 11 dans le groupe R et le groupe S, respectivement). La fréquence cardiaque (HR) a également légèrement augmenté après l'incision chirurgicale, mais aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes.

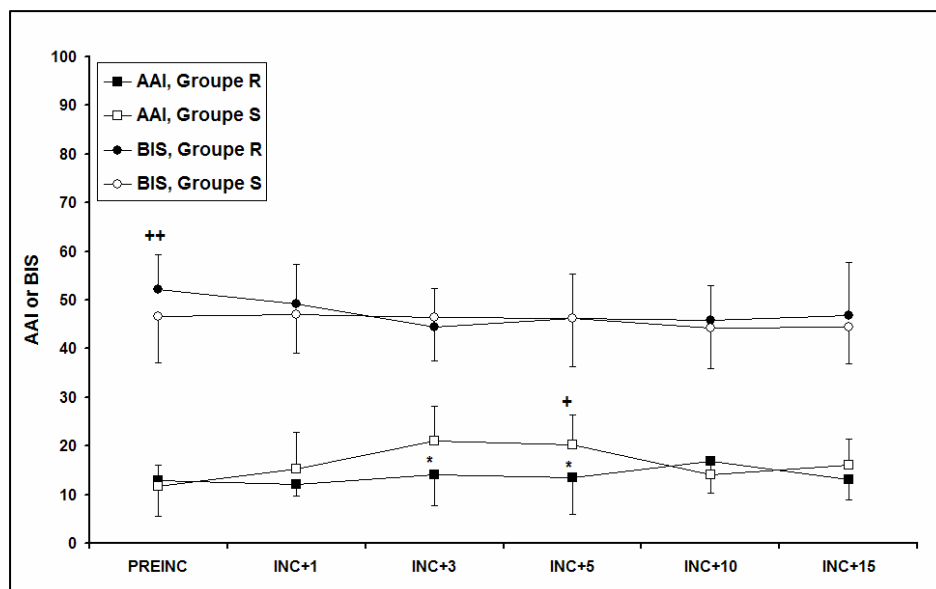
Figure V.1 : MBP (carrés) et HR (cercles) pendant la période d'enregistrement dans le groupe R (symboles pleins) et dans le groupe S (symboles vides). Les valeurs correspondent à la moyenne et l'écart type des valeurs individuelles moyennées sur 2 minutes. * = MBP significativement plus élevée dans le groupe S que dans le groupe R à INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 et INC+15. ** = MBP significativement plus basse à PREINC qu'à INC+5, INC+10 et INC+15 dans le groupe S. + = HR significativement plus bas à PREINC qu'à INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 et INC+15 dans les deux groupes.



5.1.3.2 BIS et AAI (Figure V.2)

Les valeurs d'AAI moyennées sur 2 minutes ont significativement augmenté dans le groupe S au cours des premières minutes qui ont suivi l'incision chirurgicale (INC+3 et INC+5), mais pas dans le groupe R. La valeur maximale d'AAI atteinte pendant la période de 17 minutes qui a suivi l'incision chirurgicale (AAI_{peak}) a été significativement plus élevée dans le groupe S que dans le groupe R (38 ± 12 dans le groupe S et 27 ± 10 dans le groupe R, $t_{(18)} = 2.3$, $P = 0.03$). La valeur maximale n'a pas nécessairement été atteinte pendant les 3 à 5 premières minutes après l'incision chirurgicale, c'est-à-dire lorsque la valeur moyenne d'AAI était la plus élevée dans le groupe S. Nous n'avons observé aucune différence entre les deux groupes dans la valeur du BIS durant toute la période d'enregistrement, mais les valeurs précédant l'incision étaient légèrement plus élevées qu'à INC+15 (52 ± 7 versus 47 ± 11 dans le groupe R, et 47 ± 11 versus 44 ± 8 dans le groupe S).

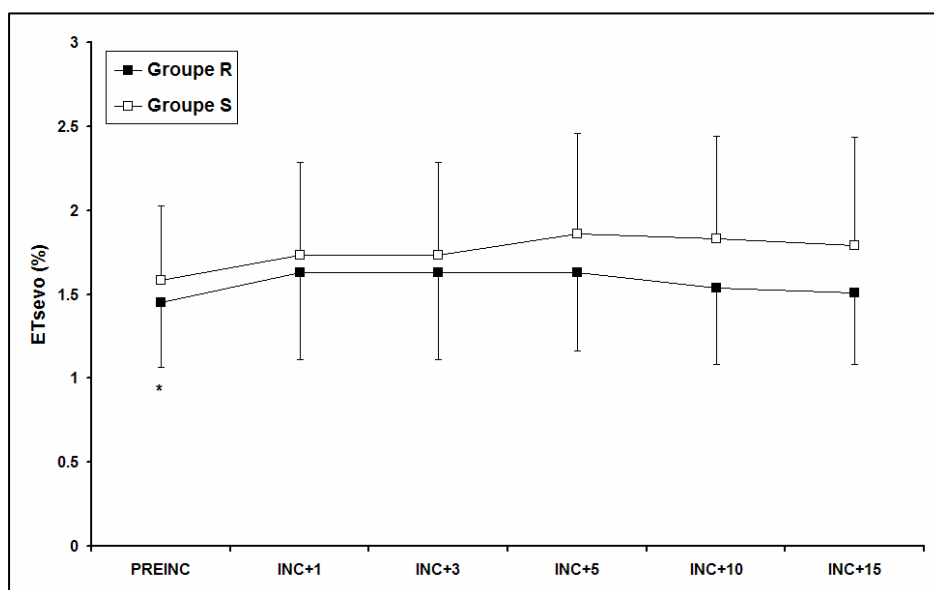
Figure V.2 : AAI (carrés) et BIS (cercles) pendant la période d'enregistrement dans le groupe R (symboles pleins) et dans le groupe S (symboles vides). Les valeurs sont les moyennes et écarts types des données individuelles moyennées sur 2 minutes. * = AAI significativement plus élevé dans le groupe S que dans le groupe R à INC+3 et INC+5, et significativement plus élevé à ces points d'intérêt qu'à PREINC. + = AAI significativement plus élevé à INC+3 qu'à INC+10 dans le groupe S. Aucune différence significative du BIS entre les groupes. ++ = BIS significativement plus élevé à PREINC qu'à INC+10 dans les deux groupes.



5.1.3.3 Concentrations de sévoflurane (Figure V.3)

Les $E'_{\text{sévo}}$ n'ont pas été significativement différentes entre les groupes, et $E'_{\text{sévo}}$ a été significativement plus basse à PREINC qu'à INC+5 dans les deux groupes. La concentration de sévoflurane globale après incision chirurgicale ($E'_{\text{sévo}17}$) a été plus élevée dans le groupe S que dans le groupe R, mais pas de façon significative (1.79 ± 0.56 dans le groupe S et 1.59 ± 0.46 dans le groupe R, $t_{(38)} = 0.39$).

Figure V.3 : $E'_{\text{sévo}}$ pendant la période d'enregistrement pour le groupe R (carrés pleins) et pour le groupe S (carrés vides). * = $E'_{\text{sévo}}$ significativement plus bas à PREINC qu'à INC+5 dans les deux groupes.



5.1.3.4 Régression logistique binaire (Figures V.4 et V.5)

L'analyse par régression logistique binaire nous a permis de modéliser la relation entre AAI_{INC+3} ou AAI_{peak} et $E'_{sévo17}$ d'une part, et la probabilité d'avoir reçu le mélange ropivacaïne-clonidine en péri-dural, d'autre part. Les données relatives aux modèles obtenus sont résumées dans le **Tableau V.2**. Ces modèles correspondaient de façon acceptable aux données enregistrées, comme indiqué par la valeur du pseudo R^2 de Nagelkerke (0.288 pour AAI_{INC+3} et 0.232 pour AAI_{peak}) et la valeur du χ^2 de Hosmer et Lemeshow (15.445, $P = 0.051$ pour AAI_{INC+3} , et 10.081, $P = 0.259$ pour AAI_{peak}). L'exactitude de prédiction (pourcentage de cas dans lesquels le modèle prédit correctement l'appartenance d'un patient au groupe R ou au groupe S) était de 75 % pour le modèle AAI_{INC+3} et 60 % pour le modèle AAI_{peak} . A une concentration télé-expiratoire de sévoflurane de 2 %, les valeurs d'AAI associées à 50 et 95 % de probabilité de ne pas avoir reçu le mélange analgésique en péri-dural étaient de 17 et 35 pour AAI_{INC+3} et de 29 et 62 pour AAI_{peak} .

Figure V.4 : Surface dose-réponse selon les modèles obtenus par régression logistique binaire décrivant la relation entre AAI_{INC+3} , $E'_{sévo17}$ et la probabilité d'avoir reçu le mélange ropivacaïne-clonidine en péri-dural. Les sphères claires correspondent aux données enregistrées chez les patients du groupe R et les sphères foncées à celles enregistrées chez les patients du groupe S. La ligne continue correspond à 50 % de probabilité.

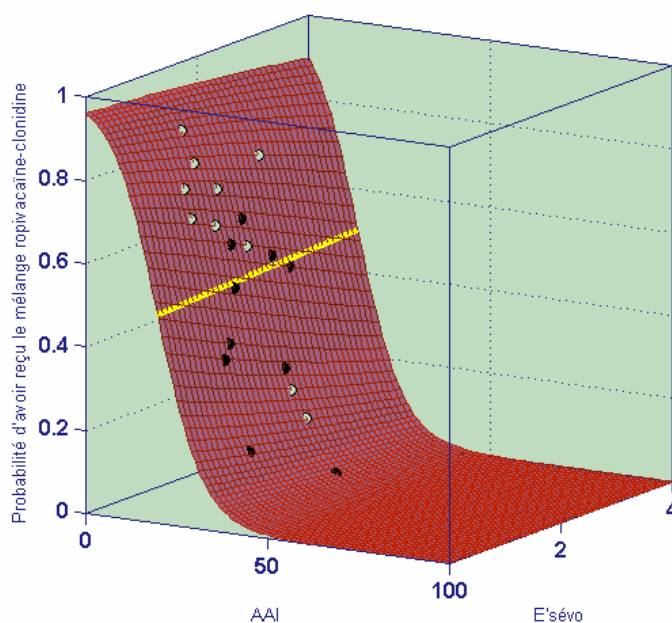


Figure V.5 : Même figure que la Figure V.4 mais pour le modèle faisant intervenir AAI_{peak} .

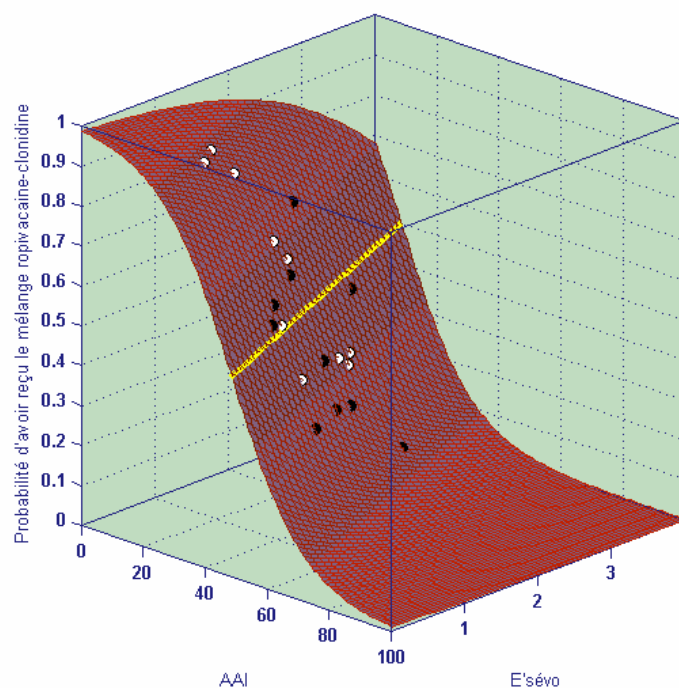


Tableau V.2 : Caractéristiques des modèles décrivant la relation entre AAI_{INC+3} ou AAI_{peak} et $E'_{sévo17}$, d'une part, et la probabilité d'avoir reçu le mélange ropivacaïne-clonidine en péridural. Les valeurs a , α et β correspondent aux constantes et facteurs de l'équation décrite dans les méthodes, avec leur erreur standard (SE). R^2 est le pseudo R^2 de Nagelkerke. HL $\chi^2_{(df)}$ est la valeur du χ^2 de Hosmer et Lemeshow, avec les degrés de liberté entre parenthèses. La valeur de P qui y est associée est également indiquée. Les valeurs 50% $E'_{sévo2}$ et 95 % $E'_{sévo2}$ sont les valeurs d' AAI_{INC+3} et d' AAI_{peak} associées à 50 et 95 % de probabilité de ne pas avoir reçu le mélange analgésique en péridural lorsque la concentration de sévoflurane est de 2 %. Pred (%) est le pourcentage de cas dans lesquels le modèle prédit correctement l'appartenance d'un patient au groupe R ou au groupe S).

	a (SE)	α (SE)	β (SE)	R^2	HL $\chi^2_{(df)}$ (P)	50 % $E'_{sévo 2}$	95 % $E'_{sévo 2}$	Pred. (%)
AAI_{INC+3}	3.201 (2.263)	-0.162 (0.089)	-0.258 (0.990)	0.288	15.445 ₍₈₎ (0.051)	17	35	75
AAI_{peak}	4.366 (2.420)	-0.089 (0.057)	-0.895 (1.019)	0.232	10.081 ₍₈₎ (0.259)	29	62	60

5.1.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons observé une augmentation de l'AAI au cours des premières minutes qui ont suivi l'incision chirurgicale alors que le niveau de la composante hypnotique de l'anesthésie était maintenu constant grâce à une gestion de la concentration de sévoflurane administrée aux patients guidée par le BIS.

Ceci est la première étude à démontrer que l'utilisation simultanée de deux moniteurs électrophysiologiques différents de la profondeur de l'anesthésie fournit des informations concernant la balance nociception-anti-nociception de l'anesthésie à un niveau constant de la composante hypnotique. Le BIS est connu comme pouvant réagir à une stimulation nociceptive par une augmentation⁷². Dans cette étude, nous avons utilisé le BIS pour guider l'administration de sévoflurane, de manière à maintenir sa valeur dans une fourchette de 40 à 60. Ceci ne veut pas dire que le BIS n'a pas réagi à la stimulation nociceptive, nous l'avons simplement maintenu dans cette fourchette par un ajustement graduel de la concentration de sévoflurane.

L'AAI est aussi performant que le BIS pour apprécier la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie et est également capable de réagir à une stimulation nociceptive par une augmentation^{126;209}. Lorsqu'il est utilisé seul, il ne prédit pas mieux la réponse du patient à une stimulation nociceptive que le BIS²¹⁰. Le mécanisme de l'augmentation de l'AAI suite à une stimulation nociceptive au cours d'un état stable de profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie n'est pas bien connu et mérite d'être étudié. La valeur de l'AAI est fonction de l'amplitude et de la latence des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne. Des neurones cholinergiques du système réticulo-thalamique activateur ascendant sont impliqués dans la genèse de ces potentiels²¹¹. Une facilitation intermittente des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne par le système réticulo-thalamique activateur ascendant et par des afférences spino-réticulées ou spinothalamiques pourrait expliquer la réponse que nous avons observée. Le délai court pour le calcul de l'AAI (1.7 secondes), comparé aux 30 secondes nécessaires pour le calcul du BIS en moyenne, pourrait faciliter la détection de changements dans ces potentiels évoqués auditifs induits par la stimulation nociceptive.

L'augmentation de l'AAI, observée sur des données lissées sur 2 minutes, est survenue dans le groupe S dans un délai de 3 à 5 minutes après l'incision chirurgicale, mais ces valeurs plus élevées ne se sont pas maintenues par après. L'ajustement graduel de la concentration de sévoflurane pour maintenir le BIS dans la fourchette choisie, ainsi que des arrêts itératifs de l'activité chirurgicale peuvent avoir été responsables d'un aplatissement de la réponse de l'AAI suite au moyennage des données sur l'ensemble des patients du groupe, sans pour autant faire disparaître le pic de l'AAI dans les suites immédiates de l'incision.

L'intensité de la stimulation nociceptive chirurgicale peut être considérée comme ayant été identique dans les deux groupes de patients. En effet, les premières minutes d'une intervention pour arthrolyse lombaire sont relativement reproductibles d'un patient à l'autre. Par conséquent, nous pouvons affirmer que le niveau de nociception était plus élevé dans le groupe S que dans le groupe R, suite aux régimes anti-nociceptifs différents entre ces deux groupes. Malgré le fait que nous n'avons pas testé l'étendue du bloc sensitif induit par l'injection périurale du mélange ropivacaïne-clonidine, nous pouvons raisonnablement penser que ce bloc s'étendait au-delà du site chirurgical compte tenu de la dose de ropivacaïne et de clonidine administrée^{212;213}. Une évaluation précise du bloc sensitif aurait nécessité de pouvoir le tester immédiatement avant l'incision chirurgicale. Ceci n'était pas possible en raison du fait que les patients étaient anesthésiés et inconscients à ce moment-là de la procédure. De la même manière, nous n'avons pas testé le bloc sensitif au moment du réveil des patients à la fin de la procédure en raison de la durée variable de celle-ci et en raison du fait que tous les patients ont reçu une injection périurale de morphine au moment de la

fermeture du plan musculaire. Toutefois, la sensibilité au froid appréciée par un test à l'éther était diminuée chez tous les patients du groupe R au moment du réveil. L'utilisation de doses plus importantes de ropivacaïne aurait pu augmenter la différence de niveau anti-nociceptif entre les deux groupes mais aurait aussi augmenté le risque de bloc moteur. De la clonidine a été administrée en même temps que la ropivacaïne pour augmenter et prolonger l'effet de cette dernière, sans augmenter le risque de bloc moteur²¹⁴. L'infiltration de la peau avant l'incision chirurgicale était identique dans les deux groupes et, en moyenne, le temps entre le moment où la perfusion de rémifentanyl a été stoppée et l'incision chirurgicale était de 30 minutes dans les deux groupes.

Pendant la chirurgie, la concentration de sévoflurane a eu tendance à être supérieure dans le groupe S par rapport au groupe R, mais la différence n'a pas atteint le niveau de la signification statistique. Cette concentration supérieure de sévoflurane dans le groupe S peut avoir réduit l'importance de l'augmentation de l'AAI en réponse à la stimulation nociceptive. C'est pour cette raison que nous avons réalisé l'analyse des données par régression logistique. Cette analyse a permis de modéliser l'influence de la concentration de sévoflurane sur la relation entre la réponse de l'AAI et la présence ou l'absence du mélange ropivacaïne-clonidine en péridural. En plus de AAI_{peak} , AAI_{INC+3} a été choisie comme une variable d'intérêt parce que l'ANOVA avait montré que l'augmentation de l'AAI était maximale à ce moment précis. Lorsque l'on inspecte les surfaces dose-réponse des figures V.4 et V.5, on peut constater que plus la concentration de sévoflurane est élevée, plus basse est la valeur de l'AAI associée à 50 ou 95 % de probabilité d'avoir un niveau profond de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie. Ceci reflète les propriétés anti-nociceptives du sévoflurane. Cet effet du sévoflurane semble plus marqué sur le pic de l'AAI que sur les valeurs d'AAI lissées (la pente β est plus raide pour le modèle AAI_{peak} que pour le modèle AAI_{INC+3}). L'effet modéré du sévoflurane sur la réponse de l'AAI n'est pas surprenant dans la mesure où le sévoflurane est plus un agent hypnotique qu'un agent anti-nociceptif.

L'analyse par régression logistique a montré que la capacité de prédiction du modèle AAI_{INC+3} était meilleure que celle du modèle AAI_{peak} (75 et 60 %, respectivement). Des différences interindividuelles de sensibilité à la stimulation nociceptive, dans l'intensité de la stimulation chirurgicale ou les deux peuvent expliquer pourquoi la capacité de prédiction n'était pas de 100 %. Une série plus large de patients et l'utilisation d'une stimulation nociceptive calibrée et reproductible seraient nécessaires pour déterminer de façon fiable cette capacité de prédiction.

Sur base de notre modèle, à une concentration de sévoflurane équivalente à 1 MAC (2 %), une valeur d'AAI moyennée sur 2 minutes plus élevée que 17, ou un pic d'AAI supérieur à 28 pendant les premières minutes qui suivent l'incision chirurgicale indiquent une probabilité accrue de balance nociception-anti-nociception inadéquate. De façon similaire, des valeurs moyennées d'AAI ou un pic d'AAI supérieurs à 35 et 62, respectivement, indiquent un risque maximal (95 %). Ces valeurs théoriques pourraient servir au clinicien en tant que valeurs seuil pour guider la stratégie anti-nociceptive pendant l'anesthésie générale. Elles suggèrent que maintenir une valeur d'AAI aux alentours de 20 par un ajustement de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie, tout en maintenant un niveau constant de la composante hypnotique en basant l'administration des agents hypnotiques sur la valeur du BIS, pourrait assurer un faible risque de balance nociception-anti-nociception inadéquate. Ceci nécessite d'être confirmé par d'autres études.

Les facteurs confondants possibles de cette étude sont en rapport avec la fenêtre de BIS choisie pour définir le niveau de la composante hypnotique, l'utilisation de l'électrocautère et l'administration de médicaments ayant des propriétés adrénérgiques.

On peut légitimement se poser la question de savoir si les changements de l'AAI observés reflètent effectivement une différence dans la balance nociception-anti-nociception entre les

deux groupes ou sont simplement le résultat d'une fluctuation spontanée. Des valeurs de BIS entre 40 et 60 ont été utilisées par d'autres auteurs pour définir un niveau constant de composante hypnotique de l'anesthésie²¹⁵⁻²¹⁷. Cela correspond à un niveau d'hypnose modéré couramment accepté, au cours duquel l'activité lente synchronisée de l'EEG est le déterminant principal de la valeur du BIS¹³¹. Le fait que nous ayons observé des valeurs d'AAI aussi élevées que 58 dans le groupe S, alors que la valeur maximale observée dans le groupe R était de 41, rend peu probable l'hypothèse d'une fluctuation naturelle de l'AAI.

L'utilisation de l'électrocautère peut avoir eu plus d'influence sur les valeurs d'AAI dans un groupe que dans l'autre, ou avoir biaisé l'ajustement des concentrations de sévoflurane pour garder un niveau hypnotique constant. Toutefois, une cessation intermittente de l'utilisation de l'électrocautère par le chirurgien a permis des enregistrements fiables des valeurs du BIS pendant les périodes d'intérêt et la durée totale de l'utilisation de l'électrocautère était comparable d'un groupe à l'autre.

Les médicaments ayant des propriétés adrénergiques peuvent induire un réveil des patients, une augmentation du BIS et diminuer la latence des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne^{203-205;218}. Cet effet n'est pas observé lorsque l'anesthésie est suffisamment profonde pour maintenir le BIS entre 40 et 60²⁰³, comme cela a été le cas dans notre étude. Le nombre de patients ayant reçu de l'éphédrine pendant la période d'enregistrement était similaire dans les deux groupes et aucun changement du BIS ou de l'AAI n'a été noté après l'administration d'éphédrine.

Dans notre étude, les patients du groupe S avaient une pression artérielle moyenne supérieure à celle des patients du groupe R. Ceci est probablement la conséquence de l'absence de bloc sympathique péridural et/ou d'un niveau inférieur de la composante anti-nociceptive de l'anesthésie chez les patients du groupe R. Il n'est pas possible d'établir avec précision l'impact relatif de ces deux facteurs. La fréquence cardiaque n'était pas différente d'un groupe à l'autre. En conséquence, les paramètres hémodynamiques n'étaient pas discriminants pour différencier les patients des deux groupes de cette étude.

5.1.5 Conclusions

Le profil de l'AAI fournit des informations relatives à la balance nociception-anti-nociception quand ce paramètre est utilisé au cours d'un niveau constant de composante hypnotique de l'anesthésie guidé par la valeur du BIS. La réponse de l'AAI à l'instauration d'une stimulation nociceptive est un facteur clé à considérer dans ce domaine. Des études complémentaires sont nécessaires pour affiner l'estimation de la sensibilité et de la spécificité de ce paramètre pour apprécier la qualité de la balance nociception-anti-nociception au cours de l'anesthésie générale.

Chapitre 6.

Imagerie fonctionnelle cérébrale et perte de conscience

6.1 Effet d'une perfusion continue de clonidine sur la distribution du débit sanguin cérébral régional chez des volontaires sains²¹⁹

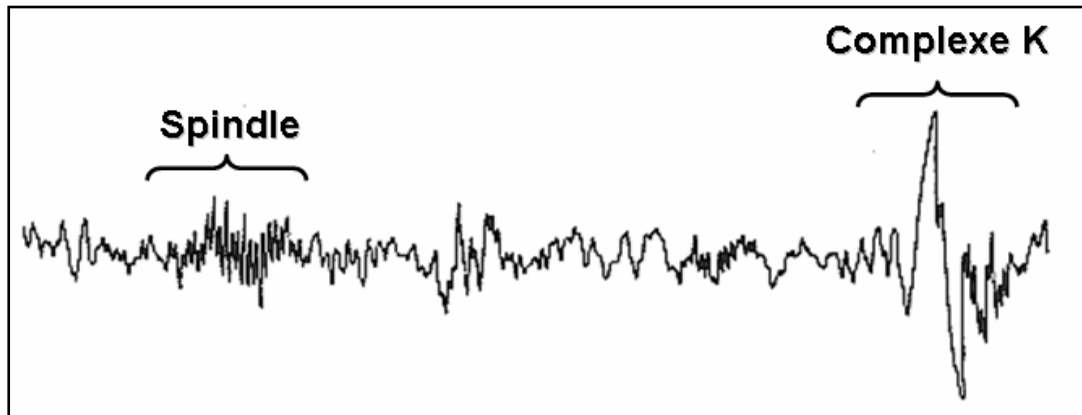
6.1.1 Introduction

Comme nous l'avons défini au Chapitre 1.3, la conscience peut être divisée, d'un point de vue pratique, en deux composants principaux : la vigilance (c'est-à-dire le niveau d'éveil), et le contenu mental (perceptions conscientes, intentions, mémoire, émotions, discours intérieur et pensées)⁷. La vigilance dépend de l'influence excitatrice tonique de structures activatrices du tronc cérébral et du diencephale sur l'activité de circuits thalamo-corticaux et cortico-corticaux. Cette activation persistante permet et maintient les conditions nécessaires à l'émergence du contenu conscient⁸.

Dans leur pratique quotidienne, les anesthésistes induisent pharmacologiquement chez leurs patients un coma de profondeur variable de manière à obtenir la disparition du contenu mental, supprimer la perception de la douleur et obtenir l'immobilité pendant la procédure chirurgicale. Dans la plupart des cas, ces effets sont obtenus au prix d'une diminution du niveau de vigilance qui, classiquement, n'est pas immédiatement réversible. Dans ce contexte, les agonistes α_2 -adrénergiques tels que la dexmédétomidine et la clonidine constituent une exception puisqu'il a été démontré qu'elles sont capables d'induire un état clinique de sédation (diminution du niveau d'éveil) rapidement réversible par une simple stimulation verbale ou tactile²²⁰. L'état de tranquillité et d'éveillabilité obtenu avec les agonistes α_2 -adrénergiques rend leur utilisation particulièrement intéressante dans les situations cliniques qui nécessitent des patients sédatisés, dans un état de confort acceptable et collaborants²²¹⁻²²³. La réversibilité de la sédation induite par les agonistes α_2 -adrénergiques suggère que, lors d'une telle sédation, plusieurs fonctions cérébrales cognitives de base sont conservées²²⁴ et rappelle l'état d'altération de la conscience que l'on rencontre dans le sommeil physiologique. Les processus centraux impliqués dans le sommeil physiologique sont actuellement bien caractérisés. Au moment de l'entrée dans le sommeil, l'influence activatrice à partir des structures du tronc cérébral, y-compris à partir du locus coeruleus noradrénergique, sur le thalamus diminue progressivement. Il en résulte une modification du mode d'activité de neurones thalamiques qui commencent à avoir une activité en bouffées et qui entraînent des neurones thalamo-corticaux dans des oscillations qualifiées de « spindle ». Les « spindles » constituent un élément caractéristique des premiers stades du sommeil et sont aisément identifiables sur un tracé EEG humain. Ils consistent en des oscillations en va-et-vient à une fréquence de 12 à 15 Hz qui durent au moins une demi-seconde (**Figure VI.1**). Au fur et à mesure que le sommeil s'approfondit, des oscillations plus lentes sont générées dans des circuits thalamo-corticaux, qui se traduisent par des ondes lentes sur un tracé EEG.

Nous avons émis l'hypothèse que, en diminuant le tonus noradrénergique, les agonistes α_2 -adrénergiques seraient capable d'induire un état particulier de sédation en déclenchant une cascade d'événements neuronaux qui en temps normal produisent un sommeil naturel. Notre hypothèse était supportée par des travaux précédents qui ont montré que les agonistes α_2 -adrénergiques sont capables d'induire l'apparition de spindles chez les rongeurs²²⁵ et chez l'homme²²⁶. Cette étude a été conçue pour tenter de confirmer cette hypothèse. Nous avons pour cela cartographié les changements d'activité cérébrale régionale associées à la perfusion continue de clonidine, tout en réalisant la caractérisation clinique et électrophysiologique de la sédation induite par cette perfusion. Nous avons ensuite comparé les résultats obtenus avec les changements fonctionnels et électrophysiologiques observés pendant le sommeil lent et d'autres états d'altération de la vigilance et du contenu mental.

Figure VI.1 : Exemple de tracé EEG caractéristique du sommeil lent de stade II, avec un spindle et un complexe K.



6.1.2 Volontaires, matériel et méthodes

Six volontaires droitiers en bonne santé et ne prenant aucune médication ou drogue de façon régulière ont été recrutés (5 femmes, 1 homme, âgés de 19 à 24 ans, pesant entre 52 et 70 kg et mesurant entre 168 et 173 cm).

6.1.2.1 Equipement et monitoring

Dès l'arrivée dans l'unité de PET-scan, tous les volontaires ont été équipés du monitoring standard de l'anesthésie comprenant l'ECG, la SpO₂ et la pression artérielle non invasive. Des électrodes ont été placées pour permettre l'enregistrement référentiel de l'activité EEG en C3-A2 et C4-A1, d'après la nomenclature internationale 10-20. Des électrodes de BIS et des électrodes d'AAI ont ensuite été placées de façon appropriées du côté gauche du front. Les écouteurs par lesquels la stimulation auditive était délivrée aux volontaires ont été solidement fixés au pavillon de l'oreille à l'aide d'un film plastique autocollant (OpSite™ Flexifix™, Smith & Nephew, Bruxelles, Belgique). Un cathéter veineux de calibre 18G a été inséré dans une veine du coude gauche et un autre dans une veine du coude droit. Le cathéter gauche était réservé à la perfusion continue de sérum salé physiologique, à l'injection de l'eau marquée (H₂¹⁵O) et à la perfusion de clonidine. Le cathéter droit a servi à réaliser les prélèvements sanguins. Chaque volontaire a été installé confortablement sur la table du PET-scan et sa tête a été stabilisée à l'aide d'un masque facial thermoplastique fixé à l'appuie-tête de l'appareil (Truscan Imaging, Annapolis, MA). Les sujets ont reçu de l'oxygène au travers d'un masque facial en plastique pendant toute la durée de l'étude à un débit de 10 l min⁻¹.

6.1.2.2 Acquisition des données

La séquence d'acquisition des données a été la même pour tous les volontaires. Tout au long de la procédure, le BIS, l'AAI, MBP, HR et SpO₂ ont été enregistrés de façon continue à l'aide d'un ordinateur portable connecté aux différents moniteurs et utilisant le logiciel Rugloop II[®]. La fréquence d'échantillonnage de Rugloop II[®] était de 1 Hz pour AAI, et BIS, et de 0.2 Hz pour HR, MBP et SpO₂. L'EEG a également été enregistré de façon continue, à une fréquence d'échantillonnage de 500 Hz, en utilisant le logiciel Neuroscan™ (version 3.0,

Compumedics, Hamburg, Allemagne). Une observation visuelle constante des sujets a été maintenue. Tous les événements subséquents à l'installation du volontaire ont eu lieu dans un environnement calme et une lumière tamisée. Il a été demandé aux volontaires de garder les yeux fermés en permanence.

Un scan de transmission a d'abord été réalisé pour mesurer l'importance de l'atténuation et permettre les corrections nécessaires par la suite. Après la fin du scan de transmission, une séquence de 12 scans d'émission (scans d'activation) a été réalisée, avec un intervalle constant de 8 minutes entre les scans. L'acquisition de ces scans s'est faite en mode tridimensionnel à l'aide d'un appareil CTI 951 16/32 de Siemens (Erlangen, Allemagne). Chaque scan consistait en deux fenêtres (« frames ») : une première fenêtre de base de 30 secondes et une deuxième fenêtre de 90 secondes. Une perfusion intraveineuse lente d'eau marquée à l'oxygène 15 ($H_2^{15}O$) a été démarrée chaque fois immédiatement avant la réalisation de la deuxième fenêtre de manière à pouvoir observer l'infléchissement de la courbe d'activité radioactive dans les 10 premières secondes de cette fenêtre. Six à 8 millicuries (222 à 296 MBq) ont été injectés à l'occasion de chaque scan, dans 10 ml de sérum salé physiologique et sur une durée de 20 secondes. L'administration de $H_2^{15}O$ était totalement automatisée de manière à éviter tout dérangement du volontaire pendant la période de réalisation du scan. Les données ont ensuite été reconstruites en utilisant un filtre de Hanning (fréquence seuil : 0.5 cycles/pixel) et corrigées pour l'atténuation et le bruit de fond. Les images ont été normalisées pour éliminer les différences de débit sanguin cérébral global en utilisant une normalisation proportionnelle, c'est-à-dire que l'activité à chaque voxel a été divisée par l'activité moyenne pour tous les voxels. Une image par résonance magnétique nucléaire de haute résolution (taille des voxels : 0.96 x 0.96 x 1.35 mm) en pondération T1 du cerveau des volontaires a été obtenue pour chacun d'eux quelques jours après la session PET à l'aide d'un appareil à 3 Tesla (Allegra, Siemens).

La perfusion de clonidine a été démarrée immédiatement après le premier scan d'activation chez tous les volontaires à un débit constant variant entre 6 et 10 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$. Le débit de perfusion était choisi avant la session selon une liste de randomisation. La perfusion de clonidine a ensuite été stoppée de façon aléatoire au cours de la séquence des 11 scans restants, de nouveau selon la liste de randomisation. La réponse des volontaires à une commande verbale a été évaluée une minute avant chaque scan : l'investigateur demandait aux volontaires de lui serrer la main. Un échantillon de 10 ml de sang a été prélevé immédiatement après chaque scan, centrifugé et congelé pour permettre le dosage ultérieur de la clonidine dans le plasma.

6.1.2.3 Mesure de la concentration plasmatique de clonidine

Les concentrations plasmatiques de clonidine ont été mesurées à l'aide de la technique HPLC-LC/MS/MS décrite par Pelzer et collaborateurs²²⁷. Le chlorhydrate de clonidine et les sérums témoins humains ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich, le chlorhydrate de clonidine- d_4 a été obtenu chez Euriso-Top (France) et toutes les autres substances chimiques chez Merck. Le principe du dosage a consisté en une extraction de la clonidine et de la clonidine- d_4 (standard interne) à partir des sérums alcalinisés, en utilisant de l'éthyle-éther suivi d'une évaporation-reconstitution. La clonidine a été quantifiée par HPLC à l'aide d'un détecteur MS/MS qui monitore la transition $m/z\ 230 \rightarrow 213$ pour la clonidine et la transition $m/z\ 236 \rightarrow 219$ pour la clonidine- d_4 .

Un auto-échantillonneur Surveyor et une pompe MS Surveyor (thermoElectron Corp.) ont été utilisés avec une colonne de silice Betasil à 5 μm (50 x 3.0 mm, ThermoElectron Corp.). La phase mobile a été constituée d'acétonitrile, d'eau et d'acide formique dans des proportions de 80/20/1 v/v/v à un débit de 400 $\mu l\ min^{-1}$. Le volume d'injection a été de 40 μl pour une durée de 3 minutes. Un spectromètre de masse Finnigan TSQ7000 (ThermoElectron Corp.) a

été utilisé en mode MRM (« multiple reaction mode ») avec une source ESI+. Les paramètres suivants ont été utilisés : aiguille ionspray 4.5 KV, capillaire chauffé à 350°C, « sheat gas » 80, « auxiliary gas » 40, « collision cell offset » -30V, « collision cell pressure » 4 mT, gain 1500 V. Les transitions (précurseur à produit) monitorées ont été m/z 230 → 213 et m/z 236 → 219 avec une fenêtre de 1.4 UM.

Les standards de calibration ont été préparés à partir des solutions initiales de clonidine dans du méthanol à des concentrations de 10, 40, 170, 630, 840 et 2000 pg/ml selon la procédure qui suit: 1 ml de sérum témoin dans un tube de verre (16 x 125 mm) + la quantité désirée de clonidine dans du méthanol (le volume total de méthanol a été de 100 µl pour chaque concentration) + standard interne de clonidine-d₄ (50 µl d'une solution à 10 ng/ml dans du méthanol) + de l'hydroxyde d'ammonium (50 µl, 1N). Le tube a été vortex-mixé pendant 30 secondes. Quatre ml d'éthyle éther ont alors été ajoutés et le mélange a été vortex-mixé pendant 3 minutes. Les deux phases ont été séparées par centrifugation (2500 tpm, 4°C, 5 minutes) et la phase aqueuse (inférieure) rapidement congelée dans un bain sec de méthanol/glace. La phase organique a été transférée dans un tube de verre propre et évaporée à l'aide d'un flux d'azote. Les échantillons ont été reconstitués avec de l'acide formique à 0.1 % dans de l'acétonitrile (200 µl) et vortex-mixé pendant 2 minutes.

Les sérums (1 ml), le méthanol (100 µl), les standards internes de clonidine-d₄ (50 µl d'une solution à 10 ng/ml dans du méthanol) et l'hydroxyde d'ammonium (50 µl, 1N) (inconnus) ont subi les mêmes traitements que les standards.

L'acquisition des données a été réalisée à l'aide du logiciel XCalibur 1.1 et leur traitement à l'aide de Microsoft Excel. Une régression linéaire pondérée a été utilisée pour générer les courbes de calibration à partir des standards

6.1.2.4 Analyse des données

Pour toutes les analyses statistiques, une valeur de P égale ou inférieure à 0.05 a été considérée comme significative, sauf avis contraire. La normalité des distributions a été testée chaque fois que nécessaire.

6.1.2.4.1 Analyse du BIS, de l'AAI et de l'EEG

Les données du BIS et de l'AAI ont été moyennées sur la période de 2 minutes de chaque scan, de manière à obtenir un total de 12 valeurs moyennes pour chaque sujet. Une régression linéaire par la méthode des moindres carrés a été calculée entre les concentrations plasmatiques de clonidine et ces valeurs de BIS ou d'AAI.

Les enregistrements EEG ont d'abord été analysés visuellement par un électrophysiologiste expérimenté pour la détection de caractéristiques spécifiques au sommeil. En outre, les données ont été soumises à une analyse temps-fréquence. Le signal enregistré en C3-A2 a été convolé avec des ondelettes complexes de Morlet. Une famille d'ondelettes a été définie pour les fréquences allant de 7 à 15 Hz par paliers de 0.5 Hz, sur base d'un nombre fixe d'oscillations ($N_{\text{oscillations}} = 32$). La durée de l'ondelette résultante était de 2286 msec à 7 Hz et de 810 msec à 20 Hz. L'énergie du signal variant en fonction du temps pour une bande de fréquence donnée a été calculée comme étant la norme des coefficients d'ondelettes. Pour chaque bande de fréquence, l'énergie à un moment donné a été divisée par la variance de l'énergie calculée avant la perfusion de clonidine. Ceci a permis le calcul d'un score Z pour chaque point temps-fréquence. La carte temps-fréquence a ensuite été calibrée à une valeur de 3.09, ce seuil correspondant à un changement significatif de l'énergie en comparaison des niveaux de base, à un seuil de $P < 0.001$.

6.1.2.4.2 *Analyse des données PET*

L'analyse des données PET a été réalisée en utilisant le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (version 2, SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Royaume-Unis)²²⁸ implémenté dans le logiciel Matlab[®] (version 7.0.1., Mathworks Inc., Natick, USA). Une description simplifiée de la méthode peut être trouvée dans l'article de revue de Maquet²⁸. Les données de chaque sujet ont été réalignées en utilisant une approche par les moindres carrés et le premier scan comme référence. Les données PET ont été ensuite co-registrées avec les images individuelles par résonance magnétique en pondération T1. Après réalignement, les images ont été transformées pour rentrer dans un espace stéréotaxique standard et lissées à l'aide d'une amende isotropique de 16 mm de largeur à la moitié du maximum.

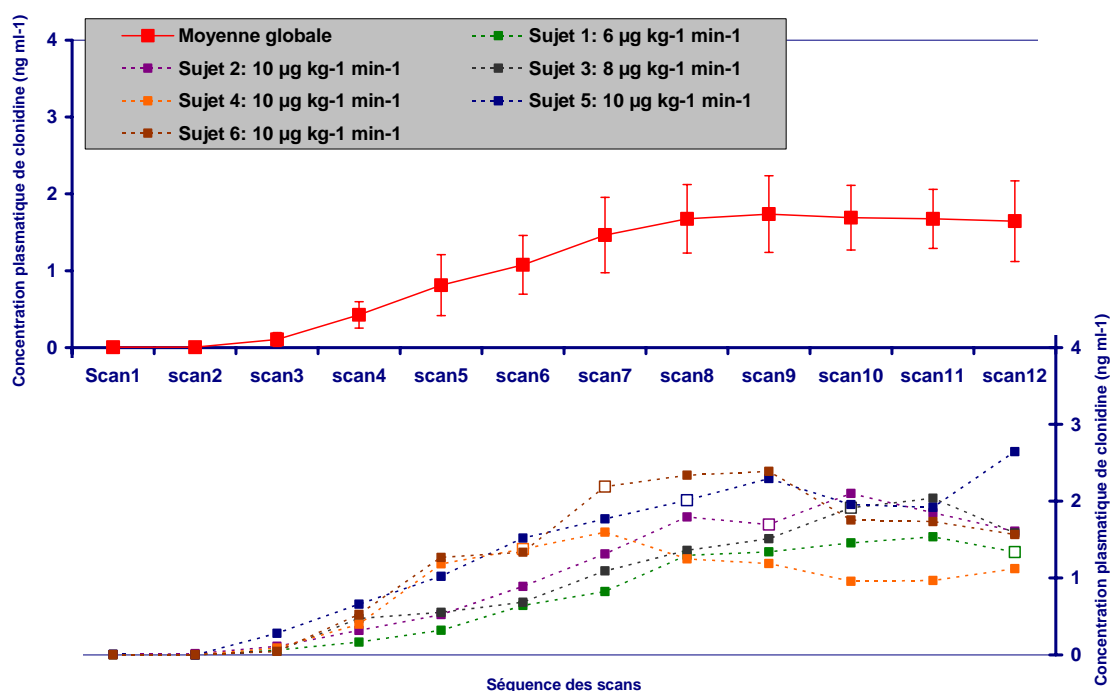
L'analyse statistique du débit sanguin cérébral régional (rCBF) a été réalisée en utilisant les rCBF normalisés des 6 volontaires, scannés 12 fois chacun. Une analyse de covariance (ANCOVA) a été réalisée pour évaluer la relation entre les concentrations plasmatiques mesurées de clonidine et rCBF normalisé, c'est-à-dire leur régression linéaire. L'effet principal était l'effet sujet et la concentration plasmatique de clonidine était la covariable. La base de données a consisté en 72 volumes rCBF (12 volumes x 6 sujets). Le paramètre d'intérêt était la pente de la relation entre la concentration plasmatique de clonidine et le rCBF normalisé. L'effet sujet a d'abord été enlevé et une carte de valeurs de t de régression a ensuite été calculée. Une estimation de la pente et sa déviation standard ont été obtenues par adaptation du modèle à chaque voxel par la méthode des moindres carrés. Un total de 72 valeurs de covariables a été utilisé, correspondant au 72 volumes de la base de données. Les degrés de liberté de la déviation standard ont été accrus de 59 (72-12-1) en unissant la déviation standard de tous les voxels, de telle sorte que la distribution de la carte statistique t soit normale. La carte statistique t résultante permettait de savoir si, au niveau d'un voxel donné, la pente de la régression était significativement différente de zéro. Les cartes t ont été transformées en distribution unitaire normale (distribution de Z). La présence d'un pic significatif a été testée par une méthode basée sur la théorie des champs Gaussiens aléatoires tridimensionnels, qui permet une correction pour tenir compte des comparaisons multiples inévitables lorsque la recherche a lieu dans un volume. Le seuil de signification P pour un taux de faux positifs corrigé était de 0.01.

6.1.3 **Résultats**

6.1.3.1 *Concentrations plasmatiques de clonidine*

Les concentrations de clonidine mesurées dans le plasma sont présentées dans la **Figure VI.2**. Pour des raisons techniques, un dosage sur douze n'a pas pu être obtenu chez 3 volontaires (3 données manquantes en tout). Ces valeurs manquantes ont été remplacées par la moyenne des valeurs mesurées immédiatement avant et immédiatement après pour chaque sujet pris individuellement. Ces valeurs de remplacement ont servi pour les analyses subséquentes. Les concentrations mesurées ont varié entre 0 et 2.64 ng ml⁻¹.

Figure VI.2 : Concentrations plasmatiques mesurées de clonidine en ng ml^{-1} à chaque scan. La partie inférieure de la figure donne les valeurs individuelles pour chaque sujet. La perfusion de clonidine a toujours démarré entre le scan 1 et le scan 2. Le débit de perfusion est indiqué pour chaque sujet en $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Le moment dans la séquence de scans auquel la perfusion de clonidine a été stoppée sont indiqués par un large carré vide. La partie supérieure de la figure donne la moyenne globale (moyenne et écart type) pour tous les sujets en fonction de la séquence de scans.

