



HAL
open science

Étude de la perfusion cérébrale par l'électroencéphalogramme frontal au cours d'une anesthésie générale

Elsa Manquat

► **To cite this version:**

Elsa Manquat. Étude de la perfusion cérébrale par l'électroencéphalogramme frontal au cours d'une anesthésie générale. Biotechnologie. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP5276 . tel-04762089

HAL Id: tel-04762089

<https://theses.hal.science/tel-04762089v1>

Submitted on 31 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Cité

Ecole doctorale Hématologie, Oncogénèse et Biothérapies (ED 561)

Marqueurs cardiovasculaires en situation de stress (UMR-S 942)

ÉTUDE DE LA PERFUSION CÉRÉBRALE PAR L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME FRONTAL AU COURS D'UNE ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Par Elsa MANQUAT

Thèse de doctorat de Biothérapies et Biotechnologies

Dirigée par Étienne GAYAT

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Étienne GAYAT	PU-PH	Université Paris Cité	Directeur de thèse
Anne-Claire LUKASZEWICZ	PU-PH	Université Claude Bernard Lyon	Rapportrice
Lionel VELLY	PU-PH	Aix-Marseille Université	Rapporteur
Mikaël MAZIGHI	PU-PH	Université Paris Cité	Examineur
Alexandre GRAMFORT	DR	Meta Reality Labs	Examineur
Hélène NOUGUÉ	PhD	Université Paris Cité	Examinatrice
Patrice BRASSARD	Full professor	Université Laval	Examineur
Jérôme CARTAILLER	Chargé de recherche	Université Paris Cité	Membre invité
Fabrice VALLÉE	Docteur en médecine	Université Paris Cité	Membre invité

Remerciements

Je tiens à remercier,

Les membres du jury, Madame la Professeure Anne Claire Lukaszewicz et Docteur Hélène Nougé ainsi que Messieurs les Professeurs Lionel Velly, Mikael Mazighi, Alexandre Gramfort et Patrice Brassard, d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury pour juger mon travail,

Mes directeurs de thèse et co-encadrants, Messieurs les Professeurs Etienne Gayat et Fabrice Vallée, Monsieur Jérôme Cartailier de m'avoir permis d'achever ce travail débuté il y a plusieurs années, grâce à un encadrement scientifique et humain sans faille,

L'équipe INSERM du Pr Mebazaa pour son accueil, équipe dont je salue le niveau de spécialisation et de la compétence et dont je suis honorée d'avoir fait partie,

Mes collègues de travail, voisin(e)s de bureau, pour les moments passés au "lab", votre soutien,

L'ensemble du département d'anesthésie réanimation de l'hôpital Lariboisière pour leur professionnalisme au quotidien,

Les patient(e)s de neuroradiologie, sans qui ces travaux auraient été impossibles,

Les internes et étudiants de master avec lequel(le)s j'ai eu la chance de travailler,

Mes ami(e)s,

Ma famille,

Mon compagnon, qui est ma plus grande force.

"Pour moi, la vérité est simplement le nom donné à ce qu'on cherche et qui se dérobe sans cesse."

La Place, Annie Ernaux, 1983

"In a hundred years, I thought... women will have ceased to be the protected sex. Logically they will take part in all the activities and exertions that were once denied them. The nursemaid will heave coal. The shopwoman will drive an engine. All assumptions founded on the facts observed when women were the protected sex will have disappeared"

A Room of One's Own, Virginia Woolf, 1929

Productions scientifiques acquises dans le cadre de la thèse

Articles acceptés

Article A : Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study. Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, Joachim J, Serrano J, Touchard C, et al. BJA Open. 1 mars 2022;1:100004.

Correspondance Article A : Risk of overestimating loss of cerebral autoregulation—author’s reply. Manquat E, Vallée F, Cartailier J. BJA Open. Disponible sur: [https://www.bjaopen.org/article/S2772-6096\(22\)00093-4/fulltext](https://www.bjaopen.org/article/S2772-6096(22)00093-4/fulltext)

Article B : Cerebral autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure. Manquat E, Ravaux H, Souilamas J, Chamoux T, Joaquim J, Gayat E, et al. Front Anesthesiol. 7 août 2023;2:1169961.

Article soumis

Article C : Description of cerebral autoregulation across a mean arterial pressure challenge during stable general anaesthesia. Souilamas J, Manquat E, Windsor C, Joachim J, Chamoux T, Gayat E, et al. J. Cereb. Blood Flow Metab 2023 (première soumission).

Article D : Impact of mAP challenge on cerebral blood flow and frontal EEG markers during stable general anesthesia. Manquat E, Vallée F, Gayat E, Sabbagh D, Cartailier J, Gramfort A. BJA 2023 (en révision).

Table des matières

Résumés.....	7
Titre : Etude de la perfusion cérébrale par l' électroencéphalogramme frontal au cours d' une anesthésie générale.....	7
Title : Study of Cerebral Perfusion by Frontal Electroencephalogram during General Anesthesia.....	9
Partie 1 : Cadre théorique.....	13
1. Introduction.....	13
2. Pourquoi optimiser la perfusion cérébrale sous anesthésie générale.....	14
2.1. Dépendance du cerveau à l'égard d'un apport ininterrompu en oxygène et glucose.....	14
2.2. La pression artérielle peropératoire comme facteur majeur d'optimisation du transport en O ₂	18
2.2.1. Facteurs influençant le transport convectif en O ₂	18
2.2.1.1. L'autorégulation cérébrale.....	18
2.2.1.2. Modifications du milieu métabolique.....	20
2.2.2. Facteurs influençants le transport diffusif.....	22
2.3. Sensibilité du cerveau aux variations de pression artérielle per opératoire :.....	24
2.3.1. Limite inférieure de l'autorégulation cérébrale.....	24
2.3.2. Notion d'ARC dynamique vs statique.....	26
2.3.3. Tolérance augmentée à l'hypotension en per opératoire :.....	31
2.3.3.1. Positions chirurgicales horizontales :.....	31
2.3.3.2. La notion de réserve de DSC et les circonstances cliniques courantes susceptibles de la compromettre ou de l'améliorer :.....	32
2.4. L'optimisation de la perfusion cérébrale diminue les complications post opératoires.....	37
3. Outils d'étude de la perfusion cérébrale sous anesthésie générale ?.....	39
3.1. Doppler transcrânien :.....	39
3.1.1. Première approximation : l'angle d'insonation.....	43
3.1.2. Deuxième approximation : le diamètre de l'artère cérébrale moyenne.....	44
3.2. La NIRS.....	46
4. Place de l'EEG dans l'étude de la perfusion cérébrale sous AG.....	51
4.1. EEG quantitatif.....	53
4.1.1. Principes de traitement du signal.....	53
4.1.1.1. Transformée de fourier.....	54
4.1.1.2. La densité spectral de puissance et méthode de Welch.....	55
4.1.1.4. La notion de fréquence du front spectral.....	58
4.1.2. Modifications de l'EEG sous anesthésie générale par propofol.....	59
4.1.2.1. La dose de propofol.....	60
4.2. Modifications de l'EEG quantitatif liées à la perfusion cérébrale.....	65
4.2.1. La dysfonction synaptique.....	67
4.3. Paramètres EEG quantitatifs décrit en pathologie.....	69
4.3.1. Pathologies en lien avec une hypoperfusion.....	69