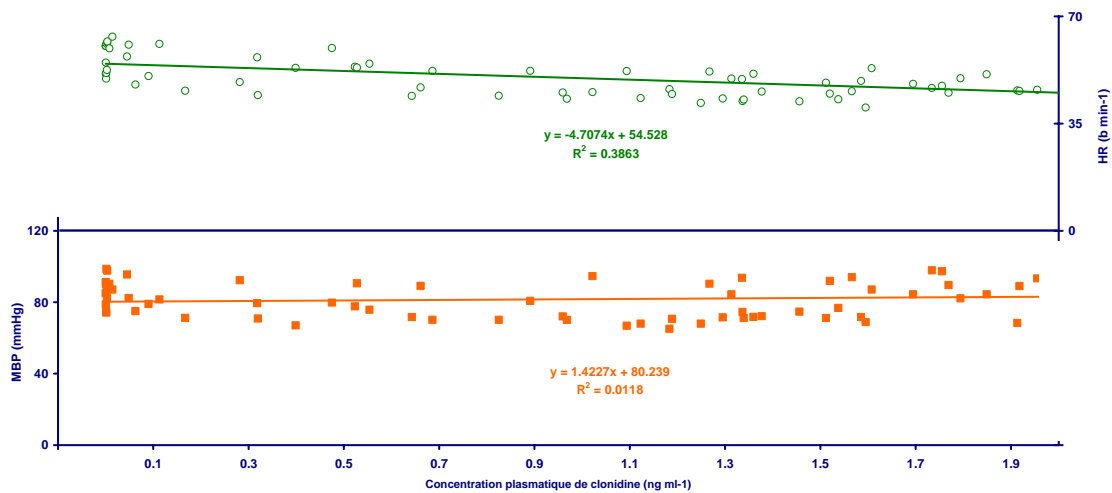


6.1.3.2 Signes vitaux

Les paramètres hémodynamiques en fonction de la concentration de clonidine sont présentés dans la **Figure VI.3**. La pression artérielle moyenne (MBP) est restée remarquablement stable chez tous les volontaires et nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence une relation significative entre la concentration plasmatique de clonidine et MBP.

En revanche, la fréquence cardiaque a diminué de façon significative en fonction de la concentration de clonidine (pente = -4.70 , $F_{(1, 70)} = 44.06$, $P < 0.001$; constante = 54.53 ; $R^2 = 0.39$, $t_{(70)} = 6.64$, $P < 0.001$). La pression artérielle et la fréquence cardiaque la plus basse observée ont été 65 et 40, respectivement. La saturation périphérique en oxygène est restée parfaitement stable pendant toute la durée de l'étude à une valeur très proche de 99 %. Aucun trouble de la ventilation, tel qu'une obstruction des voies aériennes supérieures ou une diminution de la fréquence ventilatoire n'a été observé à aucun moment.

Figure VI.3 : MBP (mmHg, carrés pleins) et HR (battements par minute, cercles vides) en fonction de la concentration plasmatique mesurée de clonidine (ng ml⁻¹). Les résultats des régressions linéaires par la méthode des moindres carrés sont également indiqués.



6.1.3.3 Réponse à la commande verbale, EEG, BIS et AAI

Pendant toute la durée de l'étude, les volontaires sont restés aisément éveillables. Tous ont répondu adéquatement à la commande verbale de l'investigateur (serrer la main) avec peu d'exceptions : le sujet 2 n'a pas répondu au scan 10, le sujet 5 au scan 6, et le sujet 6 aux scans 5 et 8. Les concentrations plasmatiques correspondantes de clonidine étaient de 1.91, 1.02, 2.01 et 1.36 ng ml⁻¹, respectivement. Après interrogatoire une fois l'étude terminée, aucun des volontaires n'a rapporté avoir rêvé ou avoir eu des hallucinations pendant l'étude.

L'analyse visuelle de l'EEG a clairement identifié des spindles récurrents chez 5 des 6 volontaires pendant la perfusion de clonidine. L'analyse temps-fréquence a révélé que l'énergie dans les bandes de fréquence basse (7-8 Hz) ainsi que dans les bandes de fréquence correspondant aux spindles (12-15 Hz) a augmenté après le début de la perfusion de clonidine. L'augmentation de l'activité de type spindle a été observée chez tous les sujets, quoiqu'elle ait été modérée chez 2 des sujets (sujets 1 et 2, partie supérieure de la **Figure VI.4**).

L'évolution des valeurs de BIS et de l'AAI en fonction de la concentration plasmatique de clonidine est donnée dans la **Figure VI.5**. Nous avons observé une relation linéaire significative entre le BIS et la concentration de clonidine (pente = -8.45, $F_{(1, 70)} = 25.06$, $P < 0.001$, constante 86.30, $R^2 = 0.26$, $t_{(70)} = 5.01$, $P < 0.001$). En raison d'impédances élevées ou de mauvaise qualité du signal, les enregistrements de l'AAI n'ont pu être réalisés valablement que chez 4 volontaires. Aucune relation évidente n'a pu être trouvée entre la valeur de l'AAI et la concentration plasmatique de clonidine.

Figure VI.4 : Analyse temps-fréquence de l'EEG. Une carte temps-fréquence est présentée pour chaque volontaire. Le seuil de signification dans ces cartes a été placé à une valeur de Z de 3.09. Toutes les valeurs supérieures à ce seuil correspondent à un changement significatif de l'énergie en comparaison des valeurs enregistrées dans les conditions de base, c'est-à-dire en l'absence de clonidine ($P < 0.001$). Les flèches rouges correspondent au moment du démarrage de la perfusion de clonidine et les lignes bleues aux moments de la réalisation de scans. Notez l'augmentation significative de l'énergie dans les bandes de fréquence basses (7-8 Hz) ainsi que dans les bandes de fréquence correspondant aux spindles (12-15 Hz) après que la perfusion de clonidine ait été démarrée. L'augmentation de l'activité de type spindle est visible chez tous les volontaires, mais seulement modérément chez les sujets 1 et 2.

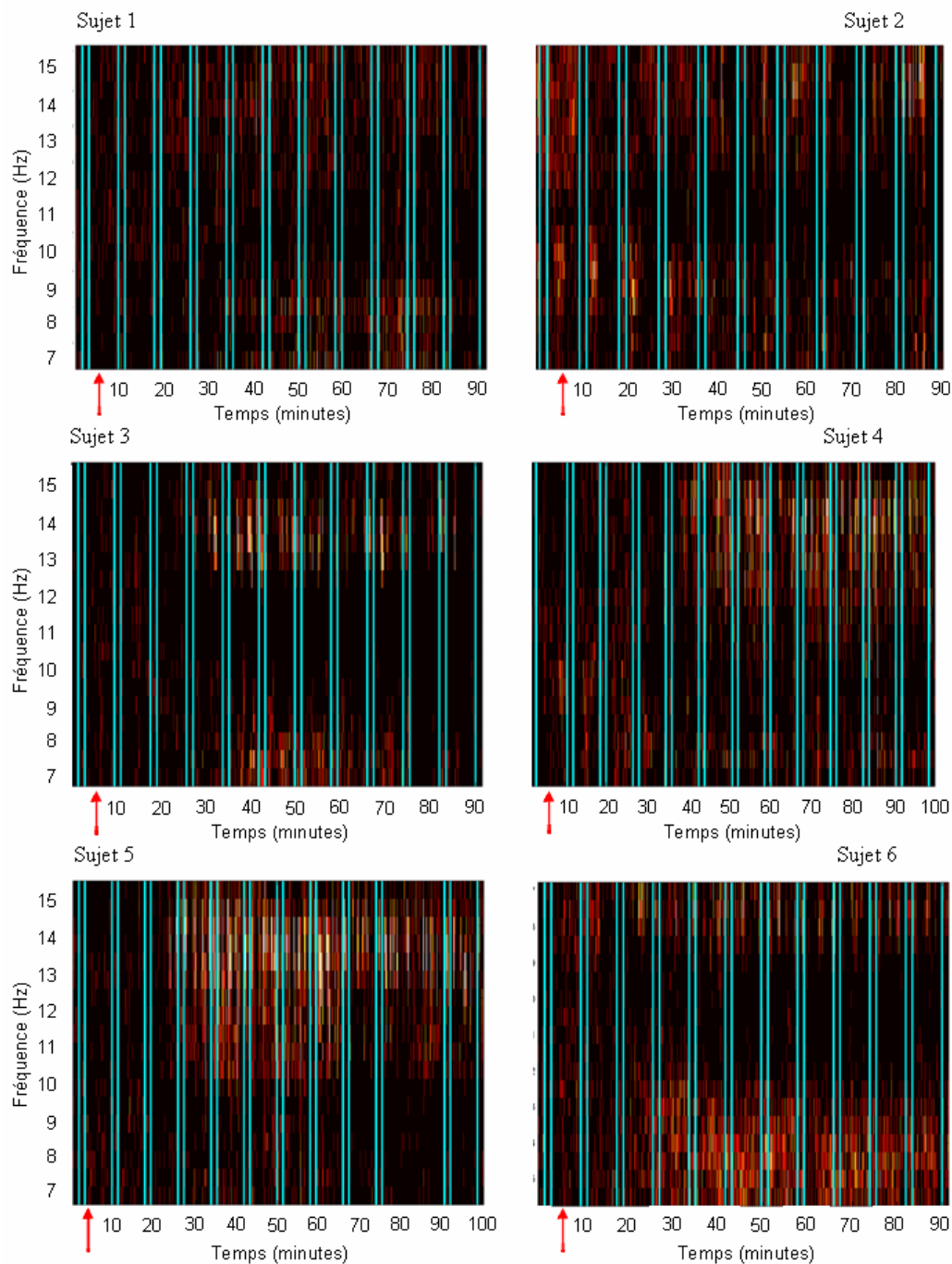
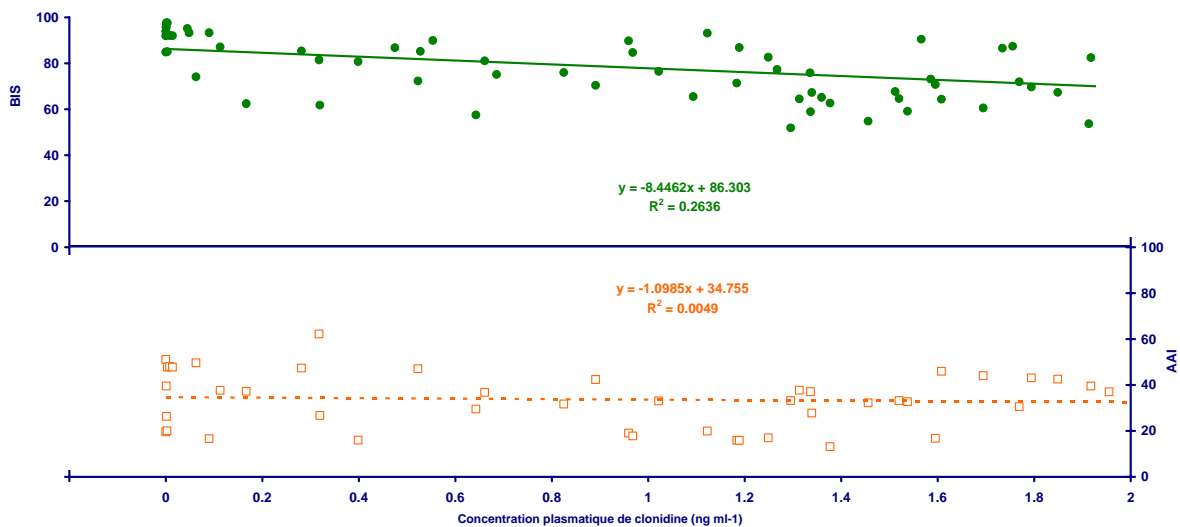


Figure VI.5 : Valeurs de BIS (cercles pleins) et d'AAI (carrés vides) en fonction de la concentration plasmatique de clonidine (ng ml^{-1}). Les résultats des régressions linéaires par la méthode des moindres carrés sont également indiqués.



6.1.3.4 Relation entre rCBF et la concentration plasmatique de clonidine

Nous avons pu mettre en évidence une relation linéaire négative significative entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF dans une série de régions cérébrales comprenant des régions du cortex préfrontal, orbitaire et pariétal associatif, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et le thalamus/tronc cérébral (**Figure VI.6**). Une relation linéaire positive significative a pu être mise en évidence entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF dans la partie supérieure du lobe temporal et dans le gyrus fusiforme, bilatéralement (**Figure VI.7**). Le détail des pics mis en évidence ainsi que leurs coordonnées sont indiqués dans le **Tableau VI.1**.

6.1.4 Discussion

Dans cette étude, nous démontrons que l'altération du contenu mental et de la vigilance induite par la clonidine est associée à une diminution dose-dépendante de l'activité relative de régions cérébrales spécifiques. Les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la sédation induite par la clonidine, ainsi que la distribution de l'activité cérébrale régionale sont très similaires à celles rencontrées au cours du sommeil lent léger. Enfin, une augmentation dose-dépendante hautement significative de l'activité relative a été mise en évidence dans les régions temporales, ce qui pourrait être en relation avec certains effets cliniques de la clonidine.

Figure VI.6 : Régions cérébrales dans lesquelles il existe une relation linéaire négative significative entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF projetées sur une image tridimensionnelle du cerveau obtenue par résonance magnétique nucléaire et normalisée dans ses dimensions. Le seuil de détection de significativité corrigé pour le taux de faux positifs a été fixé à $P < 0.01^{46;229}$.

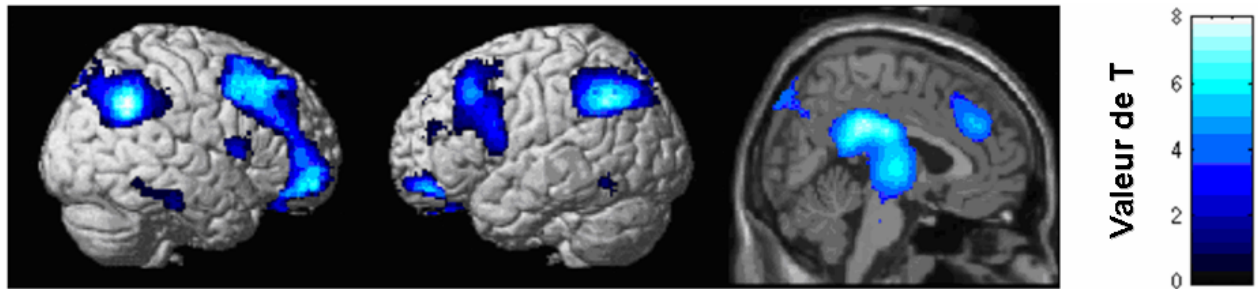


Figure VI.7 : Même figure que la figure VI.6 mais pour les régions cérébrales dans lesquelles il existe une relation linéaire positive significative entre la concentration de clonidine et rCBF.

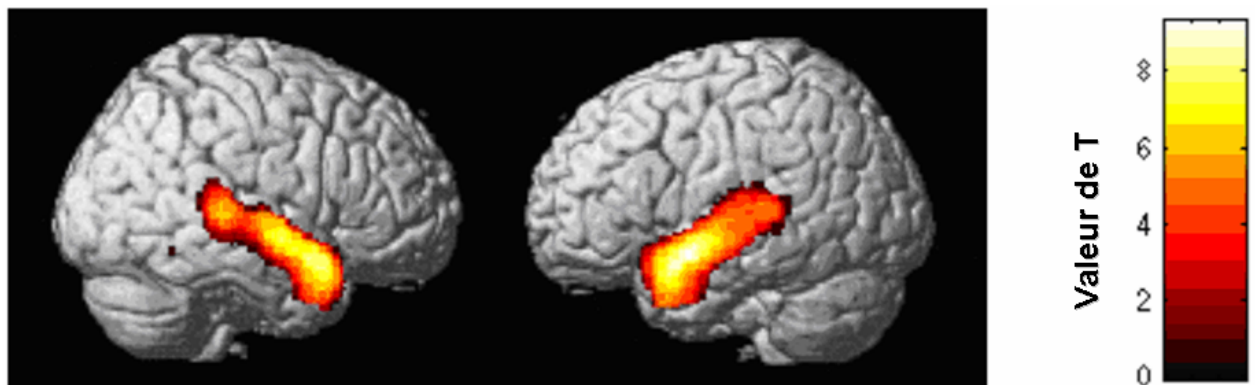


Tableau VI.1 : Localisations stéréotaxiques des voxels pics identifiés par l'analyse en régression linéaire. A : régions qui présentent une corrélation linéaire négative significative entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF. B : régions qui présentent une corrélation linéaire positive significative entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF. Les coordonnées x, y et z se réfèrent à l'espace stéréotaxique standardisé du MNI (Montreal Neurological Institute). FDR-P correspond à la valeur de P corrigée pour le taux de faux positifs.

REGION (AIRE)	X	Y	Z	SCORE Z	FDR-P
A. Corrélation linéaire négative entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF					
Gyrus cingulaire postérieur (31)	-2	-36	30	6.64	<0.001
Gyrus cingulaire postérieur (23)	2	-20	30	6.18	<0.001
Précunéus (7)	10	-88	48	4.46	<0.001
Lobule pariétal inférieur gauche (40)	-60	-54	44	5.99	<0.001
Lobule pariétal supérieur gauche (7)	-40	-72	42	4.69	<0.001
Lobule pariétal inférieur droit (40)	66	-52	42	5.81	<0.001
Lobule pariétal supérieur droit (7)	38	-76	54	4.81	<0.001
Gyrus frontal moyen droit (11)	44	54	-20	5.93	<0.001
Gyrus frontal moyen droit (10)	38	66	-6	5.07	<0.001
Gyrus frontal supérieur droit (8)	32	26	50	4.98	<0.001
Gyrus frontal moyen droit (6)	58	10	48	5.59	<0.001
Gyrus frontal moyen gauche (10/11)	-42	50	-20	5.93	<0.001
Gyrus frontal inférieur gauche (44)	-62	12	22	4.79	<0.001
Gyrus frontal médian droit (8)	6	36	30	4.80	<0.001
Thalamus droit	8	-10	6	5.36	<0.001
Thalamus gauche	-6	-18	2	5.45	<0.001
Tronc cérébral	-4	-28	-30	3.38	0.004
B. Corrélation linéaire positive entre la concentration plasmatique de clonidine et rCBF					
Gyrus temporal supérieur gauche (38)	-46	8	-18	7.39	<0.001
Gyrus temporal moyen gauche (21)	-42	0	-14	7.03	<0.001
Gyrus temporal supérieur gauche (22)	-58	-38	8	4.59	<0.001
Gyrus temporal supérieur droit (38)	54	10	-18	6.49	<0.001
Gyrus temporal moyen droit (21)	62	-4	-8	5.95	<0.001
Gyrus fusiforme droit	10	-62	-8	4.98	<0.001
Gyrus fusiforme gauche	-36	-44	-12	4.83	<0.001

6.1.4.1 Caractéristiques de la sédation induite par la clonidine

Des concentrations plasmatiques de clonidine de l'ordre de 2 ng ml⁻¹ ont induit un état quiescent facilement réversible chez nos volontaires, qui sont restés presque toujours réactifs à la commande verbale. Ceci est en accord avec les descriptions de Hall et collaborateurs²²⁴ qui ont observé le même état de sédation modérée mais significative à des concentrations du même ordre, et associée à des altérations de la mémoire et de l'habileté motrice. Leurs volontaires sont toujours restés aisément éveillables et capable de réaliser avec succès des tests cognitifs. Nous n'avons pas testé de façon précise les éventuelles altérations de la mémoire, de l'habileté motrice, ou des fonctions cognitives de manière à être capables de détecter les changements dans l'activité cérébrale par rapport à un état aussi proche que possible d'un état immobile et yeux fermés sans sommeil. Cependant, après la réalisation de l'étude, tous les volontaires ont déclaré avoir perdu leur capacité à apprécier le temps écoulé pendant l'étude et que le temps passé dans le scanner avait paru court. En considérant les résultats de Hall et collaborateurs, ainsi que les nôtres, nous pouvons raisonnablement affirmer avoir atteint notre objectif, c'est-à-dire un état de sédation modéré mais cliniquement significatif, aisément réversible avec peu d'altération des fonctions cognitives. Il est également important de noter que cet état clinique atteint par nos volontaires correspond à la définition du sommeil : un état immobile, en décubitus, avec les yeux fermés et une capacité réduite à répondre aux stimuli extérieurs.

Le caractère cliniquement significatif du niveau de sédation atteint est en outre confirmé par la diminution dose-dépendante des valeurs de BIS. Les valeurs les plus basses observées étaient de l'ordre de 50, ce qui est une fois de plus en accord avec les résultats de Hall et collaborateurs. En revanche, aucune relation évidente n'a été trouvée entre les valeurs d'AAI et les concentrations de clonidine. Même si cela peut être lié à la faible puissance de notre étude pour détecter l'effet de la clonidine sur cet index dérivé des potentiels évoqués auditifs, une explication possible pourrait être que les agonistes α_2 -adrénergiques n'ont que peu d'effet sur les composants Pa-Nb de ces potentiels^{230,231}, qui sont des éléments essentiels pour le calcul de l'AAI¹¹⁷. Le BIS semble donc plus sensible aux agonistes α_2 -adrénergiques que l'AAI.

La clonidine a aussi modifié l'activité EEG spontanée, puisque des spindles, caractéristiques de l'endormissement, ont été observés chez la grande majorité de nos volontaires. Ceci est en accord avec les résultats de Bischoff et collaborateurs²²⁶ et supporte l'hypothèse selon laquelle la sédation induite par les agonistes α_2 -adrénergiques est modifiée par l'activation d'assemblages fonctionnels impliqués dans la génération du sommeil lent chez l'humain^{28,232}.

6.1.4.2 Diminutions de l'activité cérébrale régionale relative induites par la clonidine

L'interprétation fonctionnelle des diminutions de l'activité cérébrale régionale relative induites par la clonidine doit prendre en compte les données obtenues dans les études d'imagerie fonctionnelle cérébrale des états altérés de vigilance et de contenu mental, et les données des études animales qui se sont intéressées aux circuits neuronaux dont l'activité est modifiée par les agonistes α_2 -adrénergiques. Il est important de noter que la carte statistique des désactivations est très similaire à celle observée dans le sommeil lent²⁸. Ce fait combiné aux caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la sédation induite par la clonidine corrobore l'affirmation que la sédation induite par ces agents a lieu grâce à l'activation de circuits neuronaux endogènes impliqués dans le sommeil lent chez l'humain et renforce l'hypothèse de Nelson et collaborateurs²³².

En outre, d'après les résultats de Fiset³, Kaisti²³, White³⁰, et Laureys et collaborateurs^{233;234}, il semble qu'il y ait un réseau neuronal commun dont l'activité diminue au cours d'états d'altération de la vigilance et du contenu mental différents, à savoir l'anesthésie générale et le coma végétatif. Ce réseau est composé de boucles cortico-thalamo-corticales impliquant le système réticulo-thalamique activateur, le cortex associatif frontal et pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus. Si l'hypothèse d'un réseau neuronal commun se confirme, il n'est pas facile d'expliquer pourquoi les aspects qualitatifs des états d'altération de la conscience considérés différents. En effet, une augmentation de l'activité GABAergique inhibitrice semble être le chemin final commun à toute diminution de l'activité corticale, mais, à l'inverse d'agents tels que le propofol ou les agents anesthésiques halogénés²³⁵, les agonistes α_2 -adrénergiques sont dépourvus d'activité GABAergique. Ils inhibent plutôt le locus coeruleus, qui a son tour désinhibe d'autres noyaux sous-corticaux GABAergiques²³². Des différences dans la régulation de l'activité de noyaux thalamiques et du télencéphale basal pourraient être responsables de la modulation différentielle de l'activité corticale et expliqueraient les différences qualitatives des états altérés de la conscience que nous avons mentionnés. Chaque situation serait induite par une cascade d'événements, avec différents effets sur différents circuits, mais tous aboutissant à un même profil final de désactivations. Cette hypothèse est en accord avec les résultats de Coull et collaborateurs, qui ont démontré que l'altération de la performance dans un test de détection de cible au cours de l'administration de dexmédétomidine peut être contrecarrée par la présentation d'un bruit blanc intense, par opposition à la sédation induite par le midazolam, et que cet effet est associé à une augmentation de l'activité du pulvinar thalamique²³⁶.

Des études autres que celle de Coull et collaborateurs se sont intéressées à l'effet des agonistes α_2 -adrénergiques sur le débit sanguin cérébral global ou régional. Prielipp et collaborateurs ont démontré que la perfusion continue de dexmédétomidine diminue le débit sanguin cérébral global et le débit sanguin dans certaines régions d'intérêt²³⁷. Toutefois, ces auteurs n'ont pas réalisé de cartographie statistique de la relation dose-réponse entre la quantité de dexmédétomidine administrée et la diminution de débit sanguin cérébral régional (rCBF). Fu et collaborateurs ont comparé la distribution du rCBF entre des patients déprimés et des patients non déprimés qui recevaient de la clonidine²³⁸. Ils ont mis en évidence une diminution significative de rCBF seulement dans le thalamus, le cortex frontal et le gyrus angulaire. Cependant, la dose de clonidine administrée était beaucoup moins importante que dans notre étude et leur analyse n'a pas investigué les corrélations concentration-effet.

6.1.4.3 Augmentations de l'activité cérébrale régionale liées à l'administration de clonidine

En dehors de la diminution de l'activité dans des régions cérébrales spécifiques, la perfusion de clonidine a induit une augmentation de l'activité relative dans d'autres régions : la partie supérieure du cortex temporal et le gyrus fusiforme, bilatéralement. L'augmentation relative dans la partie supérieure des deux lobes temporaux, également mise en évidence par Fu et collaborateurs²³⁸ était hautement significative et s'étendait sur une large région. L'interprétation de cette activation doit tenir compte du fait que tous les volontaires recevaient en continu une stimulation auditive pour permettre l'enregistrement de l'AAI. Cependant, la région activée est beaucoup plus large que celle classiquement considérée comme intervenant dans le traitement cérébral de l'information relative à un bruit neutre continu²³⁹. Il est également important de mentionner que la clonidine peut induire des hallucinations²⁴⁰⁻²⁴², et que le cortex temporal est impliqué dans la génération du langage interne²⁴³. L'activation temporelle par la clonidine pourrait donc être en rapport avec la capacité de cette molécule à faciliter l'apparition d'hallucinations auditives, mais aucun de nos volontaires n'a rapporté

avoir eu de telles hallucinations. Le gyrus fusiforme est connu comme étant impliqué dans plusieurs fonctions cognitives : la reconnaissance des visages^{244;245}, le décodage phonologique et le traitement des mots^{246;247}, l'appréciation des rimes et l'orthographe des mots lus²⁴⁸, et enfin le traitement sémantique^{249;250}. Son activation par la clonidine et un son neutre continu n'est pas aisée à interpréter mais pourrait être liée à la facilitation par la clonidine de l'activité de régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information sensorielle à un haut niveau, de façon similaire à la facilitation de l'activité de la partie supérieur du lobe temporal.

6.1.4.4 Facteurs limitatifs de cette étude

Les facteurs limitatifs de l'étude ici rapportée comprennent une possible dérégulation hémodynamique cérébrale par la clonidine, la survenue de sommeil naturel chez nos volontaires et/ou un effet d'ordre.

Nous n'avons pas mesuré le débit sanguin cérébral global pendant cette étude. La clonidine a eu des effets hémodynamiques systémiques peu importants, principalement une diminution modérée de la fréquence cardiaque en fonction de la dose administrée. Elle n'a probablement pas influencé beaucoup le débit cardiaque. Elle a certainement diminué le débit sanguin cérébral global, comme cela a déjà été démontré pour les agonistes α_2 -adrénergiques, soit par un effet vasoconstricteur cérébral direct, une diminution du métabolisme cérébral ou les deux²³⁷. La clonidine est également capable de diminuer légèrement la réactivité cérébrale au CO₂, mais ne modifie pas l'autorégulation du débit sanguin cérébral en fonction de la pression artérielle moyenne²⁵¹. Nous n'avons pas mesuré la pression partielle en CO₂ dans le sang artériel chez nos volontaires, et cette pression partielle peut avoir augmenté au cours de l'étude à cause de la sédation. Nous ne pouvons par conséquent pas exclure que les effets de la clonidine sur rCBF sont le résultat de changements hémodynamiques cérébraux non liés à un changement de l'activité synaptique régionale. A notre avis, cette hypothèse est peu probable. En effet, les changements hémodynamiques cérébraux induits par la clonidine que nous venons de mentionner concernent l'hémodynamique cérébrale globale. A notre connaissance, aucune étude n'a jamais décrit de différences régionales dans la réactivité au CO₂, dans la distribution des récepteurs α -adrénergiques des vaisseaux cérébraux, ou dans l'autorégulation du débit sanguin cérébral dépendant de la pression artérielle.

Il ne nous est pas possible d'exclure que nos volontaires aient présenté des phases de sommeil naturel, indépendamment de la perfusion de clonidine. Toutefois, leur état clinique était radicalement différent avant et pendant la perfusion de clonidine, malgré des périodes prolongées avec très peu de stimulations à la phase initiale de l'étude, avant la perfusion de clonidine, c'est-à-dire pendant le scan de transmission et le premier scan de la série de scans d'émission. Si l'hypothèse de la facilitation de l'activité des réseaux endogènes impliqués dans la génération du sommeil par les agonistes α_2 -adrénergiques est vraie, il est de toute façon expérimentalement très difficile de faire la distinction entre le sommeil naturel et le sommeil induit par la clonidine.

Enfin, le processus de randomisation a été limité par le fait que la clonidine a une demi-vie d'élimination très longue, de l'ordre de 8 heures²⁵². Nous n'avons donc pas été en mesure d'alterner la présence de clonidine avec des conditions sans clonidine, sous peine de soumettre le volontaire à un séjour dans le PET-scan beaucoup trop prolongé. Nous avons partiellement évité ce problème en randomisant la durée de la perfusion de clonidine ainsi que le débit de perfusion.

6.1.5 Conclusions

L'état d'altération de la vigilance avec préservation partielle des fonctions cognitives induit par la clonidine est associé à des changements spécifiques de l'activité cérébrale régionale. La cartographie des désactivations, combinée aux caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la sédation induite par la clonidine renforce l'hypothèse selon laquelle les agonistes α_2 -adrénergiques induisent une sédation par l'intermédiaire de l'augmentation de l'activité de circuits neuronaux endogènes impliqués dans la génération du sommeil lent chez l'humain. Les similarités observées avec d'autres états d'altération de la vigilance et du contenu mental comme l'anesthésie générale et le coma végétatif suggèrent que l'activité d'un réseau final commun est modifiée dans tous ces états. Dans ce cas, les différences dans les aspects qualitatifs de ces altérations de l'état de conscience pourraient être attribués à des différences de régulation de l'activité de noyaux thalamiques et du télencéphale basal qui seraient responsables de la modulation différentielle de l'activité corticale.

Chapitre 7.

Synthèse générale

Dans ce mémoire, nous rapportons les résultats de huit études que nous avons réalisées pour appréhender la physiologie et l'évaluation de la profondeur des composantes hypnotiques et anti-nociceptives de l'anesthésie générale, après une introduction faisant le point sur l'état des connaissances actuelles dans ce domaine.

L'anesthésie générale est un coma pharmacologique qui résulte de l'ensemble des effets pharmacodynamiques des agents anesthésiques. Ces effets pharmacodynamiques sont nombreux et peuvent être classés en plusieurs catégories allant de l'altération de l'état de conscience à l'anti-nociception, en passant par l'amnésie, l'anxiolyse, la relaxation neuromusculaire, l'immobilité et l'altération de la régulation autonome des fonctions physiologiques de l'organisme. La conscience peut être divisée en deux composantes principales : l'état d'éveil (vigilance) et le contenu mental. L'état d'éveil dépend de l'activité tonique de structures du tronc cérébral et du diencéphale, le système réticulo-thalamique activateur, sur l'activité de circuits neuronaux cortico-corticaux et thalamo-corticaux. Cette activité tonique est nécessaire à l'émergence du contenu mental, qui lui-même est généré au niveau cortical. Dans la théorie de « l'espace global de travail », les régions du cerveau spécialisées dans les aspects perceptuels et mnémoniques de la conscience mettent en commun les informations qu'elles génèrent. L'espace commun de travail est un réseau complexe de connexions cortico-corticales et thalamo-corticales. C'est également le système responsable de l'attention sélective, constitué d'afférences en provenance du thalamus et du système limbique, ainsi que le système exécutif volontaire en provenance du cortex préfrontal qui permettent de privilégier certains réseaux neuronaux liés à des aspects particuliers du contenu mental. Les réseaux neuronaux spécialisés seraient de deux types différents : les réseaux axono-dendritiques (neurotransmission chimique, réseaux hebbiens) et les réseaux dendrito-dendritiques (neurotransmission électrique). Dans les réseaux hebbiens, la plasticité des synapses chimiques serait responsable de la facilitation de l'activité de certains circuits; dans les réseaux dendrito-dendritiques, ce serait plutôt le changement de localisation et de propriétés des synapses électriques sous la dépendance du cytosquelette qui en serait responsable. L'émergence du contenu conscient serait le résultat d'une convergence des informations acquises par des circuits neuronaux de niveau d'intégration moindre vers des régions cérébrales de niveau d'intégration supérieur, d'un assemblage dynamique des neurones en circuits hebbiens, d'une synchronisation de l'activité de neurones appartenant à des régions cérébrales distantes l'une de l'autre (synchronisation γ), ou d'une combinaison des ces phénomènes.

Les mécanismes de la perte de conscience sous anesthésie générale restent imparfaitement compris. Les agents anesthésiques appartiennent à des classes pharmacologiques très variées et leurs cibles biochimiques peuvent être parfois radicalement différentes. D'une manière générale, le site de liaison des agents anesthésiques est un site hydrophobe localisé dans la membrane neuronale. La liaison de l'agent avec sa cible affecte très certainement la neurotransmission GABAergique, glutamatergique, et cholinergique muscarinique. D'autres systèmes peuvent également être la cible des agents anesthésiques comme le système noradrénergique, histaminergique, sérotoninergique et certains systèmes de seconds messagers, ainsi que les canaux potassiques. Plus que le résultat d'un effet global des agents anesthésiques sur l'activité cérébrale, la perte de conscience induite par l'anesthésie générale est liée à une dérégulation de l'éveil et du contenu mental par l'intermédiaire d'une action sur différents systèmes de neurotransmission. On peut distinguer deux types différents de perte de conscience associée à l'anesthésie générale : celle induite par les agents anesthésiques hypnotiques purs (propofol ou halogénés) accompagnée d'une diminution de l'activité du tronc cérébral et de régions corticales associatives, et celle induite par les agents anesthésiques de type dissociatif comme la kétamine et le protoxyde d'azote, qui s'accompagne d'une certaine activation corticale. Les agents anesthésiques hypnotiques purs

altèrent le contenu conscient en perturbant dans un premier temps le fonctionnement des réseaux neuronaux cortico-corticaux et thalamo-corticaux, puis suppriment l'état clinique d'éveil par inhibition de l'activité du système réticulo-thalamique activateur. Ils perturbent l'équilibre des différents systèmes de neurotransmission principalement par leur effet GABAergique, antagoniste glutamatergique et antagoniste muscarinique. Les agents anesthésiques dissociatifs altèrent le fonctionnement des réseaux neuronaux corticaux bien avant de modifier l'activité tonique excitatrice du système réticulo-thalamique activateur, ce qui expliquerait leur capacité à maintenir l'état d'éveil mais avec une altération importante du contenu conscient. Les agents anesthésiques dissociatifs agiraient principalement par leurs propriétés antagonistes glutamatergiques.

La douleur, par définition, est une sensation consciente désagréable et éminemment subjective. Sous anesthésie générale, la conscience disparaît. Il est dans ce cas plus approprié de parler de nociception pour faire référence aux conséquences physiologiques d'une stimulation nociceptive, sans faire intervenir la perception consciente de celle-ci. C'est la balance nociception-anti-nociception qu'il est intéressant de pouvoir évaluer sous anesthésie, de manière à pouvoir gérer au mieux la quantité d'agents administrée aux patients et prévenir les conséquences hémodynamiques et métaboliques d'une anti-nociception insuffisante. La composante anti-nociceptive de l'anesthésie générale est multimodale (opiacés, anti-inflammatoires, paracétamol, gabapentine, magnésium, kétamine, anesthésiques locaux administrés par voie systémique ou locorégionale).

Mesurer la profondeur de l'anesthésie consiste à étudier la relation dose-concentration-réponse entre les agents anesthésiques et les effets pharmacodynamiques de l'anesthésie générale. La définition du monitoring de la profondeur de l'anesthésie va donc varier en fonction de la composante pharmacodynamique considérée. Les deux composantes principales que nous avons étudiées sont la composante hypnotique de l'anesthésie et la balance nociception-anti-nociception. Le monitoring de la composante hypnotique de l'anesthésie est intéressant à plusieurs titres : prévention du réveil per-anesthésique accidentel et de ses conséquences, particulièrement chez les patients à risque, titrage individuel du niveau de conscience, épargne des agents hypnotiques, diminution du nombre d'erreurs de posologie, meilleure stabilité hémodynamique, amélioration du degré de satisfaction des patients en ce qui concerne la qualité de leur anesthésie, réveil plus rapide en fin de procédure, diminution de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires et durée de séjour plus courte en unité de soins post-anesthésiques. Ces avantages sont obtenus pour autant que les moniteurs de la composante hypnotique de l'anesthésie soient utilisés correctement, c'est-à-dire dès l'induction de l'anesthésie pour établir des valeurs seuil et observer la réponse de l'index à différents événements nociceptifs et en combinaison avec un dispositif permettant de connaître la concentration des agents anesthésiques au niveau de leur site effecteur.

Le monitoring clinique de la profondeur de l'anesthésie est peu sensible et peu spécifique. Il ne permet pas de faire la distinction entre les composantes pharmacodynamiques de l'anesthésie. Les principales tentatives pour développer un moniteur spécifique de la profondeur de l'anesthésie se sont intéressées d'abord à la composante hypnotique. L'Index Bispectral (BIS) est le premier à avoir été développé. Il varie de 0 à 100. Cet index est calculé à partir de l'analyse mathématique de l'électroencéphalogramme (EEG) dont sont extraits plusieurs paramètres parmi lesquels on retrouve une estimation de l'activité β , de l'activité lente synchronisée, de l'activité quasi-plate et de l'activité de suppression. La pondération de chaque paramètre dans le calcul du BIS varie en fonction de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. L'Entropie Spectrale est une mesure du désordre appliquée au tracé EEG. Elle est calculée sur le spectre de puissance de l'EEG et normalisée. Le dispositif commercialement disponible fournit deux valeurs d'entropie : l'entropie d'état (SE) et

l'entropie de réponse (RE). SE est calculée sur une bande de fréquence correspondant à l'activité électroencéphalographique et varie de 0 à 91. Elle reflète la composante hypnotique de l'anesthésie. RE est calculée sur une bande de fréquence plus large, comprenant, outre l'activité EEG, l'activité EMG des muscles de la face. RE augmente en réponse à une stimulation nociceptive et le gradient entre RE et SE est sensé refléter la balance nociception-anti-nociception. L'Index Autorégressif A-Line (AAI) est dérivé de potentiels évoqués auditifs de latence moyenne. Il varie entre 0 et 100 et a été développé initialement pour apprécier la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.

L'appréciation clinique de la balance nociception-anti-nociception est décevante. Les tentatives menées pour développer un moniteur spécifique de cette balance ont été moins nombreuses que celles dévouées à la composante hypnotique de l'anesthésie. Elles sont principalement basées sur la réponse du système nerveux autonome à une stimulation nociceptive ou sur la détection d'un mouvement en réponse à cette stimulation. Etant donné l'interrelation étroite entre les afférences nociceptives et le niveau d'éveil par l'intermédiaire du système réticulo-thalamique activateur, les conséquences d'une stimulation nociceptive sur la valeur d'un index de la composante hypnotique de l'anesthésie peuvent aussi fournir des informations quant à l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception.

Différentes conditions interfèrent avec l'interprétation correcte des index de la profondeur de l'anesthésie. Des artéfacts peuvent contaminer le tracé EEG, soit par une activité lente conduisant à une sous-estimation de l'index, soit par une activité rapide qui aboutit à une surestimation, soit encore par une activité complètement désorganisée et de grande amplitude qui empêche tout calcul de l'index. Il peut exister une certaine variabilité interindividuelle de la valeur de l'index qui dépend de différences quant à l'impédance du scalp et de la boîte crânienne, la qualité de l'audition, l'amplitude de base de l'EEG, et la sensibilité à une stimulation nociceptive. La variabilité intra-individuelle d'un index dépend, quant à elle, principalement du site d'enregistrement. Les interactions entre les agents anesthésiques peuvent rendre l'interprétation des index difficile. Les opiacés utilisés seuls ont des propriétés hypnotiques faibles et influencent peu la valeur des index de la composante hypnotique de l'anesthésie. Utilisés en combinaison avec des agents hypnotiques, ils modifient la réponse de l'index à une stimulation nociceptive. Une augmentation brutale de la concentration d'agents volatiles comme l'halothane ou l'isoflurane peut s'accompagner d'une augmentation paradoxale du BIS, elle-même liée à l'induction par ces agents d'un pattern EEG particulier. La kétamine a peu d'effet si elle est administrée seule et augmente la valeur de l'index si elle est administrée au cours d'une anesthésie balancée. Le protoxyde d'azote administré seul ou en association avec d'autres agents anesthésiques ne modifie pas la valeur des index, pour autant qu'il n'y ait pas de stimulation nociceptive en cours. Dans ce cas, l'adjonction de protoxyde d'azote à l'anesthésie balancée diminue la valeur de l'index. Le xénon, alors que son mécanisme d'action semble proche de celui de la kétamine ou du protoxyde, provoque une diminution dose-dépendante de la valeur des index de la composante hypnotique de l'anesthésie. Les agents relaxants neuromusculaires diminuent probablement la valeur de l'index en réduisant à la fois les afférences proprioceptives d'origine musculaire et l'activité électromyographique. L'hypothermie, l'hypovolémie, l'ischémie cérébrale, l'EEG de bas voltage d'origine génétique, et la phase post-ictale d'une crise d'épilepsie s'accompagnent d'une valeur anormalement basse des index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie.

L'effet de l'adjonction de protoxyde d'azote, de kétamine ou d'agents myorelaxants à une anesthésie balancée sur la valeur de différents index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie a fait l'objet de quatre de nos études. Dans la première, nous avons investigué l'effet de l'adjonction de protoxyde d'azote à concentration croissante sur la valeur du BIS et sur la valeur de la fréquence de front de spectre à 95 % au cours de condition

d'anesthésie (sévoflurane + morphine péridurale) et de stimulation nociceptive (chirurgie lombaire) constantes. Nous avons pu mettre en évidence une diminution de la valeur de ces deux paramètres en fonction de la dose de protoxyde. Cette diminution est liée soit à un approfondissement de la composante hypnotique de l'anesthésie par le protoxyde par potentialisation de l'effet hypnotique des autres agents anesthésiques, soit à une diminution de l'effet de la stimulation nociceptive sur la valeur de l'index à la faveur des propriétés anti-nociceptives du protoxyde, soit encore à une combinaison des deux mécanismes. Dans la deuxième étude, nous avons confirmé l'effet du protoxyde d'azote sur le BIS lorsqu'il est ajouté à une anesthésie balancée combinant le sufentanil et le sévoflurane au cours d'une chirurgie discale lombaire. Cet effet du protoxyde a également été observé en ce qui concerne l'entropie spectrale, sans modification du gradient RE-SE. Dans la troisième étude, nous avons comparé l'effet de l'administration d'un bolus de kétamine sur les valeurs de BIS, de RE et de SE au cours d'une chirurgie sous anesthésie générale au sévoflurane. Nous avons montré que la kétamine augmente les valeurs de BIS, de RE et de SE dans ces conditions, sans modifier le gradient entre RE et SE. Cet effet est lié à une modification de la composition de l'EEG vers de plus hautes fréquences et à une désynchronisation. Il n'est pas en rapport avec une modification de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie. Cette augmentation peut prêter à confusion lors de l'interprétation des valeurs de ces index en cours d'anesthésie et conduire à des surdosages d'agents hypnotiques. L'augmentation de RE et SE provoquée par la kétamine est proportionnellement plus importante que celle du BIS. La raison de cet effet différentiel réside probablement dans des différences d'algorithme de calcul de ces paramètres. Dans la quatrième étude, nous avons étudié l'effet de l'administration d'une dose d'intubation de rocuronium sur les valeurs de BIS et d'Entropie Spectrale au cours de l'induction d'une anesthésie au propofol et sur la réponse de ces paramètres à une stimulation nociceptive, à savoir une laryngoscopie. Nous avons montré que l'administration de rocuronium modifie peu le BIS et SE, mais diminue le gradient RE-SE au cours d'une anesthésie à objectif de concentration au propofol en état d'équilibre. Des valeurs basses du BIS et de SE au cours d'une anesthésie stable ne signifient pas nécessairement que ces index ne vont pas se modifier en réponse à une stimulation nociceptive. Le peu d'effet du rocuronium sur le BIS et sur SE est probablement lié au niveau profond de sédation atteint chez nos patients. Le propofol diminue également la réponse de RE et du gradient RE-SE à la laryngoscopie. L'effet du curare sur le gradient RE-SE est robuste, puisqu'il est présent même en cas de curarisation incomplète. La relaxation neuromusculaire peut par conséquent être un facteur confondant lors de l'utilisation de l'Entropie pour apprécier la réponse des patients à une stimulation nociceptive.