4.3.1.1. Chirurgie de la carotide.....	69
4.3.1.2. Accident vasculaire cérébral ischémique.....	70
4.3.1.3. Hémorragie sous arachnoïdienne.....	71
4.3.2. Pathologie en lien avec une hyperperfusion.....	72
PARTIE 2 : Positionner le problème.....	74
1. Introduction.....	74
2. Etude de l'effet de l'hypotension artérielle induite par l'induction de l'AG sur la perfusion cérébrale et l'indice bispectral.....	74
2.1. Contexte.....	74
2.2. Méthode.....	75
2.2.1. Patients et recueil de données.....	75
2.2.2. Classification des patients.....	76
2.3. Résultats principaux.....	76
2.4. Synthèse et perspectives.....	78
3. Objectifs et plan de la recherche.....	79
Partie 3 : Résultats.....	82
1. Evaluation de l'autorégulation cérébrale dynamique par un paramètre qEEG frontal.....	82
1.1. Contexte.....	82
1.2. Méthode.....	83
1.3. Classifications des patients.....	86
1.4. Résultats.....	88
1.5. Discussion :.....	91
1.6. Conclusion.....	95
2. Etude de l'Autorégulation cérébrale et du débit sanguin cérébral au cours de montées de PAM.....	96
2.1. Contexte.....	96
2.2. Méthode.....	97
2.3. Résultats principaux.....	101
2.3.1. Population.....	101
2.3.2. Comparaison des comorbidités et des données per opératoire en fonction de l'état d'ARCD.....	102
2.3.3. Évaluation de l'ARC dynamique et de l'ARC statique à la suite d'un mAP challenge.....	102
2.3.4. Relation entre les paramètres d'ARC dynamique et statique :.....	103
2.4. Conclusion.....	104
3. Description de l'autorégulation cérébrale dynamique au cours de descentes de PAM....	106
3.1. Contexte.....	106
3.2. Méthode.....	106
3.2.1. Descente de PAM (mAP challenge-).....	106
3.2.2. Evaluation de l'ARCD et constitution des groupes.....	107
3.3. Résultats.....	108
3.4. Conclusion.....	110
4. Etude du débit sanguin cérébral et des paramètres de l'EEG frontal au cours	

d'un mAP challenge.....	111
4.1. contexte.....	112
4.2. Méthode.....	112
4.2.1. mAP challenge et constitution des groupes.....	112
4.2.2. Méthodologie de prétraitement des signaux.....	113
4.2.2.1. EEG.....	113
4.2.2.2. PAM et Vm.....	114
4.2.3. Analyse des signaux effectuées dans le but de montrer une corrélation entre les variations de DSC et de QEEG.....	115
4.2.4. Identification du décalage optimal :.....	116
4.2.5. Test de permutation.....	116
4.3. Résultats principaux.....	120
4.3.1. Population.....	120
4.3.2. Relation entre la Vm et PAM pendant les mAP challenge.....	121
4.3.3. Estimation du délai optimal à l'échelle de la population.....	123
4.3.4. Différence dans l'effet des mAP challenge positifs et négatifs sur l'EEG analysé avec le délais optimal estimé.....	125
4.4. Discussion.....	126
Partie 4 : perspectives et valorisations.....	129
1. Conclusion générale.....	129
2. Perspectives.....	132
3. Communications et réalisations.....	136
4. Valorisations présentées dans la thèse.....	137
4.1. Article A.....	137
4.2. Correspondance article A.....	138
4.3. Article B.....	139
4.4. Article C.....	140
4.5. Article D.....	141
4.6. Brevet (Request).....	142
Bibliographie.....	143

Résumés

Titre : Etude de la perfusion cérébrale par l' électroencéphalogramme frontal au cours d' une anesthésie générale

Résumé : La perfusion cérébrale est un paramètre hautement régulé, en raison de la dépendance du cerveau humain à l'égard d'un apport ininterrompu de glucose et d'oxygène. Sous anesthésie générale, l'autorégulation cérébrale (ARC) est un des principaux mécanismes régulateurs. Plusieurs études suggèrent qu'un contrôle plus précis de la perfusion cérébrale pourrait réduire les complications postopératoires. Néanmoins, les techniques disponibles pour le monitoring de la perfusion cérébrale sous anesthésie générale présentent des limites sérieuses, raison pour laquelle ce paramètre est rarement surveillé au bloc opératoire. L'électro encéphalogramme (EEG) frontal, semble être un outil prometteur pour surveiller la perfusion cérébrale en routine. D'une part, il est déjà largement utilisé pour évaluer la profondeur d'anesthésie. D'autre part, le lien entre perfusion cérébrale et activité électrique neuronale est un fait bien établi, en pathologie clinique comme en recherche fondamentale. Toutefois ce lien à peu été exploré lors de l'anesthésie générale, où l'activité cérébrale électrique et métabolique est profondément modifiée par les drogues administrées.

Le but de cette recherche est donc d'étudier la relation entre l'EEG et la perfusion cérébrale sous anesthésie générale, en particulier en réponse à des variations contrôlées pression artérielle moyenne (PAM). Pour cela, nous avons d'abord mis en évidence un lien statistique entre un paramètre d'EEG quantitatif (qEEG) et un indice d'autorégulation cérébrale. Ensuite, nous avons étudié la perfusion cérébrale au cours de variations contrôlées et pharmacologiquement induites de PAM grâce à la mise en œuvre d'un protocole standardisé (mAP challenge). Nous avons montré que l'ARC est altérée chez près de la moitié des patients étudiés. Ainsi, des variations significatives dans la vitesse moyenne du flux sanguin cérébral (V_m), mesurées par Doppler transcrânien, ont été observées en réponse aux mAP challenge chez les patients dont l'ARC était altérée. De façon intéressante, la vélocité systolique dans l'artère cérébrale moyenne a été identifiée comme un indicateur de l'efficacité de l'ARC

Après avoir démontré qu'il était possible de faire varier la perfusion cérébrale par le biais d'un contrôle peropératoire de la PAM, nous avons cherché à savoir si ces variations impactent à leur tour le signal EEG. Pour cela, nous avons créé un large dataset combinant

les données de doses de médicament, de PAM, de Vm et de paramètres qEEG. De cette façon, nous avons montré qu'en réponse à un mAP challenge : (1) la relation entre la Vm et PAM est linéaire, c'est-à-dire qu'elle ne présente pas de plateau significatif, ni d'asymétrie directionnelle, ceci ayant pour conséquence que toute variation de PAM en per opératoire se répercute sur la perfusion cérébrale, selon un coefficient de variation plus ou moins important ; (2) deux paramètres qEEG robustes sont associés aux variations de Vm sous anesthésie générale : la puissance de la bande delta et le delta alpha ratio ; (3) la perfusion cérébrale impacte le signal EEG avec un retard estimé à 380 secondes.

Dans ce manuscrit, une revue de la littérature est présentée en première partie. Elle exposera en quoi la pression artérielle moyenne (PAM) est un paramètre central à prendre en compte pour réguler la perfusion cérébrale sous anesthésie générale. Dans une seconde partie, nous chercherons à savoir si le cerveau est effectivement protégé contre les variations de PAM, en décrivant l'évolution du concept d'autorégulation cérébrale, depuis ses premières descriptions chez l'homme dans les années 60. Enfin nous décrivons les différents outils de monitoring disponibles pour l'étude de la perfusion cérébrale. Une partie entière sera dédiée à l'électro encéphalogramme, pour introduire à la fois les notions de traitements du signal et de neurophysiologie sur lesquelles se sont basées cette recherche. La seconde partie expose la réflexion préliminaire ayant conduit à la réalisation de cette thèse. La troisième partie est consacrée aux résultats des travaux de recherche effectués dans le cadre de cette thèse.

Mots clés: électro encéphalogramme; autorégulation cérébrale; traitement du signal

Title : Study of Cerebral Perfusion by Frontal Electroencephalogram during General Anesthesia

Abstract : Cerebral perfusion is a highly regulated parameter, due to the human brain's dependence on an uninterrupted supply of glucose and oxygen. Under general anesthesia, cerebral autoregulation (CA) is one of the main regulatory mechanisms. Several studies suggest that more precise control of cerebral perfusion could reduce postoperative complications. Nevertheless, the techniques available for monitoring cerebral perfusion under general anaesthesia have serious limitations, which is why this physiological parameter is rarely monitored in the operating room. Frontal electroencephalogram (EEG), appears to be a promising tool for monitoring cerebral perfusion on a routine basis. On the one hand, it is already widely used to assess the depth of anesthesia. On the other hand, the link between cerebral perfusion and neuronal electrical activity is well established, both in clinical pathology and in basic research. However, this link has been little explored during general anaesthesia, where electrical and metabolic brain activity is profoundly altered by the drugs administered.

The aim of this research was therefore to study the relationship between EEG and cerebral perfusion under general anaesthesia, particularly in response to controlled variations in mean arterial pressure (MAP). To this end, we first demonstrated a statistical link between a quantitative EEG (qEEG) parameter and an index of cerebral autoregulation. We then studied cerebral perfusion during controlled, pharmacologically-induced variations in MAP using a standardized protocol (mAP challenge). We have shown that CA is impaired in almost half the patients studied. Significant variations in mean cerebral blood flow velocity (MCAVm), measured by transcranial Doppler, were observed in response to mAP challenges in patients with impaired CA. Interestingly, systolic velocity in the middle cerebral artery was identified as an indicator of CA efficacy.

Having demonstrated that it is possible to vary cerebral perfusion through intraoperative control of MAP, we set out to find out whether these variations in turn impact the EEG signal. To this end, we created a large dataset combining data on drug doses, MAP, MCAVm and qEEG parameters. In this way, we have shown that, in response to a mAP challenge: (1) the relationship between MCAVm and PAM is linear, i.e. it shows no significant plateau, nor directional asymmetry, with the consequence that any variation in PAM intraoperatively is reflected on cerebral perfusion, according to a more or less significant coefficient of variation; (2) two robust qEEG parameters are associated with MCAVm variations under

general anesthesia: delta band power and delta alpha ratio; (3) cerebral perfusion impacts the EEG signal with an estimated delay of 380 seconds.

In this manuscript, a review of the literature is presented in the first part. It will show how MAP is a central parameter to be taken into account when regulating cerebral perfusion under general anesthesia. In the second part, we will investigate whether the brain is indeed protected against MAP variations, by describing the evolution of the concept of cerebral autoregulation since it was first described in humans in the 1960s. Finally, we will describe the various monitoring tools available for studying cerebral perfusion. An entire section will be devoted to the electroencephalogram, to introduce both the notions of signal processing and neurophysiology on which this research is based. The second part outlines the preliminary thinking that led to the realization of this thesis. The third part is devoted to the results of the research work carried out as part of this thesis.