La plupart des index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie disponibles sur le marché ont des performances comparables dans ce domaine précis. Cela ne signifie pas pour autant que les valeurs de ces index concordent s'ils sont mesurés au même moment chez un même individu. Pour tenter de répondre à cette question, nous avons mené une étude dans le but d'apprécier la concordance entre BIS et SE au cours de l'induction d'une anesthésie au propofol à objectif de concentration. Cette étude a permis de montrer que, alors que la corrélation entre les deux index est excellente, la concordance est globalement mauvaise puisque des différences de plus de 20 unités entre les deux paramètres sont fréquemment observées. Leur concordance n'est acceptable que chez les sujets éveillés, dans des conditions d'anesthésie stable, c'est-à-dire en l'absence de changement de niveau hypnotique, et chez les patients curarisés, même après une stimulation nociceptive. Dans ces conditions, le praticien peut s'attendre à observer des valeurs de BIS et de SE comparables, avec une différence négative de l'ordre de 10 unités de SE par rapport au BIS chez le patient éveillé. Cette différence moyenne entre BIS et SE disparaît pendant l'anesthésie. La concordance est mauvaise dans les autres conditions, c'est-à-dire lors des changements d'état

hypnotique et chez les patients non curarisés en condition stable d'anesthésie ou après une stimulation nociceptive. Les raisons de ces discordances peuvent être liées à des différences dans les échelles entre les deux paramètres, les algorithmes de calcul et le délai nécessaire entre l'acquisition du signal EEG brut et l'apparition de l'index à l'écran du moniteur, à des différences dans l'aspect de la courbe qui lie l'index et la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie, les sites d'enregistrement, ainsi qu'à l'influence différente de l'activité électromyographique sur le calcul du BIS et de SE. Le corollaire de cette étude est qu'il n'est pas légitime d'extrapoler les connaissances acquises sur le comportement d'un index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie à un autre index sans faire les études nécessaires pour valider ces extrapolations.

Il existe une autre situation dans laquelle une modification paradoxale de la valeur d'un index de la composante hypnotique de l'anesthésie peut être observée. Le BIS a été proposé par certains auteurs comme un témoin potentiel de la survenue d'une ischémie cérébrale au cours du clampage carotidien réalisé pendant une endartérectomie carotidienne. En effet, en cas d'ischémie cérébrale sévère, la valeur du BIS diminue brutalement et de façon importante. Cependant, il faut savoir que le BIS ne monitore l'activité électrique corticale qu'en regard des régions frontales et d'un seul côté du cerveau. En outre, le clampage carotidien affecte principalement la vascularisation dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne, qui n'est pas la seule artère nourricière du lobe frontal. Dans ces conditions, le BIS peut donc manquer facilement un certain nombre d'épisodes ischémiques. De manière à mieux préciser les variations du BIS liées au clampage carotidien, nous l'avons enregistré en combinaison avec d'autres paramètres chez une série de patients. Nous avons montré que le BIS peut augmenter de façon paradoxale et importante au cours de ce clampage, et que cette augmentation n'est pas liée à une modification de la profondeur de l'anesthésie. Une telle augmentation est plus fréquente chez les patients dont la vascularisation cérébrale alternative est déficiente. Elle pourrait être liée à une modification de la concentration en agents anesthésiques au site effet, puisqu'elle est associée à une augmentation de l'amplitude de l'EEG, à une diminution de l'activité de suppression de l'EEG et à une augmentation de l'AAI. Une autre explication pourrait être une modification de l'excitabilité et de l'activité neuronale suite à une ischémie limite. Enfin, une modification de la balance nociception-anti-nociception liée au clampage peut également être évoquée. En effet, le clampage carotidien est un événement potentiellement douloureux. Alors qu'une diminution franche et brutale peut être le signe d'une ischémie cérébrale sévère, une diminution modérée du BIS peut aussi être observée pendant le clampage sans pour autant signer la présence d'une ischémie. Enfin, le clampage carotidien n'est parfois associé à aucune modification du BIS, ce qui ne signifie pas nécessairement qu'il n'y a pas d'ischémie. L'interprétation des valeurs du BIS au cours du clampage carotidien doit par conséquent se faire avec la plus grande prudence.

Actuellement, les outils à la disposition des anesthésistes pour apprécier l'adéquation de la balance nociception-anti-nociception sont peu nombreux. Dans une étude réalisée chez des patients soumis à une arthroscopie lombaire sous anesthésie combinée générale et périurale, nous proposons l'utilisation combinée du BIS et de l'AAI pour apprécier celle-ci. L'AAI est en effet connu comme étant plus réactif à une stimulation nociceptive que le BIS. Dans notre étude, le niveau de la composante hypnotique de l'anesthésie était guidé par le BIS, et l'observation de la réponse de l'AAI à une stimulation nociceptive s'est avérée informative quant à la balance nociception-anti-nociception. Nous avons pu modéliser la relation entre l'AAI, la concentration télé-expiratoire de sévoflurane et la valeur d'AAI atteinte dans les minutes qui suivent l'incision chirurgicale, le BIS étant maintenu constant par un ajustement continu de la concentration de cet agent principalement hypnotique. Ces modèles nous ont appris que, pour une concentration donnée de sévoflurane, la probabilité d'une anti-nociception inadéquate est d'autant plus grande que la valeur de l'AAI observée dans les

minutes qui suivent l'incision est élevée. Il semble qu'une valeur moyenne d'AAI supérieure à 17 dans les trois premières minutes qui suivent l'incision ou une valeur maximale d'AAI supérieure à 28 au cours de ces mêmes trois minutes soit associée à une probabilité accrue d'anti-nociception inadéquate, dans les conditions de notre étude. Des valeurs correspondantes supérieures à 35 ou 62 sont associées à une probabilité d'anti-nociception inadéquate de plus de 95 %.

Enfin, la dernière étude rapportée dans ce mémoire contribue à une meilleure compréhension de la physiologie de l'altération des états conscients. Nous nous sommes intéressés aux agonistes α_2 -adrénergiques en raison de leurs propriétés sédatives particulières. Ils sont en effet capables de modifier le niveau d'éveil des individus tout en préservant un certain nombre de fonctions cérébrales supérieures. Cet état de sédation est rapidement réversible par une simple stimulation verbale ou tactile. Il rappelle l'état d'altération de la conscience que l'on rencontre dans le sommeil lent physiologique. Nous avons émis l'hypothèse que, en diminuant le tonus noradrénergique, les agonistes α_2 -adrénergiques sont capables d'induire cet état particulier de sédation en déclenchant une cascade d'événements neuronaux qui, en temps normal, produisent un sommeil naturel. Nous avons pour cela cartographié les changements d'activité cérébrale régionale associées une perfusion continue de clonidine chez des volontaires sains, tout en réalisant la caractérisation clinique et électrophysiologique de la sédation induite par cette perfusion. Nous avons ainsi pu induire un état clinique de sédation très proche de celui de sommeil lent physiologique chez nos volontaires. Les caractéristiques électrophysiologiques de cette sédation étaient également très proches de celles du sommeil lent de stade II, puisqu'une activité dans la bande de fréquence des spindles, pathognomoniques de ce stade du sommeil, a pu être observée chez tous nos volontaires. La cartographie de l'activité cérébrale régionale a montré l'existence de désactivations dans les cortex associatifs frontaux et pariétaux, dans la région cingulaire postérieure et le précunéus, ainsi que dans le thalamus. De nouveau, cette carte des désactivations est très proche de celle observée lors du sommeil lent physiologique. Nos résultats semblent donc confirmer que l'état de sédation particulier induit par les agonistes α_2 -adrénergiques est lié à une facilitation de l'activité de circuits neuronaux impliqués dans la genèse du sommeil lent physiologique. Certaines régions corticales ont vu leur activité proportionnellement augmenter par rapport aux autres régions, notamment la partie supérieure du lobe temporal et le gyrus fusiforme. La signification de ces activations reste imprécise. Enfin, la cartographie des désactivations cérébrales de la sédation par les agonistes α_2 -adrénergiques est très proche de celle d'autres états d'altération de la conscience, qu'il s'agisse de l'anesthésie générale ou de l'état végétatif permanent. Il semble donc exister un chemin final commun qui conduit à l'inconscience dans toutes ces situations. Des différences fines quant aux dérégulations des réseaux neuronaux impliquées dans la genèse de ces états de conscience altérés pourraient expliquer les caractéristiques cliniques propres à chacun de ces états.

Bibliographie

Bibliographie

1. Longrois, D., Hirschi, M., Junke, E., and Meistelman, C. Comment utiliser le BIS en pratique quotidienne. *Le Praticien en Anesthésie-Réanimation* 2003; 7(1): 23-32
2. Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, Backman S, Plourde G, Paus T, Bushnell MC, Evans AC: Propofol anesthesia and cerebral blood flow changes elicited by vibrotactile stimulation: a positron emission tomography study. *J.Neurophysiol.* 2001; 85: 1299-308
3. Fiset P, Paus T, Daloz T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC: Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J.Neurosci.* 1999; 19: 5506-13
4. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB: Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth.Analg.* 2000; 91: 1398-403
5. Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P: Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 708-17
6. Kandel ER: Brain and behavior, Principles of Neural Science, 3 edition. Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. East Norwalk, Appleton and Lange, 1991, pp 5-17
7. Niedermeyer E: Consciousness: function and definition. *Clin.Electroencephalogr.* 1994; 25: 86-93
8. Steriade M: Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005; 28: 317-24
9. Sleigh JW, Barnard JP: Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br.J.Anaesth.* 2004; 92: 159-61
10. Zeman A: Consciousness. *Brain* 2001; 124: 1263-89
11. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ: Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-85
12. Hameroff SR: The entwined mysteries of anesthesia and consciousness: is there a common underlying mechanism? *Anesthesiology* 2006; 105: 400-12
13. Baars BJ, Ramsoy TZ, Laureys S: Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci.* 2003; 26: 671-5
14. John ER, Prichep LS: The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* 2005; 102: 447-71
15. Imas OA, Ropella KM, Ward BD, Wood JD, Hudetz AG: Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat. *Neurosci.Lett.* 2005; 387: 145-50
16. Jewett BA, Gibbs LM, Tarasiuk A, Kendig JJ: Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. *Anesthesiology* 1992; 77: 1148-54
17. Uchida H, Kishikawa K, Collins JG: Effect of propofol on spinal dorsal horn neurons. Comparison with lack of ketamine effects. *Anesthesiology* 1995; 83: 1312-22
18. Dildy-Mayfield JE, Eger EI, Harris RA: Anesthetics produce subunit-selective actions on glutamate receptors. *J Pharmacol.Exp.Ther.* 1996; 276: 1058-65
19. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, Blondeau N, Duprat F, Mazzuca M, Lang-Lazdunski L, Widmann C, Zanzouri M, Romey G, Lazdunski M: TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J.* 2004; 23: 2684-95
20. Backman SB, Fiset P, Plourde G: Cholinergic mechanisms mediating anesthetic induced altered states of consciousness. *Prog.Brain Res.* 2004; 145: 197-206
21. Hobson JA, Datta S, Calvo JM, Quattrochi J: Acetylcholine as a brain state modulator: triggering and long-term regulation of REM sleep. *Prog.Brain Res.* 1993; 98:389-404.: 389-404
22. Plourde G, Chartrand D, Fiset P, Font S, Backman SB: Antagonism of sevoflurane anaesthesia by physostigmine: effects on the auditory steady-state response and bispectral index. *Br.J Anaesth.* 2003; 91: 583-6
23. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, Oikonen V, Sipila H, Teras M, Hinkka S, Metsahonkala L, Scheinin H: Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral

- blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 603-13
24. Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y, Uchida S, Uema T, Kato M, Sekimoto M, Watanabe T, Nakajima T, Horikoshi S, Ogawa K, Nishikawa M, Hiroki M, Kudo Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K: Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J.Neurosci.* 1999; 19: 10065-73
 25. Laureys S: Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation.* 2004; 19: 335-41
 26. Langsjo JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipila H, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H: Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 614-23
 27. Langsjo JW, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Viljanen T, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H: Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology* 2004; 100: 1065-71
 28. Maquet P: Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J.Sleep Res.* 2000; 9: 207-31
 29. Yli-Hankala A, Lindgren L, Porkkala T, Jantti V: Nitrous oxide-mediated activation of the EEG during isoflurane anaesthesia in patients. *Br.J.Anaesth.* 1993; 70: 54-7
 30. White NS, Alkire MT: Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage.* 2003; 19: 402-11
 31. Flohr H: An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1169-80
 32. Thiel H, Roewer N: *Antalgiques, Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie*, 1 edition. Edited by Thiel H, Roewer N. Paris, Flammarion, 2006, pp 162-202
 33. Jessel MT, Kelly DD: *Pain and analgesia, Principles of Neural Science*, 3 edition. New-York, Elsevier, 1991, pp 385-99
 34. Hofbauer RK, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC: Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology* 2004; 100: 386-94
 35. Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE, Tracey I: An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2004; 100: 292-301
 36. Yaksh TL: An introductory perspective on the study of nociception and its modulation, *Anesthesia-Biologic foundations*. Edited by Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 471-82
 37. Guignard B: Monitoring analgesia. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 161-80
 38. Preckel B, Bolten J: Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2005; 19: 331-48
 39. Joris JL, Jacob EA, Sessler DI, Deleuse JF, Kaba A, Lamy ML: Spinal mechanisms contribute to analgesia produced by epidural sufentanil combined with bupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 1446-51
 40. Forster JG, Rosenberg PH: Clinically useful adjuvants in regional anaesthesia. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2003; 16: 477-86
 41. Kaba A, Detroz BJ, Laurent SR, Lamy ML, Joris JL: Acute rehabilitation program after laparoscopic colectomy using intravenous lidocaine. *Acta Chir Belg.* 2005; 105: 53-8
 42. Levaux C, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P: Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2003; 58: 131-5
 43. Luginbuhl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, rendt-Nielsen L, Curatolo M: Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 726-32
 44. Vandermeulen E: Systemic analgesia and co-analgesia. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2006; 57: 113-20
 45. Cherry SR, Phelps ME: *Imaging brain function with positron emission tomography, Brain Mapping: The Methods*. Academic Press, 1996, pp 191-221

46. Talairach J, Tournoux P: Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. New York, Thieme Medical Publishers, 1988
47. Veselis RA, Feshchenko VA, Reinsel RA, Beattie B, Akhurst TJ: Propofol and thiopental do not interfere with regional cerebral blood flow response at sedative concentrations. *Anesthesiology* 2005; 102: 26-34
48. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H: Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients. *Anesth.Analg.* 1999; 89: 364-9
49. Ramsay SC, Murphy K, Shea SA, Friston KJ, Lammertsma AA, Clark JC, Adams L, Guz A, Frackowiak RS: Changes in global cerebral blood flow in humans: effect on regional cerebral blood flow during a neural activation task. *J.Physiol* 1993; 471: 521-34
50. Bonhomme V, Hans P: Monitoring depth of anaesthesia: is it worth the effort? *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 423-8
51. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR: Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 435-7
52. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11
53. Leslie K, Lee L, Myles PS, Lerch N, Fiddes C: Patients' knowledge of and attitudes towards awareness and depth of anaesthesia monitoring. *Anaesth.Intensive Care* 2003; 31: 63-8
54. Sebel, P. S., Bowdle, A., Ghoneim, M. M., Rampil, I. J., and Padilla, R. E. The Incidence of Awareness during Anesthesia: A Multicenter U.S. Study. *Anesthesiology* 2003; 99: A360
55. Schneider G, Sebel PS: Monitoring depth of anaesthesia. *Eur.J.Anaesthesiol.Suppl* 1997; 15: 21-8
56. Heier T, Steen PA: Awareness in anaesthesia: incidence, consequences and prevention. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1996; 40: 1073-86
57. Ranta SO, Herranen P, Hynynen M: Patients' conscious recollections from cardiac anaesthesia. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2002; 16: 426-30
58. Lyons G, Macdonald R: Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991; 46: 62-4
59. Wennervirta J, Ranta SO, Hynynen M: Awareness and recall in outpatient anaesthesia. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 72-7
60. Iselin-Chaves I, Lopez U, Habre W: Intraoperative awareness in children: myth or reality? *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2006; 19: 309-14
61. Antognini JF, Kien ND: Potency (minimum alveolar anesthetic concentration) of isoflurane is independent of peripheral anesthetic effects. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 69-72
62. Antognini JF, Buonocore MH, Disbrow EA, Carstens E: Isoflurane anaesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: a fMRI study. *Life Sci.* 1997; 61: L-54
63. O'Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J: BIS monitoring to prevent awareness during general anaesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 520-2
64. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
65. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48: 20-6
66. Luginbuhl M, Wuthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW: Different benefit of bispectral index (BIS trade mark) in desflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2003; 47: 165-73
67. Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F: Bispectral index-guided anaesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Anesth.Analg.* 2003; 96: 336-43
68. Puri GD, Murthy SS: Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20: 451-6
69. Gurses E, Sungurtekin H, Tomatir E, Dogan H: Assessing propofol induction of anaesthesia dose using bispectral index analysis. *Anesth.Analg.* 2004; 98: 128-31
70. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, Danella A, Daroni L, Baldassarri R, Boldrini A, Volpe ML: Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anestesiol.* 2005; 71: 335-7

71. Kazama T, Morita K, Ikeda T, Kurita T, Sato S: Comparison of predicted induction dose with predetermined physiologic characteristics of patients and with pharmacokinetic models incorporating those characteristics as covariates. *Anesthesiology* 2003; 98: 299-305
72. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 161-7
73. Sietses C, Beelen RH, Meijer S, Cuesta MA: Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch.Surg.* 1999; 384: 250-8
74. 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
75. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-70
76. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN: Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br.J.Anaesth.* 2003; 91: 347-52
77. Singham S, Voss L, Barnard J, Sleight J: Nociceptive and anaesthetic-induced changes in pulse transit time during general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2003; 91: 662-6
78. Deschamps A, Kaufman I, Backman SB, Plourde G: Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability. *Anesthesiology* 2004; 101: 21-7
79. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S: Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br.J Anaesth.* 2002; 89: 389-97
80. Shimoda O, Ikuta Y, Sakamoto M, Terasaki H: Skin vasomotor reflex predicts circulatory responses to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1998; 88: 297-304
81. Rehberg B, Grunewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ: Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* 2004; 100: 44-50
82. Rantanen M, Yli-Hankala A, van GM, Ypparila-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymalainen M, Seitsonen E, Korhonen I: Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2006; 96: 367-76
83. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth.Analg.* 1997; 84: 891-9
84. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T: Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br.J Anaesth.* 2006; 96: 620-6
85. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 203-7
86. Leistriz L, Kochs E, Galicki M, Witte H: Prediction of movement following noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia by means of middle latency auditory evoked responses. *Clin.Neurophysiol.* 2002; 113: 930-5
87. Bromm B, Meier W, Scharein E: Pre-stimulus/post-stimulus relations in EEG spectra and their modulations by an opioid and an antidepressant. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1989; 73: 188-97
88. Kochs E, Treede RD, Schulte am EJ, Bromm B: Modulation of pain-related somatosensory evoked potentials by general anesthesia. *Anesth.Analg.* 1990; 71: 225-30
89. Kochs E, Scharein E, Mollenberg O, Bromm B, Schulte am EJ: Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings. *Anesthesiology* 1996; 85: 304-14

90. Lequeux PY, Velghe-Lenelle CE, Cantraine F, Sosnowski M, Barvais L: Absence of implicit and explicit memory during propofol/remifentanyl anaesthesia. *Eur.J Anaesthesiol.* 2005; 22: 333-6
91. Guedel AE: *Inhalational Anesthesia: a Fundamental Guide.* New York, Mcmillan, 1937
92. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP: *Neuromuscular blocking agents, Clinical Anesthesiology*, 3 edition. Edited by Morgan, GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. N, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2002, pp 178-98
93. Carrasco G: Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000; 4: 217-25
94. Glass PS, Bloom M, Kears 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
95. King H, Ashley S, Brathwaite D, Decayette J, Wooten DJ: Adequacy of general anesthesia for cesarean section. *Anesth.Analg.* 1993; 77: 84-8
96. Absalom A, Struys M: *An overview of TCI and TIVA*, 1 edition. Gent, Academia Press, 2005
97. Struys MM, Mortier EP, De ST: Closed loops in anaesthesia. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 211-20
98. Schwilden H: Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 31-48
99. Rampil IJ: *Electroencephalogram, Textbook of neuroanesthesia: With Neurosurgical and Neuroscience Perspectives*, 1 edition. Edited by Albin MS. New York, The McGraw-Hill Companies, 1997, pp 193-219
100. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
101. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J.Clin.Monit.* 1994; 10: 392-404
102. Bischoff P, Schmidt G: Monitoring methods: SNAP. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 141-6
103. Drover D, Ortega HR: Patient state index. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 121-8
104. Kreuer S, Wilhelm W: The Narcotrend monitor. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 111-9
105. Johansen JW: Update on bispectral index monitoring. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 81-99
106. Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A: Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 715-26
107. Bruhn J, Lehmann LE, Ropcke H, Bouillon TW, Hoeft A: Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 95: 30-5
108. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Merilainen P: Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48: 154-61
109. Tonner PH, Bein B: Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 147-59
110. Zikov T, Bibian S, Dumont GA, Huzmezan M, Ries CR: Quantifying cortical activity during general anesthesia using wavelet analysis. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 2006; 53: 617-32
111. Schwilden H, Stoeckel H: Closed-loop feedback controlled administration of alfentanil during alfentanil-nitrous oxide anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1993; 70: 389-93
112. Schwilden H, Stoeckel H: Quantitative EEG analysis during anaesthesia with isoflurane in nitrous oxide at 1.3 and 1.5 MAC. *Br.J.Anaesth.* 1987; 59: 738-45
113. Bein B: Entropy. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 101-9
114. Shannon, C. E. A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal* 1948; 27: 623-656
115. Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA: A regularity statistic for medical data analysis. *J.Clin.Monit.* 1991; 7: 335-45
116. Plourde G: Auditory evoked potentials. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol.* 2006; 20: 129-39

117. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW: Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf.Med.* 1996; 35: 256-60
118. Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez BE, Henneberg SW, Caminal P, Villar Landeira JM: Comparison of conventional averaged and rapid averaged, autoregressive-based extracted auditory evoked potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology* 2002; 97: 351-8
119. Vereecke HE, Vasquez PM, Jensen EW, Thas O, Vandenbroecke R, Mortier EP, Struys MM: New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration: comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked po. *Anesthesiology* 2005; 103: 500-7
120. Smith WD, Dutton RC, Smith NT: Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51
121. White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R: A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 160-7
122. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM: Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 101: 34-42
123. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1353-72
124. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM: Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br.J Anaesth.* 2006; 97: 85-94
125. White PF, Tang J, Ma H, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R: Is the patient state analyzer with the PSArray2 a cost-effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? *Anesth Analg.* 2004; 99: 1429-35
126. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-16
127. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Ypparila-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymalainen M, Seitonen E, Korhonen I: Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br.J Anaesth.* 2006; 96: 367-76
128. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM: Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 101: 34-42
129. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM: Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 101: 34-42
130. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP: Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br.J.Anaesth.* 2004; 93: 645-54
131. Dahaba AA: Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth.Analg.* 2005; 101: 765-73
132. Pandin P, Van Cutsem N, Tuna T, d'Hollander A: Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia. *Br.J Anaesth.* 2006;
133. Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C: Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br.J.Anaesth.* 2000; 84: 33-7
134. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S: Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2000; 85: 359-63

135. Hans P, Bonhomme V, Benmansour H, Dewandre PY, Brichant JF, Lamy M: Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery. *Anaesthesia* 2001; 56: 999-1002
136. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7
137. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 827-30
138. Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M: Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 320-5
139. Struys M, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D, De Mey JC, De Deyne C, Rolly G: Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998; 42: 628-36
140. Sleight JW, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 666-71
141. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth.Analg.* 2000; 91: 130-5
142. Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A: Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 94: 390-9
143. Hans P, Brichant JF, Dewandre PY, Born JD, Lamy M: Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 1999; 11: 81-5
144. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000; 90: 161-7
145. Strachan AN, Edwards ND: Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanil and propofol on bispectral index and sedation. *Br.J.Anaesth.* 2000; 84: 489-90
146. Sepehrnia, A. and Ouwerkerk, W. J. R. Analgesic effect of epidural morphin in lumbar disc surgery. *Neurosurg.Rev.* 1996; 19: 227-230
147. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V: Effects of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol.Belg.* 2005; 56: 37-43
148. Anderson RE, Jakobsson JG: Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br.J.Anaesth.* 2004; 92: 167-70
149. Kaneda T, Ochiai R, Takeda J, Fukushima K: [Effects of nitrous oxide on electroencephalographic activity during sevoflurane anesthesia: a zero-crossing analysis]. *Masui* 1995; 44: 1498-505
150. Ropcke H, Wirz S, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A: Pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with sevoflurane, desflurane, isoflurane and enflurane in surgical patients: measurements by effects on EEG median power frequency. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18: 440-9
151. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-9
152. Rampil IJ: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-10
153. Rampil IJ, King BS: Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996; 85: 129-34
154. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E: Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *Br.J.Anaesth.* 2003; 91: 329-35

155. 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
156. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G: The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 1263-9
157. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M: Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 606-12
158. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A: The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 1999; 16: 779-83
159. Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP: A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58: 957-61
160. Faul, F. and Erdfelder, E. GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analyses for MS-DOS [Computer program]. (2.0). 1992. Bonn, FRG: Bonn University, Dep. of Psychology
161. Corssen G, Domino EF, Bree RL: Electroencephalographic effects of ketamine anesthesia in children. *Anesth.Analg.* 1969; 48: 141-7
162. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-50
163. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertio-Oja H: Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48: 145-53
164. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K: Is the ARX index a more sensitive indicator of anesthetic depth than the bispectral index during sevoflurane/nitrous oxide anesthesia? *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48: 1028-32
165. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowsky K: The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 488-91
166. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B: Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17
167. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI: Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 604-8
168. Johnston RR, Miller RD, Way WL: The interaction of ketamine with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine in man. *Anesth.Analg.* 1974; 53: 496-501
169. Hans P, Giwer J, Brichant JF, Dewandre PY, Bonhomme V: Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index™ responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2006; 97: 842-7
170. Forbes AR, Cohen NH, Eger EI: Pancuronium reduces halothane requirement in man. *Anesth.Analg.* 1979; 58: 497-9
171. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL: Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-7
172. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, Van Aken H, Bone HG: Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19: 18-22
173. Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L: Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2005; 94: 742-7
174. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br.J.Anaesth.* 1991; 67: 41-8
175. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL: Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1499-504

176. Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, Sharbrough FW: The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology* 1994; 80: 392-401
177. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H: Response entropy increases during painful stimulation. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 2005; 17: 86-90
178. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P: Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2006; 97: 340-6
179. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10
180. Soto R, Nguyen TC, Smith RA: A comparison of bispectral index and entropy, or how to misinterpret both. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 1059-61
181. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoefl A, Bruhn J: Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101: 1275-82
182. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M: Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br.J.Anaesth.* 2005; 94: 492-5
183. Hall JD, Lockwood GG: Bispectral index: comparison of two montages. *Br.J.Anaesth.* 1998; 80: 342-4
184. Bonhomme, V., Desiron, Q., Lemineur, T., Brichant, J. F., Dewandre, P. Y., and Hans, P. Bispectral Index profile during carotid cross clamping. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2007; 19(1): 49-55
185. van der Schaaf I, Horn J, Moll FL, Ackerstaff RG: Transcranial Doppler monitoring after carotid endarterectomy. *Ann.Vasc.Surg.* 2005; 19: 19-24
186. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ: Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2005; 29: 262-8
187. Manninen PH, Tan TK, Sarjeant RM: Somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy in patients with a stroke. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 39-44
188. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, Pirrelli S, Lovotti M, Odero A: Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2004; 27: 646-50
189. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H: Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 2003; 15: 302-6
190. Kresowik TF, Worsey MJ, Houry MD, Krain LS, Shamma AR, Sharp WJ, Stern JA, Corson JD: Limitations of electroencephalographic monitoring in the detection of cerebral ischemia accompanying carotid endarterectomy. *J.Vasc.Surg.* 1991; 13: 439-43
191. Florence G, Guerit JM, Gueguen B: Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischaemia in the operating room. *Neurophysiol.Clin.* 2004; 34: 17-32
192. Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, Rosenbaum SH, Correll JW: Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth.Analg.* 1983; 62: 186-92
193. Fiori L, Parenti G: Electrophysiological monitoring for selective shunting during carotid endarterectomy. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 1995; 7: 168-73
194. Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC: Carotid endarterectomy monitoring: patterns of spectral EEG changes due to carotid artery clamping. *Clin.Neurophysiol.* 1999; 110: 286-94
195. Merat S, Levecque JP, Le Gulluche Y, Diraison Y, Brinquin L, Hoffmann JJ: [BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia]. *Can.J.Anaesth.* 2001; 48: 1066-9
196. Deogaonkar A, Vivar R, Bullock RE, Price K, Chambers I, Mendelow AD: Bispectral index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy. *Br.J.Anaesth.* 2005; 94: 800-4
197. Azim N, Wang CY: The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: a potential predictor of cerebral perfusion. *Anaesthesia* 2004; 59: 610-2

198. Morimoto Y, Monden Y, Ohtake K, Sakabe T, Hagihira S: The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 158-61
199. el Dawlatly AA: EEG bispectral index during carotid endarterectomy. *Middle East J.Anesthesiol.* 2003; 17: 287-93
200. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P: Combined use of Bispectral Index and A-Line Autoregressive Index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis. *Br.J Anaesth.* 2006; 96: 353-60
201. Misonou H, Mohapatra DP, Menegola M, Trimmer JS: Calcium- and metabolic state-dependent modulation of the voltage-dependent Kv2.1 channel regulates neuronal excitability in response to ischemia. *J.Neurosci.* 2005; 25: 11184-93
202. Clute HL, Levy WJ: Electroencephalographic changes during brief cardiac arrest in humans. *Anesthesiology* 1990; 73: 821-5
203. Shin HW, Ban YJ, Lee HW, Lim HJ, Yoon SM, Chang SH: Arousal with iv epinephrine depends on the depth of anesthesia. *Can.J.Anaesth.* 2004; 51: 880-5
204. Andrzejowski J, Sleight JW, Johnson IA, Sikiotis L: The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia* 2000; 55: 761-3
205. Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T: Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 780-4
206. Cursi M, Meraviglia MV, Fanelli GF, Chiesa R, Tirelli A, Comi G, Minicucci F: Electroencephalographic background desynchronization during cerebral blood flow reduction. *Clin.Neurophysiol.* 2005; 116: 2577-85
207. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T: Electroencephalographic Bicoherence Is Sensitive to Noxious Stimuli during Isoflurane or Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 818-25
208. Thornton C, Sharpe RM: Evoked responses in anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1998; 81: 771-81
209. Urhonen E, Jensen EW, Lund J: Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2000; 44: 743-8
210. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, Jensen EW, Verhaeghen D, De Neve N, Dumortier FJ, Mortier EP: Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 99: 802-12
211. Plourde G: Auditory evoked potentials and 40-Hz oscillations. *Anesthesiology* 1999; 91: 1187-9
212. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG: The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 1325-30
213. Higuchi H, Adachi Y, Kazama T: Factors affecting the spread and duration of epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesthesiology* 2004; 101: 451-60
214. Forster JG, Rosenberg PH: Small dose of clonidine mixed with low-dose ropivacaine and fentanyl for epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Br.J.Anaesth.* 2004; 93: 670-7
215. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12
216. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63
217. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P: Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth.Analg.* 1995; 80: 780-5
218. Mori M, Yamamoto H, Hattori S, Miyakawa H, Noguchi T: Effect of ephedrine on auditory-evoked potentials during light general anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; 55: 523-7

219. Bonhomme, V., Maquet, P., Phillips, C., Plenevaux, A., Hans, P., Luxen, A., Lamy, M., and Laureys, S. Effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in human volunteers. Submitted
220. Mantz J: Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc.)* 1999; 35: 151-7
221. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA: Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 2004; 16: 20-5
222. Arain SR, Ebert TJ: The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 461-6
223. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 699-705
224. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ: Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br.J.Anaesth.* 2001; 86: 5-11
225. Buzsaki G, Kennedy B, Solt VB, Ziegler M: Noradrenergic Control of Thalamic Oscillation: the Role of alpha-2 Receptors. *Eur.J.Neurosci.* 1991; 3: 222-9
226. Bischoff P, Scharein E, Schmidt GN, von Knobelsdorff G, Bromm B, Esch JS: Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis. *Anesthesiology* 2000; 92: 1545-52
227. Pelzer, M., Addison, T., Li, W., Jiang, X., and Weng, N. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method, using silica column and aqueous-organic mobile phase, for the analysis of clonidine as low as 10 pg/mL in human serum. *J.Liq.Chrom.& Rel.Technol.* 2002; 25(7): 1019-1032
228. Frackowiak RS, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD: *Human Brain Function*, 2 edition. San Diego, Academic Press, 2003
229. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 2002; 15: 870-8
230. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM: Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 2: Auditory and somatosensory evoked responses. *Br.J.Anaesth.* 1999; 83: 381-6
231. Haenggi M, Ypparila H, Hauser K, Caviezel C, Korhonen I, Takala J, Jakob SM: The effects of dexmedetomidine/remifentanyl and midazolam/remifentanyl on auditory-evoked potentials and electroencephalogram at light-to-moderate sedation levels in healthy subjects. *Anesth.Analg.* 2006; 103: 1163-9
232. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M: The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-36
233. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G: Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1999; 67: 121
234. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P: Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999; 9: 377-82
235. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M: The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat.Neurosci.* 2002; 5: 979-84
236. Coull JT, Jones ME, Egan TD, Frith CD, Maze M: Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage.* 2004; 22: 315-22
237. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J: Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth.Analg.* 2002; 95: 1052-9
238. Fu CH, Reed LJ, Meyer JH, Kennedy S, Houle S, Eisfeld BS, Brown GM: Noradrenergic dysfunction in the prefrontal cortex in depression: an [¹⁵O] H₂O PET study of the neuromodulatory effects of clonidine. *Biol.Psychiatry* 2001; 49: 317-25

239. Giraud AL, Lorenzi C, Ashburner J, Wable J, Johnsrude I, Frackowiak R, Kleinschmidt A: Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J.Neurophysiol.* 2000; 84: 1588-98
240. Campanella C, Salvini S, Casaldi S, Chiacchiararelli F, Serra A, Di Giacomo G: [Clonidine hallucinations: description of a clinical case]. *Clin.Ter.* 2000; 151: 45-7
241. Bodiou C, Bavoux F, Gavillon C, Krainik F: [Hallucinatory syndromes regressing after withdrawal of clonidine]. *Therapie* 1984; 39: 319-22
242. Brown MJ, Salmon D, Rendell M: Clonidine hallucinations. *Ann.Intern.Med.* 1980; 93: 456-7
243. Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Williams SC, Murray RM, McGuire PK: Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br.J.Psychiatry* 2003; 182: 525-31
244. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, Lange KW, Ceballos-Baumann AO: A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *Neuroimage.* 2005; 26: 581-91
245. Kawase T, Yamaguchi K, Ogawa T, Suzuki K, Suzuki M, Itoh M, Kobayashi T, Fujii T: Recruitment of fusiform face area associated with listening to degraded speech sounds in auditory-visual speech perception: a PET study. *Neurosci.Lett.* 2005; 382: 254-8
246. Dietz NA, Jones KM, Gareau L, Zeffiro TA, Eden GF: Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Hum.Brain Mapp.* 2005; 26: 81-93
247. Tan LH, Laird AR, Li K, Fox PT: Neuroanatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: a meta-analysis. *Hum.Brain Mapp.* 2005; 25: 83-91
248. Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam MM: Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. *J.Neurosci.* 2005; 25: 5397-403
249. Hoenig K, Scheef L: Mediotemporal contributions to semantic processing: fMRI evidence from ambiguity processing during semantic context verification. *Hippocampus* 2005; 15: 597-609
250. Woodruff CC, Johnson JD, Uncapher MR, Rugg MD: Content-specificity of the neural correlates of recollection. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1022-32
251. Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, Talke P, Howley J: The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 553-8
252. Frisk-Holmberg M, Edlund PO, Paalzow L: Pharmacokinetics of clonidine and its relation to the hypotensive effect in patients. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1978; 6: 227-32



Annexes

Annexe 1

Hans P, Bonhomme V, Benmansour H, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M

Effect of nitrous oxide on the Bispectral Index and the 95% spectral edge frequency of the EEG during surgery.

Anaesthesia. 2001, 56 : 988-102

FORUM

Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery

P. Hans,¹ V. Bonhomme,² H. Benmansour,³ P. Y. Dewandre,² J. F. Brichant⁴ and M. Lamy⁵

1 *Chef de Service Adjoint*, 2 *Chef de Clinique Adjoint*, 3 *Resident in Anaesthesia*, 4 *Chef de Clinique and*
5 *Chef de Service and President, University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la*
Citadelle, Liege University Hospital, 4000 Liege, Belgium

Summary

We studied the effect of nitrous oxide on the bispectral index and 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram in 20 patients undergoing lumbar surgery under general anaesthesia combined with epidural administration of 5 mg morphine. Anaesthesia was induced with propofol and sufentanil, and maintained with sevoflurane in air/oxygen adjusted to keep the bispectral index between 40 and 60. One and a half hours after the start of surgery, nitrous oxide was administered in a randomised sequence of concentrations (20, 40 and 60% end-expired). Under steady-state conditions, mean (SD) bispectral index and spectral edge frequency decreased as end-tidal concentration of nitrous oxide increased, from 47.7 (4.3) and 15.6 (1.3) at 0% nitrous oxide to 39.8 (6.3) and 14.3 (1.8) at 60% nitrous oxide. A negative correlation was found between nitrous oxide concentration and bispectral index ($r = -0.48$; $p < 0.01$) and spectral edge frequency ($r = -0.39$; $p < 0.05$). We conclude that this dose-dependent decrease in bispectral index and spectral edge frequency induced by nitrous oxide may reflect the level of analgesia associated with the anaesthetic regimen.

Keywords *Monitoring:* bispectral index; electroencephalogram. *Anaesthetic agents:* nitrous oxide.

Correspondence to: Dr P. Hans

E-mail: pol.hans@chu.ulg.ac.be

Accepted: 7 June 2001

The aim of monitoring depth of anaesthesia is to avoid an excessive degree of hypnosis and prevent awareness during surgery. The bispectral index (BIS) is a neurophysiological variable extracted from the processed electroencephalogram (EEG). It has been shown to correlate with the hypnotic component of anaesthesia and is commonly used as a guide to the administration of intravenous and volatile anaesthetics [1–3]. In clinical practice, changes in BIS have also been observed during painful stimulation under general anaesthesia, depending on the analgesic regimen [4–6]. The 95% spectral edge frequency (SEF) is another processed EEG parameter indicating the frequency below which 95% of the spectral

power of the EEG is detectable. It has also been proposed as a monitor of depth of anaesthesia but, according to recent studies, it appears to be less powerful than the BIS [7–9].

Nitrous oxide is commonly used as an adjunct to anaesthetic agents because of its capacity to spare hypnotics, its potent analgesic properties and its low incidence of side-effects. No effect of nitrous oxide alone has been demonstrated on BIS and SEF in the absence of noxious stimulation [10, 11]. The purpose of this prospective study was to investigate the effect of nitrous oxide on BIS and SEF during conditions of painful stimulation at a steady state of general anaesthesia,

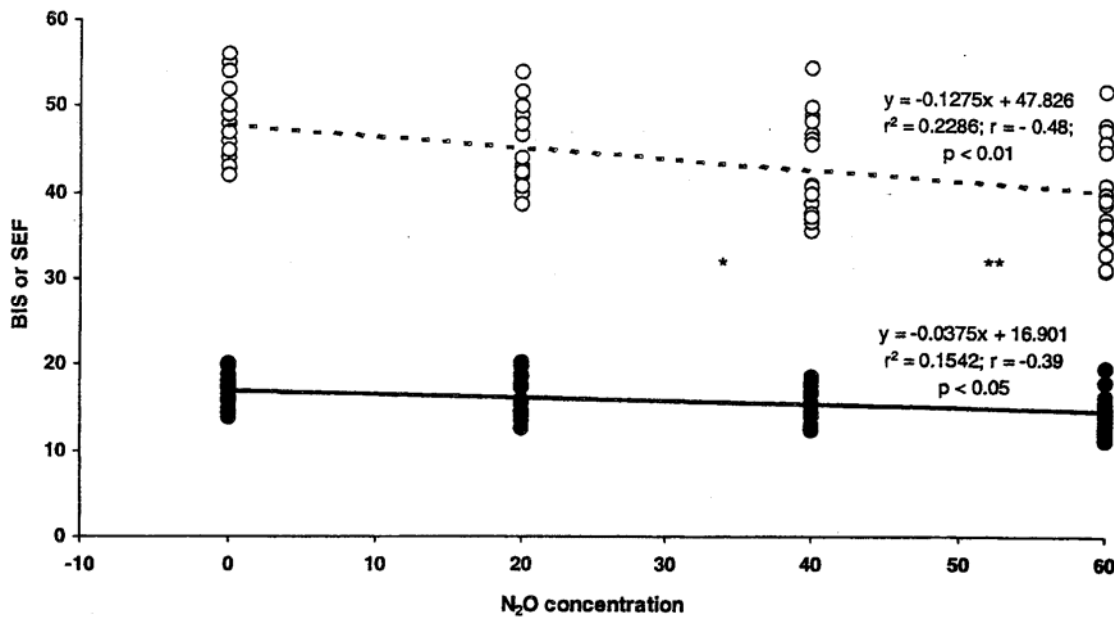


Figure 1 Bispectral Index (BIS; ○) and 95% spectral edge frequency (SEF; ●) at different end-expired concentrations of nitrous oxide (%). Linear regression lines are shown for BIS (---) and SEF (—). **p* < 0.05 compared with values at 0% N₂O; ***p* < 0.05 compared with values at 0, 20 and 40% N₂O.

analgesia being provided mostly by pre-operative epidural morphine.

Patients and methods

After approval from the hospital ethics committee and informed consent, we studied 20 patients scheduled for major lumbar surgery under general anaesthesia combined with pre-operative epidural administration of morphine. Selection criteria for eligibility included the absence of any neurological and psychiatric disease, and complete abstinence from illicit drugs and alcohol.

Premedication consisted of alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg orally 1 h before surgery. Upon arrival in the operating theatre, a peripheral venous cannula was sited and non-invasive blood pressure monitoring, electrocardiography and pulse oximetry instituted (Datex AS3, Helsinki, Finland). The ASPECT A-1000 monitor (version 3.3, Aspect Medical Systems, Natick,

MA, USA) was used to collect EEG data. After mild abrasion of the skin, Zipprep electrodes (Aspect Medical Systems) were applied to the patient's forehead according to the classical bifrontal montage. Contact impedance was verified to be < 5 kΩ. In all patients, an epidural catheter was sited at the L₁₋₂ interspace and positioned 4 cm within the epidural space in the cephalic direction. After a test dose of 3 ml lidocaine 1% with epinephrine 1 : 200 000, 5 mg morphine in 10 ml normal saline was injected epidurally before induction of anaesthesia. General anaesthesia was induced with 1.5 mg.kg⁻¹ propofol and 0.15 μg.kg⁻¹ sufentanil. Tracheal intubation was facilitated with 0.5 mg.kg⁻¹ rocuronium. Anaesthesia was maintained with sevoflurane in oxygen/air adjusted to keep the BIS between 40 and 60 in all patients. Mechanical ventilation was adjusted to keep the end-expired concentration of carbon dioxide between 4.0 and 4.7 kPa. Body temperature was monitored using an

Table 1 Systolic, mean and diastolic arterial pressure (SAP, MAP and DAP, respectively) and heart rate at different end-expired concentrations of nitrous oxide. Values are mean (SD).

	0% nitrous oxide	20% nitrous oxide	40% nitrous oxide	60% nitrous oxide
SAP; mmHg	102.0 (13.7)	99.5 (13.0)	96.5 (13.6)*	94.9 (12.9)*
MAP; mmHg	77.7 (11.0)	76.3 (9.7)	73.3 (9.9)	73.8 (10.1)
DAP; mmHg	64.7 (11.3)	64.2 (9.9)	61.5 (9.3)	62.4 (10.1)
Heart rate; beat.min ⁻¹	66.1 (12.1)	62.9 (12.4)*	61.9 (11.9)*	63.4 (13.5)

**p* < 0.05 compared with 0% nitrous oxide.

oesophageal probe and normothermia was maintained with a forced warm air device (Bair Hugger model 200, Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) placed on the upper part of the body. A bladder catheter was also inserted. Under steady-state anaesthesia 1.5 h after the start of surgery, nitrous oxide was administered in a randomised sequence of concentrations (20, 40 and 60% end-expired) while maintaining the sevoflurane concentration at its previous level. The BIS, SEF, heart rate, and systolic, diastolic and mean blood pressures were recorded three times at 2-min intervals before administration of nitrous oxide and, following a 10-min equilibration period, at each end-tidal nitrous oxide concentration (20, 40 and 60%).

Analysis of the recorded BIS values by inspection and construction of normal quartile plots revealed a normal distribution. Statistical analysis was therefore performed using one-way within-subjects ANOVA with Tukey's test for post hoc comparisons. Least-squares regression was used to define the relationship between nitrous oxide concentration and BIS or SEF values. A *p* value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Ten males and 10 females were studied, aged 30–77 years [mean (SD) 50.8 (14.2) years]. Both BIS and SEF decreased with increasing nitrous oxide concentration (Fig. 1). Haemodynamic values decreased with increasing nitrous oxide concentration (Table 1). Upon waking, all patients were comfortable and did not complain of any pain.

Discussion

The results of this study demonstrate that during lumbar surgery and at a steady state of sevoflurane anaesthesia combined with epidural administration of 5 mg morphine just before induction, nitrous oxide produced a significant dose-dependent decrease in BIS and SEF, and a clinically insignificant decrease in arterial blood pressure and heart rate. The correlation between nitrous oxide and SEF was less significant than that observed between BIS and nitrous oxide. Therefore, the results of this study are in agreement with the results of other studies showing that SEF is probably less powerful than the BIS for monitoring the depth of anaesthesia [7–9].

Recent progress in monitoring depth of anaesthesia has principally involved two techniques, namely the BIS and the middle latency auditory evoked response. The BIS is recognised as a useful trend monitor of the depth of the hypnotic component of general anaesthesia in clinical practice. The decrease in BIS with increasing nitrous oxide concentrations may reflect either a direct increase in the hypnotic depth or an improvement of analgesia that may secondarily affect the hypnotic component of

anaesthesia. In the absence of painful stimulations, previous studies have shown that the BIS is not affected by nitrous oxide. In healthy young adult volunteers, 10–50% nitrous oxide has no major sedative effect and does not affect either the BIS or SEF [10]. Inhalation of 70% nitrous oxide in volunteers results in loss of consciousness without any change in BIS [11]. It has also been reported that the BIS is not altered by addition of nitrous oxide during general anaesthesia with propofol and remifentanyl [12]. During noxious stimulation under general anaesthesia, changes in BIS may reflect the analgesic component of anaesthesia. Noxious stimulation induces autonomic reactions, somatic reactions and arousal. It has been demonstrated in a recent study that noxious stimulation affects the level of cortical electrical activity measured by SEF 95, median power frequency and the BIS [13]. The correlation between electroencephalographic parameters and the level of sedation or unconsciousness implies that noxious stimulation may decrease the level of sedation. Indeed when compared with the unstimulated state, surgery leads to a rightward shift of the concentration–response curve [13]. When drugs such as propofol or isoflurane are used as the primary anaesthetic, changes in BIS correlate with the probability of the patient's response to skin incision but this correlation becomes less significant when opioid analgesics are added [5]. In a previous study comparing the effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the BIS response to head pinning, we suggested that BIS changes recorded during noxious stimulation could be related to the analgesic regimen [6]. Recently, it has been shown that addition of remifentanyl to propofol affected BIS only when a painful stimulus was applied, and that the increase in BIS associated with laryngoscopy and tracheal intubation reflected a deficit in the analgesic component of anaesthesia [14]. In another study, a dose-related reduction in BIS by remifentanyl was reported during administration of propofol in the absence of painful stimuli [15]. In that study, propofol infusion was targeted at $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ to ensure sedation in spontaneously breathing patients [15]. Therefore, if the effect of the combination of opiates and hypnotics on BIS is not yet completely clarified, a body of data suggests that BIS changes during noxious stimulation under general anaesthesia are correlated with the appropriateness of analgesia.

Few studies have investigated the effect of nitrous oxide on BIS during noxious stimulation. During coronary artery bypass surgery in patients receiving midazolam and fentanyl infusions, nitrous oxide caused no change in BIS after sternotomy [11]. In this study, patients were premedicated with 7.5–12.5 mg morphine, and received high-dose fentanyl at induction as well as during surgery.

During orotracheal intubation under target-controlled anaesthesia using propofol and remifentanyl at effect-site concentrations of $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ and $4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectively, addition of nitrous oxide prevented movement without affecting BIS [12]. In these two studies, one can reasonably assume that the analgesic regimen was appropriate to the degree of noxious stimulation. In our study, nitrous oxide caused a decrease in BIS and SEF during surgery. The effect of nitrous oxide was studied at the same time during the surgical procedure in all patients. In fact, our patients received 5 mg epidural morphine prior to surgery and an iv bolus of $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ sufentanil at induction of anaesthesia. In those conditions, analgesia provided by epidural morphine could have been insufficient with respect to the intensity of noxious stimulation 1.5 h after the start of surgery, and administration of 40 or 60% nitrous oxide might have improved analgesia, resulting in a slight but significant decrease in BIS. Indeed, 5 mg epidural morphine is a quite low dose compared with the 5–10 mg commonly used to ensure analgesia for such surgical procedures [16]. The absence of pain at emergence from anaesthesia does not rule out insufficient analgesia during surgery as the intensity of painful stimulation is not the same during and after surgery. The haemodynamic changes associated with the addition of nitrous oxide could also be explained by a more appropriate analgesic state provided by the nitrous oxide. Hence during surgery, BIS reflects the depth of anaesthesia that is affected by the balance between noxious stimulation and the degree of analgesia. The depth of anaesthesia, reflected by the BIS, is primarily dependent on hypnotics and sedatives but is also indirectly affected by noxious stimulation and hence by the level of analgesia. Therefore, the statement of Coste and colleagues, that the algorithm that computes BIS does not detect the effect of nitrous oxide on the central nervous system, should be reviewed [12]. Nitrous oxide does not modify BIS in the absence of noxious stimulation, even when administered at sufficient concentration to induce loss of consciousness. In contrast, nitrous oxide does modify BIS in case of noxious stimulations that affect arousal.

References

- Glass PSA, Bloom M, Kears 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.
- Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; **87**: 808–15.
- Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; **87**: 842–8.
- Kears LA Jr, Manberg P, Chamoun deBros F. Bispectral analysis of the electro-encephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; **81**: 1365–70.
- Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF. A multicenter study of bispectral electro-encephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia and Analgesia* 1997; **84**: 891–9.
- Hans P, Brichant JF, Dewandre PY, Born JD, Lamy M. Effect of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1999; **11**: 81–5.
- Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M. Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; **53**: 320–5.
- Struys M, Versichelen L, Mortier E, et al. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; **42**: 628–36.
- Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1999; **82**: 666–71.
- Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; **89**: 671–7.
- Barr G, Jakobsson JG, Öwall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1999; **82**: 827–30.
- Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesthesia and Analgesia* 2000; **91**: 130–5.
- Röpcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoefl A. Surgical stimulation shifts EEG concentration–response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001; **94**: 390–9.
- Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fetcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesthesia and Analgesia* 2000; **90**: 161–7.
- Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *British Journal of Anaesthesia* 2000; **84**: 489–90.
- Sepehrnia A, Ouwerkerk JR. Analgesic effect of epidural morphine in lumbar disc surgery. *Neurosurgical Review* 1996; **19**: 227–30.

Annexe 2

Hans P. , Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V

Effect of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane.

Acta Anaesth Belg. 2005, 56 : 37-43

Effects of nitrous oxide on Spectral Entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane

P. HANS, P. Y. DEWANDRE, J. F. BRICHANT and V. BONHOMME

Summary : *Background :* Spectral entropy of the electroencephalogram (EEG) has been proposed to monitor anaesthetic depth. We investigated the effect of nitrous oxide on response (RE) and state entropy (SE) of the EEG during lumbar disc surgery under anaesthesia with sufentanil and sevoflurane.

Methods : In an open study, anaesthesia was induced with propofol and sufentanil, and maintained with 2% end-tidal sevoflurane concentration in air/oxygen ($\text{FiO}_2 = 0.4$) in 25 patients. During surgery, nitrous oxide was randomly administered either at 0 or at 60% end-tidal concentration in 10 (control group) and 15 patients (nitrous oxide group), respectively. RE and SE were recorded at 2.5 min intervals for 10 min before randomization and for 25 min either continuously (control) or after achieving the target nitrous oxide concentration.

Results : Two patients who received nitrous oxide were excluded from statistical analysis because of protocol violation. Nitrous oxide provoked a significant decrease in RE and SE from 46.2 ± 11.1 and 44.3 ± 11.1 to a lowest value of 27.8 ± 8.3 and 27.1 ± 8.9 , respectively. The decrease in entropy persisted during the 25 min recording period.

Conclusions : Addition of nitrous oxide during balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane provokes a decrease in response and state entropy of the EEG during lumbar disc surgery.

Key words : Monitoring : spectral entropy ; Anaesthetic agents : nitrous oxide.

Entropy of the electroencephalogram (EEG) quantifies the degree of chaos, complexity or irregularity of the EEG signal. This parameter is based on the Kolmogorov-Sinai principle providing a quantification of the amount of regularity in data, and was first applied to a power spectrum of a signal by Johnson and Shore in 1984 (7). It has been proposed to measure depth of anaesthesia, the initial hypothesis for developing this tool being that EEG activity would show more regularity in anaesthetized than in awake patients.

Several algorithms have been developed for entropy calculation. The approximate entropy quantifies the predictability of subsequent ampli-

tude values of data series (*e.g.*, the EEG) and has been shown to correlate with the end-tidal concentration of desflurane in surgical patients (5). The Shannon entropy is a standard measure for the order state of sequences which quantifies the degree of skew of the distribution of values. This parameter has also been correlated with end-tidal desflurane concentrations during surgery and suggested to be a useful EEG-derived measure of anaesthetic drug effect (4). The new Datex-Ohmeda™ S/5™ Entropy Module (M-Entropy™) provides two values of entropy, namely the state entropy (SE) and the response entropy (RE), calculated from specific ranges of frequencies and displayed on the monitor screen as numbers varying between 0 and 100. SE is computed over the frequency range from 0.8 Hz to 32 Hz that includes the EEG-dominant part of the spectrum and mainly reflects the cortical state of the patient. RE is computed over a frequency range from 0.8 to 47 Hz and includes both the EEG dominant and the electromyographic (EMG) dominant part of the spectrum. At this time, most validation of the entropy module has been performed in a controlled pharmacological setting. However, this device should still be validated in clinical practice.

Nitrous oxide is commonly used as an adjunct to anaesthetic agents because of its capacity to spare hypnotics, its potent analgesic properties and its low incidence of side effects. The interaction of nitrous oxide with volatile anaesthetics has already been investigated by measuring EEG-derived parameters such as the median power frequency, the spectral edge frequency and the bispectral index (3, 6, 10, 13). The purpose of this study was

P. HANS ; P. Y. DEWANDRE ; J. F. BRICHANT ; V. BONHOMME, University Department of Anaesthesia & ICM, CHR de la Citadelle, University Hospital, Liege, Belgium.

Address for correspondence : Prof. Pol Hans, University Department of Anaesthesia & ICM, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12^{ème} de Ligne 1, 4000 Liège, Belgium. Tel. : 32-4 225 64 70. Fax : 32-4 225 73 08. E-mail : pol.hans@chu.ulg.ac.be.

to evaluate the effect of nitrous oxide on RE and SE of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane.

PATIENTS AND METHODS

In an open, prospective randomized fashion, we studied 25 patients, ASA status I or II, undergoing routine lumbar disc surgery under general anaesthesia, after informed consent and approval from the local Ethics Committee. Exclusion criteria included any neurological and psychiatric disease, pregnancy, consumption of illicit drugs and alcohol addiction.

Premedication consisted in alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg given orally 1 h before surgery. Upon arrival in the operating theatre, a peripheral venous catheter was sited. Non invasive blood-pressure monitoring, electrocardiography and pulse oximetry were instituted (Datex-Ohmeda™ S/5™, Helsinki, Finland). RE and SE were monitored with the Datex-Ohmeda™ S/5™ Entropy Module (M-Entropy™), using an Entropy Sensor (Datex-Ohmeda™, Helsinki, Finland) appropriately applied to the patient's forehead. In all patients, anaesthesia was induced with 1.5 mg.kg⁻¹ propofol and 0.15 mcg.kg⁻¹ sufentanil. Tracheal intubation was facilitated with 0.5 mg.kg⁻¹ rocuronium. Anaesthesia was maintained with sevoflurane 2% end-tidal concentration vaporized in air/oxygen (FiO₂ = 0.4) and achieved at time of incision in all patients. After incision, and while surgery was fully on its way, namely about 15 minutes after induction of anaesthesia and sufentanil administration, RE, SE, heart rate (HR) and systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MBP) blood pressure were recorded at 2.5 min intervals for 10 min as baseline values in all patients (Baseline). It had been previously decided to conduct the study in 25 patients and to consider 10 of them as control. Using a randomisation list generated with a computer, nitrous oxide was administered at 0 or 60% end-tidal concentration in 10 (control group) and 15 patients (nitrous oxide group), respectively, while keeping the same 2% end-tidal sevoflurane concentration. The above-mentioned parameters were then recorded at the same 2.5 min intervals for a 25 min evaluation period (EP1, EP2, ..., EP9, EP10), in a continuous way in the control group and after achieving the targeted 60% end-tidal nitrous oxide concentration in the nitrous oxide group. The four baseline values of HR, SBP, DBP, MBP, RE and SE were averaged to serve as a reference value for each

patient. Haemodynamic parameters were expressed as mean ± SD and compared during the recording periods (baseline and evaluation period) between groups and within groups, using a two-way mixed-design ANOVA. Tuckey's HSD tests were used for post-hoc comparisons. RE and SE were expressed as mean ± SD in both groups and analysed independently in each group using oneway within subjects ANOVA's. Values recorded during the evaluation period were compared to baseline values using two-tailed Dunnett's tests. Due to the interindividual baseline variability of RE and SE, those parameters were also expressed as percent of each individual baseline value ± SD. Comparisons between and within groups were then performed using a twoway mixed-design ANOVA and Tuckey's HSD for post-hoc comparisons. Normality of distributions was checked as required. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Two patients in the nitrous oxide group had to be excluded from analysis because of protocol violation. Violation consisted in patient movement or sudden increase in blood pressure (MBP > 100 mmHg) during surgery, reflecting unstable conditions and requiring an additional sufentanil administration and/or an increase in sevoflurane concentration.

Both groups were similar in terms of age, weight, height, sex ratio and ASA status (Table 1). Individual baseline RE and SE values were highly variable in both groups (range 27.4-60.2 and 27.2-58.8, respectively). Nitrous oxide at a 60% end-tidal concentration provoked a significant 37.2 ± 10.3 and 36.9 ± 10.3% decrease in RE and SE, respectively. Absolute RE and SE values in the nitrous oxide group remained significantly lower than baseline throughout the 25 min evaluation period (Fig. 1A). On the contrary, RE and SE

Table 1
Demographic data of nitrous oxide group and control group

	Nitrous oxide group (n = 13)	Control group (n = 10)
Age (years, mean ± SD)	52.7 ± 12.2	45.4 ± 12.3
Height (cm, mean ± SD)	172.2 ± 6.7	168.7 ± 9.7
Weight (kg, mean ± SD)	77.6 ± 10.5	74.6 ± 13.4
ASA I/II	9/4	8/2
Gender (M/F)	8/5	4/6

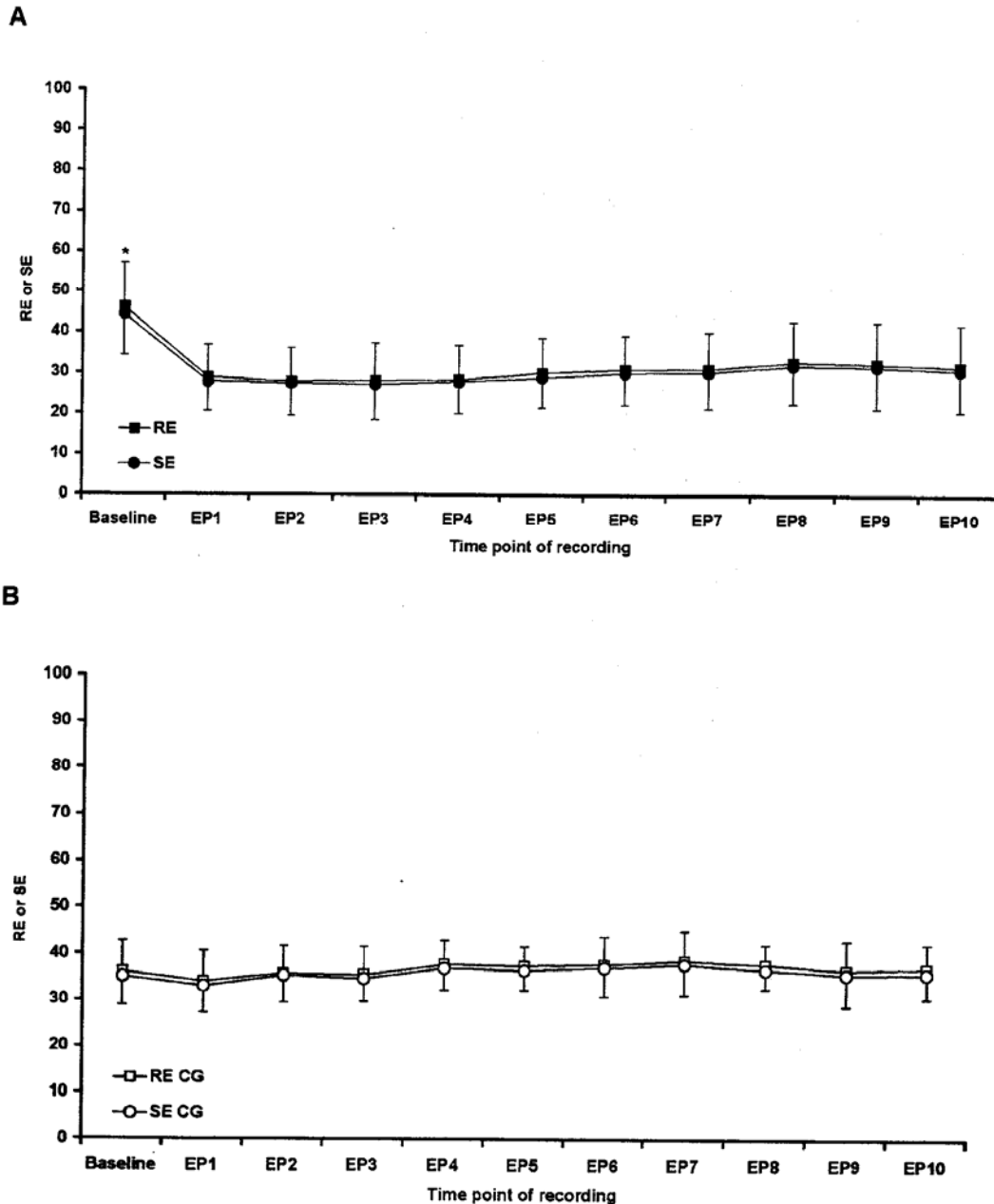


Fig. 1. — A : Absolute values of RE (squares) and SE (circles) recorded in nitrous oxide group during baseline and at the 10 evaluation points (EP1, EP2, ..., EP9, EP10), expressed as mean \pm SD. * = significantly higher than all other points of recording (RE : $F_{(10,120)} = 18.81$, $p < 0.001$, all Dunnett's $d_{(120,11)}$ values > 7 , $p < 0.01$; SE : $F_{(10,120)} = 15.91$, $p < 0.001$, all Dunnett's $d_{(120,11)}$ values > 7 , $p < 0.01$) ; B : Same as A but in control group (RE : $F_{(10,120)} = 2.66$, $p = 0.007$, all Dunnett's d values < 2 , non significant ; SE : $F_{(10,120)} = 2.41$, $p = 0.01$, all Dunnett's $d_{(120,11)}$ values < 2.3 , non significant).

remained remarkably stable during the whole evaluation period and no significant difference was observed with baseline (Fig. 1B). Relative values of RE and SE were significantly lower in the nitrous oxide than in the control group throughout the study, as shown in Figure 2. The difference between RE and SE values did not change significantly in both groups at any time.

A twoway mixed-design ANOVA did not reveal any within or between groups significant

difference in MBP during the whole period of study (Fig. 3A). It revealed a significant main effect of time for HR, but neither main effect of group nor interaction between those two factors. Indeed, HR significantly decreased over time in the whole sample of patients. HR was significantly higher at baseline than at EP4, EP5, EP6, EP7, EP8, EP9 and EP10, and also significantly higher at EP1 than at EP4, EP5, EP6, EP7, EP8 and EP10 (Fig. 3B).

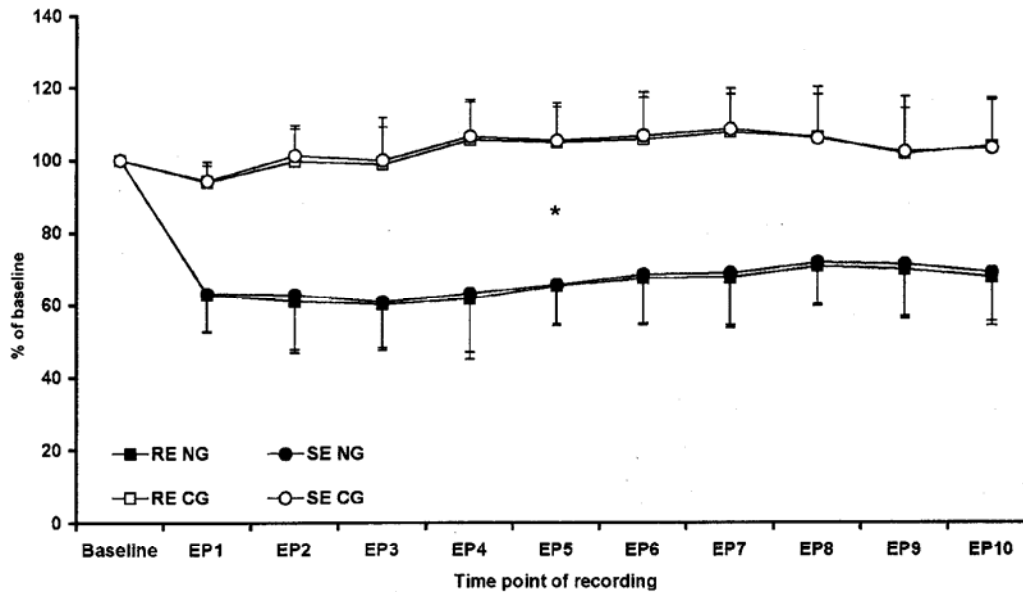


Fig. 2. — RE (squares) and SE (circles) expressed as % of baseline value in nitrous oxide group (closed) and control group (open) and at the 10 evaluation points of recording (EP1, EP2, ..., EP9 and EP10) (mean \pm SD). * = relative value of RE and SE was significantly higher in control group than in nitrous oxide group during the whole evaluation period (Interaction effect : $F_{(10,210)} = 10.74$ for RE and 9.45 for SE, $p < 0.001$; simple main effects of group at time of recording : $F_{(1,231)} > 42.03$ for RE and > 37.33 for SE at all time points, $p < 0.001$).

DISCUSSION

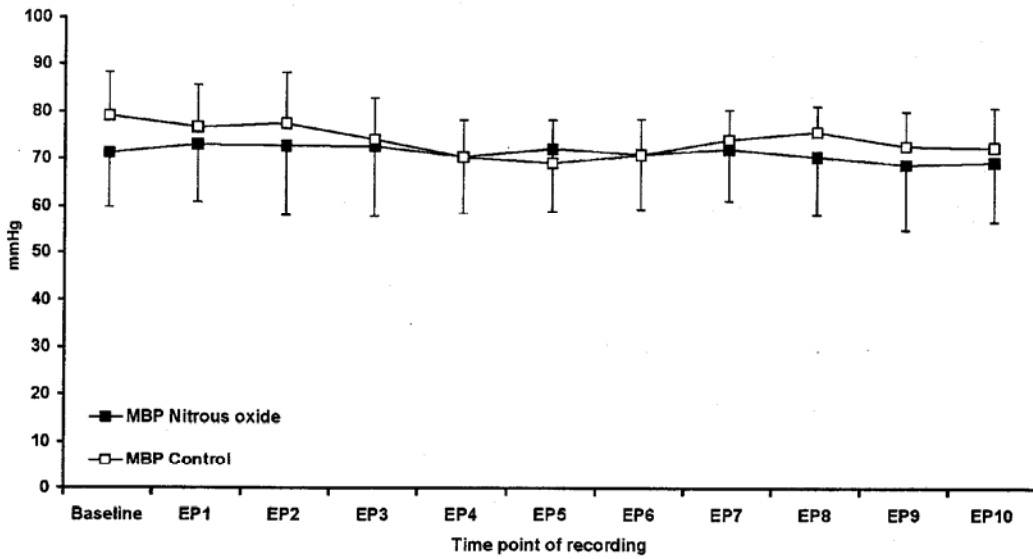
The results of this study show that under general anaesthesia induced with propofol and sufentanil, and maintained with sevoflurane at a constant end-tidal concentration, nitrous oxide administered at 60 volume % produced a significant decrease in Spectral entropy of the EEG without affecting the gradient between RE and SE.

The decrease in entropy globally suggests a deeper level of anaesthesia. It may reflect either a direct increase in the hypnotic depth, or an improvement of analgesia that may secondarily affect the hypnotic component of anaesthesia. Due to its sparing property on hypnotics, nitrous oxide combined to the same end tidal concentration could provoke a deepening in hypnosis reflected by a decrease in entropy. Previous studies performed in volunteers have shown that neither entropy nor BIS is affected by nitrous oxide in the absence of painful stimulations. Anderson and Jakobson reported no modification of entropy at loss of response to verbal commands during induction of anaesthesia with nitrous oxide (1). In another study, 10-50% nitrous oxide had no major sedative effect and affected neither the bispectral index (BIS) nor the spectral edge frequency (10). Finally, inhalation of 70% nitrous oxide has been shown to induce loss of consciousness without any change in BIS (3). However in those studies, nitrous oxide was used

as the sole anaesthetic agent. As emphasized by Sleigh and Barnard, BIS and spectral entropy are primarily indicators of cerebral activity and must be considered to reflect cortical activity rather than level of consciousness (15). According to Kaneda *et al.*, nitrous oxide administration during sevoflurane anaesthesia provokes some deceleration in EEG activity (8). Such a deceleration in EEG activity could be accounted for a decrease in spectral entropy but this hypothesis deserves further investigation. On the other hand, the hypnotic component of anaesthesia may be affected by noxious surgical stimulations that trigger arousal reactions. Indeed, in addition to autonomic and somatic reactions, noxious surgical stimulations may induce some degree of arousal. They have been shown to cause a rightward shift of the EEG concentration-response relationship of desflurane (12). Therefore, under general anaesthesia, surgical stimulations likely modify entropy in the same way that they affect the level of cortical electrical activity measured by the spectral edge frequency, the median frequency and the BIS (12).

In our patients, nitrous oxide did not affect the gradient between RE and SE which remained very low in both groups throughout the study period. It has been hypothesized that in case of insufficient analgesia in non-paralysed patients, EMG facial activity would increase before any change in EEG activity, leading first to an increase in RE and

A



B

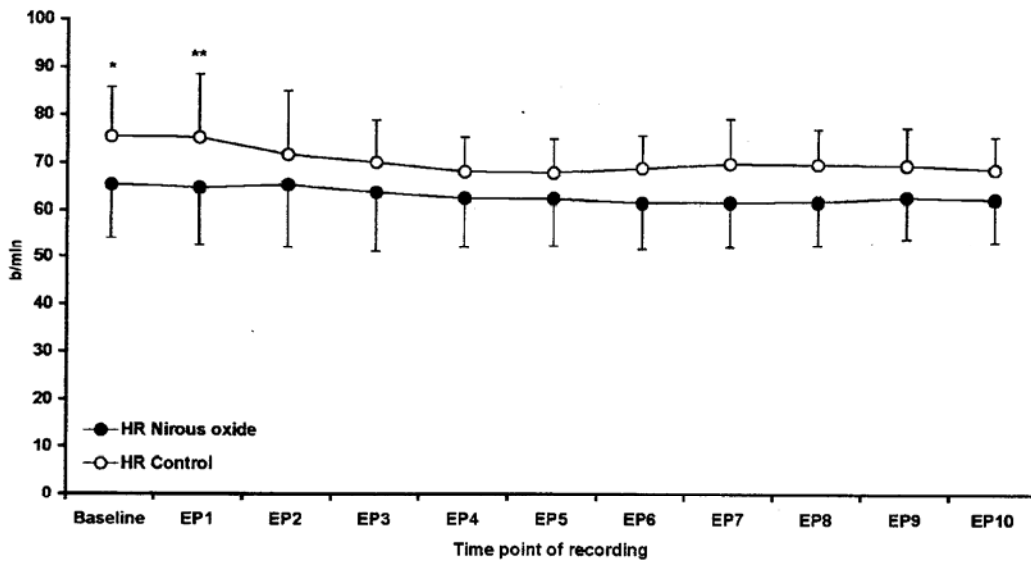


Fig. 3. — MBP (A) and HR (B) recorded in both groups during baseline (Group means \pm SD of the averaged four individual values recorded at 2.5 min intervals) and during the 25 min evaluation period (EP1, EP2, ..., EP9 and EP10, group means \pm SD of individual values recorded at 2.5 min intervals). * = significantly higher than EP4, EP5, EP6, EP7, EP8, EP9 and EP10 when considering all subjects together. ** = significantly higher than EP4, EP5, EP6, EP7, EP8 and EP10, when considering all subjects together (Main effect of time : $F_{(10, 210)} = 5.16$, $p < 0.001$; Tuckey's HSD : $q_{(210)}$ always > 5.01 for each of the above-mentioned significant difference, p at least < 0.05).

consequently in the RE-SE gradient before any change in SE. Should that hypothesis proven correct by appropriate studies, our results would not support a substantial improvement of the analgesic state to explain the effect of nitrous oxide on entropy since no significant difference between RE and SE was observed. However, such an effect of

painful stimulations on RE might be of short duration and not easily detectable in our patients, according to the study design.

The high interindividual variability in baseline entropy value observed in our patients is in agreement with the study of Vanluchene et al. who reported a wide range of RE and SE values versus

propofol effect-site concentration (16). It incited us to consider individual trends rather than absolute values for evaluating the adequacy of depth of anaesthesia.

The pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with different volatile anaesthetics has already been investigated in surgical patients by measuring the EEG median power frequency and using isobolographic analysis (13). Considering the EEG median power frequency as the target endpoint, it was reported to be compatible with additivity (13). In our patients, addition of nitrous oxide at 60 volume % to 2% end-tidal sevoflurane concentration roughly yielded a 60% increase in MAC-incision (from 1 to 1.6). As a result of that effect, the mean decrease in entropy amounted $\approx 40\%$. However such a comparison must be considered as inaccurate. Indeed, the MAC concept relies on the suppression of movement after painful stimuli, which is an anaesthetic action localized in the spinal cord and independent from anaesthetic action in the brain (2, 9, 11). Hence from that viewpoint, entropy should behave like the BIS or other EEG parameters and be devoid of any predictability regarding patient movement in response to noxious stimulations. In this regard, the two patients who were excluded from the study exhibited a sudden and unexpected important increase in entropy during surgery that was resolved by deepening the level of anaesthesia. Therefore, caution should be paid when extreme values are observed and prediction of future events should not be expected from the use of spectral entropy, as it has already been stated for other currently available monitors (14).

In this study, baseline values were recorded simultaneously during surgery in all patients. According to randomization, the recording was then continued without interruption in the control group but delayed by approximately 15 minutes in the nitrous oxide group until the 60% end tidal concentration was achieved. Hence, we acknowledge a potential limitation that includes a different timing of measurement in the two groups during the evaluation period. The registration delay in the study group introduces a bias and could affect the data regarding the effects of premedication, medications used at induction (propofol, sufentanil and rocuronium) and surgical stimulation. This methodological flaw cannot be ignored, nor the study limitation ruled out. However, the premedication consisting in alprazolam 0.5 mg was very weak. Patients from both groups were perfectly conscious at admission in the operating room and had comparable entropy values before induction of anaesthesia, compatible

with a fully awake state (i.e. higher than 90). The most critical concern lies in the balance between the residual effect of sufentanil and the degree of surgical stimulation. No difference was observed in MBP and HR between groups, which could have reflected a difference in the balance between depth of anaesthesia and painful surgical stimulation. In addition, the profile of entropy values differed in the two groups during the evaluation period. Compared to baseline, RE and SE values decreased and remained significantly lower in the nitrous oxide group while they did not change over time in the control group. Finally, lumbar disc surgery is commonly considered as a weak painful procedure without any particular period of intense stimulation.

In conclusion, addition of nitrous oxide to balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane significantly reduced spectral entropy of the EEG in lumbar disc surgery patients. Further investigations are still required to define if entropy could be used to monitor the interaction between nitrous oxide and sevoflurane at different times, using other drug combinations or in other patient conditions.

References

1. Anderson R. E., Jakobsson J. G., *Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent*, *BR. J. ANAESTH.*, **92**, 167-170, 2004.
2. Antognini J. F., Schwartz K., *Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain*, *ANESTHESIOLOGY*, **79**, 1244-1249, 1993.
3. Barr G., Jakobsson J. G., Owall A., Anderson R. E., *Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia*, *BR. J. ANAESTH.*, **82**, 827-830, 1999.
4. Bruhn J., Lehmann L. E., Ropcke H., Bouillon T. W., Hoefft A., *Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane*, *ANESTHESIOLOGY*, **95**, 30-35, 2001.
5. Bruhn J., Ropcke H., Hoefft A., *Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia*, *ANESTHESIOLOGY*, **92**, 715-726, 2000.
6. Hans P., Bonhomme V., Benmansour H., Dewandre P. Y., Brichant J. F., Lamy M., *Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery*, *ANAESTHESIA*, **56**, 999-1002, 2001.
7. Johnson R. W., Shore, J. E., *Which is the better entropy expression for speech processing: $-S \log S$ or $\log S$?*, *IEEE ACOUST. SPEECH SIGNAL PROC.*, **ASSP-32**, 129-137, 1984.
8. Kaneda T., Ochiai R., Takeda J., Fukushima K., *(Effects of nitrous oxide on electroencephalographic activity during sevoflurane anesthesia: a zero-crossing analysis)*, *MASU*, **44**, 1498-1505, 1995.
9. Rampil I. J., *Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats*, *ANESTHESIOLOGY*, **80**, 606-610, 1994.

10. Rampil I. J., Kim J. S., Lenhardt R., Negishi C., Sessler D. I., *Bispectral EEG index during nitrous oxide administration*, ANESTHESIOLOGY, **89**, 671-677, 1998.
11. Rampil I. J., King B. S., *Volatile anesthetics depress spinal motor neurons*, ANESTHESIOLOGY, **85**, 129-134, 1996.
12. Ropcke H., Rehberg B., Koenen-Bergmann M., Bouillon T., Bruhn J., Hoefft A., *Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane*, ANESTHESIOLOGY, **94**, 390-399, 2001.
13. Ropcke H., Wirz S., Bouillon T., Bruhn J., Hoefft A., *Pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with sevoflurane, desflurane, isoflurane and enflurane in surgical patients: measurements by effects on EEG median power frequency*, EUR. J. ANAESTHESIOL., **18**, 440-449, 2001.
14. Schneider G., Gelb A. W., Schmeller B., Tschakert R., Kochs E., *Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices – bispectral index and patient state index*, BR. J. ANAESTH., **91**, 329-335, 2003.
15. Sleight J. W., Barnard J. P., *Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why?*, BR. J. ANAESTH., **92**, 159-161, 2004.
16. Vanluchene A. L., Vereecke H., Thas O., Mortier E. P., Shafer S. L., Struys M. M., *Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response*, ANESTHESIOLOGY, **101**, 34-42, 2004.

Annexe 3

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 : 336-340

Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia

P. Hans*, P.-Y. Dewandre, J. F. Brichant and V. Bonhomme

CHR Citadelle, University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liège, Belgium

*Corresponding author. E-mail: pol.hans@chu.ulg.ac.be

Background. The Bispectral Index (BIS) and spectral entropy of the electroencephalogram can be used to assess the depth of hypnosis. Ketamine is known to increase BIS in anaesthetized patients and may confound that index as a guide to steer administration of hypnotics. We compared the effects of ketamine on BIS, response entropy (RE) and state entropy (SE) during surgery under sevoflurane anaesthesia.

Methods. Twenty-two women undergoing gynaecological surgery were enrolled in this double-blind, randomized study. Anaesthesia was induced i.v. and maintained with sevoflurane. Under stable surgical and anaesthetic conditions, patients were assigned to receive either a bolus of ketamine 0.5 mg kg⁻¹ or the same volume of saline. Blood pressure, heart rate, BIS, RE and SE were measured every 2.5 min from 10 min before (baseline) until 15 min after ketamine or saline administration. The maximum relative increase in BIS, RE and SE compared with baseline was calculated for each patient. Values are mean (SD).

Results. Baseline values were BIS 33 (4), RE 31 (5), SE 30 (5) for the ketamine patients and BIS 35 (3), RE 33 (5) and SE 32 (6) for the patients receiving saline. BIS, RE and SE increased significantly from 5 min (BIS) and 2.5 min (RE and SE) after ketamine administration, peaking at 46 (8) (BIS), 52 (12) (RE) and 50 (12) (SE) respectively. The maximum relative increase in RE [42.2 (10.4%)] and SE [41.6 (10.9)%] was higher than that of BIS [29.4 (10.4%)]. Blood pressure, heart rate and RE–SE gradient did not change in either group.

Conclusions. Ketamine administered under sevoflurane anaesthesia causes a significant increase in BIS, RE and SE without modification of the RE–SE gradient. This increase is paradoxical in that it is associated with a deepening level of hypnosis.

Br J Anaesth 2005; **94**: 336–40

Keywords: anaesthetics i.v., ketamine; monitoring, Bispectral Index; monitoring, spectral entropy

Accepted for publication: November 10, 2004

The Bispectral Index (BIS) is a processed electroencephalogram (EEG) variable used to monitor the hypnotic component of anaesthesia and guide the administration of volatile and intravenous anaesthetics.^{1–3} Entropy is a concept that addresses system randomness and predictability⁴ and characterizes chaotic behaviour.⁵ This concept applied to the EEG quantifies the degree of complexity and irregularity of the EEG signal. It has also been proposed for assessing depth of hypnosis, the underlying hypothesis being that EEG activity would show more regularity in sedated than in awake patients. Several entropy algorithms have been developed and applied to the EEG signal. Approximate entropy and Shannon entropy have been shown to correlate with end-tidal desflurane concentrations in surgical

patients.^{5,6} The new Datex-OhmedaTM S/5TM Entropy Module (M-EntropyTM) provides two values of entropy, namely the state entropy (SE) and the response entropy (RE), calculated from specific ranges of frequencies and displayed on the monitor screen as numbers varying between 0 and 100. SE is computed over the frequency range from 0.8 to 32 Hz, which includes the EEG-dominant part of the spectrum and mainly reflects the cortical state. RE is computed over a frequency range from 0.8 to 47 Hz and includes both the EEG-dominant and the electromyographic (EMG)-dominant part of the spectrum. RE and SE have been demonstrated to be useful measures of anaesthetic drug effect.^{7,8}

Ketamine is an old drug from the anaesthetist's armamentarium and is currently used at low doses as an adjunct

to improve perioperative analgesia by preventing acute opioid tolerance and postoperative hyperalgesia in surgical patients.^{9–11} When administered during propofol anaesthesia, it has been reported to increase BIS significantly despite a deepening level of hypnosis.^{12,13} In these conditions the relationship between BIS and hypnotic depth is modified, which could bias BIS-guided administration of hypnotic agents. Because spectral entropy, such as BIS, is an electroencephalographic measure of the hypnotic effect of anaesthetic drugs, we were interested in comparing the effect of ketamine on BIS, RE and SE during surgery under sevoflurane anaesthesia.

Patients and methods

After approval from the regional hospital ethics committee and informed consent, 22 women, ASA I or II (age 20–63 years, weight 48–78 kg, height 153–170 cm) undergoing routine gynaecological surgery, were enrolled in this double-blind, randomized study. Selection criteria for eligibility included the absence of any neurological or psychiatric disease, obesity and arterial hypertension, and complete abstinence from illicit drugs and alcohol. Surgery consisted in laparoscopic hysterectomies, laparoscopy-prepared vaginal hysterectomies or conventional hysterectomies through laparotomy.

Premedication consisted in alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg given orally 1 h before surgery. Upon arrival in the operating theatre, non-invasive blood pressure monitoring, electrocardiography and pulse oximetry were instituted in all patients (Datex-Ohmeda™ S/5™, Helsinki, Finland). BIS was monitored using the XP device (version 4.0) and a specific quatro sensor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA and Leiden, The Netherlands). RE and SE were monitored with the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module (M-Entropy™), using a specific entropy sensor (Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland). Both sensors were applied appropriately to the patient's forehead, one on each side.

In all patients, general anaesthesia was induced with propofol 1.5 mg kg⁻¹ and sufentanil 0.15 µg kg⁻¹, tracheal intubation was facilitated with rocuronium 0.5 mg kg⁻¹ and maintenance of anaesthesia was achieved with sevoflurane 2% end-tidal concentration vaporized in air–oxygen (50% inspired fraction). Throughout the procedure, end-tidal P_{CO}₂ was monitored and maintained in the 35–40 mm Hg range. No supplementary dose of muscle relaxant was administered before the end of the study period. Under steady-state anaesthetic and surgical conditions, patients received either a bolus of ketamine 0.5 mg kg⁻¹ (group K; n=12) or the same volume of normal saline (group S; n=10). According to the randomization process, under the responsibility of a first certified anaesthetist, patients who were operated on on even days received ketamine and those operated on on odd days received saline. A second anaesthetist was in charge of conducting the anaesthetic procedure and was blinded to the

randomization and to the syringe containing ketamine or saline. Mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR), RE and SE were recorded automatically every 2.5 min from 10 min before (baseline conditions) until 15 min after ketamine or saline administration by the Datex-Ohmeda S/5 monitor. A numerical report was printed from the monitor at the end of the procedure. The anaesthetist in charge of the procedure collected BIS data manually each time the automatic non-invasive blood pressure measuring device started measurement (automatic interval time of 2.5 min). The first five values recorded in each patient were averaged to obtain baseline values. The baseline period of recording started 30 min after induction of anaesthesia on average, when all the following criteria were met: stable 2% end-tidal sevoflurane concentration for at least 10 min; stable haemodynamic parameters; full pneumoperitoneum installed in case of laparoscopic surgery; surgical retractors in place in case of laparotomy; and first stages of surgical dissection started in all cases. The difference between RE and SE (RE–SE gradient) was calculated at each time point.

Data were expressed as mean (SD) and analysed using two-way mixed-designed analysis of variance (ANOVA) and Tukey's honestly significant difference (HSD) test for *post hoc* comparisons. Normality of distribution was checked when appropriate. Maximum relative increases in BIS, RE and SE, expressed as a percentage of baseline, were calculated using the formula 100×[(maximum observed increase–baseline)/maximum increase] and compared using Bonferroni-corrected Wilcoxon tests. *P*<0.05 was considered statistically significant. Power calculation was performed using G-Power software (version 2.0; Franz Faul & Edgar Erdfelder, Trier, Germany).¹⁴ For the RE–SE gradient, a clinically relevant difference of 10, a standard deviation of 2 and a Bonferroni-corrected α value of 0.001 were chosen. Regarding MAP and HR, the clinically relevant difference was set at 30 mm Hg and 30 beats min⁻¹, respectively, the standard deviation at 15, and the same α value was used.

Results

Mean age, weight and height were 46 (12) and 37 (8) yr, 54 (4) and 63 (11) kg and 163 (6) and 164 (5) cm in groups K and S respectively. The repartition of surgeries in groups K and S respectively was 7 and 9 for laparoscopic hysterectomies, 2 and 1 for laparoscopy-prepared vaginal hysterectomies and 3 and 0 for conventional hysterectomies through laparotomy. Baseline values were BIS 33 (4), RE 31 (5), SE 30 (5) for the ketamine patients, and BIS 35 (3), RE 33 (5) and SE 32 (6) for the saline patients, respectively. BIS, RE and SE increased significantly from 5 min (BIS, corresponding Tukey's HSD *post hoc* test: $q_{(120)}=9.03$, *P*<0.01) and 2.5 min (RE and SE, $q_{(120)}=4.88$, *P*<0.05 and $q_{(120)}=5.08$, *P*<0.01, respectively) after ketamine administration, peaking at 46 (8) (BIS), 52 (12) (RE) and 50 (12) (SE) (Fig. 1). The increase of BIS, RE and SE remained

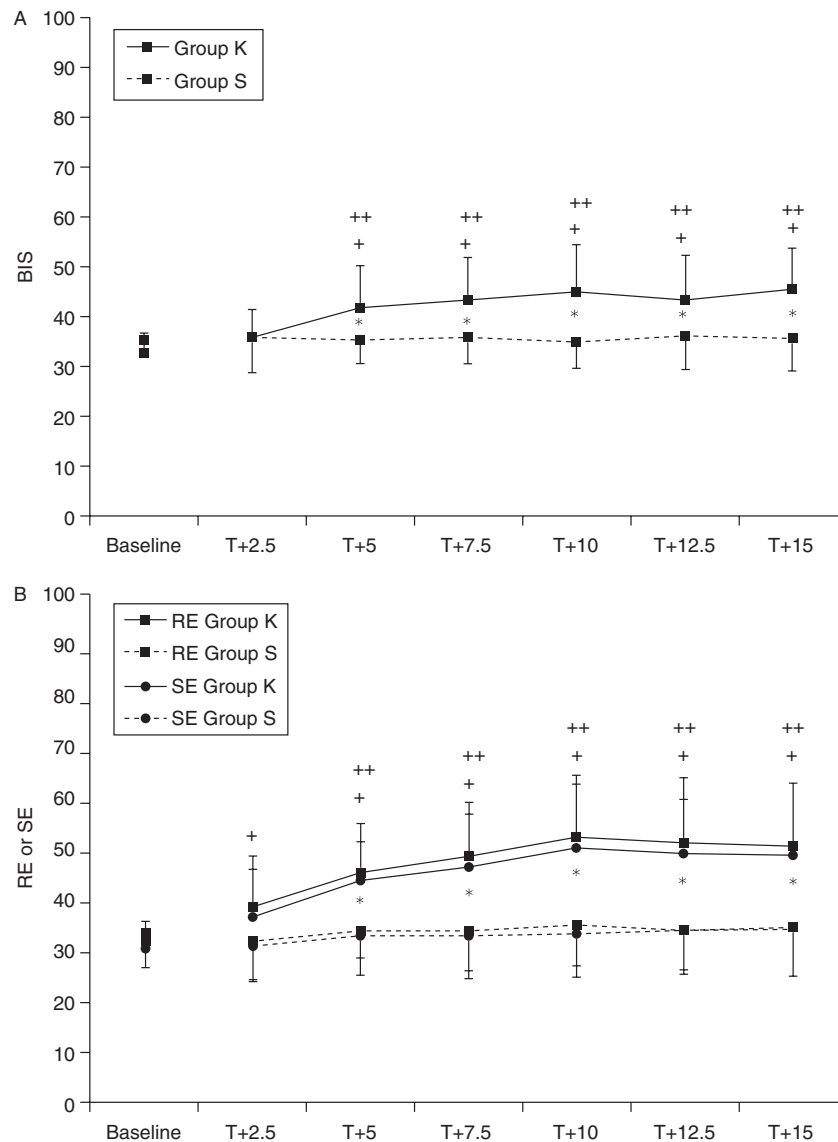


Fig 1 BIS (A), RE and SE (B) recordings in group K and group S during baseline (first five recorded values averaged for each patient) and 2.5 (T+2.5), 5 (T+5), ... and 15 (T+15) min after injection of ketamine or saline. Values are mean (SD). +significantly higher than baseline (BIS, RE or SE); ++significantly higher than T+2.5 (BIS, RE or SE); *significantly higher in group K than in group S. Two-way mixed-design ANOVA and Tukey's HSD.

statistically significant for 10 min after ketamine administration. The maximum relative increase of RE [42.2 (10.4%)] and SE [41.6 (10.9%)] was higher than that of BIS [29.4 (10.4%)] (Bonferroni-corrected Wilcoxon signed rank test: $W=-2$ when comparing BIS and RE and $W=-3$ when comparing BIS and SE; critical $W_{(12, P<0.01)}=7$). The RE-SE gradient did not change within or between groups [overall mean 1.4 (2.3), range 0-14]. The power of detecting a significant difference in RE-SE gradient greater than 10 with a type 1 error risk of 0.001 was greater than 0.9. MAP and HR did not change and remained similar in both groups [overall mean (SD) for the whole study period: 83 (16) and 89 (17) mm Hg for MAP, and 78 (15) and 78 (13) beats min^{-1} for HR in groups K and S respectively]. The power of detecting a significant difference in MAP or HR greater than 30 with a type 1 error risk of 0.001 approached 0.8.