Keywords: electroencephalogram; cerebral autoregulation; signal processing

Index des abréviations

AG : anesthésie générale
PAM : pression artérielle moyenne
EEG : électro encéphalogramme
ATP : adénosine triphosphate
CMRO2 : consommation cérébrale en oxygène
IOG : index oxygène glucose
DSC : débit sanguin cérébrale
PPC : pression de perfusion cérébrale
PIC : pression intracrânienne
PPC : pression de perfusion cérébrale
EO2 : extraction en O2 cérébrale
ARC : autorégulation cérébrale
PA : pression artérielle
SNC : système nerveux central
NIRS : near infrared spectroscopy
CEC: circulation extra corporelle
TCD : doppler transcrânien
ACM : artère cérébrale moyenne
Vm : vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne
PSP : potentiel post synaptique
FFT : transformée de fourier rapide
PSD : densité du spectre de puissance
SEF : spectral edge frequency
ECG : électrocardiogramme
qEEG : EEG quantitatif
ICR : ischémie cérébrale retardée
HSA : hémorragie cérébrale retardée
AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
BIS : indice bispectral
ARCd : autorégulation cérébrale dynamique
VSC : vitesse sanguine cérébrale
PSI : patient state index
Mxa : mean flow index
 α PF : fréquence du pic de puissance alpha
 α BP : puissance de la bande alpha
 δ BP : puissance de la bande delta
NAD : noradrénaline

TFA : analyse en fonction de transfert

mAP challenge : épreuves de montée ou de descente de PAM

DAR : delta alpha ratio

EDO : équations différentielles ordinaires

SSL : apprentissage auto supervisé

Partie 1 : Cadre théorique

1. Introduction

Dans cette partie introductive, seront exposés en détail le rationnel neurophysiologique et les données cliniques disponibles dans la littérature sur lesquelles s'est basée cette recherche.

Nous verrons en quoi l'étude de la perfusion cérébrale sous anesthésie générale (AG) est un enjeu important et encore relativement peu exploré. La dépendance du cerveau à l'égard d'un apport ininterrompu en oxygène et glucose rend cruciale l'optimisation du transport de ces substrats et notamment de l'oxygène en per opératoire. Pour cela, nous détaillerons les différentes étapes du transport en O₂, ainsi que les facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité de ce transport. Il apparaîtra alors que la pression artérielle moyenne (PAM) est un paramètre central à prendre en compte pour réguler la perfusion cérébrale sous anesthésie générale.

Nous verrons ensuite par quels mécanismes la pression artérielle impacte la perfusion cérébrale. Notamment, nous chercherons à savoir si le cerveau est effectivement protégé contre les variations de PAM et dans quelles conditions. Cette partie cherchera à faire la lumière sur les avancées récentes dans le domaine de la physiologie neuro vasculaire, en décrivant l'évolution du concept d'autorégulation cérébrale (ARC), depuis ses premières descriptions chez l'homme dans les années 60. Enfin, nous exposerons les arguments récents en faveur d'une meilleure gestion de la PAM per opératoire, dans le but de diminuer la survenue de complications au décours d'une anesthésie générale.

Enfin nous décrivons les différents outils de monitoring disponibles pour l'étude de la perfusion cérébrale. Une partie entière sera dédiée à l'électro encéphalogramme, pour introduire à la fois les notions de traitements du signal et de neurophysiologie sur lesquelles s'est basé cette recherche. Une attention particulière sera apportée aux données disponibles dans la littérature pour étayer le lien entre la perfusion cérébrale et l'électro encéphalogramme (EEG), en condition expérimentale comme en pathologie. Ceci permettra d'introduire l'hypothèse de recherche qui soutient ce travail de thèse et ayant consisté à poser que, pour parvenir à une meilleure gestion de la perfusion cérébrale peropératoire, il serait possible de s'appuyer sur le signal EEG frontal.

2. Pourquoi optimiser la perfusion cérébrale sous anesthésie générale

2.1. Dépendance du cerveau à l'égard d'un apport ininterrompu en oxygène et glucose

La dépendance du cerveau humain à l'égard d'un apport ininterrompu de glucose et d'oxygène est un fait bien établi (1). Ainsi, bien que le cerveau humain représente 2 % du poids du corps, il compte pour 20 % de son métabolisme au repos (2). Ce sont ces besoins énergétiques qui le rendent vulnérable aux dommages causés par l'anoxie ou l'ischémie.

Le métabolisme oxydatif du glucose fournit presque tout l'ATP utilisé par le cerveau. Des substrats alternatifs sont métabolisés par le cerveau dans diverses conditions, mais ils ne peuvent pas remplacer complètement le glucose ou inverser les effets de l'hypoglycémie. Le glucose et l'oxygène sont les principaux substrats de la production d'énergie cérébrale. Après avoir traversé la barrière hémato-encéphalique et la membrane cellulaire, le glucose est converti en pyruvate par la voie glycolytique anaérobie dans le cytosol. Il en résulte une production de 2 moles d'ATP par mole de glucose. Le pyruvate est ensuite transporté dans les mitochondries et converti en acétyl-CoA pour entrer dans le cycle de l'acide tricarboxylique. Au cours des étapes suivantes du cycle de l'acide tricarboxylique, la phosphorylation oxydative produit 30 moles d'ATP supplémentaires par mole de glucose. La valeur énergétique de la phosphorylation oxydative mitochondriale est donc évidente. Ceci se traduit par une forte densité de mitochondries observée autour de la fente synaptique (3). La consommation cérébrale en glucose (CMR_{glc}) au repos est d'environ 0,2 à 0,3 mol/g/min chez l'être humain. Sur la base d'un poids d'environ 1400 g, le cerveau humain consomme environ 91 g de glucose par jour, ce qui équivaut à environ 23 cuillères à café ou cubes de sucre (pour plus de simplicité, le saccharose est assimilé à du glucose). La consommation cérébrale en oxygène (CMRO₂) du cerveau entier d'un cerveau humain adulte normal au repos est comprise entre 3,3 et 4,2 ml/100 g/min ou 1,5 à 1,9 mol/g/min, ce qui équivaut à 68 à 86 litres d'oxygène pur par jour, contenus dans 324 à 410 litres d'air contenant 21 % d'oxygène au niveau de la mer (4). La preuve que le glucose est le principal carburant oxydatif du cerveau a été apportée par les mesures de la stœchiométrie entre l'utilisation de l'oxygène (CMRO₂) et du glucose (CMR_{glc}) :



Le rapport CMRO₂/CMR_{glc} ou leurs différences artérioveineuse (A-V), (A-V)O₂/(A-V)glc, est appelé index oxygène-glucose (IOG). Lorsqu'aucun autre substrat n'est métabolisé, l'oxydation complète du glucose donne un IOG proche de 6,0, le maximum théorique. En

effet, la plupart des études (A-V) ont montré que l'I_{OG} global se situait entre 5,5 et 6 dans le cerveau animal et humain, ce qui indique un métabolisme du glucose en excès d'oxygène (5). L'I_{OG} quasi maximal dans le cerveau au repos est attribuée principalement à la production de lactate et à son efflux du cerveau, alors que dans le cerveau activé, la libération de lactate, l'activité de la voie de dérivation du pentose phosphate et le renouvellement du glycogène contribuent à la réduction de l'I_{OG}.