Discussion

The main finding of this study is that ketamine, administered as a bolus of 0.5 mg kg^{-1} during surgery under sevoflurane anaesthesia, provoked a significant increase in BIS and spectral entropy of the EEG without affecting the gradient between RE and SE. This increase is clinically relevant in so far as some recorded values could exceed the upper threshold recommended for surgical anaesthesia.

The increase in BIS induced by ketamine has already been described in patients under propofol anaesthesia.^{12,13} In the study by Vereecke and colleagues, BIS increased a few minutes after the administration of ketamine 0.4 mg kg^{-1} and then decreased progressively in spite of ketamine being continuously infused at $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.¹³ In the present study, the increase in BIS was noted 5 min after ketamine

0.5 mg kg⁻¹ and remained statistically significant up to 15 min after ketamine administration in the absence of a continuous infusion. The fact that BIS remained elevated for a longer time in our study may be related to methodological differences in ketamine administration or to the presence of surgical stimulation during our period of recording. The magnitude of BIS increase in our study is comparable to that observed by Hirota and colleagues¹² after a bolus of ketamine 0.4 mg kg⁻¹ [from 44 (1) to 59 (1)]. Baseline BIS values, which were considerably lower in our patients under sevoflurane anaesthesia than in the patients studied by Hirota and Vereecke, who received a propofol infusion, reflect a deeper level of hypnosis. Under the above-defined stable surgical and anaesthetic conditions, the increase in BIS after ketamine is probably related to the effect of this drug on the EEG. The BIS algorithm was elaborated from the statistical analysis of an EEG data bank, allowing identification of parameters significantly correlated to anaesthetic agent concentration and patient reactivity. Those parameters take into account the amount of suppression of activity, β power and slow synchronized activity of the EEG. Each parameter is given weighted coefficients to obtain a linear relationship between BIS on the one hand and plasma concentration of the anaesthetic agent and clinical response of patients on the other hand.¹⁵ The hypnotic effect of ketamine is characterized by a dissociative mechanism, and this drug has been shown to increase θ activity of the EEG.¹⁶ The BIS increase in response to ketamine is paradoxical in so far as the anaesthesia level is deepened by the administration of an additional anaesthetic agent. However, as discussed by Sleight and Barnard,¹⁷ BIS must be considered to reflect cortical activity rather than the level of consciousness.¹⁴ Ketamine administered in patients anaesthetized with GABAergic agents that depress cortical activity, such as propofol or sevoflurane, induces a change in the EEG pattern towards higher frequencies and desynchronization. This modification is reflected in a BIS increase and has no relationship with anaesthetic depth.

The increase in entropy observed after ketamine is not surprising since entropy, like BIS, quantifies the degree of regularity or synchronization of EEG frequency signals. This increase reflects some desynchronization of the EEG signal resulting from the dissociative action of ketamine rather than any lightening of the anaesthetic depth. As noted for BIS, baseline entropy values in our patients were lower than those usually considered to reflect appropriate depth of anaesthesia (below 60). Those low values reflect the deep level of anaesthesia provided by 2% end-tidal sevoflurane in the absence of major surgical stimulation. Ketamine administration did not change the gradient between RE and SE, which remained very low during the study period [overall mean 1.4 (2.3), range 0–14]. This absence of modification of the RE–SE gradient by ketamine under sevoflurane anaesthesia can be accepted with a reasonably low risk of type 2 error (power >0.9).

Regarding the maximum relative increase of the recorded variables after ketamine, those of RE and SE were significantly higher than that observed for BIS. The reason for this difference probably relies on the calculation algorithm of these variables, but a clear understanding would also require further investigation with simultaneous EEG recording and analysis to determine what EEG component is affected by ketamine administration.

A potential limitation of this study is that the results might have been affected by surgical stimulation. This cannot be considered a major concern. Indeed, baseline parameters were recorded for 10 min during surgery before patient randomization, and therefore constitute a valid control for statistical comparisons. Stability of recorded parameters was checked before ketamine or saline administration, during the baseline period of recording. In addition, patients underwent a moderately painful procedure and no difference was observed in blood pressure and heart rate between the two groups at any time throughout the study. Finally, the time points of recording were similar in the two groups. Vanluchene *et al.* have demonstrated that BIS, RE and SE are fairly good measures of anaesthetic drug effect during propofol-alone anaesthesia.⁷ The same has been demonstrated when using sevoflurane alone.^{18,19} However, the relationship between depth of anaesthesia and EEG-derived indices is less clear during surgery and during concomitant use of more than one anaesthetic agent.²⁰ In these circumstances, correct interpretation of the indices must take into account the effect-site concentration of anaesthetic agents, their interactions and the intensity of painful stimulation.²¹ In the present study, the recording period can be assumed to reflect a stable balance between anaesthetic regimen and surgical stimulation, as indicated by low baseline values of BIS, RE and SE with small standard deviations. The administration of ketamine introduces an additional potentially confounding factor for correct interpretation of the recorded indices, as it not only modifies the balance between anaesthetic regimen and surgical stimulation towards a deeper anaesthetic level, but also increases the recorded EEG-derived indices.

The choice of the ketamine dose was guided by the studies investigating the effect of ketamine on BIS that have already been cited.^{12,13} Furthermore, as ketamine is recommended to prevent opioid tolerance and improve postoperative analgesia,^{9–11} our study was designed to mimic a clinically relevant situation. In such circumstances, practitioners must be aware that ketamine administration impairs the interpretation of BIS and entropy monitoring.

Another limitation could be related to a difference in the degree of muscle relaxation between groups. Although this cannot be definitely ruled out in the absence of neuromuscular monitoring, such an eventuality is not likely. Data were recorded after a similar delay from the muscle relaxant induction dose in all patients and no additional dose of muscle relaxant was administered thereafter. We can therefore assume a similar degree of recovery of neuromuscular

function in both groups on average. The XP version of BIS has been improved from previous BIS versions for optimal EMG activity rejection. BIS has been shown to vary according to muscle relaxation in awake and sedated patients,^{22,23} but Greif and colleagues have demonstrated that non-depolarizing muscle relaxation does not affect BIS in deeply unconscious patients.⁸ Calculation of state entropy is based on a frequency range that does not include the frequency band of EMG activity and response entropy does take into account facial EMG activity. A between-groups difference in EMG activity would have affected RE–SE gradient rather than state entropy. The mechanism of the increase in BIS and entropy after ketamine administration was not the primary goal of the present study. However, these arguments suggest that this increase cannot be reasonably explained by the ability of ketamine to increase muscle tone.²⁴ Even if this were the case, it remains that BIS and entropy increase in response to ketamine administration, and this must be taken into account when assessing hypnotic depth with those parameters.

We conclude that, during surgery, ketamine administered as a bolus in patients under sevoflurane anaesthesia increases BIS and entropy of the EEG used to monitor hypnotic depth, despite a deepening level of anaesthesia. Regardless of the mechanism, this increase modifies the relationship between these parameters and the hypnotic component of anaesthesia. Ignoring this effect could lead to inappropriately deepening anaesthesia and overdosing of hypnotic agents. Further studies are needed to determine if this effect of ketamine on spectral entropy is dose-dependent and if it can be observed to the same extent when varying the balance between hypnosis, analgesia and surgical stimulation.

References

- Glass PS, Bloom M, Kears 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
- Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; **87**: 808–15
- Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; **87**: 842–8
- Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994; **266**: H1643–56
- Bruhn J, Ropcke H, Hoefl A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; **92**: 715–26
- Bruhn J, Lehmann LE, Ropcke H, Bouillon TW, Hoefl A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology* 2001; **95**: 30–5
- Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; **101**: 34–42
- Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; **94**: 604–8
- Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1263–9
- Luginbuhl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003; **96**: 726–32
- Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001; **93**: 606–12
- Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999; **16**: 779–83
- Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; **58**: 957–61
- Faul F, Erdfelder E. GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analyses for MS-DOS [computer program]. Bonn: Department of Psychology, Bonn University, 1992. <http://www.psychologie.uni-trier.de:8000/projects/gpower>
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; **89**: 980–1002
- Corssen G, Domino EF, Bree RL. Electroencephalographic effects of ketamine anesthesia in children. *Anesth Analg* 1969; **48**: 141–7
- Sleigh JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004; **92**: 159–61
- Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; **88**: 642–50
- Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 145–53
- Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is the ARX index a more sensitive indicator of anesthetic depth than the bispectral index during sevoflurane/nitrous oxide anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 1028–32
- 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
- Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschalkowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; **97**: 488–91
- Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; **99**: 9–17
- Johnston RR, Miller RD, Way WL. The interaction of ketamine with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine in man. *Anesth Analg* 1974; **53**: 496–501

Annexe 4

Hans P, Giwer J, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V

Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and Bispectral Index™ responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia.

Br J Anaesth. 2006, 97 : 842-847

Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index™ responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia

P. Hans*, J. Giwer, J. F. Brichant, P.-Y. Dewandre and V. Bonhomme

University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Liege, Belgium

*Corresponding author: Boulevard du 12^{eme} de Ligne, 1, 4000 Liege, Belgium. E-mail: pol.hans@chu.ulg.ac.be

Background. The spectral entropy of the electroencephalogram has been proposed to monitor the depth of anaesthesia. State Entropy (SE) reflects the level of hypnosis. Response Entropy (RE), computed from electroencephalogram and facial muscle activity, reflects the response to nociceptive stimulation. We evaluated the effect of rocuronium on Bispectral Index™ (BIS) and entropy responses to laryngoscopy.

Methods. A total of 25 patients were anaesthetized with propofol using a target-controlled infusion. At steady state, they randomly received 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium (R) or saline (S). After 3 min, a 20 s laryngoscopy was applied. BIS, RE and SE were recorded continuously and averaged over 1 min during baseline, at steady state, 2 min after R or S administration (R/S+2) and 0, 1, 2 and 3 min after laryngoscopy (L0, L1, L2, L3).

Results. At R/S+2, the RE–SE gradient was higher in Group S than in Group R. Laryngoscopy provoked an increase in BIS, RE and SE. Comparing R/S+2 and L0 values in Groups R and S, BIS increased from 43 (6) to 49 (8) and 42 (9) to 51 (15), SE increased from 43 (7) to 50 (8) and 41 (10) to 55 (12), and RE increased from 46 (8) to 54 (9) and 47 (12) to 66 (15), respectively. BIS and SE did not differ between groups. At L0, RE and RE–SE were higher in Group S [66 (15) and 11 (4), respectively] than in Group R [54 (9) and 4 (2), respectively].

Conclusions. Rocuronium alters the RE–SE gradient and the RE and RE–SE responses to laryngoscopy. Muscle relaxation may confound interpretation of entropy monitoring.

Br J Anaesth 2006; **97**: 842–7

Keywords: anaesthetic techniques, laryngoscopy; anaesthetics i.v., propofol; monitoring, bispectral index; neuromuscular block, rocuronium; pain, acute; spectral entropy

Accepted for publication: July 13, 2006

The Bispectral Index™ (BIS) is a processed EEG variable commonly used to monitor the hypnotic component of anaesthesia and guide the administration of volatile and i.v. anaesthetics.^{1–3} Spectral entropy is another processed EEG variable that has been introduced recently in clinical practice for monitoring depth of anaesthesia. The Entropy module (M-Entropy™; Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) provides two different Entropy values: the State Entropy (SE) and the Response Entropy (RE). SE is computed over the EEG dominant frequency band of the EEG (0.8–32 Hz) and ranges between 0 and 91. It is thought to reflect the hypnotic component of anaesthesia. RE is computed over a larger frequency domain (0.8–47 Hz) including both the EEG activity and the EMG activity of facial muscles, and ranges between 0 and 100. RE and the RE–SE gradient increase in response to nociceptive

stimulations and are thought to reflect the nociceptive–anti-nociceptive balance during general anaesthesia.

Neuromuscular blocking drugs may influence depth of anaesthesia monitoring through two main mechanisms: the direct effect of neuromuscular block on the depth of anaesthesia itself and the effect of EMG activity on the depth of anaesthesia indices such as BIS. The first mechanism is probably related to a decrease in muscle-generated sensory inputs to the brain. It could explain why pancuronium has been demonstrated to decrease halothane requirement and to deepen the level of anaesthesia.⁴ Second, EMG activity has been shown to falsely elevate BIS values both in anaesthetized and sedated patients^{5,6} and overestimation of BIS in sedated intensive care unit patients has been revealed by the administration of neuromuscular blocking agent.⁷ These effects of neuromuscular blocking agents on depth

of anaesthesia monitoring probably depend on the background anaesthetic level, and may be less marked at deep levels of anaesthesia. At deep levels of anaesthesia, central afferentation and EMG activity are suppressed by anaesthetic agents. This would explain why it has been reported that antagonism of neuromuscular block but not muscle relaxation affects the depth of anaesthesia.⁸

In so far as RE is influenced by the degree of facial muscles activity, one may question whether RE and its response to nociceptive stimulation is affected by muscle paralysis.

The present study was designed to assess the effect of an intubation dose of rocuronium on EEG spectral entropy and BIS responses to laryngoscopy in patients undergoing surgery under general anaesthesia.

Methods

After approval by the Regional Hospital Ethics Committee and informed consent, 25 adult (ASA status I or II) patients undergoing routine surgery under general anaesthesia were enrolled in this double-blind randomized study.

Premedication consisted in alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg given orally 1 h before surgery. Upon arrival in the operating room, non-invasive arterial pressure monitoring, ECG and pulse oximetry were instituted in all patients (Datex-Ohmeda™ S/5™, Helsinki, Finland). BIS was monitored using the XP device (version 4.0) and a specific quatro sensor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA and Leiden, The Netherlands). RE and SE were monitored with the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module (M-Entropy™), using a specific entropy sensor (Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland). Both sensors were applied appropriately to the patient's forehead, the BIS sensor on the left side and the Entropy sensor on the right side.

In all patients, general anaesthesia was induced using a propofol target-controlled infusion (PPF TCI, model of Marsh,⁹ Diprifusor™; Alaris Medical Systems, Hants, UK). The initial target was set at 2.5 µg ml⁻¹. After loss of the eyelash reflex, patients' lungs were ventilated with a face mask. The target concentration was increased by steps of 0.5 µg ml⁻¹ every 4 min until obtaining a stable BIS value between 40 and 50. The steady state was considered as achieved once stable BIS values were observed during at least 4 min and once Diprifusor™-estimated plasma and effect-site concentrations were equal. The propofol target concentration was not changed further. One minute after having achieving steady state, patients randomly received either rocuronium 0.6 mg kg⁻¹ (Group R; *n*=13) or the same volume of saline (Group S; *n*=12). Three minutes later, laryngoscopy was applied for 20 s by the same anaesthetist, blinded to the anaesthesia protocol, without attempting to intubate the trachea. BIS, RE and SE, mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded continuously using the Rugloop II® monitor software (Demed, Temse, Belgium) at a sampling rate of 1 s⁻¹ for BIS and 1 per 5 s for

the other variables. Each variable was averaged over the minute after pre-defined time points: before induction (Baseline), at steady state before rocuronium or saline administration (SS), 2 min after rocuronium or saline administration (R/S+2) and 0, 1, 2 and 3 min after laryngoscopy (L0, L1, L2 and L3). Propofol effect-site concentrations at steady state were noted. Neuromuscular transmission was monitored by accelerography and assessed using the train of four (TOF) stimulation mode. Data expressed as mean (SD) were analysed using two-tailed unpaired *t*-tests or two-way mixed design ANOVA and Tuckey's HSD tests, as appropriate. *P*<0.05 was considered statistically significant.

Results

One patient from Group S was excluded from the study because of unreliable entropy recording. Mean age, weight and height were 43 (18) and 46 (12) yr [*t*₍₂₂₎=0.62, NS], 68 (17) and 74 (17) kg [*t*₍₂₂₎=0.37, NS], and 169 (9) and 171 (11) cm [*t*₍₂₂₎=0.56, NS] in Groups R and S, respectively. Gender distribution was also similar in the two Groups [6/7 and 6/5 male/female in Groups R and S, $\chi^2_{(1)}$ =0.17]. There was no significant difference in propofol effect-site concentrations in Groups R and S at steady state [2.7 (0.4) and 2.6 (0.4) µg ml⁻¹, *t*₍₂₂₎=0.61, NS]. When laryngoscopy was performed, the TOF count was 0 in all but two patients in Group R (in whom it was 3), and 4 in all patients in Group S. A substantial number of patients moved in response to laryngoscopy in both groups [5/13 in Group R and 6/11 in Group S, $\chi^2_{(1)}$ =0.62, NS]. Movements ranged between slight movements of extremities to larger purposeful movements and coughing. Weak movements were even observed in four patients with a TOF count of 0. The patients of Group R who moved in response to laryngoscopy and those who had not a TOF count of 0 were not excluded from the analysis.

BIS significantly decreased from Baseline to SS in Groups R and S (Table 1 and Fig. 1). Two minutes after rocuronium or normal saline administration (R/S+2), BIS was unchanged in both groups. Laryngoscopy induced an immediate and significant increase in BIS that rapidly faded, returning to R/S+2 value at L3, but there was no significant difference between groups.

SE followed a trend similar to that of BIS (Table 1 and Fig. 2). In contrast, RE had an initial trend comparable with BIS and SE, but increased more markedly in Group S than in Group R after laryngoscopy (Table 1 and Fig. 3). Similarly, the RE–SE gradient (Table 1 and Fig. 4) was initially comparable between groups but a significant difference appeared between Groups R and S at R/S+2. Laryngoscopy did not increase the RE–SE gradient in Group R compared with Group S, where this gradient increased and remained significantly higher than in Group R from L0 to L2. The maximum value of the RE–SE gradient observed between L0 and L3 was significantly higher in Group S than in Group R [12 (5) and 4 (2), respectively]. This value was higher than 10 in 6/11 and 0/13 patients in Groups S and R, respectively.

Rocuronium administration produced an increase in HR that remained significantly higher in Group R than in Group S from R/S+2 to L3 (Table 1). After an initial decrease from Baseline to SS and R/S+2, laryngoscopy was associated with a moderate significant increase in MAP at L1 and L2, but there was no difference between groups.

Discussion

The main findings of the present study are that, although BIS and SE were not affected, rocuronium administration affects

Table 1 HR, MAP, BIS, SE, RE and RE-SE gradient in Group R (R) and in Group S (S) during the study period. Data are the mean (SD) of 1 min averaged individual recordings of patients of each group. *, HR significantly higher in Group R than in Group S at R/S+2, L0, L1, L2 and L3, and significantly higher at those time points than at Baseline and SS in Group S. +, MAP significantly higher at Baseline than at SS, R/S+2 and L0, both groups. \$, significantly higher at L1 and L2 than at R/S+2, both groups. Statistical information concerning BIS, SE, RE and RE-SE is provided in the corresponding figures and their legends

	Baseline	SS	R/S+2	L0	L1	L2	L3
HR (beats min ⁻¹)							
R	73 (14)	73 (8)	79 (8)*	84 (9)*	83 (10)*	85 (10)*	83 (9)*
S	69 (16)	66 (15)	66 (14)	67 (13)	68 (17)	68 (16)	67 (14)
MAP (mm Hg)							
R	102 (13) ⁺	89 (17)	92 (21)	92 (18)	103 (21) ^{\$}	103 (20) ^{\$}	101 (21)
S	101 (8) ⁺	86 (7)	84 (12)	87 (9)	90 (11) ^{\$}	91 (8) ^{\$}	89 (8)
BIS							
R	96 (3)	45 (5)	43 (6)	49 (8)	45 (7)	42 (7)	42 (7)
S	95 (5)	43 (7)	42 (9)	51 (15)	52 (15)	49 (17)	44 (16)
SE							
R	87 (4)	44 (7)	43 (7)	50 (8)	44 (8)	42 (7)	44 (5)
S	88 (2)	39 (8)	41 (10)	55 (12)	47 (13)	43 (13)	41 (13)
RE							
R	97 (3)	47 (8)	46 (8)	54 (9)	46 (8)	45 (6)	46 (6)
S	97 (2)	43 (10)	47 (12)	66 (15)	54 (16)	48 (16)	46 (17)
RE-SE							
R	9 (1)	3 (3)	3 (3)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
S	9 (2)	4 (4)	5 (3)	11 (4)	7 (5)	5 (4)	5 (4)

RE and the RE-SE gradient during a steady-state anaesthesia achieved with a propofol TCI and the response of those indices to a nociceptive stimulation. An intubating dose of rocuronium reduces the magnitude of the RE-SE gradient in the absence of nociceptive stimulation. The increase in RE and in the RE-SE gradient induced by a nociceptive stimulation was significantly lower in patients who received rocuronium than in patients who did not.

One could argue that rocuronium administration may deepen the anaesthetic level and, therefore, blunt the response of EEG-derived indices to nociceptive stimulation, independent of the depth of the neuromuscular block. BIS and SE are primarily considered as indicators of electrocortical activity. The BIS device used in the present study was the BIS XP, software version 4.0, which should eliminate artifacts generated by the EMG activity. It is worth noting that overestimation of BIS has been suggested by the administration of neuromuscular blocking agents in intensive care patients.⁷ Those patients were sedated with midazolam and sufentanil to achieve a Sedation-Agitation Scale value equal to 1 and the decrease in BIS value after neuromuscular block was significantly correlated with BIS and EMG values before administration of the neuromuscular blocking agent. In that study, BIS overestimation related to high EMG activity was still present with the new BIS XP monitor. In another study performed in intensive care patients receiving light sedation (BIS 65–80), it has also been shown that muscle relaxation deepens the level of anaesthesia as assessed by BIS monitoring.¹⁰ In contrast, it has been reported that antagonism of neuromuscular block but not muscle relaxation affects the depth of anaesthesia monitored by BIS and middle-latency auditory evoked potentials.⁸ In that study, patients scheduled for routine surgery were anaesthetized with propofol and remifentanyl TCI to reach a

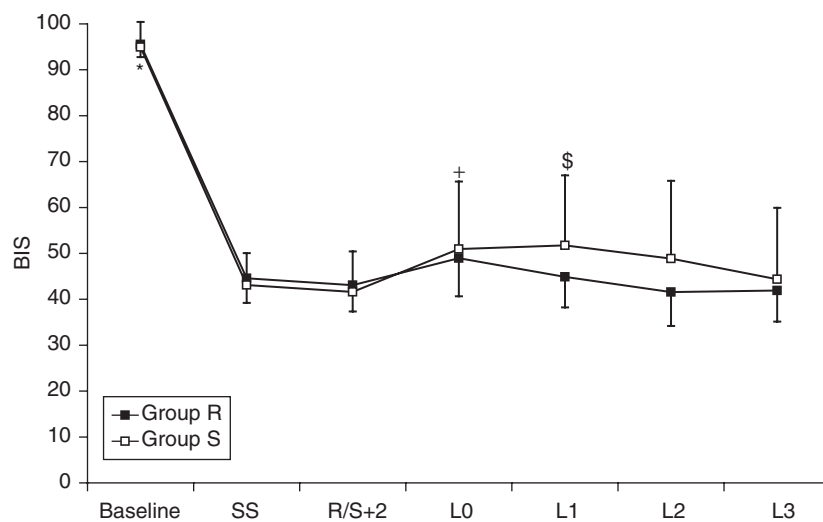


Fig 1 BIS profile during the study period in Group R (closed squares) and Group S (open squares). Data are the mean (SD) of 1 min averaged individual recordings of patients of each group. Baseline: before induction of anaesthesia; SS: at steady state; R/S+2: 2 min after rocuronium or saline administration; L0, L1, L2, L3: 0, 1, 2 and 3 min after laryngoscopy. *, Significantly higher at Baseline than at all other time points, both groups. +, Significantly higher at L0 than at SS, R/S+2 and L3, both groups. \$, Significantly higher at L1 than at R/S+2, both groups.

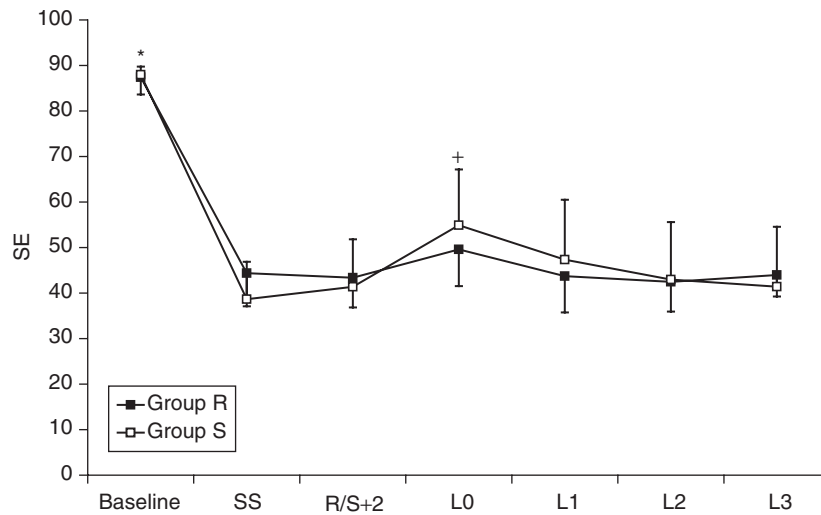


Fig 2 Same as in Figure 1 but for SE. *, Significantly higher at Baseline than at all other time points, both groups. +, Significantly higher at L0 than at SS, R/S+2, L1, L2 and L3, both groups.

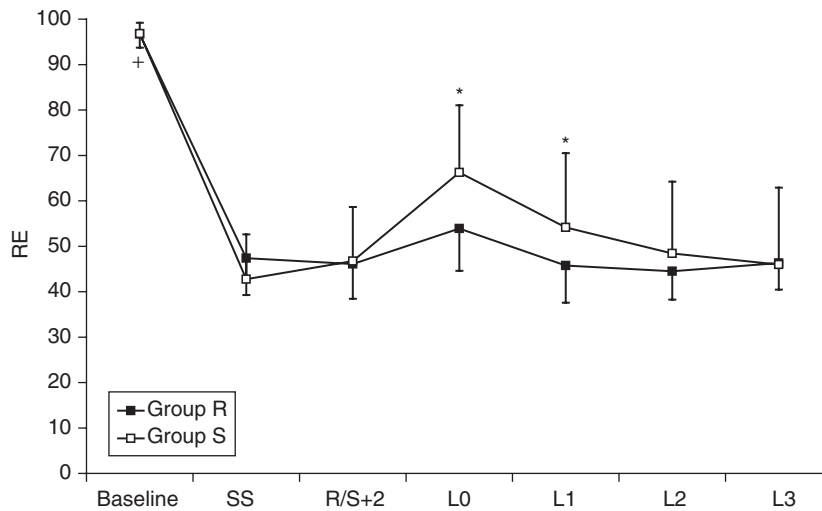


Fig 3 Same as in Figure 1 but for RE. *, Significantly higher in Group S than in Group R at L0 and L1, significantly higher at L0 than at SS, R/S+2, L1, L2 and L3 in Group S, and significantly higher at L1 than at SS in Group S. +, Significantly higher at Baseline than at all other time points, both groups.

BIS value around 55. These may explain why we did not observe any significant change in BIS or in SE value after rocuronium administration. The conflicting results regarding BIS and EMG activity are likely explained by a lower degree of sedation in intensive care than in surgical patients. According to the afferentation theory, neuromuscular blocking agents may affect electrocortical activity by decreasing proprioceptive afferent activity from muscles,¹¹ and afferentation probably has a weak central effect.⁸ Therefore, the effect of neuromuscular blocking agents on BIS and SE can be seen in lightly sedated patients but is undetectable during anaesthesia. However, the power of our study might not have been high enough to detect an effect of muscle relaxation on BIS and SE values during steady-state propofol anaesthesia in the absence of nociceptive stimulation.

The modest response of BIS and SE to nociceptive stimulation was present in both. However, these differences were not significant. Again, the power of our study may not have been enough to detect an effect on the response of those variables to laryngoscopy and no conclusion can be drawn.

RE measures both EEG and facial EMG activity and an increase in RE and in the RE-SE gradient indicates frontal EMG activation, which may occur during painful stimulation with inadequate anaesthesia.¹² Recently, RE increase during painful stimulation has been suggested to be independent of recovery from muscle paralysis and to occur more frequently in patients anaesthetized with isoflurane 0.8% than with 1.4%.¹³ Those results are not in agreement with our study. An important difference between the two studies relates to the intensity of the nociceptive stimulation,

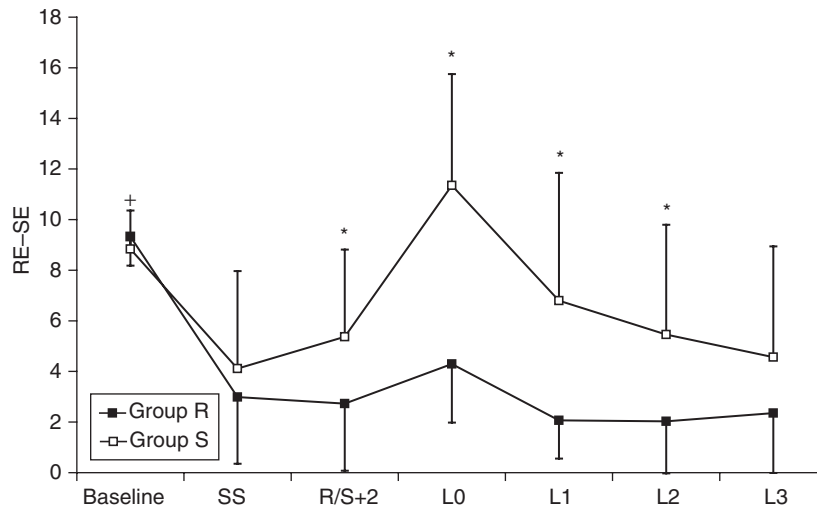


Fig 4 Same as in Figure 1 but for RE–SE gradient. *, Significantly higher in Group S than in Group R at R/S+2, L0, L1 and L2, significantly higher at L0 than at SS, R/S+2, L1, L2 and L3 in Group S. +, Significantly higher at Baseline than at SS, R/S+2, L2 and L3 in Group S, significantly higher at Baseline than at all other time points in Group R.

laryngoscopy or a 5 s 50 Hz tetanic stimulation at the wrist. In our study, patients received propofol only and no anti-nociception. Therefore, absence of analgesia combined to an intense nociceptive stimulation should result in a higher frontal EMG activity than a weak painful stimulation in patients anaesthetized with isoflurane. We have demonstrated that this response can be almost abolished by muscle relaxation, as a RE–SE gradient higher than 10 was not seen in any of the patients who received neuromuscular blocking agent. We demonstrated also that muscle relaxation clearly affects the RE–SE gradient in the absence of nociceptive stimulation and during stable steady-state hypnotic conditions.

Despite the analysis of Group R including two patients who were incompletely paralysed and five patients who moved in response to laryngoscopy, we observed significant differences in RE–SE between groups of patients during steady-state propofol anaesthesia, in the presence and in the absence of nociceptive stimulation. Thus, the effect of neuromuscular blocking agent on the RE–SE gradient may be considered as robust. Further studies should establish dose–response curves between the depth of neuromuscular block, the nociceptive–anti-nociceptive balance and the RE–SE gradient. We agree with the conclusion of Wheeler and colleagues¹³ that RE may be useful in identifying inadequate balance between nociception and anti-nociception but our results strongly suggest that the RE response can be affected by muscle relaxation.

The HR was significantly higher in Group R than in Group S after rocuronium administration but was not clinically relevant and did not change in response to laryngoscopy. Finally, laryngoscopy provoked a significant although not clinically relevant increase in MAP in both groups. The increase peaked 1–2 min later than

the increase in BIS and entropy and was similar in both groups.

In conclusion, a 20 s laryngoscopy provokes an increase in MAP, BIS, RE, SE and RE–SE gradient. Low values of BIS and entropy during stable general anaesthesia does not necessarily mean that those indices will not increase in response to nociceptive stimulation. The increase in RE and the RE–SE gradient observed during stable nociceptive–anti-nociceptive balance conditions are affected by rocuronium. We suggest that muscle relaxation may be a confounding factor when using entropy to assess the patient’s response to nociceptive stimulations.

Acknowledgement

This study was funded by the Department of Anaesthesia and ICM, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

References

- 1 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
- 2 Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; **87**: 808–15
- 3 Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; **87**: 842–8
- 4 Forbes AR, Cohen NH, Eger EI. Pancuronium reduces halothane requirement in man. *Anesth Analg* 1979; **58**: 497–9
- 5 Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1485–7
- 6 Riess ML, Graefe UA, Goeters C, van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002; **19**: 18–22

- 7 Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; **99**: 9–17
- 8 Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 742–7
- 9 Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; **67**: 41–8
- 10 Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999; **27**: 1499–504
- 11 Lanier WL, Izzo PA, Milde JH, Sharbrough FW. The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology* 1994; **80**: 392–401
- 12 Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 154–61
- 13 Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; **17**: 86–90

Annexe 5

Bonhomme V, Deflandre E, Hans P

Correlation and agreement between Bispectral Index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia.

Br J Anaesth. 2006, 97 : 340-346

Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia

V. Bonhomme*, E. Deflandre and P. Hans

University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Liege, Belgium

*Corresponding author. University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12eme de Ligne, 1, 4000 Liege, Belgium. E-mail: vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be

Background. Bispectral index (BIS) and state entropy (SE) monitor hypnosis. We evaluated the correlation and the agreement between those parameters during propofol anaesthesia and laryngoscopy with and without muscle relaxation.

Methods. A total of 25 patients were anaesthetized with propofol. At steady state (SS: BIS 40–50), they randomly received rocuronium (R) or saline (S); 3 min thereafter, a 20 s laryngoscopy was performed. Correlation (regression analysis) and agreement (Bland–Altman analysis) were evaluated before induction (baseline), at loss of eyelash reflex (LER), at SS and during the first 3 min after laryngoscopy (L).

Results. The correlation coefficient r (95% CI), the mean difference (MD) (95% CI), and the limits of agreement [lower-upper limits of 95% CI of MD (SD 1.96)] between BIS and SE were as follows. Overall recordings: 0.87 (0.83 to 0.90), 2.5 (1.2 to 3.0), and [–19.5 to 24.6]; Baseline: 0.45 (0.06 to 0.72), 7.6 (6.0 to 9.2), and [–2.7 to 17.9]; LER: 0.74 (0.47 to 0.88), 8.3 (3.5 to 13.2), and [–22.6 to 39.3]; SS, all patients: 0.41 (0.14 to 0.63), 2.0 (–0.5 to 4.6), and [–19.0 to 23.3]; SS, Group S: 0.36 (–0.07 to 0.68), 1.9 (–2.5 to 6.3), and [–25.0 to 28.8]; SS, Group R: 0.63 (0.32 to 0.82), 0.2 (–2.0 to 2.3), and [–14.0 to 14.4]; L, all patients: 0.49 (0.32 to 0.63), 0.7 (–1.6 to 3.0), and [–25.6 to 27.1]; L, Group S: 0.41 (0.13 to 0.63), 2.3 (–2.4 to 7.1), and [–36.7 to 41.3]; L, Group R: 0.72 (0.56 to 0.83), –0.6 (–2.2 to 1.0), and [–14.3 to 13.1]. The correlation was good except for SS in Group S. The MD was significantly different from 0 for overall recordings, during baseline and LER, but not for the other conditions. The agreement was poor except for baseline, and SS and L in Group R.

Conclusions. BIS and SE are globally well correlated. In contrast, agreement is poor as differences of more than 20 units are frequently observed, except for awake and paralysed patients.

Br J Anaesth 2006; **97**: 340–6

Keywords: monitoring, bispectral index; monitoring, depth of anaesthesia; monitoring, electroencephalography; monitoring, entropy; statistics, agreement

Accepted for publication: May 23, 2006

Depth of anaesthesia monitors which are currently available assess the hypnotic component of anaesthesia. Among them, the bispectral index™ (BIS) is commonly used to guide the administration of volatile and i.v. anaesthetics.^{1–3} Spectral entropy of the EEG is another variable that has been introduced into clinical practice as an index of depth of anaesthesia.⁴ It conceptually reflects the degree of complexity and irregularity of the EEG signal, and includes both the response entropy (RE) and the state entropy (SE). SE is computed over the EEG dominant frequency spectrum

(0.8–32 Hz) and is designed to monitor the depth of hypnosis. RE is computed over a larger frequency spectrum also covering the frontal EMG activity (0.8–47 Hz), and is designed to reflect the nociceptive–anti-nociceptive balance during general anaesthesia. As BIS and SE do perform well in monitoring one of the pharmacodynamic effects of anaesthetic agents, that is the hypnotic component of anaesthesia, the clinician could be tempted to use both techniques interchangeably. However, these techniques differ regarding their respective algorithm, scale and the delay

between EEG acquisition and screen values availability. One may therefore expect that BIS and SE do not agree in several circumstances.

Comparison of measurement techniques can rely on the calculation of their respective correlation coefficients or prediction probability values with pharmacokinetic or pharmacodynamic parameters. In that way, each technique is evaluated on its own behalf and its global performance is compared with that of others.^{5,6} It is also possible to calculate the correlation coefficient between two methods. However, high correlation does not necessarily mean good agreement.⁷ Agreement between two measurement techniques is best assessed by the analysis described by Bland and Altman,⁷ which considers the difference between two methods against their mean.

The aim of this prospective blinded study was to assess correlation and agreement between BIS and SE during induction of anaesthesia using a propofol target-controlled infusion, during a steady-state level of hypnosis, and during nociceptive stimulation, either in the presence or in the absence of neuromuscular blocking agents.

Methods

Following approval by the Regional Hospital Ethics Committee and informed consent, 25 adult (ASA status I or II) patients undergoing routine surgery under general anaesthesia were enrolled in this prospective blinded study.

Anaesthesia and monitoring

Premedication consisted in alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg given orally 1 h before surgery. Upon arrival in the operating room, patients were equipped with a standard anaesthesia monitoring (Datex-Ohmeda™ S/5™, Helsinki, Finland). The BIS was monitored using the XP device (version 4.0) and a specific quatro sensor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA and Leiden, The Netherlands). The EMG activity provided by the same monitor was also recorded (power in the frequency band 70–110 Hz, in dB). SE was monitored with the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module (M-Entropy™), using a specific entropy sensor (Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland). The BIS sensor was appropriately applied on the left side of the forehead and the entropy sensor on the right side. Neuromuscular transmission was monitored by accelerography and assessed using the train of four (TOF) stimulation mode. In all patients, general anaesthesia was induced using a propofol target-controlled infusion (model of Marsh⁸) to achieve a BIS value between 40 and 50 defined as the steady-state (SS). Effect-site concentration of propofol was initially targeted at 2.5 µg ml⁻¹ and increased by steps of 0.5 µg ml⁻¹ after 4 min if necessary. During induction, all patients were managed by the same anaesthetist blinded to the study protocol, who continuously assessed the level of consciousness. After loss of the eyelash reflex (LER), patients were

ventilated with a face mask. Once SS conditions were achieved, the target concentration of propofol was not further changed and patients randomly received either 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium (Group R; *n*=13), or the same volume of saline (Group S; *n*=12); 3 min thereafter, a 20 s laryngoscopy was applied. Randomization was performed using a computer-generated randomization list provided to the nurse in charge of preparing anaesthetic medications.

Data acquisition and analysis

BIS, SE and EMG activity were continuously recorded using the Rugloop II® monitor (Demed, Temse, Belgium). Each variable was averaged over 1 min immediately after the following nine time points: before induction (Baseline), at LER, at SS, at rocuronium or saline injection (R/S), 2 min after (R/S+2), and 0, 1, 2 and 3 min after laryngoscopy (L). One patient from group S was excluded from the study because of unreliable entropy recording.

Correlation and agreement were assessed for the following conditions of recording, including *n* data pairs (number of patients×number of time points of recording) in each case: overall recordings (*n*=24×9=216), baseline (*n*=24), LER (*n*=24), SS in the absence of rocuronium [(SS in Group R)+(SS, R/S and R/S+2 in Group S), *n*=13+(11×3)=46], SS after rocuronium or saline (R/S and R/S+2 in Group R or in Group S, *n*=13×2=26 for Group R and *n*=11×2=22 for Group S), and during L for all patients (*n*=24×4=96), for patients of Group R (*n*=13×4=52) and for patients of Group S (*n*=11×4=44). Correlation between BIS and SE was assessed using classical least square linear regressions (LSRs). A sigmoid relationship between BIS and SE was also sought using LSR after logistic transformation of SE data for the entire set of recordings (*n*=216). Logistic transformation consisted in calculating $\text{logit(SE)} = \text{LOG} [\text{SE}/(91 - \text{SE})]$, where LOG=base 10 logarithm and 91=maximum possible value of SE. Agreement between the two indices was evaluated by a Bland–Altman analysis.⁷ The 95% CI of the mean difference between BIS and SE served to test the null hypothesis that this difference was not significantly different from 0. The limits of agreement were defined as the lower limit of the 95% CI of the mean difference minus 1.96 SD and upper limit of the 95% CI of the mean difference plus 1.96 SD. The G-Power® software⁹ served for power calculations.

Differences in EMG activity between and within Groups R and S were assessed using a two-way mixed-design ANOVA and Tuckey's HSD tests for post hoc comparisons. A *P*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Normality of distribution was assessed when necessary.

Results

Patients of Groups R and S were comparable in terms of age, weight, height and gender distribution as shown in Table 1.

Regressions

For the overall recordings (Fig. 1), the correlation between BIS and SE was excellent ($r=0.84$, 95% CI 0.80–0.88), and an even better correlation was obtained using a sigmoid rather than a linear model ($r=0.87$, 95% CI 0.83–0.90). Although less strong, a significant correlation was also observed in all other conditions of recording, except for the SS condition in Group S ($r=0.36$, 95% CI -0.07 to

0.68) (Table 2). The power of detecting a significant correlation between BIS and SE, assuming an r^2 of 0.3, an α threshold of 0.05 and a sample size of 22 (our lowest sample size) was higher than 0.8.

Agreement analysis

Mean difference between BIS and SE was significantly different from 0 for the overall recordings, at Baseline and at LER (Table 2), but not in the other recording conditions. The power of detecting a mean difference of 6, assuming a SD of the mean difference of 10, an α threshold of 0.05 and a sample size of 22 was higher than 0.8. The limits of agreement for the overall recordings were -19.5 to 24.6 (Fig. 2). The narrowest limits of agreement were observed at baseline (-2.7 to 17.9) for the whole patient population, and at SS and during L (Fig. 3) in Group R (-14.0 to 14.4 and -14.3 to 13.1 , respectively). The worst agreement between BIS and SE was observed at LER (-22.6 to 39.3)

Table 1 Patient characteristic data in Groups R and S. Results of statistical analysis are also provided. Data are means (SD) or counts. Student's t -tests were two-tailed and unpaired. Gender distribution was tested using a χ^2 -test with 1 d.f.

	Group R	Group S	Statistics
Age (yr)	43 (24–83)	46 (22–70)	$t_{(22)}=0.62$
Weight (kg)	68 (17)	74 (17)	$t_{(22)}=0.37$
Height (cm)	169 (9)	171 (11)	$t_{(22)}=0.56$
Gender (M/F)	6/7	6/5	$\chi^2_{(1)}=0.17$

Table 2 Results of Bland–Altman analyses. The anaesthetic conditions were awake (baseline), loss of eyelash reflex (LER), steady state in patients of both groups (SS), steady state after rocuronium [SS (R)] or saline [SS (S)] injection, laryngoscopy in both groups (L), in Group R [L (R)] and in Group S [L (S)]. The mean difference between BIS and SE and its 95% CI, as well as the mean difference (SD 1.96) with 95% CIs are reported. The correlation coefficient r and its 95% CI obtained through classical least square linear regression between BIS and SE is provided for all conditions of recording. The last column provides the sample size in each situation (n). See Methods for a detailed description of anaesthetic conditions of recording and sample size in each case

	r	Mean difference	Mean difference -1.96 SD	Mean difference $+1.96$ SD	n
Overall	0.84 (0.80–0.88)	2.5 (1.2–3.9)	-17.1 (-19.5 to -14.8)	22.2 (19.9 – 24.6)	216
Baseline	0.45 (0.06–0.72)	7.6 (6.0–9.2)	0.1 (-2.7 to 2.9)	15.1 (12.3 – 17.9)	24
LER	0.74 (0.47–0.88)	8.3 (3.5–13.2)	-14.2 (-22.6 to -5.8)	30.9 (22.5 – 39.3)	24
SS	0.41 (0.14–0.63)	2.0 (-0.5 to 4.6)	-14.8 (-19.2 to -10.4)	18.9 (14.4 – 23.3)	46
SS (R)	0.63 (0.32–0.82)	0.2 (-2.0 to 2.3)	-10.3 (-14.0 to -6.6)	10.6 (6.9 – 14.4)	26
SS (S)	0.36 (-0.07 to 0.68)	1.9 (-2.5 to 6.3)	-17.4 (-25.0 to -9.9)	21.2 (13.6 – 28.8)	22
L	0.49 (0.32–0.63)	0.7 (-1.6 to 3.0)	-21.6 (-25.6 to -17.6)	23.1 (19.1 – 27.1)	96
L (R)	0.72 (0.56–0.83)	-0.6 (-2.2 to 1.0)	-11.6 (-14.3 to -8.9)	10.4 (7.7 – 13.1)	52
L (S)	0.41 (0.13–0.63)	2.3 (-2.4 to 7.1)	-28.4 (-36.7 to -20.2)	33.1 (24.8 – 41.3)	44

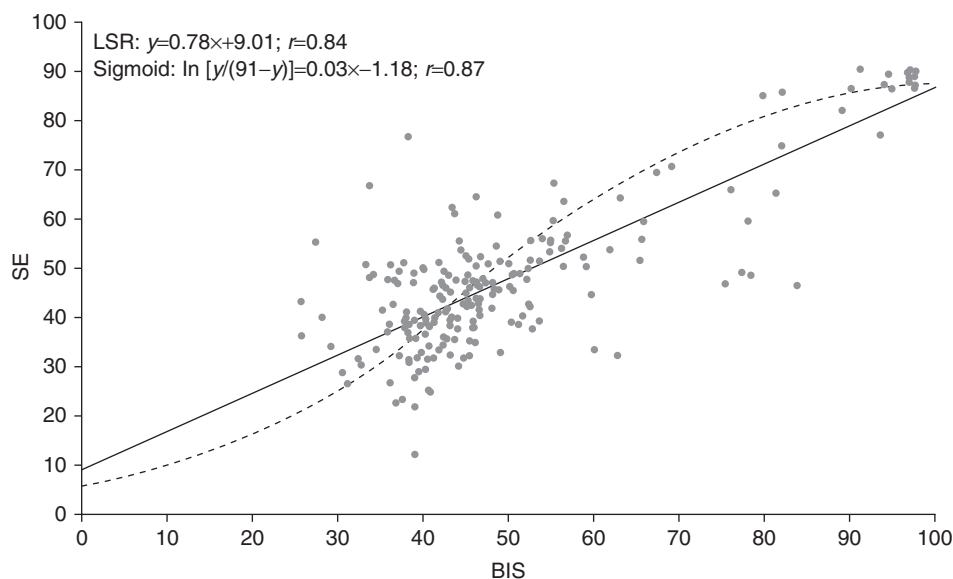


Fig 1 One minute averaged SE values plotted against corresponding BIS values for the entire study period (grey circles). The linear (continuous) and the sigmoid (dashed) regression lines are also plotted. The equation corresponding to each line and the correlation coefficient r are provided.

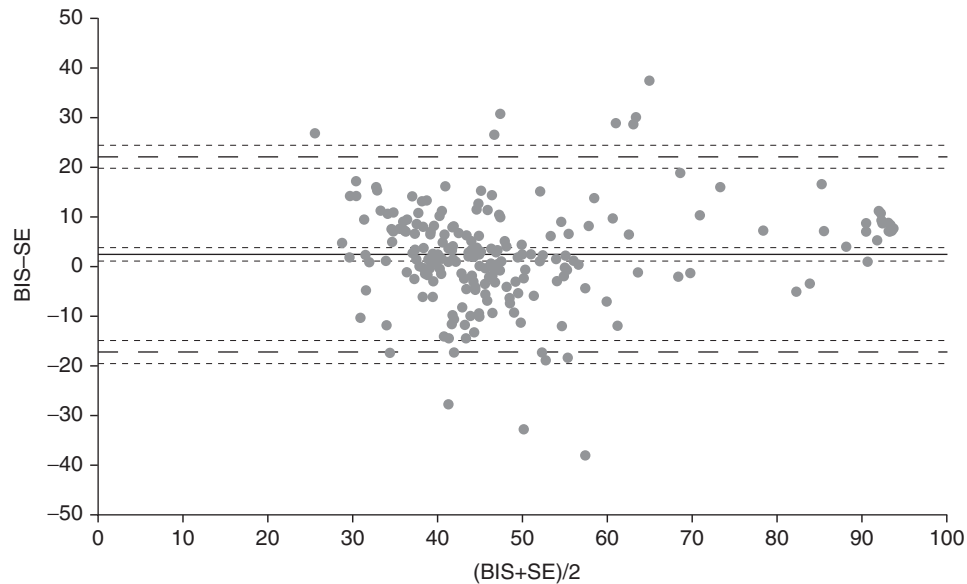


Fig 2 Difference between BIS and SE plotted against the mean between BIS and SE (Bland–Altman plot) for the entire study period (grey circles). The mean difference (continuous line) and its 95% CI (small dashed lines), as well as the mean difference (SD 1.96) (large dashed lines) with 95% CIs (small dashed lines) are also plotted.

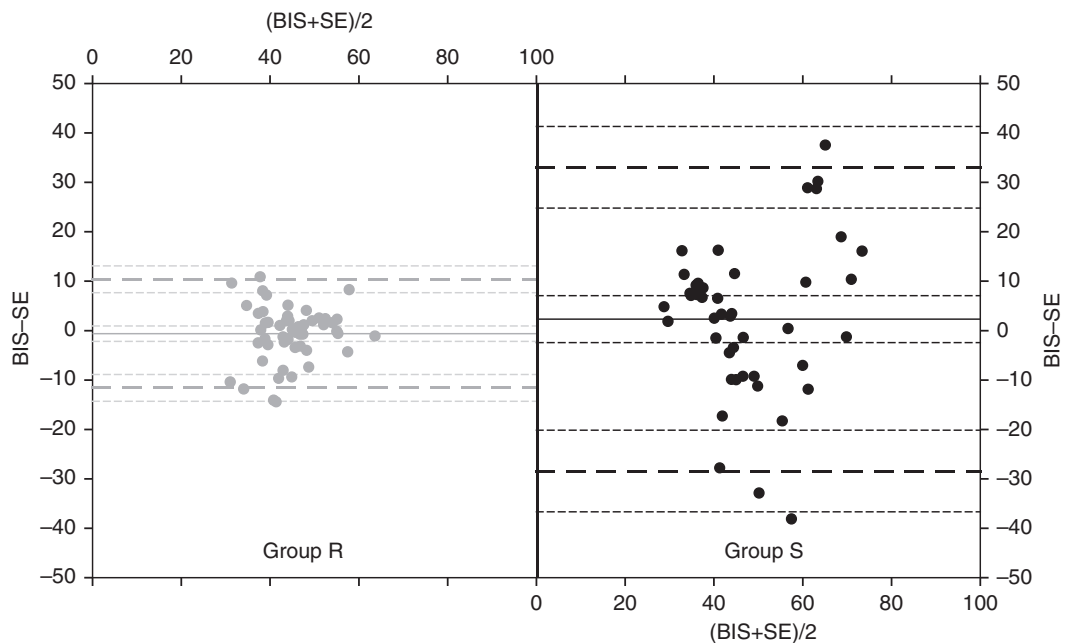


Fig 3 Same as in Figure 2 but after laryngoscopy in Group R and Group S. Note that the limits of agreement in Group R are significantly narrower than in Group S.

for the whole patient population, and at SS and during L (Fig. 3) in Group S (–25.0 to 28.8 and –36.7 to 41.3, respectively). The limits of agreement between BIS and SE in Group R after laryngoscopy (–11.6 to 10.4) were inside the narrowest limits of the 95% CI of the mean difference (SD 1.96) in Group S during the same condition (–20.2 to 24.8), meaning that those limits of agreement were significantly narrower in Group R than in Group S during L.

EMG activity

As shown in Figure 4, induction of anaesthesia was associated with a decrease in EMG activity in both groups of patients. Two minutes after rocuronium administration, EMG activity was significantly lower in Group R than in Group S, and remained so until 2 min after laryngoscopy. Laryngoscopy induced a significant increase in EMG activity in Group S, but not in Group R. At the time of laryngoscopy, all but two patients of Group R had a TOF

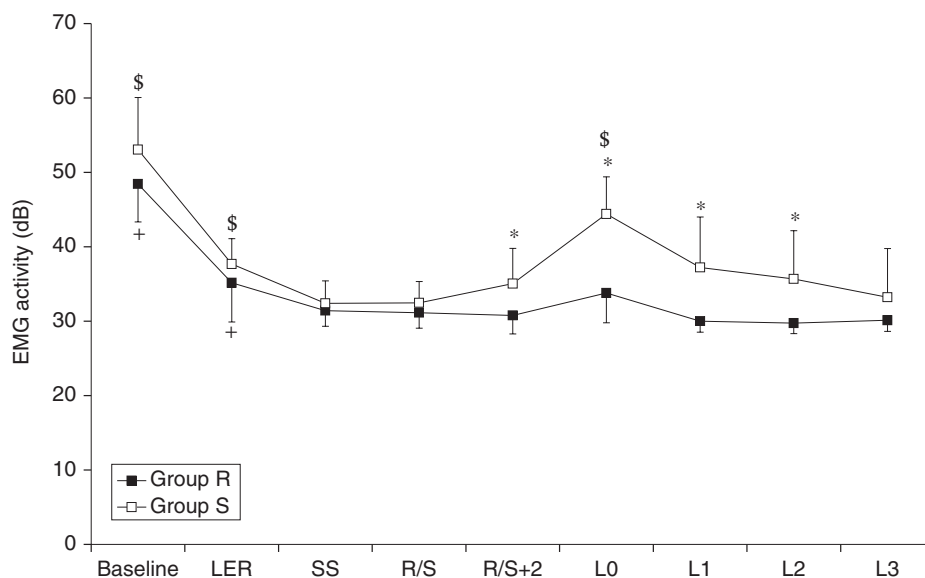


Fig 4 EMG activity profile in Group R (closed squares) and in Group S (open squares) during the conditions of recording (see text for complete description). *=significantly higher in Group S than in Group R at R/S+2, L0, L1 and L2; +=in Group R, significantly higher at baseline than at any other point of recording and significantly higher at LER than at L1, L2 and L3; \$=in Group S, significantly higher at baseline than at any other point of recording, significantly higher at LER than at SS and R/S, and significantly higher at L0 than at LER, SS, R/S, R/S+2, L1, L2 and L3.

count equal to 0 and all patients of Group S had a TOF count of 4.

Discussion

The main findings of this study are the following: (i) the overall correlation between BIS and SE was good; (ii) the agreement between the two parameters was globally poor; it may only be considered as good (limits of agreement in the range of 10 above or below the mean difference) in awake patients and in paralysed patients under SS hypnotic conditions, in the presence or in the absence of nociceptive stimulation; (iii) the mean difference in the range of 10 between BIS and SE noted at the awake state disappears during anaesthesia. Those results raise questions about the reasons for those discrepancies and their relevance in routine clinical practice.

A few studies only have looked at the relationship between BIS and SE. A recent report has emphasized that BIS and entropy changes according to modifications of the patient anaesthetic status may differ in time and amplitude.¹⁰ In patients anaesthetized with sevoflurane, Ellerkmann have found a sigmoid relationship between entropy and BIS.¹¹ White and colleagues¹² have reported a good correlation between SE and BIS during induction ($r=0.77$) and emergence ($r=0.86$) from general anaesthesia with propofol and desflurane, which is consistent with the results of this study. However, good correlation does not necessarily imply good agreement. As stated by Bland and Altman, the correlation coefficient r measures the strength of a relationship between two variables, not the agreement between them. A perfect agreement absolutely requires

that all points obtained by plotting data pairs lie along the line of equality, while excellent correlation is obtained when the points lie along any straight line. In addition, a difference in scale of values between two parameters does not affect correlation but certainly does affect agreement. For those reasons, the Bland–Altman analysis appears to be the right statistical test to perform in an attempt to determine the degree of agreement between two measurement techniques.⁷

The only study that used the Bland–Altman analysis to compare BIS and SE has been published by Iannuzzi and colleagues¹³ who investigated the relationship between BIS, SE and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. They found a good comparability (mean difference 0.1) between the two parameters while the upper and lower limits of agreement were -19.9 and 19.6 . The same type of analysis performed on data pairs averaged over 1 min over the entire period of our study yielded a mean difference of 2.5 and similar upper and lower limits of agreement (-19.5 and 24.6). Obviously, the main difference between the results of the two studies lies in the fact that the mean difference is significantly different from 0 in this study. The reason for this may be related to differences in study design and in the way data were analysed. The patients in Iannuzzi's study were not premedicated while our patients received alprazolam 0.5 mg 1 h before surgery. The two studies differ regarding the temporal sequence of the propofol target infusion (Iannuzzi: initial target propofol concentration of $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ increased by $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ every 4 min, up to $6 \mu\text{g ml}^{-1}$; This study: initial target propofol concentration of $2.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ increased by $0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ every 4 min until obtaining the target BIS value). Patient's

status at the time of recording was also different: Iannuzzi and colleagues looked only at values recorded at loss of eyelash reflex and at loss of consciousness. In addition, we considered values recorded during baseline conditions, during a SS level of hypnosis and during nociceptive stimulation. Finally, we averaged our data over 1 min, while the team of Iannuzzi did not. By smoothing the recording, averaging data offer the advantage of getting rid of short delay time to time variability, and remove the effect of different sampling rates by the acquisition software. Nevertheless, the limits of agreement observed by Iannuzzi and those we observed in this study are large, as values of the indices may often differ by more than 20 units. Therefore, in clinical practice, using SE exactly the way BIS is used, with the same reference values, and expecting the same profiles of response to different events may not be appropriate.

A possible explanation for poor overall agreement between BIS and SE could be the difference in the delay between signal acquisition and the on screen display. Indeed, BIS values are classically considered to reflect events that occurred approximately 30 s before¹⁴ while the time period required for processing entropy varies according to the EEG frequency, and is longer for lower frequencies such as those observed during an unconscious state.⁴ However, smoothing the recording over 1 min, as we did, should normally attenuate this effect of time delay on agreement.

We further analysed the agreement between BIS and SE at different steps during the induction process. During the awake state (baseline), the mean difference between BIS and SE was significantly different from 0 and ranged between 6 and 9 units. This is not surprising as BIS values are scaled from 0 to 100 and SE values from 0 to 91. However, this difference disappeared at deeper stages of anaesthesia, even during nociceptive stimulation, and this can be asserted with a reasonable risk of type II statistical error. This observation is probably related to differences in the shape of the relationship between BIS or SE and depth of anaesthesia. Indeed, the relative contribution of several processed EEG parameters to BIS calculation varies as a function of anaesthetic depth.

Despite the mean difference in the range of 10, agreement between both measures was good in the awake patient, as the limits of agreement were -2.7 to 17.9 around a mean difference of 7.6 . We also observed a significant difference in BIS–SE agreement after laryngoscopy between paralysed and non-paralysed patients [the limits of agreement between BIS and SE in Group R after laryngoscopy were inside the narrowest limits of the 95% CI of the mean difference (SD 1.96) in Group S during the same condition]. This finding was not confirmed in the absence of nociceptive stimulation, which could be related to a lack of statistical power. Therefore, we cannot conclude that the agreement between BIS and SE was better in paralysed than in non-paralysed patients during this specific condition of record-

ing. We can only conclude that agreement between BIS and SE was good in paralysed patients in the presence or in the absence of nociceptive stimulation, and that it was better in paralysed than in non-paralysed patients in the presence of nociceptive stimulation. A possible explanation could rely on the influence of EMG activity on BIS calculation, even when BIS is recorded using the XP device.¹⁵ Figure 4 obviously shows that patients who received rocuronium had lower EMG activity than patients who did not during those periods of recording, and that laryngoscopy induced an increase in EMG activity in non-paralysed patients.

Finally, a possible limitation of this study is that we always recorded BIS and SE on the same side of the forehead, that is the left side for BIS and the right side for SE. It is noteworthy that it has been demonstrated that intra-individual differences may be observed when BIS is recorded at two different sites.¹⁶ Therefore, we systematically chose the same site of recording in order to limit the effect of the site-related intra-individual variability of a given index. However, we cannot exclude that performing measurements always on the same side may have favoured poor agreement between BIS and SE.

In conclusion, we found an excellent global correlation between BIS and SE. BIS is higher than SE in the range of 10 units in awake patients and during induction of hypnosis. Agreement between BIS and SE was good in awake patients and in paralysed patients. In those conditions, clinicians may expect observing SE values similar to those that would have been observed with BIS, with a negative difference of approximately 10 units when the patient is awake. In contrast, agreement between both parameters was poor both globally and during the other conditions of recording, as differences of more than 20 units could frequently be observed. These discrepancies are partially explained by scale differences. They can also be related to site of recording, differences in calculation algorithms and delays as well as in shapes of the relationship between BIS, SE and the hypnotic level, and possibly to the effect of EMG activity on BIS calculation.

Acknowledgement

This study was funded by the Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

References

- 1 Glass PS, Bloom M, Kears 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
- 2 Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; **87**: 808–15

- 3 Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; **87**: 842–8
- 4 Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, *et al.* Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 154–61
- 5 Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; **101**: 34–42
- 6 Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; **93**: 645–54
- 7 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**: 307–10
- 8 Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; **67**: 41–8
- 9 Faul F, Erdfelder E. GPOWER: A priori, post-hoc, and compromise power analyses for MS-DOS [Computer program]. Bonn, FRG: Bonn University, Department of Psychology, 1992. Available from <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>
- 10 Soto R, Nguyen TC, Smith RA. A comparison of bispectral index and entropy, or how to misinterpret both. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1059–61
- 11 Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, *et al.* Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; **101**: 1275–82
- 12 White PF, Tang J, Romero GF, *et al.* A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006; **102**: 160–7
- 13 Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M. Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 492–5
- 14 Bonhomme V, Hans P. Monitoring depth of anaesthesia: is it worth the effort? *Eur J Anaesthesiol* 2004; **21**: 423–8
- 15 Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; **99**: 9–17
- 16 Hall JD, Lockwood GG. Bispectral index: comparison of two montages. *Br J Anaesth* 1998; **80**: 342–4

Annexe 6

Bonhomme V, Desiron Q, Lemineur T, Brichant JF, Dewandre PY, Hans P

Bispectral Index profile during carotid cross clamping.

J Neurosurg Anesthesiol. 2007 accepted for publication

Bispectral Index Profile During Carotid Cross Clamping

Vincent Bonhomme, MD, MSc,* Quentin Desiron, MD,† Thierry Lemineur, MD,*
Jean François Brichant, MD, PhD,* Pierre-Yves Dewandre, MD,* and Pol Hans, MD*

Abstract: This study aimed at investigating the Bispectral Index (BIS) profile during carotid cross clamping (CXC). The study involved a pilot group of 10 patients undergoing routine carotid endarterectomy with shunt insertion under total intravenous anesthesia, and a study group of 26 additional patients. In all patients, rates of propofol and remifentanyl providing a steady-state level of hypnosis (BIS: 40-60) were maintained constant throughout a recording period ranging from 3 minutes before CXC to shunt insertion. BIS was recorded throughout this period and the internal carotid backflow observed at the time of shunt insertion was graded as good, moderate, or poor. In addition, A-Line Autoregressive Index (AAI) and processed electroencephalogram (EEG) parameters were recorded in patients of the study group. All parameters were averaged over 1 minute before CXC, at CXC, 1, 2, and 3 minutes after CXC, and at shunt insertion. Statistical analysis was performed using χ^2 , Friedman, and Spearman correlation tests. For technical reasons, reliable AAI, BIS monitor-derived, and other processed EEG data were obtained in 24, 25, and 18 patients of the study group, respectively. During the first 3 minutes after CXC, BIS increased over 60 [68.8 (6.1)] in 47%, decreased below 40 [34.9 (4.4)] in 25%, and remained in the 40 to 60 range in 28% of all recruited patients. A BIS increase was more frequently observed in patients with moderate or poor than in those with good internal carotid backflow (78, 67, and 29%, respectively). It was significantly correlated to an increase in AAI and EEG amplitude, a decrease in EEG suppression ratio, and a shorter time between induction of anesthesia and CXC. A BIS decrease was significantly correlated to an increase in suppression ratio and a longer time between induction and CXC. In conclusion, during CXC under a constant level of intravenous anesthesia, BIS may increase, decrease, or remain unchanged. The paradoxical BIS increase could be related to borderline ischemia, a change in brain anesthetic agent concentration, or a change in the nociceptive-antinociceptive balance associated with a CXC-elicited painful stimulation. Caution should be used when interpreting BIS value during CXC.

Key Words: monitoring-Bispectral Index, monitoring-evoked potentials, general anesthesia, monitoring-depth of anesthesia, carotid surgery, brain ischemia

(*J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:49–55)

Detection of cerebral hypoperfusion/ischemia during carotid endarterectomy (CEA) surgery under general anesthesia remains a difficult challenge. Available monitors used for that purpose include transcranial Doppler ultrasonography, somatosensory evoked potentials, near infrared spectroscopy, and raw or processed electroencephalogram (EEG). Transcranial Doppler ultrasonography is a direct, sensitive, and specific technique¹ which can detect emboli and flow velocity changes. However, all intracranial arteries are not easily explored, flow velocity and cerebral blood flow may be poorly correlated, and observations are not necessarily related to late neurologic outcome.² A persistent decrease in the amplitude of somatosensory evoked potentials is a good predictor of intraoperative cerebral ischemia,³ but this type of recording can be altered by general anesthesia and requires good expertise. Near infrared spectroscopy monitoring is currently under investigation in that respect,⁴ but it measures only frontal territories underneath the sensors and thresholds for ischemia still need to be defined. Furthermore, interindividual variability may affect baseline reference values.⁵ Interpretation of the raw EEG is limited by the user expertise, the anesthetic agents delivered to the patient, body temperature, hemodynamic stability, and the position of electrodes which may not cover all territories at risk for ischemia.^{6,7} Hence, several authors have proposed to monitor processed EEG [total power, power spectrum analysis, spectral edge frequency, or median frequency (MEF) power] in an attempt to rule out the user-dependent lack of accuracy of the raw EEG and simplify data interpretation.^{8,9} However, interpretation of processed EEG parameters during carotid cross clamping (CXC) is not easy, as those changes may indicate either a decrease or an increase of EEG activity.¹⁰ Keeping the same idea in mind and after sudden reductions of the Bispectral Index (BIS) during cerebral hypoperfusion were reported, Merat et al¹¹ suggested BIS as a useful tool to detect profound cerebral ischemia, although it has been reported that BIS may not change in case of cerebral ischemia in the awake patient.¹² The aim of the present study was to investigate the BIS profile during CXC at a constant depth of sedation, in an

Received for publication July 12, 2006; accepted September 28, 2006.
From the University Department of *Anesthesia and Intensive Care Medicine; and †Cardiovascular Surgery, CHR de la Citadelle, Liege, Belgium.

Funding: Department of Anesthesia and ICM, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

Reprints: Vincent Bonhomme, MD, University Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12eme de Ligne, 1, 4000 Liege, Belgium (e-mail: vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be).

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins

attempt to evidence eventual changes in BIS value beyond or below a preclamping stable range, and to relate any detected changes both to internal carotid backflow (ICB) patterns and to concomitant modifications of several other processed EEG parameters. The A-Line Autoregressive Index (AAI), a middle latency auditory evoked potential-derived index, was monitored during the study and used as an independent measure to detect changes in depth of sedation.¹³

MATERIAL AND METHODS

Patients, Anesthesia, and Surgery

Following Institutional Ethics Review Board approval and informed consent, a pilot group of 10 patients and a prospective nonrandomized study group of 26 patients scheduled for routine CEA were recruited. The anesthetic and surgical procedures were the same in both groups. Routine medications were maintained until the morning of surgery except for oral antidiabetic medications and statins that were stopped the day before. After an overnight fasting period, patients received 0.5 mg alprazolam and 0.5 mg atropine 1 hour before surgery. Anesthesia was induced using a constant continuous infusion of remifentanyl at a rate of $0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ and a target-controlled infusion (TCI) of propofol (Diprifusor, model of Marsh et al¹⁴). Tracheal intubation was facilitated using a bolus of 0.2 mg kg^{-1} of cis-atracurium administered immediately after the loss of eyelash reflex. Anesthesia was maintained using a continuous infusion of remifentanyl at the constant rate of $0.25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ and the propofol TCI adjusted to keep a constant BIS value around 50 (range 40 to 60). No additional dose of cis-atracurium was administered after induction. Patients were mechanically ventilated using an O₂/air mixture (FiO₂ 0.5) and ventilation was adjusted to maintain a constant end-tidal CO₂ between 4 and 4.7 kPa (30 to 35 mm Hg). Once surgery started, propofol TCI was still adjusted to keep the hypnotic level constant (BIS 50) before CXC. Thereafter, remifentanyl infusion rate and propofol target concentration were not changed until the end of surgery. Mean arterial blood pressure (MAP) was maintained at 90 (range 80 to 100) throughout carotid exposure by the use of either nicardipine 1 mg or ephedrine 5 mg boluses. Hemodynamic stability was achieved before the recording period, which started 3 minutes before CXC and ended at shunt insertion. As this recording period was short and never exceeded 10 to 12 minutes, MAP was always kept into the above-defined range without any additional dose of these medications during the recording period. Once the carotid clamp was removed, MAP was adjusted to a lower level. Surgery consisted in CEA and a shunt was inserted in all cases, a few minutes after CXC and the removal of the endarterectomy sequesterum. The carotid artery was enlarged using a prosthetic patch. All surgical procedures were performed by the same surgeon (Q.D.) blinded to the electrophysiologic recordings.

Equipment and Monitoring

All patients were equipped with ECG, pulse oxymeter, noninvasive blood pressure, and end-tidal CO₂ devices (S/5 Datex monitor, Helsinki, Finland). A 20-G catheter was also inserted in the right radial artery under local anesthesia before induction for arterial blood pressure monitoring. BIS electrodes (BIS-Sensor, A2000 BIS monitor, version 3.4, Aspect Medical Systems, Inc) were properly placed in all patients on the side of the forehead corresponding to the carotid planned to be operated on. Given paradoxical BIS changes had been observed during CXC in our pilot group of patients, we decided to further characterize those changes by recording other EEG-derived parameters in 26 further recruited patients (study group). In those study group patients, AAI electrodes (A-Line AEP electrodes, A-Line monitor, Danmeter A/S) were properly placed beside the BIS electrodes on the same side of the forehead. Five needle electrodes were also inserted in their scalp at the following places according to the 10 to 20 international nomenclature: F2, F3, P2, P3, and A1 if surgery was performed on the left side or A2 if it was performed on the right side (M-EEG module, S/5 Datex monitor, Helsinki, Finland).

Data Acquisition

A series of data were acquired in all patients, both from the pilot and the study group. The effect-site concentration of propofol at steady state immediately before CXC (PPFe), and the delay between induction of anesthesia and carotid clamping were noted. The quality of the ICB at the time of shunt insertion was assessed, always by the same surgeon (Q.D.) blinded to electrophysiologic recordings. The quality of ICB was graded as good if a frank systolo-diastolic flow was observed, as poor if the diastolic flow had a drop-by-drop aspect, and moderate if the flow lied between those extremes. After completion of surgery and recovery from anesthesia, patients were carefully examined to detect any new neurologic deficit. The morning after surgery, patients were asked for any awareness-related event they could have experienced during surgery.

Continuously recorded parameters were transferred to a laptop computer using the RugloopII monitor only software (Demed, Temse, Belgium), at a sampling rate of 0.2 to 1 Hz. Invasively measured MAP, heart rate (HR), and BIS were recorded in all 36 patients. For technical reasons, reliable AAI recording was available in 24/26 of patients of the study group. Similarly, suppression ratio (SRbis), 95% spectral edge frequency (SEFbis), total power (TPbis), and power in the frequency band 70 to 110 Hz (electromyographic activity, EMGbis, in dB) were obtained from the BIS monitor in 25/26 patients of the same group. The M-EEG module allowed us obtaining ipsilateral referential frontal recordings of activity in the frequency band 60 to 300 Hz (EMG), the total amplitude of the EEG (EEGamp), the 95% spectral-edge frequency (SEF), the MEF, the relative power in frequency bands beta, alpha, theta, and delta (β , α , θ , and δ), and the burst

suppression ratio (BSR) in 18/26 patients of the study group. Amplitudes were obtained as root mean squares.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean (SD), normality of distribution was checked when required and a 2-tailed *P* value less than 0.05 was considered statistically significant unless otherwise indicated.

All the above-mentioned continuously recorded parameters were averaged for each patient over 1 minute starting at the following time points: at steady state 3 minutes before CXC (PREC), at clamping (C), 1, 2, and 3 minutes after clamping (C + 1, C + 2, and C + 3), and at shunt insertion (SH). The variation of those parameters over time was analyzed using Friedman tests (SPSS software package, Version 14.0, SPSS, Inc, Chicago, IL) and post hoc comparisons were performed using multiple Wilcoxon signed rank tests. In that particular case, the *P* threshold of statistical significance was adjusted to a value of 0.003, according to Bonferroni for the sake of multiple comparisons.

The number of patients presenting a BIS increase over 60 or a BIS decrease below 40 within the first 3 minutes of CXC was compared in patients with a good, moderate, or poor ICB using a χ^2 test. To test for the presence of correlations between a BIS increase and other recorded parameters, the difference between the maximum BIS value recorded during the first 3 minutes of CXC and the BIS value observed before CXC was calculated (BISinc) for each patient. The difference between the value of a given parameter recorded at the time of maximum BIS and the value of the same parameter recorded before CXC was calculated for MAP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , δ , and BSR. A Spearman correlation was then sought between BISinc and all those differences, as well as with age, body mass index, amount of ephedrine or nicardipine administered, time from induction to CXC, and PPFe. The same was performed to test for a correlation between a BIS decrease and the other recorded parameters. In that case, the difference between the minimum BIS value achieved during the first 3 minutes of CXC and the BIS value before CXC (BISdec) was used, and the differences in the above-mentioned parameters were calculated as the corresponding value at the time of minimum BIS minus the value before CXC. Finally, the power of detecting a significant correlation when considering a α threshold of 0.05, and a relevant squared correlation coefficient of 0.3 was calculated for each sample size. Power calculations were performed using the G Power software (Version 2.0, Franz Faul & Edgar Erdfelder, Trier, Germany).¹⁵

RESULTS

Demographics and Other Data of Interest (Table 1)

Mean values of age, weight, height, body mass index, and sex of patients pooled from the pilot and the

TABLE 1. Demographic Data, Propofol Effect-site Concentration at Steady State (PPFe), Time From Induction of Anesthesia to CXC, Number of Patients Whose BIS Increased Over 60 or Decreased Below 40 During the First 3 min of CXC in the Overall Group of Patients, in Patients with Poor, Moderate, or Good ICB, Number of Patients Having Received Ephedrine or Nicardipine Before the Study Period and Range of Dose in mg

	Overall (n = 36)
Age (y)	70 (12)
Weight (kg)	74.6 (14.2)
Height (cm)	167.6 (7.5)
Body mass index (kg m ⁻²)	26.4 (3.8)
Sex (M/F)	29/7
PPFe (µg mL ⁻¹)	2.7 (1.0)
Time to CXC (min)	57 (15)
BIS > 60 [n (%)]	
Overall	17/36 (47)
Poor ICB	4/6 (67)*
Moderate ICB	7/9 (78)*
Good ICB	6/21 (29)
BIS < 40 [n (%)]	
Overall	9/36 (25)
Poor ICB	2/6 (33)
Moderate ICB	2/9 (22)
Good ICB	5/21 (24)
Ephedrine [n, (range in mg)]	21 (2.5-35)
Nicardipine [n (range in mg)]	2 (0.5-0.5)

Data are mean (SD), counts or %.

*Indicates a significantly higher incidence of BIS over 60 during the first 3 minutes of carotid clamping in patients with poor or moderate ICB.

study group are reported in Table 1. The effect-site propofol concentration as estimated by the TCI device at steady state and before CXC was 2.7 (0.9). The mean time elapsed between induction of anesthesia and CXC was 57 (15) minutes. Before CXC, 21 patients received between 2.5 and 35 mg of ephedrine, and 2 patients received 0.5 mg nicardipine. No patient reported explicit memory of what happened during the surgical procedure and none of the patients presented with a new neurologic deficit once surgery was completed.

BIS Profile During Carotid Clamping

Considering patients from the pilot and the study group, no significant main effect of time on mean BIS value was observed (Fig. 1 and Table 2). However, within the first 3 minutes of CXC, BIS increased over 60 in 17/36 patients [47%, mean of maximum BIS value achieved: 68.8 (6.1)], and the mean increase in those patients compared with preclamp value was 18.5 (11.2). That increase was significantly more frequent in patients with a poor or moderate ICB than in patients with a good ICB (4/6 = 67%, 7/9 = 78%, and 6/21 = 29%, respectively, $\chi^2_{(2)} = 7.21$, *P* = 0.027). An example of BIS increase during CXC in a patient with poor ICB is shown in Figure 2. During the same period (the first 3 min after CXC), BIS decreased below 40 [34.9 (4.4)] in 9/36 patients (25%). The mean decrease in those patients was 7.8 (8.1). The incidence of a decrease below 40 was not significantly

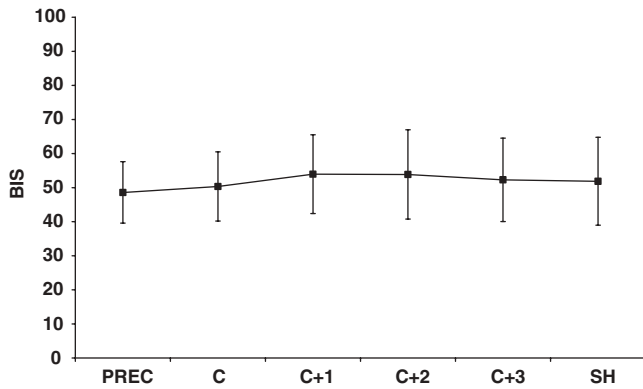


FIGURE 1. Evolution of BIS during carotid clamping for the overall group of patients. Data are mean and SD. PREC indicates 3 minutes before carotid clamping, C, clamping, C+1, C+2, and C+3, 1, 2, and 3 minutes after clamping, SH, shunt insertion.

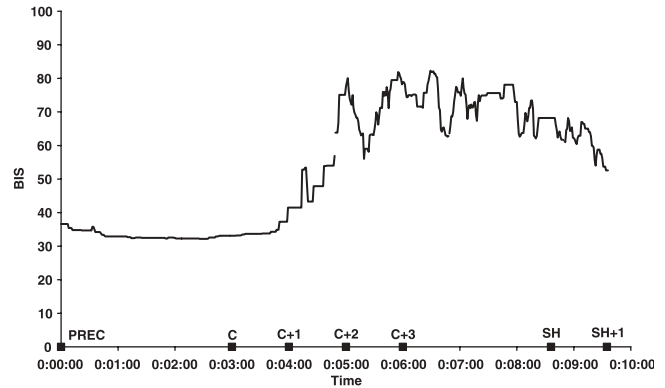


FIGURE 2. Example showing the kind of BIS increase that can be observed in a patient with poor ICB. PREC indicates 3 minutes before carotid clamping, C, clamping, C+1, C+2, and C+3, 1, 2, and 3 minutes after clamping, SH, shunt insertion.

different between patients with poor, moderate, or good ICB (2/6 = 33%, 2/9 = 22%, and 5/21 = 24%, respectively, $\chi^2_{(2)} = 0.27, P = 0.87$). An example of BIS decrease below 40 during CXC is provided in Figure 3.

Recorded Parameters and Relationships With BIS Changes (Tables 2, 3)

A slight, although significant MAP decrease was observed around the time of CXC in patients from both groups (Table 1). HR significantly increased during the same period of time. When considering the parameters recorded in the study group of patients, none of them varied significantly over time, except for the amplitude of the EEG (EEGamp), which significantly decreased. The sample size for each recorded parameter is mentioned in Table 3. A BIS increase was significantly correlated with

SRbis, EEGamp, AAI, or time to clamping, meaning that an increase in BIS compared with the preclamp value was associated with a decrease in suppression ratio, an increase in AAI, an increase in the amplitude of the EEG, and a shorter time from induction of anesthesia to CXC (Table 3). Similarly, there was a significant correlation between BISdec and SRbis or time to clamping. This means that a decrease in BIS compared with preclamp values was associated with an increase in suppression ratio or to a longer time from induction of anesthesia to CXC. The power of detecting a significant correlation between the tested parameters when considering a α threshold of 0.05, and a relevant squared correlation coefficient of 0.3 was 74%, 87%, 88%, 89%, and 97% for a sample size of 18, 24, 25, 26, and 36, respectively.

TABLE 2. Evolution of BIS, MAP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , and δ Activity, and BSR (See the Method Section for the Exact Definition of Abbreviations and Units) During the Period Surrounding Carotid Clamping

	PREC	C	C+1	C+2	C+3	SH	Friedman [χ^2 (P)]
BIS	49 (9)	50 (10)	54 (12)	54 (13)	52 (12)	52 (13)	10.26 (0.07)
MAP	86 (13)	85 (12)	81 (12)	80 (13)	80 (14)	82 (14)*	11.28 (0.05)
HR	65 (13)	67 (14)	66 (14)	67 (12)	67 (13)	69 (13)*	11.28 (0.05)
SRbis	6.0 (7.9)	7.3 (10.0)	8.4 (12.0)	9.1 (12.8)	8.1 (10.9)	8.4 (12.4)	1.12 (0.95)
SEFbis	14.9 (2.4)	15.6 (2.7)	16.0 (2.9)	15.6 (2.9)	15.6 (2.7)	14.9 (2.6)	7.19 (0.21)
TPbis	54.0 (2.7)	53.3 (2.7)	53.3 (2.9)	53.0 (2.7)	53.2 (2.8)	53.4 (2.6)	9.34 (0.10)
EMGbis	33.9 (4.6)	34.8 (4.9)	34.5 (5.0)	34.0 (5.0)	33.4 (4.4)	32.0 (4.6)	9.34 (0.10)
AAI	13 (9)	14 (12)	15 (12)	14 (12)	14 (11)	14 (9)	0.11 (1.00)
EEGamp	13.9 (9.2)	11.1 (5.7)	10.6 (5.4)	9.7 (4.5)**	9.5 (3.9)**	10.9 (5.7)	15.32 (0.01)
SEF	8.2 (3.5)	8.1 (3.5)	7.4 (3.6)	7.8 (3.6)	7.5 (3.8)	6.8 (3.5)	5.83 (0.32)
MEF	0.6 (0.3)	0.6 (0.4)	0.6 (0.3)	0.7 (0.4)	0.6 (0.3)	0.6 (0.3)	4.25 (0.52)
β	1.0 (0.9)	1.0 (0.9)	0.9 (1.2)	1.1 (1.4)	0.8 (1.0)	0.6 (0.7)	6.7 (0.2)
α	6.5 (6.5)	6.0 (6.0)	5.9 (7.0)	5.6 (7.3)	5.2 (5.8)	4.6 (5.1)	5.5 (0.4)
θ	4.1 (3.4)	4.5 (4.5)	4.1 (3.4)	4.0 (3.0)	4.1 (3.9)	3.4 (2.4)	0.4 (1.0)
δ	88.5 (7.8)	88.4 (7.9)	89.1 (8.6)	89.2 (8.9)	89.8 (7.9)	91.3 (6.6)	2.43 (0.79)
BSR	65.5 (23.3)	66.1 (25.3)	70.4 (23.2)	71.2 (24.1)	71.5 (25.2)	67.4 (26.2)	7.24 (0.20)

Data are mean (SD). The results of Friedman tests on those data are also provided (χ^2 value with 5 degrees of freedom and P). Significant Friedman tests are highlighted in bold.

Asterisks correspond to significant differences compared with PREC and C.

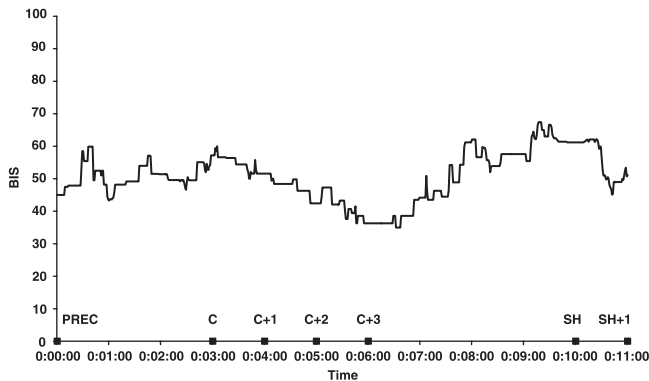


FIGURE 3. Evolution of BIS in a patient in whom BIS decreased below 40 during CXC. PREC indicates 3 minutes before carotid clamping, C, clamping, C+1, C+2, and C+3, 1, 2, and 3 minutes after clamping, SH, shunt insertion.

DISCUSSION

In patients undergoing CEA under an apparently constant level of anesthesia, the BIS profile varies from one patient to another during CXC. Paradoxical substantial increases in BIS recorded on the ipsilateral side of the forehead are more frequent in patients with an altered contralateral brain blood supply as assessed by carotid backflow. Those increases are associated with a decrease in the EEG suppression ratio, an increase in EEG amplitude, and an increase in AAI. Decreases or no

change in BIS can also be observed, and decreases are associated with an increase in the EEG suppression ratio.

Increase in BIS

A BIS increase in the range of 18 units is quite unexpected as far as carotid clamping is at risk for cerebral ischemia, which is usually associated with sudden reductions in BIS value, both in the awake or in the anesthetized patient.^{11,16-18} To our knowledge, this is the first study to report such an increase. At a first glance, a change in anesthetic depth cannot be accounted for the observed BIS increase, as far as a steady-state of anesthesia was achieved before CXC and the infusion rate of remifentanyl and the target concentration of propofol were maintained unchanged throughout the recording period. However, there are several arguments to support this hypothesis. First, carotid clamping may be a painful stimulus, which can disturb the preexisting nociceptive-antinociceptive balance. Second, the BIS increase observed in the present study was associated with an increase in EEG amplitude and a decrease in EEG suppression ratio, reflecting EEG activation, as already observed by Visser et al¹⁰ in their study on the patterns of spectral EEG changes during carotid clamping. Third, the BIS increase was associated with an increase in AAI, which may be indicative of impaired control of nociception,¹⁹ or lightening of the hypnotic state. In addition, it was also associated with a shorter delay between induction of anesthesia and CXC. Indeed, patients with a BIS increase had a shorter duration remifentanyl infusion at a constant rate. Finally, a decrease in brain anesthetic agents concentration because of changes in cerebral blood flow induced by carotid clamping cannot be ruled out. This argument is supported by the fact that a BIS increase was more frequently observed in patients with an altered contralateral blood supply to the brain.

Other potential explanations of a BIS increase include an alteration of neuronal firing and excitability due to borderline ischemia, the recovery from muscle paralysis, or an effect of ephedrine administration on the level of arousal. The fact that an increase in BIS was more frequently observed in patients with an altered contralateral blood supply to the brain is in favor of the hypothesis of borderline ischemia. However, it cannot be easily verified. Indeed, moderate ischemia may induce neuronal depolarization and hyperexcitability,²⁰ and loss of δ EEG activity with preservation of higher frequencies has been reported in humans during brief episodes of cerebral ischemia.²¹ Recovery from muscle paralysis and increased EMG activity are known to increase BIS value.²²⁻²⁴ We did not monitor neuromuscular function. However, a BIS increase was not correlated to an increase in EMG activity, and this can be asserted with a reasonable level of confidence (power: 88%). Therefore, the hypothesis of recovery from muscle paralysis to explain the BIS increase is not likely.

Adrenergic medications, such as ephedrine, are known to induce arousal and increase BIS.²⁵⁻²⁷ However,

TABLE 3. Results of Spearman Correlation Between BISinc or BISdec and MAP, HR, SRbis, SEFbis, TPbis, EMGbis, AAI, EMG, EEGamp, SEF, MEF, β , α , θ , and δ Activity, BSR, PPF_e, Age, Body mass index, Ephedrine Administration, Nicardipine Administration, or Time to CXC (See the Method Section for the Exact Definition of Abbreviations)

	Spearman ρ (P, n)	
	BISinc	BISdec
MAP	-0.18 (0.43, 36)	0.11 (0.57, 36)
HR	0.21 (0.25, 36)	-0.03 (0.89, 36)
SRbis	-0.42 (0.03, 25)	-0.51 (0.01, 25)
SEFbis	0.33 (0.08, 25)	0.16 (0.46, 25)
TPbis	0.01 (0.96, 25)	-0.28 (0.18, 25)
EMGbis	0.27 (0.16, 25)	0.12 (0.56, 25)
AAI	0.38 (0.05, 24)	-0.24 (0.26, 24)
EEGamp	0.44 (0.04, 18)	0.17 (0.49, 18)
SEF	0.01 (0.96, 18)	-0.13 (0.60, 18)
MEF	0.29 (0.19, 18)	-0.06 (0.82, 18)
β	0.16 (0.49, 18)	0.003 (0.99, 18)
α	-0.08 (0.74, 18)	0.10 (0.71, 18)
θ	0.02 (0.95, 18)	0.003 (0.99, 18)
δ	0.17 (0.46, 18)	-0.08 (0.75, 18)
BSR	0.09 (0.70, 18)	0.02 (0.93, 18)
PPF _e	0.15 (0.39, 36)	0.17 (0.32, 36)
Ephedrine	-0.13 (0.52, 36)	-0.18 (0.38, 36)
Nicardipine	0.27 (0.18, 36)	0.18 (0.39, 36)
Age	-0.11 (0.51, 36)	-0.23 (0.18, 36)
Body mass index	0.12 (0.51, 36)	0.07 (0.69, 36)
Time to CXC	-0.53 (0.005, 36)	-0.51 (0.007, 36)

The value of ρ is provided and the P value associated with the null hypothesis that ρ is significantly different from 0. The value of n corresponds to the sample size used in each case. Significant correlations are highlighted in bold.

this arousal effect is not observed when anesthesia is deep enough to maintain BIS between 40 and 60,²⁵ as it was in our study. Furthermore, there was no evident relationship between the amount of ephedrine administered to our patients and the increase in BIS (power: 89%), and any dose of ephedrine was given before, not during the recording period, that is at least 3 minutes before CXC.