Le cerveau dépend du catabolisme du glucose pour la production d'ATP et de nombreux autres aspects de ses activités normales, et un apport insuffisant de glucose ou d'oxygène dégrade les fonctions cérébrales, possiblement jusqu'au décès. La preuve que le glucose est le carburant obligatoire du cerveau adulte a été apportée par des études où une hypoglycémie était induite par l'insuline. L'état cognitif des sujets hypoglycémiques est passé progressivement de troubles sensoriels légers à la léthargie, à la stupeur et au coma au fur et à mesure que le taux de glucose plasmatique diminuait ou que la durée de l'hypoglycémie augmentait (4). L'administration de glucose inversait rapidement ces symptômes. Parmi les autres composés testés, seuls le mannose et le maltose ont été efficaces, alors que beaucoup d'autres (par exemple, le glycérol, l'éthanol, le lactate) étaient inefficaces. Cela signifie que, bien que le tissu cérébral adulte puisse métaboliser la plupart des substrats inefficaces, la capacité de transport de la barrière hémato-encéphalique et leurs concentrations sanguines normales sont insuffisantes pour fournir suffisamment de ces carburants oxydatifs alternatifs au cerveau afin de soutenir les activités cognitives lorsque les niveaux de glucose sont inadéquats. Le lactate et les corps cétoniques peuvent toutefois compléter l'utilisation du glucose dans diverses conditions physiologiques, telles que l'activité physique, lorsque les muscles produisent de grandes quantités de lactate qui sont libérées dans le sang, et lors d'une jeun prolongée, lorsque les taux sanguins de corps cétoniques augmentent.

De la même façon que pour le glucose, l'exposition de sujets sains à de l'air à teneur réduite en oxygène peut également avoir de graves effets cognitifs. Un passage rapide de 21 % d'O₂ au niveau de la mer à 15 % nuit à l'accomplissement de tâches cognitives complexes telles que la lecture, 11 % d'O₂ entraîne une perte de jugement critique, et 6 à 8 % conduit à une perte de conscience (6). L'acclimatation à l'hypoxie est bien connue et implique une variété de mécanismes mis en jeu à court et long terme, y compris l'augmentation de la ventilation minute, du débit sanguin cérébral, du nombre de globules rouges, de la densité capillaire et de la régulation de l'expression de certains gènes pour augmenter le taux et la capacité glycolytique. Cependant, même avec l'acclimatation, les alpinistes et autres personnes qui montent à haute altitude sont toujours susceptibles de souffrir de déficits cognitifs subtils et insidieux dus à des niveaux d'oxygène inadéquats.

Bien que la CMRO2 soit six fois inférieur à la CMRglc, c'est l'oxygène qui est le premier substrat limitant pour la synthèse énergétique du cerveau. En effet, le glucose peut être stocké sous forme de glycogène principalement dans les astrocytes, ce qui n'est pas le cas pour l'oxygène. De plus, La cascade de l'oxygène est un processus en plusieurs étapes impliquant le mouvement de l'oxygène de l'atmosphère vers les mitochondries (Figure 1).

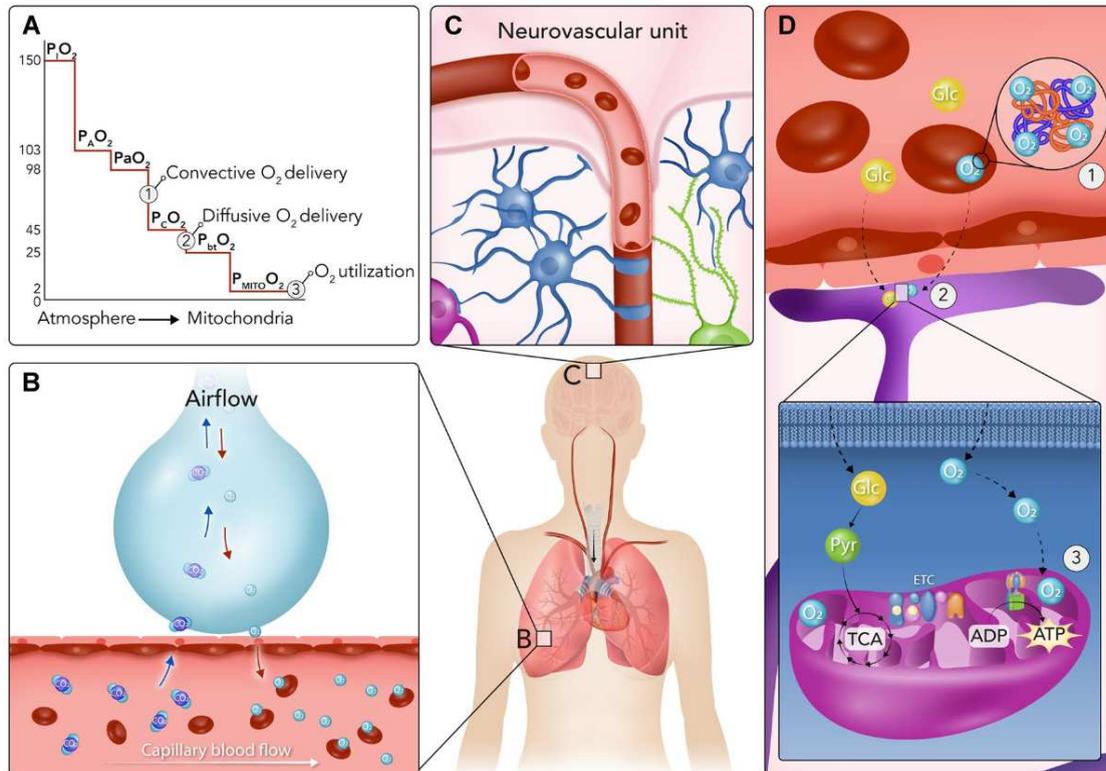


Figure 1 : La cascade de l'oxygène et l'apport d'oxygène au cerveau. A) Le transport de l'oxygène dépend de l'apport convectif et diffusif de l'oxygène le long de la cascade de l'oxygène et de son utilisation ultérieure par les mitochondries. B) Barrière alvéolo-capillaire. C) Unité neurovasculaire, c'est-à-dire l'intégration anatomique et fonctionnelle de la microcirculation cérébrale, des cellules gliales périvasculaires et des neurones, qui maintient l'homéostasie du parenchyme cérébral. D) (1) Transport convectif d'oxygène, (2) Transport diffusif (3) Utilisation finale de l'O₂ par la mitochondrie. PIO₂ : pression partielle en O₂ inspirée ; PaO₂ : pression artérielle en O₂ ; PAO₂ : pression alvéolaire d'oxygène ; PCO₂ : pression capillaire en O₂ ; PbtO₂ : pression partielle d'oxygène dans le tissu cérébral ; CaO₂ : contenu artériel en O₂ ; Glc : glucose ; Pyr : Pyruvate ; TCA : cycle de l'acide tricarboxylique (cycle de Krebs) ; ETC : electron transport chain (chaîne respiratoire mitochondriale) ; ADP : adénosine triphosphate ; ATP : adénosine triphosphate.

D'après Hoiland RL, *Intensive Care Medicine* 2023 (7)

L'air est aspiré dans les poumons, où la pression partielle de l'oxygène inspiré (PIO₂) est d'environ 150 mmHg. Le mélange ultérieur avec le volume résiduel donne une pression partielle alvéolaire d'oxygène (PAO₂) d'environ 103 mmHg. À la jonction alvéolo-capillaire,

l'oxygène diffuse alors des alvéoles vers le sang, tandis que le dioxyde de carbone diffuse du sang vers les alvéoles. Ce processus de diffusion est associé à une légère réduction de la pression artérielle en oxygène (P_{aO_2}) à environ 98 mmHg chez le sujet sain. Le sang est ensuite pompé dans le corps par le cœur. Il est important de noter que les facteurs cardiovasculaires (par exemple, la pression artérielle), respiratoires (par exemple, l'état de la barrière alvéolo capillaire), humoraux (par exemple, la concentration d'hémoglobine) et microcirculatoires (par exemple, la résistance vasculaire cérébrale) influencent le DSC. Ensuite, l'apport convectif d'oxygène est déterminé par le contenu artérielle en oxygène (CaO_2) et le débit sanguin cérébral (DSC). Après l'apport d'oxygène au réseau capillaire cérébral, où la pression partielle d'oxygène capillaire (PCO_2) est d'environ 45 mmHg, la diffusion de l'oxygène du système vasculaire cérébral vers le parenchyme cérébral se produit. Ce processus de diffusion est déterminé par des facteurs tels que la surface de diffusion (A), l'épaisseur de la barrière de diffusion (T) et le gradient de pression de diffusion (ΔPO_2), et aboutit à une pression partielle d'oxygène dans le tissu cérébral (P_{btO_2}) qui est généralement supérieure à 20 mmHg. L'oxygène doit ensuite traverser le cytoplasme pour atteindre les mitochondries, où la pression partielle d'oxygène mitochondrial est de 2-3 mmHg (estimation basée sur les mesures de la saturation de la myoglobine) (8). Enfin, l'homéostasie énergétique nécessite une utilisation réussie de l'oxygène par la respiration mitochondriale aérobie et la production d'adénosine triphosphate.

Sous anesthésie générale, même si la consommation en substrat énergétique est considérablement réduite par l'effet des drogues anesthésiques sur l'activité neuronale par la mise en jeu du phénomène de couplage neurovasculaire (9) (10), un déficit en O_2 peut aussi survenir. Comme chez le sujet éveillé, un tel défaut d'apport énergétique pourra causer des dommages cérébraux qui seront d'autant plus graves qu'ils ne seront pas dépistés à tant en raison de l'impossibilité de détecter des signes neurologiques cliniques chez un patient sédaté et curarisé. En effet, sous anesthésie générale, les mécanismes de compensation qui devraient permettre de maintenir le transport en O_2 sont pour la plupart pris en défaut. L'augmentation de la ventilation minute est rendue impossible par la ventilation mécanique et la perte de la ventilation spontanée. La quantité de globules rouges disponible pour le transport en O_2 a plutôt tendance à baisser du fait du geste chirurgical. L'adaptation du débit sanguin cérébral par l'augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle via la mise en jeu de divers mécanismes physiologiques comme le baroréflexe est rendue difficile du fait de la modification du tonus sympathique par les médicaments anesthésiques (11) (12).

De ce fait, on comprend qu'il est essentielle d'une part de chercher à avoir une évaluation de la balance entre apport en besoin en substrat énergétique du cerveau et d'autre part de reconnaître le rôle central de l'anesthésiste dans la préservation de cette balance, grâce aux actions thérapeutiques qu'il est possible d'engager pendant une AG (transfusion, adaptation de la ventilation minute, maintien de la pression artérielle).

2.2. La pression artérielle peropératoire comme facteur majeur d'optimisation du transport en O₂

2.2.1. Facteurs influençant le transport convectif en O₂

Le transport convectif englobe l'apport d'oxygène par le système circulatoire depuis la vascularisation pulmonaire jusqu'à la microcirculation cérébrale. C'est le produit du débit sanguin cérébral et du contenu en oxygène artériel, ce dernier étant déterminé par la saturation en oxygène artériel, la concentration en hémoglobine et, dans une moindre mesure, la pression partielle de l'oxygène artériel. Il peut donc être résumé par l'équation de Fick, appliqué à la circulation régionale cérébrale :

$$TaO_2 = DSC \cdot (SaO_2 \cdot 1,34 \cdot Hb + PaO_2 \cdot 0,003)$$

où TaO₂ est le transport artérielle en O₂, DSC est le débit sanguin cérébral, SaO₂ est la saturation artérielle, Hb est l'hémoglobine, PaO₂ la pression artérielle en O₂ correspondant à l'oxygène dissous c'est à dire non lié à l'hémoglobine.

2.2.1.1. L'autorégulation cérébrale

Le DSC joue un rôle central dans l'optimisation du transport convectif, puisque c'est la seule variable qui, dans un contexte de chirurgie non hémorragique (hémoglobine stable) et d'absence de pathologie pulmonaire affectant la membrane alvéolo capillaire (SaO₂ et PaO₂ stables), peut être amenée à varier.