Finally, some of the EEG components entering the BIS algorithm were not explored in the present study. Desynchronization of EEG activity as already observed during CEA by Cursi et al²⁸ might have occurred as a premise of BIS increase. As bispectral analysis and bicoherence are part of BIS calculation, this could have theoretically influenced BIS value.²⁹ Artifacts may also have contaminated EEG recordings, therefore impeding the ability to detect a relationship between BIS change and EEG components. The way monitors analyze the raw EEG is also important. For example, as appearing in Table 2, suppression activity of the EEG is differently appreciated by the Aspect A2000 BIS monitor and the M-EEG module. Although the M-EEG module estimates BSR to be 65%, the BIS monitor quantifies SR as being 6%. This could be due to erroneous interpretation of wandering baseline of the EEG tracing as δ waves by the M-EEG module, and explain why a correlation was found between BIS change and SR, and not between BIS change and BSR. When using those devices, it is therefore important not to rely only on the numbers provided by the monitors but also to look at the tracing of the raw EEG. Further studies are required to determine the cause of BIS increase in the circumstances of our study and attribute that increase to a modification in the nociceptive-antinociceptive balance, borderline ischemia, a change in brain anesthetic agents concentration, or any other factor.

Decrease in BIS

The decrease in BIS observed in some patients was of moderate amplitude (in the range of 8 units) and presumably reflects some decrease in EEG activity, as far as it was significantly correlated to an increase in EEG suppression ratio. Although a decrease in EEG activity might be a sign of cerebral ischemia, the occurrence of ischemia in our patients is not likely. Indeed, BIS decreases associated with cerebral ischemia have been reported to be sudden and of high amplitude. That pattern was not observed in our patients. Should cerebral ischemia have occurred, it did not result in any additional postoperative neurologic deficit.

No Change in BIS

It is important to mention that BIS measures the frontal lobes, which are supplied by the anterior cerebral arteries. Internal carotid clamping primarily affects territories of the middle cerebral artery, namely the parietal lobe. In addition, poor collateral cerebral blood flow may differently impact on the anterior and middle cerebral arteries. Therefore, as far as potential ischemia during CXC should preferentially affect a brain area that

do not produce the EEG processed by the BIS monitor, even in case of poor collateral blood supply to the brain, the frontal lobe may not become ischemic, and BIS will remain unchanged. This does not mean that ischemia does not occur.

CONCLUSIONS

We conclude that, in patients undergoing carotid surgery under an apparently constant level of propofol-remifentanyl general anesthesia, CXC may be associated with a BIS increase, a BIS decrease, or with no change in BIS. Possible explanations to the unexpected increase in BIS include an altered neuronal firing and excitability due to borderline ischemia, a change in brain anesthetic agent concentration or a change in the nociceptive-antinociceptive balance associated with CXC painful stimulation. We strongly suggest that caution should be used when interpreting BIS values during carotid clamping.

REFERENCES

1. van der Schaaf I, Horn J, Moll FL, et al. Transcranial Doppler monitoring after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2005; 19:19–24.
2. Bossema ER, Brand N, Moll FL, et al. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:262–268.
3. Manninen PH, Tan TK, Sarjeant RM. Somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy in patients with a stroke. *Anesth Analg.* 2001;93:39–44.
4. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:646–650.
5. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, et al. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:302–306.
6. Kresowik TF, Worsley MJ, Khoury MD, et al. Limitations of electroencephalographic monitoring in the detection of cerebral ischemia accompanying carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1991; 13:439–443.
7. Florence G, Guerit JM, Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischaemia in the operating room. *Neurophysiol Clin.* 2004;34:17–32.
8. Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, et al. Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg.* 1983;62:186–192.
9. Fiori L, Parenti G. Electrophysiological monitoring for selective shunting during carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1995;7:168–173.
10. Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC. Carotid endarterectomy monitoring: patterns of spectral EEG changes due to carotid artery clamping. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:286–294.
11. Merat S, Leveque JP, Le Gulluche Y, et al. BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia. *Can J Anaesth.* 2001;48:1066–1069.
12. Deogaonkar A, Vivar R, Bullock RE, et al. Bispectral index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2005;94:800–804.
13. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf Med.* 1996;35:256–260.
14. Marsh B, White M, Morton N, et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67:41–48.
15. Erdfelder E, Faul F, Buchner A. GPOWER: a general power analysis program. *Behav Res Methods, Instrum, Comput.* 1996; 28:1–11.

16. Azim N, Wang CY. The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: a potential predictor of cerebral perfusion. *Anaesthesia*. 2004;59:610–612.
17. Morimoto Y, Monden Y, Ohtake K, et al. The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;100:158–161.
18. el Dawlatly AA. EEG bispectral index during carotid endarterectomy. *Middle East J Anesthesiol*. 2003;17:287–293.
19. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, et al. Combined use of Bispectral Index™ and A-Line™ Autoregressive Index™ to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis. *Br J Anaesth*. 2006;3:353–360.
20. Misonou H, Mohapatra DP, Menegola M, et al. Calcium- and metabolic state-dependent modulation of the voltage-dependent Kv2.1 channel regulates neuronal excitability in response to ischemia. *J Neurosci*. 2005;25:11184–11193.
21. Clute HL, Levy WJ. Electroencephalographic changes during brief cardiac arrest in humans. *Anesthesiology*. 1990;73:821–825.
22. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology*. 2003;99:9–17.
23. Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, et al. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94:742–747.
24. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med*. 1999;27:1499–1504.
25. Shin HW, Ban YJ, Lee HW, et al. Arousal with iv epinephrine depends on the depth of anesthesia. *Can J Anaesth*. 2004; 51:880–885.
26. Andrzejowski J, Sleight JW, Johnson IA, et al. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia*. 2000;55:761–763.
27. Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, et al. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97:780–784.
28. Cursi M, Meraviglia MV, Fanelli GF, et al. Electroencephalographic background desynchronization during cerebral blood flow reduction. *Clin Neurophysiol*. 2005;11:2577–2585.
29. Hagihira S, Takashina M, Mori T, et al. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;4:818–825.

Annexe 7

Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P.

Combined use of Bispectral Index and A-Line Autoregressive Index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis.

Br J Anaesth. 2006, 96 : 353-360

Combined use of Bispectral Index™ and A-Line™ Autoregressive Index™ to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis

V. Bonhomme*, V. Llabres, P.-Y. Dewandre, J. F. Brichant and P. Hans

University Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle, Liege, Belgium

*Corresponding author. E-mail: vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be

Background. This study evaluated the A-Line Autoregressive Index (AAI) response to surgical stimulation during lumbar arthrodesis, as an estimate of the anti-nociceptive component of a Bispectral Index (BIS) guided anaesthesia combined with epidural analgesia.

Methods. An epidural catheter was inserted in 23 patients allocated randomly to receive ropivacaine plus clonidine (Group R) or normal saline (Group S) epidurally. General anaesthesia was induced with propofol, cis-atracurium and a remifentanyl infusion that was stopped 3 min after tracheal intubation, and maintained using sevoflurane to keep BIS at 50 (range 40–60). Mean arterial pressure, heart rate, end-tidal sevoflurane, BIS and AAI were analysed from 2 min before to 17 min after surgical incision.

Results: While BIS was maintained at 50, AAI significantly increased from a 2 min averaged value of 12 (4) to 21 (7) in Group S within the first 5 min after surgical incision, but did not change in Group R. Maximum AAI values reached during the study period were significantly higher in Group S than in Group R [38 (12) and 27 (10), respectively]. Binary logistic regression analysis allowed the calculation of AAI threshold values above which the probability of predominant nociception over anti-nociception was higher than 95%. At 1 MAC sevoflurane concentration, a 2 min averaged AAI of 35 or an AAI peak value of 62 were associated with such a probability.

Conclusions. During a BIS-guided constant level of hypnosis, AAI response to the onset of surgical stimulation significantly differs according to the analgesic regimen. Further studies are needed to refine the estimation of sensitivity and specificity of this variable in assessing the balance between nociception and anti-nociception during general anaesthesia.

Br J Anaesth 2006; **96**: 353–60

Keywords: anaesthesia, general; anaesthetic techniques, epidural; monitoring, bispectral index; monitoring, depth of anaesthesia; monitoring, evoked potentials

Accepted for publication: December 8, 2005

Anaesthesia is the result of several pharmacodynamic effects of anaesthetic agents including alteration of consciousness, analgesia and autonomic modulation.¹ Measuring the depth of anaesthesia requires knowledge of the dose–response relationship between anaesthetic agents and their pharmacodynamic effects. However, clinical evaluation has poor sensitivity and specificity. The Bispectral Index™ (BIS)² and the A-line™ Autoregressive Index™ (AAI)^{3,4} have been designed to improve the sensitivity and specificity of depth of anaesthesia assessment. They mainly monitor the alteration of consciousness, which is only one pharmacodynamic aspect of anaesthesia. Few attempts have been made to develop specific monitors of the balance between nociceptive stimulation and anti-nociception during anaesthesia and most of these were based on assessing

the modulating effect of pain on the autonomic nervous system^{5,6} or on the occurrence of movement in response to painful stimulation.⁷ However, agents used during anaesthesia interfere with autonomic regulation, patients may be receiving non-anaesthetic medications that alter autonomic responses, and neuromuscular blocking agents will attenuate motor responses to noxious stimulation. Therefore, a monitor that could detect other consequences of painful stimulation than movement or responses directly related to the autonomic nervous system would be helpful.

Although AAI and BIS adequately evaluate the hypnotic component of anaesthesia, the effect of a response to painful stimulation is not well established. AAI and BIS differ in terms of their electrophysiological origin. BIS reflects cortical activity⁸ while AAI corresponds to the transfer of

auditory information from the medial geniculate body to the primary auditory cortex.⁹ Hence, we postulated that AAI could respond differently to sustained painful stimulation, as a function of the depth of the anti-nociceptive component of a balanced general anaesthesia, while maintaining cortical activity at a constant level through a BIS-guided hypnotic administration. To obtain clear-cut differences in analgesic regimens between patient groups, we used the clinical model of combined epidural analgesia and general anaesthesia.

Materials and methods

Patients and randomization

After the Institutional Ethics Review Board approval and informed consent, 23 ASA I and II patients undergoing routine lumbar arthrodesis in the prone position were recruited to this prospective randomized double-blind study. Exclusion criteria included pregnancy, alcohol or drug abuse, chronic treatment with antihypertensive or cardiovascular medications including β -blockers, and medications acting on the central nervous system such as benzodiazepines, antiepileptic and neuroleptic medications. Patients were allocated randomly to receive either 15 ml of normal saline (Group S, $n=13$) or a 15 ml fixed volume of ropivacaine 0.2% containing 75 μg of clonidine (Group R, $n=10$), epidurally, before induction of anaesthesia. A computer generated randomization was provided to the nurse in charge of preparing anaesthetic medications. The anaesthesiologist in charge was blinded to the contents of the syringe and to the AAI recording.

Anaesthesia

Alprazolam 0.5 mg and atropine 0.5 mg were given orally 1 h before the induction of anaesthesia. On arrival in the operating room, standard monitoring including ECG, non-invasive blood pressure and peripheral saturation in oxygen (Sp_{O_2}) (S/5[®] Datex monitor, Helsinki, Finland) was started. In all patients, an epidural catheter was then inserted two levels above the planned level of surgery. The BIS electrodes (BIS-Sensor[®], A2000 BIS[®] monitor, version 3.4; Aspect Medical Systems, Inc.) and AAI electrodes (A-Line AEP electrodes, A-Line[®] monitor; Danmeter A/S) were placed on the left-hand side of the forehead in all patients and checked for adequate auditory stimuli in both ears. The epidural mixture was given 5 min before the induction of anaesthesia. General anaesthesia was then induced i.v. using remifentanyl (0.5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) and propofol (2 mg kg^{-1}). Tracheal intubation was facilitated using *cis*-atracurium (0.2 mg kg^{-1}) administered immediately after the loss of eyelash reflex. After tracheal intubation, anaesthesia was maintained using sevoflurane in 50% oxygen/air. The remifentanyl infusion was stopped 3 min after tracheal intubation and sevoflurane concentration was titrated to achieve a steady-state BIS value of 50 (range 40–60) before

surgical incision. In each patient, the steady-state BIS value obtained before incision was kept constant during the study period through gradual adjustments of sevoflurane end-tidal concentration. End-tidal carbon dioxide concentration was maintained between 4 and 4.8 kPa.

Other monitoring included a urinary catheter, temperature probe, warming blanket and muscle relaxation monitoring (TOF-Watch[®]; Organon, Roseland, NJ, USA) on the left adductor pollicis. *Cis*-atracurium (1–2 mg) was administered intermittently to maintain two or less responses to TOF stimulation throughout the procedure. Mean arterial pressures (MAP) >120 mm Hg were treated with nicardipine (0.5–1 mg) i.v. and those <50 mm Hg with ephedrine (5–10 mg) i.v. Bradycardia (<50 beats min^{-1}) was treated with atropine (0.5 mg). Before incision, the skin was infiltrated with 20 ml of 0.5% bupivacaine containing 1/200 000 epinephrine. At the time of muscle closure, morphine 3 mg in 10 ml normal saline was administered through the epidural catheter for postoperative analgesia. Absence of motor blockade and sensitivity to cold (ether) were tested in the legs after recovery from anaesthesia.

Data acquisition

The following variables were recorded: heart rate (HR), MAP, end-tidal sevoflurane concentration (E'_{sevo}), BIS and AAI. Data were transferred on a laptop computer from Datex S/5[®], Aspect A2000[®] and Alaris A-Line[®] monitors, using the RugloopII[®] monitor-only software (Demed, Temse, Belgium). The sampling rate was 1 per second for electrophysiological variables and 1 per 10 s for other variables. Events were inserted online in files by pressing on the event button on the Alaris A-Line[®] monitor.

Statistical analysis

Data were expressed as mean (SD) unless otherwise indicated. Normality of distribution was checked when necessary and a P -value <0.05 was considered statistically significant. Age, height, weight, *cis*-atracurium consumption, length of surgery, mean E'_{sevo} concentration during the period after surgical incision ($E'_{\text{sevo}17}$), duration of diathermy after surgical incision, time from intubation to incision and from induction of anaesthesia to incision were compared using two-tailed unpaired t -tests. Gender, and need for nicardipine, ephedrine or atropine boluses proportions were compared using χ^2 -tests.

The period of interest (referred to as 'the study period') for BIS, AAI, HR, MAP and E'_{sevo} variation analysis ran from 2 min before incision to 17 min after incision. This period of interest was further divided into six time points, each of them corresponding to the beginning of a 2 min averaging period of recording. The time points were the following: before incision (PREINC, 2 min before incision), and 1, 3, 5, 10 and 15 min after incision (INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 and INC+15). Comparisons between and within groups were performed using two-way mixed-design

ANOVA and Tukey's HSD tests (DATASIM software, Version 1.1, Drake R. Bradley, Department of Psychology, Bates College, Lewiston, ME, USA). The maximum AAI value reached during those first 17 min after surgical incision (AAI_{peak}) was recorded for each patient and compared between groups using a two-tailed unpaired *t*-test.

Binary logistic regression with maximal likelihood estimation was performed to model the relationship between AAI [either the 2 min averaged value at INC+3 (AAI_{INC+3}) or the AAI peak value (AAI_{peak})], E'_{sevo17} and the probability for a patient of having received epidural ropivacaine plus clonidine. A detailed description of the method used to perform this analysis and of each calculated variable can be found in the Appendix. For a given E'_{sevo} , the obtained equations allowed calculating AAI_{INC+3} or AAI_{peak} at which the probability of having not received epidural ropivacaine plus clonidine was 50 or 95%. Using the Matlab[®] software (version 7.0.1; Mathworks Inc., Natick, USA), the same equations served to plot surface-response curves giving the probability of having received epidural ropivacaine plus clonidine as a function of AAI_{INC+3} or AAI_{peak} and E'_{sevo17} .

Results

Three patients from Group S were excluded from the analysis because of protocol violation (2 patients) or poor AAI signal (baseline AAI below 40, although electrode impedances were acceptable, 1 patient). Haemodynamic variables were missing in one patient from each group because of technical problems. No significant difference was observed between groups in terms of characteristics or surgical and anaesthetic interventions (Table 1).

Haemodynamics (Fig. 1)

From an equivalent value before incision in both groups, MAP increased significantly and remained significantly higher in Group S after surgical incision [overall mean (SD): 70 (12) and 92 (11) in Groups R and S, respectively]. HR also slightly increased after surgical incision, but no difference was observed between groups.

AAI and BIS (Fig. 2A)

AAI value averaged over 2 min significantly increased during the first minutes after surgical incision in Group S (INC+3 and INC+5), but not in Group R. The maximum AAI value reached during the 17 min post-incision period (AAI_{peak}) was significantly higher in Group S than in Group R [38 (12) and 27 (10), respectively, $t(18)=2.30$, $P=0.03$]. The peak values did not necessarily occur during the first 3–5 min after surgical incision, when the 2 min averaged AAI was highest in Group S. There was no difference in BIS during the whole study period between groups, but pre-incision values were significantly, although slightly, higher than at INC+15 [52 (7) and 47 (10) vs 47 (11) and 44 (8), in Group R and Group S].

Sevoflurane concentrations (Fig. 2B)

E'_{sevo} concentrations were not significantly different between groups, and E'_{sevo} was significantly lower at PREINC than at INC+10 in both groups. The overall E'_{sevo} concentration after surgical incision (E'_{sevo17}) was higher in Group S than in Group R, but not significantly [1.79 (0.56) and 1.59 (0.46), $t(18)=0.39$].

Binary logistic regression (Fig. 3)

Binary logistic regression analysis allowed modelling of the relationship between AAI_{INC+3} or AAI_{peak} and E'_{sevo17} , and of the probability of having received epidural ropivacaine plus clonidine. The resultant models fitted the data at an acceptable level, as indicated by Nagelkerke pseudo R^2 values of 0.288 and 0.232, and Hosmer and Lemeshow χ^2 -values of 15.445 ($P=0.051$) and 10.081 ($P=0.259$), respectively. Predictive accuracy was 75% for the AAI_{INC+3} model and 60% for AAI_{peak} . At 2% E'_{sevo} , the AAI values associated with 50 and 95% probability of having not received epidural analgesia were 17 and 35 for AAI_{INC+3} and 29 and 62 for AAI_{peak} .

Discussion

In this study, we observed an increased AAI during the first minutes after surgical incision while maintaining a constant

Table 1. Patient characteristics (age, height, weight and gender), anaesthetic and surgical interventions in Groups R and S. Data are expressed as mean (SD) or count. Results of statistical tests are also provided. Numbers between parentheses are the degrees of freedom

	Group R	Group NS	Statistics
Age (yr) (range)	50.8 (37–75)	48.9 (38–55)	$t(18)=0.40$; $P=0.69$
Height (SD) (cm)	173.2 (7.0)	171.8 (10.7)	$t(18)=0.34$; $P=0.74$
Weight (SD) (kg)	86.7 (13.0)	83.2 (12.4)	$t(18)=0.60$; $P=0.56$
Gender (M/F)	6/4	8/2	$\chi^2(1)=0.95$; $P=0.33$
Neuromuscular blocking agent (SD) (mg)	26.42 (6.62)	24.76 (4.64)	$t(18)=0.64$; $P=0.53$
Nicardipine (n/N)	0/10	1/10	$\chi^2(1)=1.05$; $P=0.30$
Ephedrine (n/N)	4/10	1/10	$\chi^2(1)=2.40$; $P=0.12$
Atropine (n/N)	2/10	0/10	$\chi^2(1)=2.22$; $P=0.14$
Duration of surgery (SD) (min)	174.98 (51.63)	184.28 (34.49)	$t(18)=0.47$; $P=0.64$
Duration of diathermy (SD) (min)	514.8 (72.38)	497.9 (176.34)	$t(18)=0.28$; $P=0.78$
Intubation to incision (SD) (min)	34.68 (3.08)	30.92 (6.20)	$t(18)=1.72$; $P=0.10$
Induction to incision (SD) (min)	40.81 (3.62)	36.69 (6.11)	$t(18)=1.83$; $P=0.08$

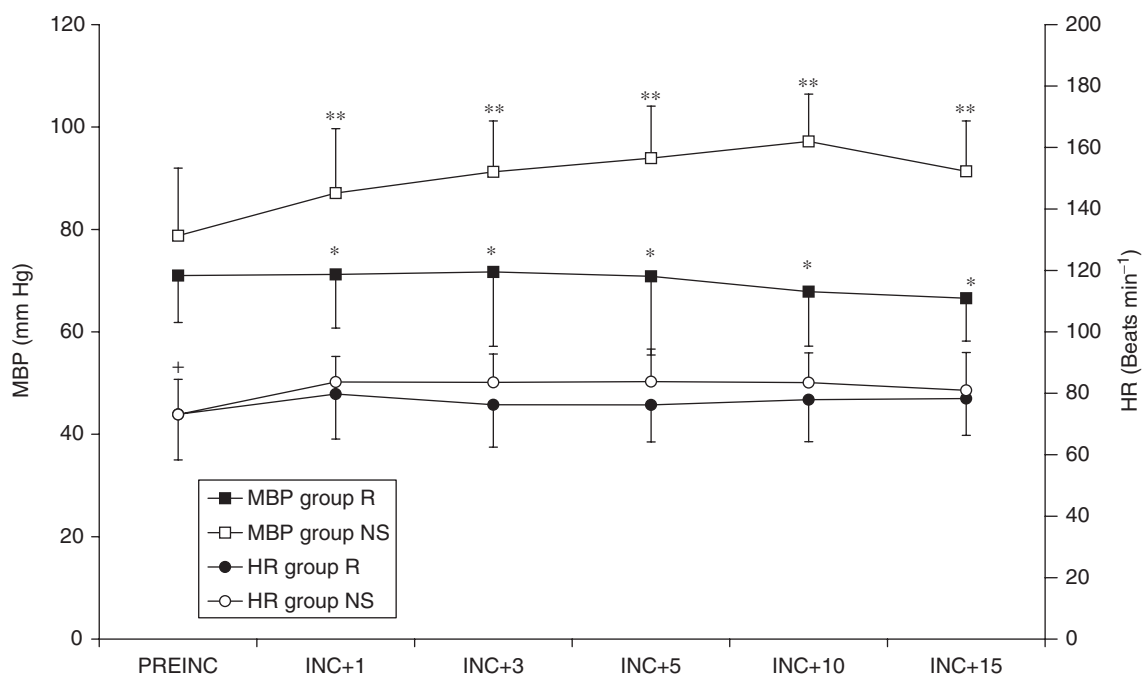


Fig. 1. MAP (squares) and HR (circles) during the study period in Group R (closed) and Group S (open). Mean (SD) of individual recorded values averaged over a 2 min period. *MAP significantly higher in Group S than in Group R at INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 and INC+15; **MAP significantly lower at PREINC than at INC+5, INC+10 and INC+15 in Group S; +HR significantly lower at PREINC than at INC+1, INC+3, INC+5, INC+10 and INC+15, both groups.

level of hypnosis through a BIS-guided sevoflurane administration. This is the first study to demonstrate that the use of two different electrophysiological monitors of anaesthetic depth together provides information regarding the anti-nociceptive component of anaesthesia at a constant level of hypnosis. BIS is known to increase in response to nociceptive stimulation during anaesthesia.¹⁰ In this study, we used BIS to drive sevoflurane administration, to maintain a value in the range 40–60. This did not mean that BIS did not react to nociceptive stimulation.

AAI is similar to BIS as a monitor of depth of hypnosis and also increases in response to nociceptive stimulation.^{11,12} When used alone, it is not a better predictor of response to painful stimulation than BIS.¹³ The mechanism of the increase in AAI in response to nociceptive stimulation during a steady level of hypnosis is not known and deserves further investigation. AAI depends on the amplitude and latency of middle latency auditory evoked potentials (MLAEPs), and thalamic cholinergic neurons of the ascending reticular formation are involved in their generation.¹⁴ Intermittent facilitation of MLAEPs by the ascending reticulo-thalamic activating system and spinoreticular or spinothalamic nociceptive inputs may explain the AAI response we observed. The shorter delay for AAI calculation (1.7 s) compared with the 30 s BIS latency could also facilitate the detection of pain-induced changes of MLAEPs.

The 2 min smoothed AAI increase in response to surgical stimulation in Group S occurred within a delay of 3–5 min but was not evident thereafter. Gradual adjustment of the

sevoflurane concentration to maintain BIS at its target, combined with short breaks in surgical activity might have flattened the AAI response when averaged among the entire group of patients, while not preventing AAI peak values.

The intensity of surgical stimulation can be considered as having been identical in both groups. Indeed, during lumbar arthrodesis, the first 15 min of surgery are fairly reproducible. Therefore, we can assume that nociception was predominant in Group S and anti-nociception in Group R, as a result of the different analgesic regimens. Although we did not test the sensory block, we can reasonably assume that it extended over the surgical site with the dose of ropivacaine plus clonidine received.^{15,16} Precise evaluation of the sensory block would have required a test immediately before surgical incision. This was not possible as the patients were anaesthetized at that time. Similarly, we did not record the sensory levels at recovery because of the variation in surgical time and morphine had been administered epidurally by then. However, impaired cold perception to ether was confirmed after recovery in Group R. Using higher doses of ropivacaine could have increased the analgesic level difference between groups, but would also have increased the risk of motor blockade. Clonidine was added to the epidural mixture to increase and prolong the effect of ropivacaine, without impairing motor function.¹⁷ Skin infiltration was identical in both groups and, on average, the time between stopping remifentanyl and incision was 30 min.

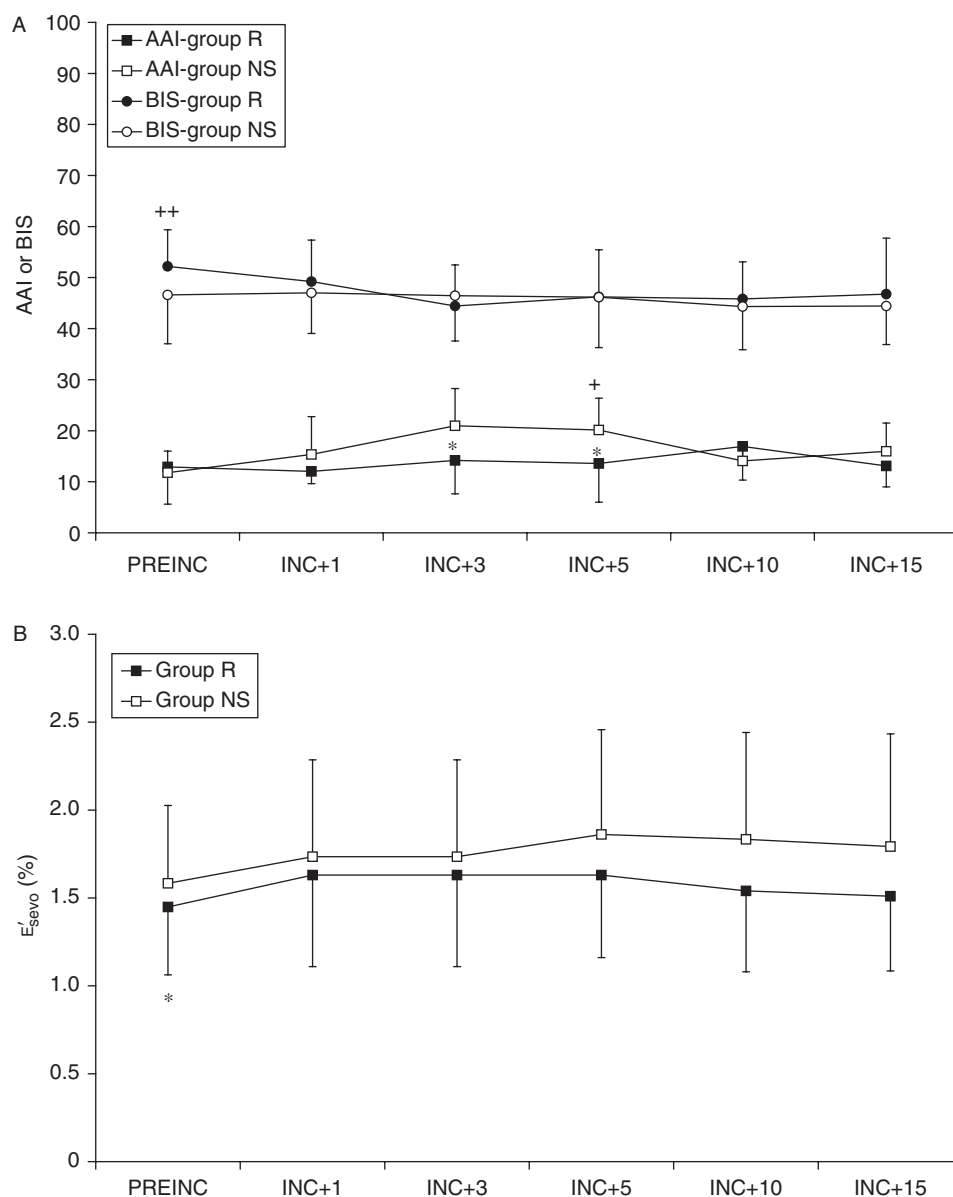


Fig. 2. AAI (squares), BIS (circles) (A) and E'_{sevo} concentration (B) during the study period in Group R (closed) and Group S (open). Mean (SD) of individual recorded values averaged over a 2 min period. (A) *AAI significantly higher in Group S than in Group R at INC+3 and INC+5, and significantly higher at those time points than at PREINC; +AAI significantly higher at INC+3 than INC+10 in Group S; no significant BIS difference between groups; ++BIS significantly higher at PREINC than at INC+10, both groups. (B) * E'_{sevo} significantly lower at PREINC than at INC+5, both groups.

During surgery, the concentration of sevoflurane tended to be higher in Group S than in Group R, but the difference did not reach statistical significance and may have lessened the AAI response to nociceptive stimulation. For that reason, we performed the logistic regression analysis. It allowed modelling the influence of sevoflurane on the relationship between the AAI response and the presence or the absence of epidural ropivacaine plus clonidine. In addition to AAI_{peak} , AAI_{INC+3} was chosen as a relevant variable because ANOVA had shown that the increase in smoothed AAI was highest at this time point. Looking at the surface-response curves, the higher the sevoflurane concentration, the lower the

AAI value corresponding to 50% probability of having deep level anti-nociceptive component of anaesthesia. This reflects the anti-nociceptive effect of sevoflurane, which seems to be more marked on AAI peak value than on smoothed AAI value (the slope β was steeper for the AAI_{peak} than for the AAI_{INC+3} model). The minimal effect of sevoflurane on AAI response is not surprising as it has more potent hypnotic than anti-nociceptive properties.

The logistic regression analysis revealed that the accurate prediction rate of AAI_{INC+3} was better than that of AAI_{peak} (75 and 60%, respectively). Inter-individual differences in sensitivity to painful stimulation, intensity of

	a	α	β	R^2	HL $\chi^2_{(df)}$	50 %	95 %	Pred.
	(SE)	(SE)	(SE)		(p)	$E'_{\text{Sevo } 2}$	$E'_{\text{Sevo } 2}$	(%)
$\text{AAI}_{\text{INC}+3}$	3.201 (2.263)	-0.162 (0.089)	-0.258 (0.990)	0.288	15.445 ₍₈₎ (0.051)	17	35	75
AAI_{peak}	4.366 (2.420)	-0.089 (0.057)	-0.895 (1.019)	0.232	10.081 ₍₈₎ (0.259)	29	62	60

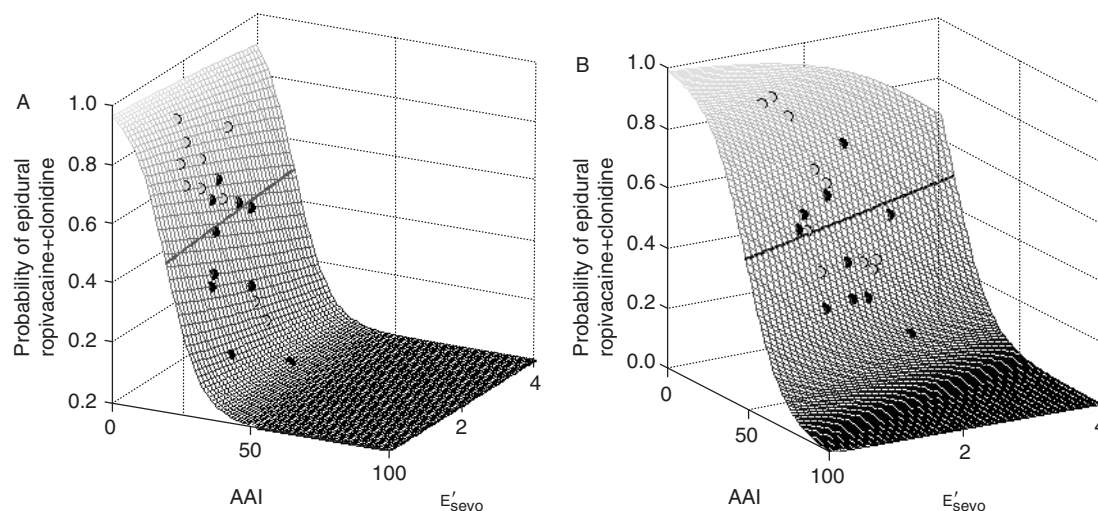


Fig. 3. The results of binary logistic regression between $\text{AAI}_{\text{INC}+3}$ and AAI_{peak} , $E'_{\text{Sevo}17}$ and the probability of having received epidural ropivacaine plus clonidine are shown in the table. See Appendix for details. a , α and β : constant and coefficients of the models with SEs. R^2 =Nagelkerke pseudo R^2 ; HL $\chi^2_{d.f.}$ =Hosmer and Lemeshow χ^2 -test with degrees of freedom; 50% $E'_{\text{Sevo } 2}$ and 95% $E'_{\text{Sevo } 2}$: $\text{AAI}_{\text{INC}+3}$ or AAI_{peak} associated with 50 or 95% probability of having not received epidural ropivacaine plus clonidine at 2% $E'_{\text{Sevo}17}$; Pred.: accurate prediction rate of each model. Lower graphs: surface–response curves according to the models [(A) $\text{AAI}_{\text{INC}+3}$ model and (B) AAI_{peak} model]. Individual recordings are plotted on each graph (grey, Group S and black, Group R). Isocurve of 50% probability is also plotted on each graph.

surgical stimulation or both may explain not achieving 100%. A larger series of patients and calibrated painful stimulation is required.

Based on our model, at sevoflurane 1 MAC (2%), a 2 min averaged AAI value higher than 17 or an AAI peak value higher than 28 during the first minutes after surgical incision is indicative of a 50% probability of predominant nociception. Similarly, averaged or peak AAI values corresponding to 95% probability of such a risk were 35 and 62. These theoretical values could serve as thresholds to guide anti-nociceptive strategies during general anaesthesia. It suggests that maintaining AAI at 20 through adjustments of the anti-nociceptive component of anaesthesia, while maintaining a constant hypnosis through a BIS-guided hypnotic administration, would insure a low risk of nociception. This needs to be confirmed by further studies.

The potential confounding factors of our study are related to the BIS window defining the level of hypnosis, the use of diathermy and the administration of adrenergic medications.

One may question whether the observed changes in AAI actually reflect a difference in the balance between nociception and anti-nociception or are the result of natural fluctuation. BIS values of 40–60 have been used by other

authors to define a constant level of hypnosis.^{18–20} It corresponds to a well-defined moderate hypnotic state, where synchronized-fast-slow activity of the EEG is the main determinant of BIS calculation.²¹ It is unlikely to be natural fluctuation as we observed individual AAI values as high as 58 in Group S, while the highest value observed in Group R was 41.

The use of diathermy may have influenced AAI value more in one group, or affected the adjustments of sevoflurane concentration to maintain BIS. However, intermittent cessation of diathermy allowed reliable BIS recording during the periods of interest and the total length of use was comparable between groups.

Adrenergic medications are known to induce arousal, increase BIS and reduce latencies of MLAEPs in sedated patients.^{22–25} This arousal effect is not observed when anaesthesia is deep enough to maintain BIS between 40 and 60,²² as in our study. The number of patients receiving ephedrine during the study period was similar in both groups and no change in BIS or AAI was noted after administration of ephedrine.

In our study, the higher MAP in Group S was probably the consequence of the absence of epidural sympathetic

blockade and/or lower level of anti-nociception. It is not possible to determine the relative impact of each of these factors. HR was not different between groups. Therefore, haemodynamic variations were not discriminant in our experimental setting.

We conclude that AAI pattern provides information regarding the anti-nociceptive component of anaesthesia when monitored while keeping a BIS-guided constant level of hypnosis. The AAI response to the onset of painful stimulation is a key factor to consider in that respect. Further studies are needed to refine estimation of sensitivity and specificity of this variable in assessing adequacy of analgesia.

Acknowledgements

We would like to thank Alaris and Meda Belgium for help in purchasing disposable electrodes. Our thanks go to Mrs Carine Vauchel for her help in formatting the manuscript and to the nurses and surgeons of our neuro-surgical unit for their help in accomplishing the experimental protocol. Finally, we would like to thank Erik Weber Jensen for his help in interpreting the data. This work was funded by the Department of Anaesthesia and ICM, Liege University Hospital, Liege, Belgium.

Appendix

Binary logistic regression with maximal likelihood estimation

This analysis was performed using the SPSS software (SPSS 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL). We defined independent variables (covariates), namely AAI_{INC+3} (2 min averaged AAI value at INC+3), AAI_{peak} (maximum AAI value reached during the post-incision period of recording) and E'_{sevo17} (mean end-tidal sevoflurane concentration during the same period), and a dependent variable, namely the probability for a patient of having received epidural ropivacaine plus clonidine. The software estimates the coefficients α and β and a constant a that best fit the equation $\text{logit}(P) = \ln [P/(1-P)] = a + \alpha x + \beta y$, where P is the probability of having received epidural ropivacaine plus clonidine, x is AAI_{INC+3} or AAI_{peak} , and y is E'_{sevo17} . Alpha, β and a are provided with standard errors (SEs). Nagelkerke pseudo R^2 test is a logistic analogy to the R^2 provided by classical least square regression, but it is not equivalent. A Nagelkerke pseudo R^2 ranging between 0.2 and 0.4 is considered satisfactory. Hosmer and Lemeshow's χ^2 -test provides a χ^2 -value and a probability, which is highest when goodness-of-fit is best. It tests the null hypothesis that there is no difference between observed and predicted value of the independent variable. If this probability is >0.05 , the above-mentioned null hypothesis cannot be rejected, implying that the model fits the data at an acceptable level. Overall percentage of accurate prediction by the model is also given by the software.

References

1 Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anaesthesia. *Anesthesiology* 1957; **18**: 536–50

- 2 Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1757–63
- 3 Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modelling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anaesthesia. *Methods Inf Med* 1996; **35**: 256–60
- 4 Litvan H, Jensen EW, Galan J, et al. Comparison of conventional averaged and rapid averaged, autoregressive-based extracted auditory evoked potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology* 2002; **97**: 351–8
- 5 Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 347–52
- 6 Singham S, Voss L, Barnard J, Sleight J. Nociceptive and anaesthetic-induced changes in pulse transit time during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003; **91**: 662–6
- 7 Rehberg B, Grunewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anaesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* 2004; **100**: 44–50
- 8 Sleight JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004; **92**: 159–61
- 9 Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; **8**: 89–107
- 10 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; **90**: 161–7
- 11 Urhonen E, Jensen EW, Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; **44**: 743–8
- 12 Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anaesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; **96**: 803–16
- 13 Struys MM, Vereecke H, Moerman A, et al. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anaesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; **99**: 802–12
- 14 Plourde G. Auditory evoked potentials and 40-Hz oscillations. *Anesthesiology* 1999; **91**: 1187–9
- 15 Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anaesthesia with ropivacaine. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1325–30
- 16 Higuchi H, Adachi Y, Kazama T. Factors affecting the spread and duration of epidural anaesthesia with ropivacaine. *Anesthesiology* 2004; **101**: 451–60
- 17 Forster JG, Rosenberg PH. Small dose of clonidine mixed with low-dose ropivacaine and fentanyl for epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 2004; **93**: 670–7
- 18 Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; **53**: 4–12
- 19 Leslie K, Sessler DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anaesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; **84**: 52–63

- 20** Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995; **80**: 780–5
- 21** Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; **101**: 765–73
- 22** Shin HW, Ban YJ, Lee HW, Lim HJ, Yoon SM, Chang SH. Arousal with iv epinephrine depends on the depth of anesthesia. *Can J Anaesth* 2004; **51**: 880–5
- 23** Andrzejowski J, Sleight JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia* 2000; **55**: 761–3
- 24** Mori M, Yamamoto H, Hattori S, Miyakawa H, Noguchi T. Effect of ephedrine on auditory-evoked potentials during light general anaesthesia. *Anaesthesia* 2000; **55**: 523–7
- 25** Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth Analg* 2003; **97**: 780–4

Annexe 8

Bonhomme V, Maquet P, Philipps Ch, Plenevaux A, Hans P, Luxen A, Laureys S

Effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in human volunteers.

2006. Submitted

Effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in human volunteers

Vincent Bonhomme¹, Pierre Maquet², Christophe Phillips³, Alain Plenevaux⁴, Pol Hans⁵, Andre Luxen⁶, Maurice Lamy⁷ and Steven Laureys⁸

¹ M.D., M.Sc., Assistant Professor, University Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liege and CHR de la Citadelle, Liege, Belgium

² M.D., Ph.D., Fonds National pour la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS) Research Director, Neurologist, Cyclotron Research Center and Department of Neurology, University of Liege and CHU de Liege, Liege, Belgium

³ Ph.D., Fonds National pour la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS) Research Associate, Ingeneur, Cyclotron Research Center, University of Liege, Liege, Belgium

⁴ Ph.D., Chemist, Cyclotron Research Center, University of Liege, Liege, Belgium

⁵ M.D., Associate Professor, Associate Head, University Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liege and CHR de la Citadelle, Liege, Belgium

⁶ Ph.D., Fonds National pour la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS) Senior Research Associate, Director, Cyclotron Research Center, University of Liege, Liege, Belgium

⁷ M.D., Professor, Chair, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liege, Liege, Belgium

⁸ M.D., Ph.D., Fonds National pour la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS) Research Associate, Neurologist, Cyclotron Research Center and Department of Neurology, University of Liege and CHU de Liege, Liege, Belgium

Institution: University Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHR de la Citadelle and CHU de Liege, Cyclotron Research Center, University of Liege, Liege, Belgium.

Funding: Fonds National pour la Recherche Scientifique de Belgique (FNRS) and Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liege, Belgium.

Corresponding author:

Vincent Bonhomme

University Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine

Bd du 12eme deLigne, 1

4000 LIEGE, BELGIUM

Tel: +32 4 225 7117

Fax: +32 4 225 7308

Email: vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be

Short Title : Clonidine and regional cerebral blood flow

Abstract

Background: Alpha₂-adrenoceptor agonists are known to induce rapidly reversible sedation while preserving several cognitive brain functions. The goal of this study was to map brain regions whose activity is modified by clonidine infusion in human volunteers.

Methods: After IRB approval and informed consent, 6 ASA I-II right handed human volunteers were recruited. Electroencephalogram (EEG) was monitored continuously. After a baseline H₂¹⁵O activation scan, clonidine intravenous infusion was started at a rate ranging from 6 to 10 µg kg⁻¹ h⁻¹. A sequence of 11 similar scans was then performed at 8 min intervals. Clonidine infusion was stopped randomly during this sequence. Awareness was assessed using response to verbal command and plasma clonidine concentration was measured. Using statistical parametric mapping, we sought at linear correlations between regional cerebral blood flow (rCBF) and plasma clonidine concentration.

Results: Clonidine induced clinical sedation and an EEG pattern comparable to the one observed during stage I and II non REM sleep. Three volunteers lost response to verbal command, not necessarily at the highest plasma clonidine concentration. A significant negative linear correlation between clonidine concentration and rCBF was observed in the thalamus, in parietal and prefrontal association cortex, in the posterior cingulate cortex, and in the precuneus.

Conclusions: We conclude that clonidine induces EEG patterns and decreases in the activity of brain regions similar to those observed during early stage non REM sleep. These results strongly suggest that α₂-adrenoceptor agonists promote the activity of endogenous sleep pathways in humans. Similarities with observations made during general anesthesia and vegetative state suggest that alterations in the activity of a common network occurs during these altered conscious states.

Implication Statement: Clonidine induces a sedation state functionally and electrophysiologically similar to the early stages of non REM sleep and probably promotes the activity of endogenous sleep pathways in humans.

Introduction

Consciousness can be operationally divided into two major components, namely vigilance (i.e. the level of consciousness), and awareness (i.e. the mental content: conscious perceptions, intentions, memories, emotions, inner speech and thoughts) (1). Vigilance depends on the tonic excitatory influence of activating structures of the brainstem and diencephalon onto the activity of thalamo-cortical and cortico-cortical circuits. This persistent activation sets and maintains the necessary conditions for the content of consciousness to emerge (2).

During their daily practice, anesthesiologists pharmacologically induce graded states of coma to obtain a loss of mental content, reduce pain and achieve immobility in patients under surgery. In most cases, these effects are obtained through a decrease in the level of vigilance, which, typically, is not reversible on a short time scale (i.e. within a few seconds). In this respect, α₂-adrenoceptor agonists such as dexmedetomidine or clonidine have been shown to induce a clinical state of sedation which can be quickly reversed by simple physical or verbal stimulation (3), without any change in the plasma concentration of the agent. The tranquility and arousability achieved with α₂-adrenoceptor agonists render their use particularly convenient in clinical situations requiring sedated, comfortable and collaborative patients (4-6). The reversibility of the α₂-agonist-induced sedation suggests that several basic cognitive brain functions are preserved (7) and is reminiscent of the loss of consciousness characterizing normal sleep.