Étant donné l'importance du DSC pour la fonction neuronale, des mécanismes homéostatiques maintiennent activement des niveaux stables et adéquats de DSC face aux perturbations physiologiques, en grande partie par le biais d'une réactivité vasculaire adaptative. Un mécanisme fondamental est la capacité du cerveau à réguler sa propre perfusion, indépendamment des variations de la pression artérielle systémique et du débit cardiaque. Ce mécanisme est appelé autorégulation cérébrale. Lorsque la pression

systémique et donc la pression de perfusion cérébrale changent, les artérioles précapillaires cérébrales réagissent en modifiant leur tonus. La modification du diamètre des vaisseaux qui en résulte a un impact sur le débit dans ces vaisseaux de résistance, conformément à la loi de Hagen-Poiseuille de la dynamique des fluides laminaires, qui stipule que :

$$Q = \Delta P / R$$

Où R représente la résistance, avec

$$R = 8\mu L / \pi r^4$$

où Q désigne la vitesse d'écoulement du liquide, r le rayon interne du tuyau, ΔP la différence de pression entre les deux extrémités du tuyau, L la longueur du tuyau et μ la viscosité du liquide.

Lorsque l'on applique cette loi à la circulation cérébrale, on obtient :

$$DSC = PPC / RVC$$

Où PPC représente la pression de perfusion cérébrale et où la résistance vasculaire cérébrale (RVC) est donc déterminée par la puissance 4 du rayon du vaisseau et, dans une moindre mesure, par la viscosité du sang. Cela signifie que même de petites modifications du diamètre d'un vaisseau peuvent entraîner de grandes modifications de la résistance vasculaire, et donc du débit sanguin. Par exemple, une augmentation du diamètre des vaisseaux de seulement 20 %, ce qui est dans les limites de la capacité physiologique des artères pour des changements aigus de diamètre, augmentera le flux sanguin de 207 %.

Le tonus myogénique qui se développe dans des conditions normales varie le long de l'arbre vasculaire. D'après les travaux effectués sur des vaisseaux sanguins isolés, ce sont les petites artérioles piales et parenchymateuses qui sont responsables de la majorité du tonus myogénique cérébral en réponse à l'hypotension (Figure 2), et non les grandes artères (13).

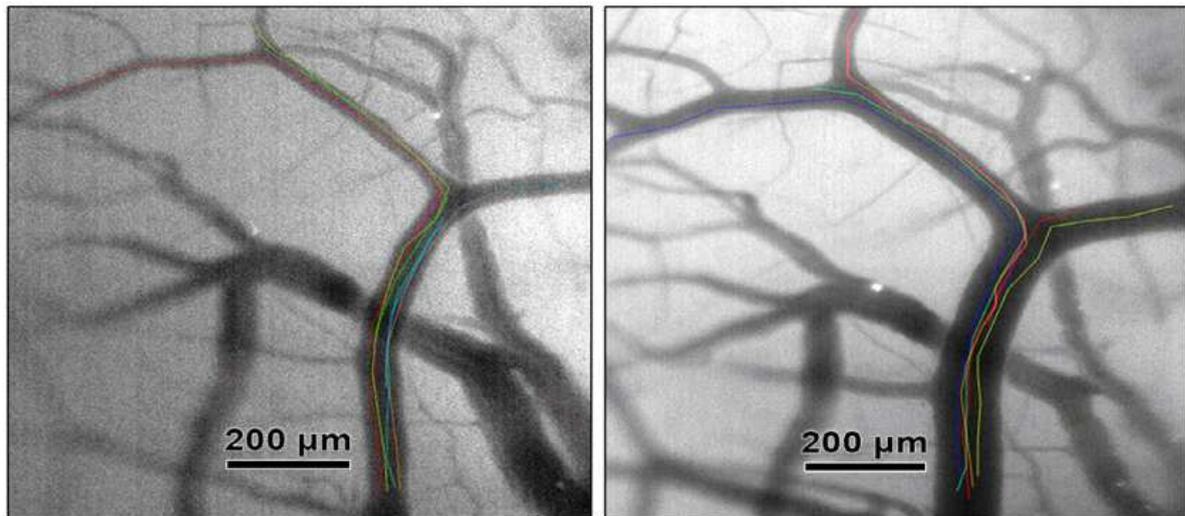


Figure 2 : Mesure in vivo du flux de globules rouges de l'artériole piale au cours d'une hypotension induite. panel gauche : Visualisation de base des artérioles piales et des trajectoires individuelles de globules rouges (GR). Les trajectoires de GR sont superposées à l'image originale en différentes couleurs. Panel droit : Vasodilatation des artérioles piales pendant l'hypotension induite.

D'après Klein SP *Journal of the American Heart Association* 2022..

2.2.1.2. Modifications du milieu métabolique

La circulation cérébrale ne réagit pas seulement aux changements de pression, mais aussi à un certain nombre d'autres paramètres physiologiques (14). La pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) est l'un des modulateurs les plus puissants. Au delà d'une PaCO_2 de 40 mmHg, une augmentation de la PaCO_2 de 1 mmHg entraîne une augmentation approximative de 3 à 6 % du DSC, et en deçà de 40 mmHg de PaCO_2 , une baisse de 1 mmHg entraîne une baisse de 1 à 3% du DSC (15) (16). Ces modifications du DSC sont le résultat de changements dans le tonus artériolaire, qui se produisent dans ce cas en réponse à des modifications du pH local (17). Lorsque la PaCO_2 augmente, l'acidose provoque une vasodilatation et une augmentation du DSC, tandis qu'en cas d'hyperventilation, la PaCO_2 diminue, les vaisseaux se contractent et le DSC chute (Figure 3). Le pH s'adapte et se normalise en quelques heures, ce qui signifie que le diamètre des vaisseaux et le DSC reviennent à leur niveau de base.

Les variations de la PaO_2 n'affectent le DSC que lorsque la PaO_2 tombe en dessous de 50-60 mm Hg, entraînant une désaturation artérielle, qu'une vasodilatation compensatoire survient pour augmenter le DSC et donc rétablir le transport en O_2 . Une réponse homéostatique similaire se produit en cas d'anémie, car la baisse de l'hémoglobine réduit également le transport.

Ces réponses vasomotrices régulatrices ne se produisent pas isolément et ne sont donc pas indépendantes les unes des autres. Si les vaisseaux sont dilatés au maximum (par exemple, en réponse à une hypotension ou à une sténose/occlusion proximale - réduisant la pression de perfusion), la capacité à compenser les réductions de l'hématocrite ou de nouvelles baisses de la PAM sera atténuée ou perdue.