The neural processes of sleep are now characterized in detail. At sleep onset, the activating input from brainstem structures, including from the noradrenergic locus coeruleus, to the thalamus progressively decreases. Consequently, disfacilitated thalamic neurons begin to fire in bursts within the spindle frequency range and entrain thalamo-cortical neurons in spindle oscillations. Spindles represent a characteristic feature of early sleep state and are easily recognized on scalp EEG recordings in humans, as waxing and waning oscillations of 12-15 Hz frequency and at least half a second duration. As sleep deepens, slower oscillations are generated in thalamo-cortical circuits, which are reflected by slow waves on surface EEG recordings(2).

We hypothesized that by decreasing the noradrenergic tone, α_2 -agonists would induce a state of sedation by triggering the cascades of neural events which otherwise promote natural sleep. Our hypothesis was supported by early work showing that α_2 -adrenoceptor agonists elicit spindling in rodents (8) and humans (9). The present study was designed to test the hypothesis that α_2 -agonist-induced sedation in humans promotes neural activity patterns which usually lead to natural sleep. This was done through the mapping of dose-dependent regional cerebral activity changes associated to clonidine infusion, combined with a clinical and electrophysiological characterization of the induced sedation. Our observations were paralleled to functional and electrophysiological changes observed during non REM sleep and other altered states of vigilance/mental content.

Subjects and Methods

Following Institutional Ethics Review Board approval and informed consent, six healthy and drug-free right handed human volunteers (female/male: 5/1, age: 19-24 years, weight: 52-70 kg, height: 168-173 cm) were recruited.

Equipment and monitoring

Upon arrival in the PET-scan ward, all volunteers were equipped with standard electrocardiogram (ECG), peripheral saturation in oxygen (SpO₂) and non-invasive blood pressure (NIBP) monitoring (Datex-Ohmeda™ monitor, Helsinki, Finland). Electrodes were applied to allow referential recording of C3-A2 and C4-A1 EEG activity, according to the 10-20 international nomenclature. Bispectral Index® (BIS) electrodes (BIS-Sensor®, A2000 BIS® monitor, version 3.4, Aspect Medical Systems, Inc.) and A-Line® autoregressive index (AAI) electrodes (A-Line AEP electrodes, A-Line® monitor, Danmeter A/S) were then properly placed on the left side of the forehead, and earphones securely fixed on subject's ears using plastic tape (OpSite™ Flexifix™, Smith & Nephew, Brussels, Belgium). Two 18G IV catheters were inserted into a vein of the left and right elbow. The left one was devoted to receive continuous saline infusion, labeled water (H₂¹⁵O), and clonidine infusion. The right one served for blood sampling. Each volunteer was comfortably installed on the PET-scan tray and the head was stabilized by a thermoplastic face mask secured to the head holder (Truscan Imaging, Annapolis, MA). Subjects were breathing through a plastic face mask delivering oxygen at a rate of 10 l min⁻¹.

Data acquisition

The sequence of data acquisition was the same for each volunteer. Throughout the procedure, BIS, AAI, NIBP, heart rate (HR) and SpO₂ were continuously recorded using a laptop computer connected to the concerned monitors and using the RugloopII® monitor-only software (Demed, Temse, Belgium). Sampling rate of RugloopII® software was 1 Hertz for AAI and BIS, and 0.2 Hertz for HR, NIBP and SpO₂. EEG was also continuously recorded on a separate computer, at a sampling rate of 500 Hertz, using the Neuroscan™ software (Version 3.0, Compumedics, Hamburg, Germany). Direct visual observation was maintained

at all times. All subsequent events took place in a quiet, low light environment, and subjects were asked to keep eyes closed permanently.

A transmission scan was first performed to measure attenuation and to allow correction subsequently. After the end of the transmission scan, a sequence of twelve emission scans (activation scans) was acquired, at 8-min intervals each, in three-dimensional mode, and using a CTI 951 16/32 scanner (Siemens, Erlangen, Germany). Each scan consisted of two frames: a 30-s background frame and a 90-s frame. A slow intravenous H_2^{15}O infusion was started immediately before the second frame to observe the head curve rising within the first 10 seconds of this frame. Six to eight millicuries (222-296 MBq) were injected for each scan, in 10 ml saline, over a period of 20 s. The infusion was totally automated to alleviate disturbance of the volunteer during the scanning period. Data were reconstructed using a Hanning filter (cutoff frequency: 0.5 cycle/pixel) and corrected for attenuation and background activity. The images were normalized for differences in global cerebral blood flow by means of ratio normalization: i.e. the count at each voxel was divided by the mean counts calculated across all brain voxels. A high resolution (voxel size: 0.96 x 0.96 x 1.35 mm) T1-weighted structural magnetic resonance imaging scan was obtained for each subject on a 3 T imager (Allegra, Siemens) a few days after the PET session.

The first activation scan was performed in the absence of clonidine. The infusion of clonidine was started immediately after the first activation scan in each subject at a constant rate varying between 6 to 10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. The rate was chosen prior to the session according to a randomization list. The infusion of clonidine was then stopped randomly during the remaining 11 scan sequence, again according to the randomisation list. The infusion regimen is detailed for each volunteer in Table 1. Response to verbal command was evaluated one minute before each scan: the subjects were asked to squeeze the hand of the observer. The awareness testing was short: subjects were asked to squeeze the hand only once. A ten ml blood sample was drawn immediately after each scan, centrifuged and frozen at -20°C to allow post hoc plasma clonidine concentration measurements.

Clonidine plasma concentration measurement

Plasma clonidine concentrations were measured using the HPLC – LC/MS/MS technique described by Pelzer et al. (10). Clonidine hydrochloride and human blank serum were from Sigma-Aldrich, clonidine- d_4 hydrochloride was obtained from Euriso-Top (France) and all other chemicals were from Merck. The approach consisted of clonidine and internal standard clonidine- d_4 extractions from alkalinized serum with ethyl ether followed by evaporation – reconstitution process. Clonidine was quantitated with HPLC using an MS/MS detector through monitoring of m/z 230 \rightarrow 213 transition for clonidine and of m/z 236 \rightarrow 219 transition for internal standard clonidine- d_4 . A detailed description of the method for plasma clonidine concentration measurement is provided in the Appendix.

Data analysis

For all statistical analyses, a two-tailed P value equal or less than 0.05 was considered significant, unless otherwise indicated. Normality of distribution was checked when required.

BIS, AAI and EEG analysis

BIS and AAI recorded values were averaged over the two minute scanning period, leading to 12 mean values for each subject. A least square linear regression was calculated between plasma clonidine concentration and those values of BIS and AAI.

Scalp EEG recordings were first analyzed visually by a certified electrophysiologist to detect specific sleep patterns. In addition, data were submitted to a time-frequency analysis. The signal recorded in C3-A2 was convolved with complex Morlet's wavelets. A wavelet family was defined for frequencies ranging from 7 to 15 Hz in 0.5 Hz steps, based on a fixed number of oscillations ($N_{\text{oscillations}} = 32$). At 7 Hz, this lead to a wavelet duration of 2286 msec and at 20 Hz, to a duration of 810 msec. The time-varying energy of the signal in a given frequency

band was computed as the norm of wavelet coefficients. For each frequency band, the energy at any time point was divided by the variance of the energy computed before clonidine infusion, thereby providing a Z score for each time-frequency point. The time-frequency map was thresholded to 3.09, corresponding to a significant change in energy, as compared to baseline levels, at $P < 0.001$.

PET data analysis

The analysis of positron emission tomography data was performed using the Statistical Parametric Mapping software (Version 2, SPM2 ; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, United Kingdom) (11), implemented in Matlab[®] software (version 7.0.1., Mathworks Inc., Natick, USA). A simplified description of the method can be found in the review paper of Maquet(12). Data from each subject were realigned using a least square approach and the first scan as a reference. PET data were then coregistered to individual T1-weighted magnetic resonance imaging scans. After realignment, all images were transformed into a standard space and smoothed using a 16-mm full width at half-maximum isotropic kernel.

Statistical analysis of regional cerebral blood flow (rCBF) was performed using normalized rCBF of the 6 subjects, scanned 12 times each. Assessing the significance of the relationship between the measured plasma concentration of clonidine and the normalized rCBF (i.e. their linear regression) was performed by means of an analysis of covariance (ANCOVA). The main effect was the subject's effect and plasma concentration of clonidine was the covariate. The data set consisted of 72 rCBF volumes (12 volumes x 6 subjects). The parameter of interest was the slope of the relationship between the plasma concentration of clonidine and normalized rCBF. The subject's effect was first removed and a regression t-statistic map was calculated thereafter. An estimate of the slope and its standard deviation were obtained by least-squares fitting of the model (ANCOVA) at each voxel. A total of 72 values of covariate was used, corresponding to the 72 volumes in the dataset. The degrees of freedom of the standard deviation were increased from 59 ($72-12-1$) by pooling the standard deviation across all voxels, so that the distribution of the t-statistic map was normal. The resulting t-statistic map tested whether, at a given voxel, the slope of the regression was significantly different from zero. The regression t-maps were transformed to the unit normal distribution (z distribution). The presence of a significant peak was tested by a method based on the three-dimensional Gaussian random-field theory, which corrects for the multiple comparisons involved in searching across a volume. Results were thresholded for significance at false-discovery rate corrected $P < 0.01$ (13).

Results

Plasma concentration of clonidine

The measured plasma concentrations of clonidine are presented in Figure 1. For technical reasons, one measure was not available in three volunteers, leading to a total of three missing values. Those values were replaced by the mean between preceding and following measure in each individual subject and served for subsequent data analysis. Measured concentrations ranged between 0 and 2.64 ng ml^{-1} .

Vital signs

Hemodynamic parameters as a function of plasma clonidine concentrations are presented in Figure 2. Mean blood pressure remained remarkably stable in each volunteers and we were not able to evidence any dose-response relationship between clonidine concentration and blood pressure. On the contrary, heart rate significantly and linearly decreased as clonidine concentration increased (slope = -4.70 , $F_{(1, 70)} = 44.06$, $p < 0.001$; constant = 54.53 ; $r^2 = 0.39$, $t_{(70)} = 6.64$, $p < 0.001$). The lowest MBP and HR observed values were 65 and 40,

respectively. Peripheral saturation in oxygen remained perfectly stable during the whole study at a value very close to 99%. No ventilation disturbances were observed at any time such as airway obstruction or decrease in respiratory rate.

Response to verbal command, EEG, BIS and AAI

During the whole study, volunteers remained easily arousable as all of them responded adequately to the command of the observer (squeeze the hand) with few exceptions: Subject 2 did not respond to the command at scan 10, Subject 5 at scan 6, and Subject 6 at scan 5 and 8. Corresponding plasma concentrations of clonidine were 1.91, 1.02, 2.01 and 1.36 ng ml⁻¹, respectively. None of the volunteers reported any dream or hallucination once having completed the study.

Visual analysis of the EEG clearly identified recurrent spindles in 5 of the 6 volunteers during clonidine infusion. Time-frequency domain analysis typically revealed that the energy in lower frequency bands (7-8 Hz) as well as in the spindle frequency range (12-15 Hz) increased after the infusion of clonidine was started. The increase in spindle activity was observed in all subjects, although only moderately in 2 subjects (subject 2 and 3, upper part of Figure 3).

The relationship between plasma concentration of clonidine and BIS or AAI is shown in Figure 4. There was a significant negative linear correlation between clonidine concentration and BIS value (slope = -8.45, $F_{(1, 70)} = 25.06$, $p < 0.001$, constant = 86.30, $r^2 = 0.26$, $t_{(70)} = 5.01$, $p < 0.001$). Because of high impedance values and poor signal quality, AAI recordings were available only in 4 volunteers and there was no evident dose-response relationship between clonidine concentration and AAI value.

Relationship between rCBF and plasma clonidine concentration

There was a significant negative linear correlation between plasma clonidine concentration and rCBF in several brain regions including prefrontal, orbital and parietal association cortex, posterior cingulate, precuneus and thalamus/brain stem, as displayed in Figure 5A. A significant positive linear correlation was found in the upper part of the temporal lobe and the fusiform gyrus, bilaterally (Figure 5B). Detailed description of peaks can be found in Table 2.

Discussion

In the present study, we demonstrate that the decrease in mental content and level of vigilance induced by clonidine is associated with a dose-dependent decrease in the relative activity of specific brain regions. Clinical and electrophysiological characteristics of the induced sedation state, as well as the distribution of regional brain activity are very similar to those of light non REM sleep. Finally, a highly significant dose-dependent increase in relative activity was noted in temporal regions, which could account for some clinical effects of clonidine.

Characteristics of clonidine-induced sedation

Plasma concentrations of clonidine in the range of 2 ng ml⁻¹ induced tranquility and arousability in our volunteers, which remained almost continuously responsive to verbal command. This is in accordance with the findings of Hall et al. (7), who described the same moderate but significant sedation at concentrations in the same range, and associated to memory and motor skill impairments. Their volunteers always remained easily arousable and able to perform cognitive testing. We did not test precisely memory impairment, motor skill, or cognition in an attempt to be able to detect changes in cerebral activity from a state as close as possible to a baseline resting state. However, once having completed the study, all volunteers reported having lost their ability to perceive elapsed time during the study, and that time spent in the scanner had seemed short. Considering the results of Hall et al. and our data, we can reasonably assume having reached what we planned to obtain: mild but significant and clinically relevant sedation, arousability, and poor cognitive impairment. It is also worth to

note that this clinical state attained by our volunteers corresponds to the definition of a sleep state, that is a lying and resting state, with eyes closed and reduced responses to external stimuli. Having used higher doses of clonidine would probably have impaired the level of consciousness to a greater extent and rendered volunteers unresponsive to verbal stimulation. The clinically relevant level of sedation is further confirmed by the dose-dependent decrease in BIS index. The lowest observed values were in the range of 50, which is again in accordance with the results of Hall et al.. On the contrary, there was no evident relationship between AAI value and clonidine concentrations. Although this may be due to low power in detecting the effect of clonidine on this auditory evoked potential-derived index, an explanation could be that α_2 -adrenoceptor agonists poorly affect the Pa-Nb components of auditory evoked responses (14,15), which are essential elements of AAI calculation (16). In this respect, BIS seems more sensitive to α_2 -adrenoceptor agonists-induced sedation than AAI.

Importantly, clonidine infusion also affected spontaneous EEG activity, as spindles, the hallmark of sleep onset, were observed in the majority of our volunteers. This is in accordance with the results of Bischoff et al. (9), and further supports the hypothesis that α_2 -adrenoceptor agonist-induced sedation occurs through the promotion of the activity of non REM sleep functional assemblies in humans (12,17).

Clonidine related decreases in relative regional brain activity

Functional interpretation of clonidine-induced decreases in relative regional brain activity must take into account data obtained from functional imaging studies of combined altered states of vigilance and awareness, and data from animal studies investigating neural pathways affected by α_2 -adrenoceptor agonists.

It is worth to note that the pattern of deactivation shows close similarity with the pattern observed during non REM sleep (12). This fact added to the above-mentioned clinical and electrophysiological observations allows going further in considering that α_2 -adrenoceptor agonist sedation occurs through the promotion of sleep endogenous pathways in humans and reinforce the hypothesis of Nelson et al. (17). However, the hypothesis that clonidine may act on different neuronal pathways to induce a state that is electrophysiologically and functionally similar to stage I and II non REM sleep remains possible, although not likely.

Furthermore and according to results of Fiset et al. (18), Kaisti et al. (19), White and Alkire (20), and Laureys et al. (21,22), there seems to be a common neural network whose activity is depressed during different altered states of vigilance and mental content, namely general anesthesia and vegetative state. This network is composed of cortico-thalamo-cortical neural loops involving the ascending reticulo-thalamic activating system, frontal and parietal association cortex, the posterior cingulate cortex and the precuneus. If the hypothesis of a common neural network alteration reveals true, it is not easy to explain why the qualitative aspects of the considered alteration of consciousness differ. Indeed, enhanced GABAergic inhibition seems to be the final common pathway of reduced cortical activity, but α_2 -agonists do not have direct GABAergic properties such as propofol or halogenated compounds (23). They rather inhibit the locus coeruleus, which in turn disinhibits other GABA-releasing subcortical nuclei (17). Differences in up or down regulation of the activity of thalamic and basal forebrain nuclei could be responsible for differential modulation of cortical activity, explaining the observed differences in the qualitative aspects of the altered states of consciousness. Each situation would be induced by a cascade of events, with different effects on various circuits, but leading to a final common pattern of deactivations. This hypothesis is in accordance with the results of Coull et al., who demonstrated that the alteration in performance of a target detection task during dexmedetomidine administration can be counteracted by presentation of a loud white noise, as opposed to midazolam-induced

sedation, and that this effect is associated to an increase in the activity of the left pulvinar nucleus of the thalamus (24).

Beside the study of Coull et al. (24), other studies have investigated the effect of α_2 -agonists on global and/or regional cerebral blood flow. Prielipp et al. have demonstrated that infusion of dexmedetomidine reduces CBF globally and in selected cortical regions of interest (25). However, these authors did not perform any statistical parametric mapping of the dose-response relationship between the amount of dexmedetomidine and rCBF decreases. Fu et al. have compared the distribution of rCBF between depressed patients and non depressed controls when administering IV clonidine (26). In terms of rCBF decreases, they evidenced only thalamic, frontal cortex and angular gyrus effects. However, the infused dose of clonidine was much lower than ours and their analysis did not look at concentration-effect correlations.

Clonidine related increases in relative regional brain activity

Beside decreases in the activity of selective brain regions, clonidine infusion induced relative increases in the activity of others: the upper part of the temporal cortex and the fusiform gyrus, bilaterally. The relative increase in bilateral superior temporal cortex activity, also evidenced by Fu et al. (26), was strong and topographically large. Interpretation of this activation must take into account that all volunteers were continuously receiving auditory stimulation to allow measurement of AAI. However, the activated region is much larger than the one thought to be involved in the processing of continuous neutral noise (27). It must also be mentioned that clonidine is known to induce hallucinations (28-30), and that temporal cortex is involved in inner speech generation (31). Temporal activation by clonidine could therefore be related to the ability of this medication to favor auditory hallucinations, although none of the recruited volunteers reported having experienced such a phenomenon. Fusiform gyrus is known to be involved in several cognitive functions: face recognition (32,33), phonological decoding and processing of words (34,35), spelling and rhyming judgments on visually presented words (36), and semantic processing (37,38). Its activation during clonidine infusion and continuous neutral sound is not easy to interpret but could be related to facilitation by clonidine of the activity of high order sensory processing brain regions, similarly to facilitation of upper temporal lobe activity.

Potential limitations to the results of the study

Potential limitations to the results of the present study include possible deregulation of cerebral hemodynamics by clonidine, verbal stimulation immediately before each scan, occurrence of natural sleep, and/or an order effect.

We did not measure absolute CBF during the study. This would have required the insertion of an arterial line in our volunteers. Clonidine had few systemic hemodynamic effects, mostly a moderate dose dependent decrease in HR, and did probably not considerably influence cardiac output. It probably decreased global absolute CBF, as already demonstrated for α_2 -adrenoceptor agonists, either through a direct vasoconstrictive effect on cerebral vasculature, a decrease in global cerebral metabolism or both (25). Clonidine is also known to mildly attenuate cerebral CO₂ reactivity, but does not alter cerebral blood flow self regulation to changes in mean arterial blood pressure (39). We did not measure arterial CO₂ partial pressure, which might have increased as a result of sedation. Therefore, we can not exclude that the effects of clonidine on rCBF are the result of cerebral hemodynamic changes unrelated to regional synaptic activity. To our opinion, this is unlikely. Indeed, the cerebral hemodynamic changes we just mentioned were described on a global scale. To our knowledge, no data exist on regional differences in CO₂ reactivity, distribution of α -adrenergic receptors on brain vessels, or CBF regulation in response to a change in arterial blood pressure.

We tested the arousability of our volunteers immediately before each scan. This might have influenced cerebral activity in a way that might have masked some effects of clonidine. However, the stimulation was very short and volunteers recovered their preceding level of sedation rapidly, as attested by the negative correlation between plasma concentration of clonidine and BIS values measured during the scans.

We can not exclude that our volunteers experienced naturally occurring sleep during the study, independently from clonidine infusion. However, the clinical state was clearly different before as compared to during the infusion of clonidine, although volunteers experienced prolonged quiet periods of time during the initial part of the study, that is during the transmission scan in the absence of clonidine. Furthermore, the correlations we describe here are those observed between rCBF and plasma clonidine concentration. Should natural sleep occurred and the hypothesis of endogenous sleep pathways promotion by clonidine be true, it is impossible to distinguish both phenomenon, either clinically or electrophysiologically.

Finally, randomization was constrained by the fact that clonidine has a very long elimination half life, approaching 8 hours (40). We were therefore unable to alternate presence of clonidine with clonidine-free conditions, unless we would have experienced unaffordable study length for the volunteers. We have partially circumvented this problem by randomizing clonidine infusion duration and rate between subjects.

Conclusion

We conclude that the clonidine-induced altered state of vigilance with partially preserved cognitive functions is associated to specific changes in regional cerebral activity. The pattern of regional deactivation, combined to the clinical and electrophysiological characteristics of the induced sedation reinforce the hypothesis that α_2 -adrenoceptor agonists induce sedation through the promotion of endogenous sleep pathways in humans. Similarities with other altered states of vigilance and mental content such as general anesthesia and vegetative state suggest an alteration in the activity of a network common to all these states. In that case, differences in the qualitative aspects of the altered state of consciousness could be attributed to differences in up or down regulation of the activity of thalamic and basal forebrain nuclei that could be responsible for differential modulation of cortical activity.

Appendix: clonidine plasma concentration measurement technique

Surveyor autosampler and Surveyor MS pump (ThermoElectron Corp.) were used with a Betasil silica 5 μm column (50 x 3.0 mm, ThermoElectron Corp.). The mobile phase was acetonitrile-water-formic acid (80 : 20 : 1, v/v/v) at a flow rate of 400 $\mu\text{L}/\text{min}$. Injection volume was 40 μL for a run time of 3 min. Finnigan TSQ7000 mass spectrometer (ThermoElectron Corp.) was operated in MRM (multiple reaction mode) with ESI+ source. The following settings were used: ionspray needle 4.5 KV, heated capillary 350°C, sheat gas 80, auxiliary gas 40, collision cell offset -30V, collision cell pressure 4 mT, gain 1500 V. The transitions (precursor to product) monitored were m/z 230 \rightarrow 213 and m/z 236 \rightarrow 219 with a window of 1.4 UM.

Calibration standards were prepared from stock-spiking solutions of clonidine in methanol at concentrations of 10, 40, 170, 630, 840 and 2000 pg/mL through the following procedure. To a glass tube (16 x 125 mm) were added blank serum (1.0 mL), the desired clonidine amount in methanol (total volume of methanol was 100 μL for each concentration), internal standard clonidine-d₄ (50 μL of a 10 ng/mL solution in methanol) and ammonium hydroxide (50 μL , 1N). The tube was vortex-mixed for 30 seconds. Ethyl ether (4 mL) was then added and the mixture was vortex-mixed for 3 minutes. The two layers were separated with centrifugation (2,500 rpm, 4°C, 5 minutes) and the aqueous (bottom) layer was rapidly frozen in a dry ice/methanol bath. The organic layer was transferred into a clean glass tube and evaporated to dryness with a stream of nitrogen. The samples were reconstituted with 0.1% formic acid in acetonitrile (200 μL) and vortex-mixing for 2 minutes.

Serum (1.0 mL), methanol (100 μL), internal standard clonidine-d₄ (50 μL of a 10 ng/mL solution in methanol) and ammonium hydroxide (50 μL , 1N) (unknowns) were treated as described for standards.

XCalibur 1.1 was used for data acquisition and processing and Microsoft Excel was used for data analysis. A weighted “square root” linear regression was used to generate calibration curves from standards and processing of unknowns.

Figures
Figure 1

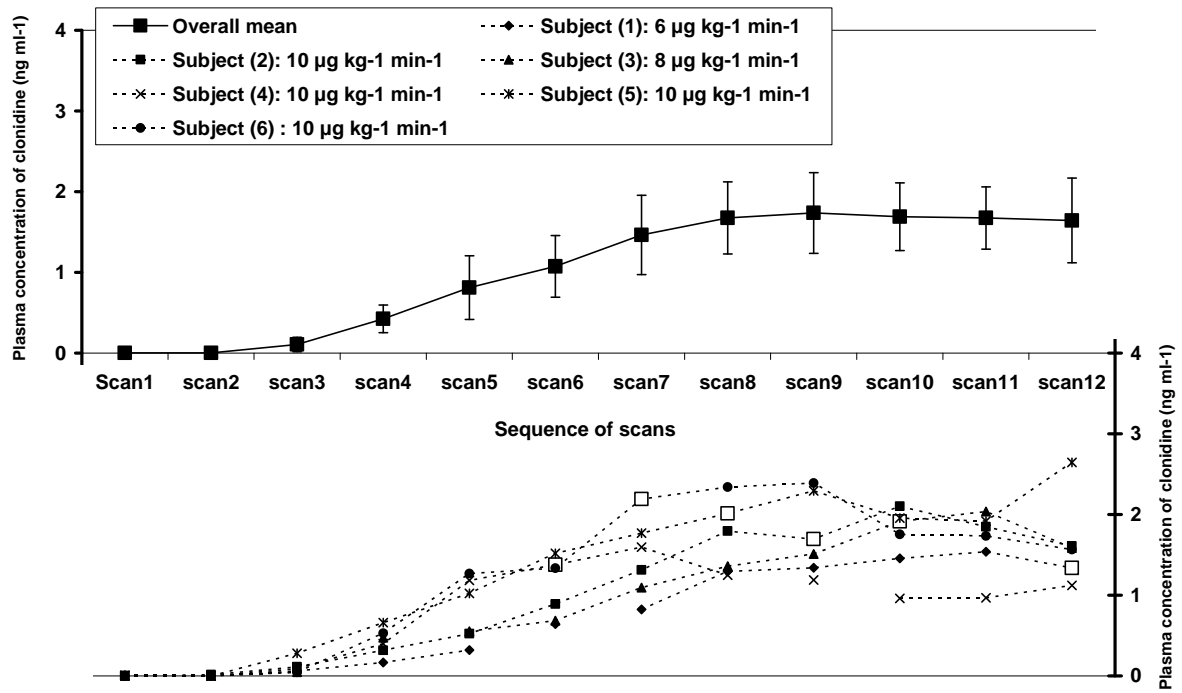


Figure 2

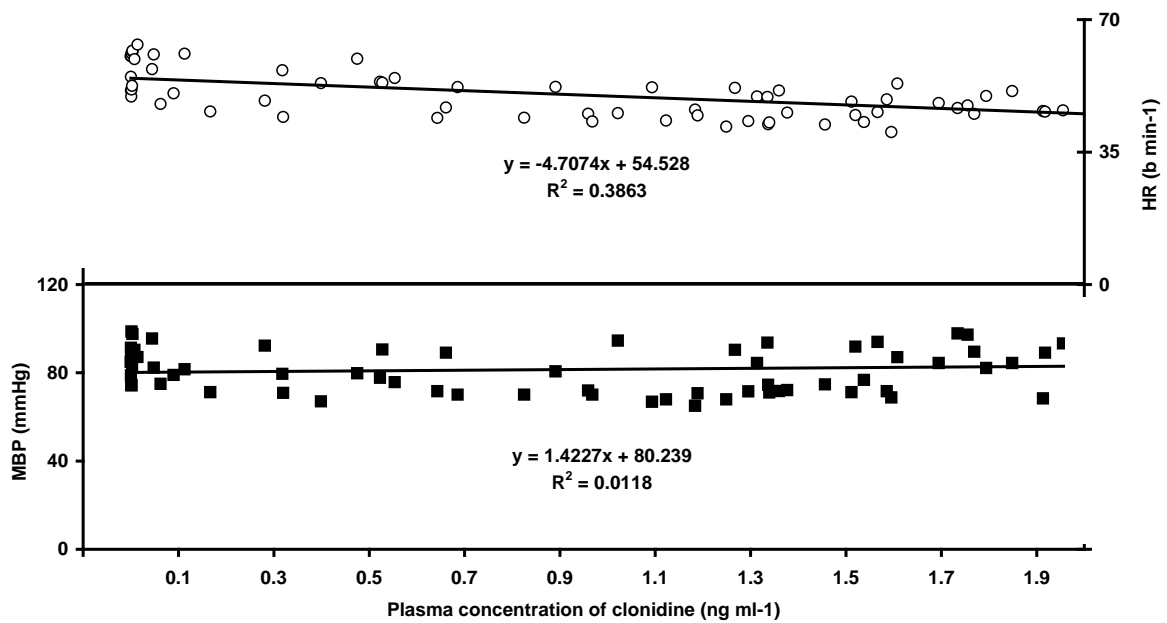


Figure 3

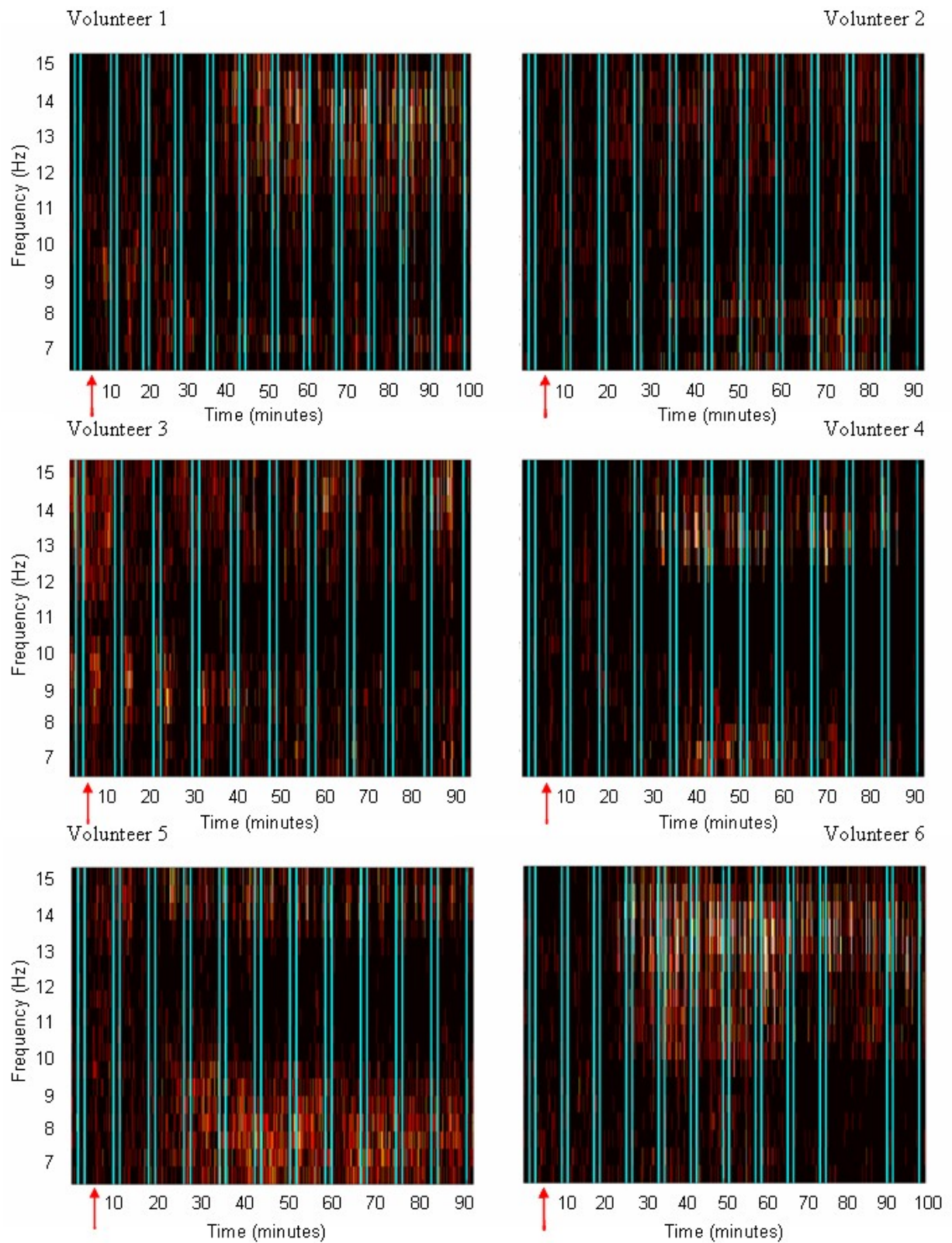


Figure 4

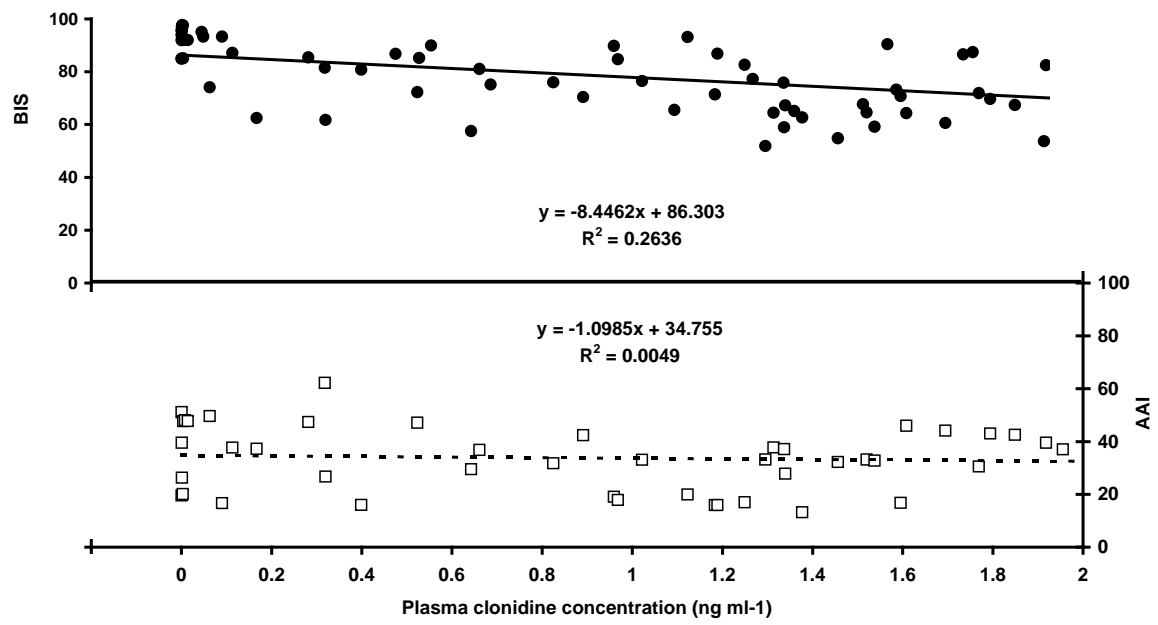
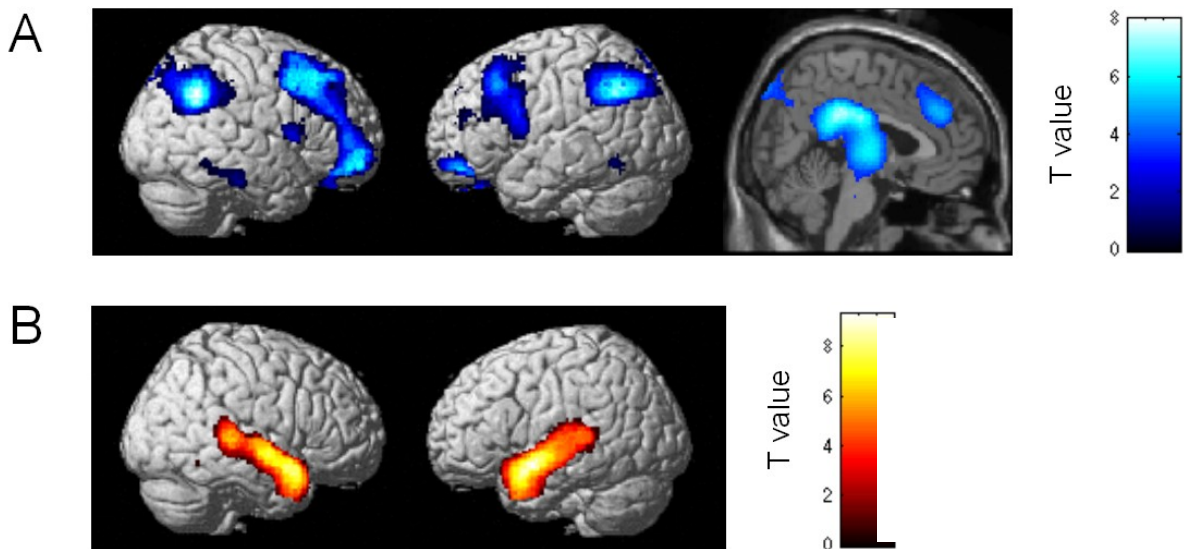


Figure 5



Legend of figures

Figure 1: Measured plasma concentrations of clonidine in ng ml^{-1} at each scan. Lower part provides individual values for each subject. The dashed line is interrupted when the value is a missing value replaced by the mean between preceding and following measured concentration. Clonidine infusion always started between scan 1 and scan 2. Infusion rate is provided for each subject ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Moments in the scan sequence at which the clonidine infusion was interrupted are indicated as large open squares. Upper part of the figure provides the overall mean \pm SD for all subjects as a function of the scan sequence.

Figure 2: MBP (mmHg, closed squares) and HR (b min^{-1} , open circles) as a function of plasma clonidine concentration (ng ml^{-1}). Results of least square linear regression are also provided.

Figure 3: Time-frequency analysis of the EEG during the study period. A time-frequency map is presented for each volunteer. Those maps are thresholded to 3.09, corresponding to a significant change in energy, as compared to baseline levels, at $p < 0.001$. Red arrows correspond to the start of clonidine infusion and blue lines to the scanning periods. Note the significant increase of energy in lower frequency bands (7-8 Hz) as well as in the spindle frequency range (12-15 Hz) after the infusion of clonidine was started. The increase in spindle activity can be observed in all subjects, although only moderately subject 2 and 3.

Figure 4: BIS (closed circles) and AAI value as a function of plasma clonidine concentration (ng ml^{-1}). Results of least square linear regression are also provided.

Figure 5: Brain areas showing a negative (A; shown in blue) and positive (B; shown in orange) linear correlation between plasma clonidine concentration and rCBF projected on a spatially normalized MRI and thresholded at false discovery rate corrected $p < 0.01$. (13,41)

Tables

Table 1: Characteristics of clonidine infusion for each volunteer.

Subject number	Clonidine infusion ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$)	Scan
1	6	12
2	10	9
3	8	10
4	10	6
5	10	8
6	10	7

Table 2: Stereotaxic localization of peak voxels identified by the regression analysis.

Region (area)	X	Y	z	Z score	FDR- p
A. Negative linear correlation between clonidine plasma concentration and rCBF					
Posterior cingulate gyrus (31)	-2	-36	30	6.64	<0.001
Posterior cingulate gyrus (23)	2	-20	30	6.18	<0.001
Precuneus (7)	10	-88	48	4.46	<0.001
Left inferior parietal lobule (40)	-60	-54	44	5.99	<0.001
Left superior parietal lobule (7)	-40	-72	42	4.69	<0.001
Right inferior parietal lobule (40)	66	-52	42	5.81	<0.001
Right superior parietal lobule (7)	38	-76	54	4.81	<0.001
Right middle frontal gyrus (11)	44	54	-20	5.93	<0.001
Right middle frontal gyrus (10)	38	66	-6	5.07	<0.001
Right superior frontal gyrus (8)	32	26	50	4.98	<0.001
Right middle frontal gyrus (6)	58	10	48	5.59	<0.001
Left middle frontal gyrus (10/11)	-42	50	-20	5.93	<0.001
Left inferior frontal gyrus (44)	-62	12	22	4.79	<0.001
Right medial frontal gyrus (8)	6	36	30	4.80	<0.001
Right thalamus	8	-10	6	5.36	<0.001
Left thalamus	-6	-18	2	5.45	<0.001
Brainstem	-4	-28	-30	3.38	0.004
B. Positive linear correlation between clonidine plasma concentration and rCBF					
Left superior temporal gyrus (38)	-46	8	-18	7.39	<0.001
Left middle temporal gyrus (21)	-42	0	-14	7.03	<0.001
Left superior temporal gyrus (22)	-58	-38	8	4.59	<0.001
Right superior temporal gyrus (38)	54	10	-18	6.49	<0.001
Right middle temporal gyrus (21)	62	-4	-8	5.95	<0.001
Right fusiform gyrus	10	-62	-8	4.98	<0.001
Left fusiform gyrus	-36	-44	-12	4.83	<0.001

Legend of tables

Table 1: Rate of clonidine infusion and number of the scan in the sequence of 12 scans (1 baseline scan and 11 clonidine scans) after which clonidine infusion was stopped according to the computer-generated randomization list, for each volunteer.

Table 2: (A) regions displaying a significant negative linear correlation between plasma clonidine concentration and rCBF and (B) regions displaying a significant positive linear correlation between the same variables. X, y, z coordinates refer to standardized MNI (Montreal Neurological Institute) stereotaxic space. FDR-p corresponds to the false discovery rate corrected p value.

References

1. Niedermeyer E. Consciousness: function and definition. *Clin Electroencephalogr* 1994;25:86-93.
2. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 2005;28:317-24.
3. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc)* 1999;35:151-7.
4. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:20-5.
5. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95:461-6.
6. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.
7. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth* 2001;86:5-11.
8. Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991;41:351-64.
9. Bischoff P, Scharein E, Schmidt GN, von Knobelsdorff G, Bromm B, Esch JS. Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis. *Anesthesiology* 2000;92:1545-52.
10. Pelzer, M., Addison, T., Li, W., Jiang, X., and Weng, N. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method, using silica column and aqueous-organic mobile phase, for the analysis of clonidine as low as 10 pg/mL in human serum. *J.Liq.Chrom.& Rel.Technol.* 2002;25:1019-32.
11. Frackowiak RS, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD. *Human Brain Function*. 2 ed. San Diego: Academic Press, 2003.
12. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000;9:207-31.
13. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-8.
14. Thornton C, Lucas MA, Newton DE, Dore CJ, Jones RM. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 2: Auditory and somatosensory evoked responses. *Br J Anaesth* 1999;83:381-6.
15. Haenggi M, Ypparila H, Hauser K, Caviezel C, Korhonen I, Takala J, Jakob SM. The effects of dexmedetomidine/remifentanyl and midazolam/remifentanyl on auditory-evoked potentials and electroencephalogram at light-to-moderate sedation levels in healthy subjects. *Anesth Analg* 2006;103:1163-9.
16. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf Med* 1996;35:256-60.
17. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-36.
18. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999;19:5506-13.
19. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, Oikonen V, Sipila H, Teras M, Hinkka S, Metsahonkala L, Scheinin H. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide

- on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99:603-13.
20. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 2003;19:402-11.
 21. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:121.
 22. Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 1999;9:377-82.
 23. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 2002;5:979-84.
 24. Coull JT, Jones ME, Egan TD, Frith CD, Maze M. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage* 2004;22:315-22.
 25. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, Groban L, Cannon MA, Fahey FH, Gage HD, Stump DA, James RL, Bennett J, Butterworth J. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002;95:1052-9.
 26. Fu CH, Reed LJ, Meyer JH, Kennedy S, Houle S, Einfeld BS, Brown GM. Noradrenergic dysfunction in the prefrontal cortex in depression: an [15O] H₂O PET study of the neuromodulatory effects of clonidine. *Biol Psychiatry* 2001;49:317-25.
 27. Giraud AL, Lorenzi C, Ashburner J, Wable J, Johnsrude I, Frackowiak R, Kleinschmidt A. Representation of the temporal envelope of sounds in the human brain. *J Neurophysiol* 2000;84:1588-98.
 28. Campanella C, Salvini S, Casaldi S, Chiacchiararelli F, Serra A, Di Giacomo G. [Clonidine hallucinations: description of a clinical case]. *Clin Ter* 2000;151:45-7.
 29. Bodiou C, Bavoux F, Gavillon C, Krainik F. [Hallucinatory syndromes regressing after withdrawal of clonidine]. *Therapie* 1984;39:319-22.
 30. Brown MJ, Salmon D, Rendell M. Clonidine hallucinations. *Ann Intern Med* 1980;93:456-7.
 31. Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 2003;182:525-31.
 32. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, Lange KW, Ceballos-Baumann AO. A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *Neuroimage* 2005;26:581-91.
 33. Kawase T, Yamaguchi K, Ogawa T, Suzuki K, Suzuki M, Itoh M, Kobayashi T, Fujii T. Recruitment of fusiform face area associated with listening to degraded speech sounds in auditory-visual speech perception: a PET study. *Neurosci Lett* 2005;382:254-8.
 34. Dietz NA, Jones KM, Gareau L, Zeffiro TA, Eden GF. Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Hum Brain Mapp* 2005;26:81-93.
 35. Tan LH, Laird AR, Li K, Fox PT. Neuroanatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2005;25:83-91.
 36. Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam MM. Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. *J Neurosci* 2005;25:5397-403.

37. Hoenig K, Scheef L. Mediotemporal contributions to semantic processing: fMRI evidence from ambiguity processing during semantic context verification. *Hippocampus* 2005;15:597-609.
38. Woodruff CC, Johnson JD, Uncapher MR, Rugg MD. Content-specificity of the neural correlates of recollection. *Neuropsychologia* 2005;43:1022-32.
39. Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, Talke P, Howley J. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:553-8.
40. Frisk-Holmberg M, Edlund PO, Paalzow L. Pharmacokinetics of clonidine and its relation to the hypotensive effect in patients. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:227-32.
41. Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme Medical Publishers, 1988.