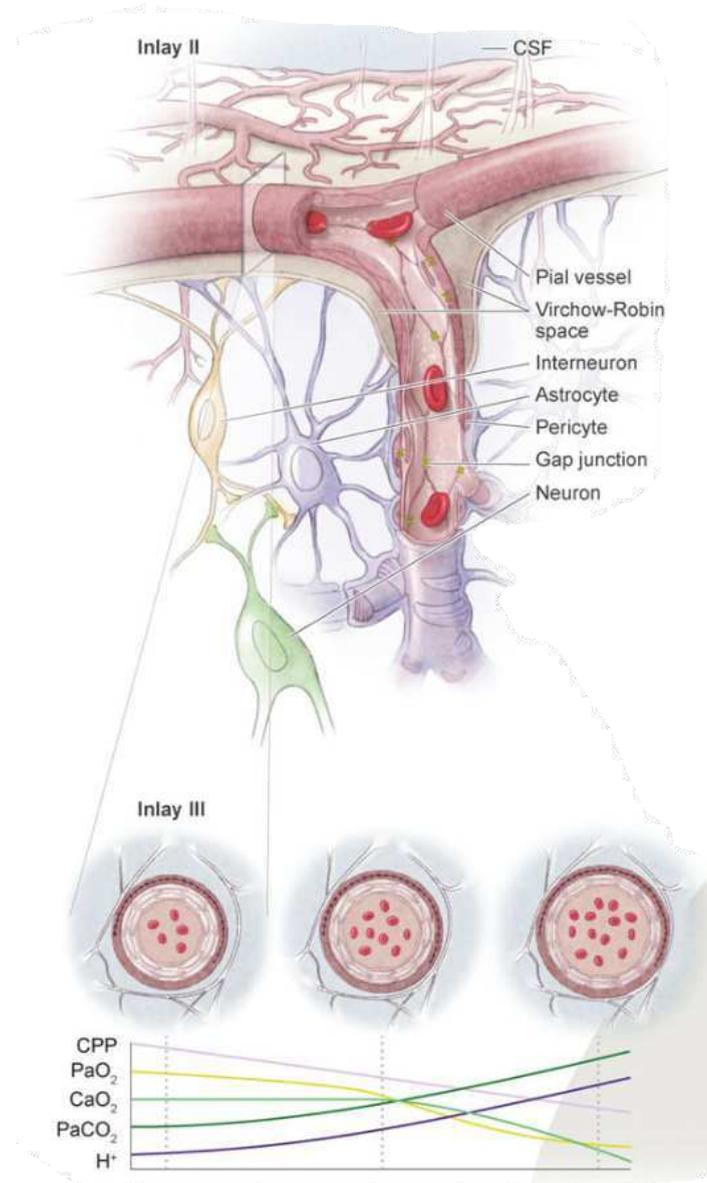


Figure 3 : L'unité neurovasculaire et les paramètres responsables d'une modification de la vasomotricité cérébrale. A) Les artères intracérébrales se ramifient largement en direction de la surface du cerveau. À la surface, les vaisseaux forment un réseau dense d'artérioles hautement vasoactives dans la pie-mère avant de pénétrer dans le cortex (artérioles piales). La pression motrice dans ce système est la pression de perfusion cérébrale (PPC) qui est déterminée par la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intracrânienne (PIC). Hors situations d'hypertension intracrânienne, la PIC est basse et donc la PAM se rapproche de la PPC. L'artériole piale pénètre dans la pia mater à travers l'espace Virchow-Robin, où elle est encapsulée par des processus gliaux appelés pieds terminaux et péricytes qui libèrent des substances vasoactives et réagissent mécaniquement en se contractant ou en se dilatant en fonction des changements de la

demande métabolique de la matrice neuronale environnante. B) Diagramme schématique qualitatif des sections transversales piales par rapport à un spectre de milieux métaboliques : l'unité neurovasculaire adapte le débit sanguin au métabolisme de zones corticales distinctes. On notera que les vaisseaux ne sont pas seulement exposés aux conditions artérielles, mais aussi à celles du liquide céphalo-rachidien qui entoure complètement le vaisseau pial, relié de tous les côtés par de minces processus à la pie mère. CSF : cerebro spinal fluid.

d'après Willie CK, *The Journal of Physiology* 2014.

Même si il est vrai que la PaCO₂, la PaO₂ ou même la teneur en hémoglobine peuvent être modifiées en per opératoire et pourrait donc de ce fait rentrer dans les variables d'ajustement du DSC sur lesquels l'anesthésiste pourrait influencer, la majorité de la recherche actuelle sur l'optimisation du DSC en per opératoire concerne l'étude du phénomène d'autorégulation et l'optimisation de la pression artérielle per opératoire.

2.2.2. Facteurs influençants le transport diffusif

Dans un état de repos normal, environ 25 % de l'oxygène transporté vers le cerveau se diffuse dans le tissu cérébral. Ceci signifie que la différence artério veineuse cérébrale en O₂ varie autour de 25%. Ce pourcentage peut être modifiée par des réductions du DSC, lorsque de l'oxygène supplémentaire doit être extrait de l'hémoglobine pour maintenir un métabolisme cérébral constant, selon l'équation :

$$CMRO_2 = DSC * D(A-V)O_2_{cérébrale}$$

où CMRO₂ présente le métabolisme cérébrale lié à l'O₂ (Cerebral metabolic rate of oxygen) et D(A-V)O₂_{cérébrale} représente la différence artério veineuse en oxygène

Toutefois, la diffusion de l'oxygène du système vasculaire cérébral dans le tissu cérébral est régie par les principes biophysiques de la loi de diffusion de Fick, décrite dans l'équation (2)

$$Diffusion \propto A/T \cdot D \cdot \Delta PO_2.$$

où A est la surface de diffusion, T l'épaisseur de la barrière de diffusion, D le coefficient de diffusion de l'O₂ et ΔPO₂ le gradient de pression entre le système vasculaire.

Chacun des paramètres de l'équation est saturable, si bien que l'extraction en O₂ cérébrale (EO₂) est une aussi une variable saturable, qui ne peut augmenter que jusqu'à une valeur

critique, sur laquelle il est impossible d'agir en per opératoire. Comme illustré dans la Figure 4, une fois la valeur critique d'EO₂ atteinte c'est alors que survient l'ischémie cérébrale.

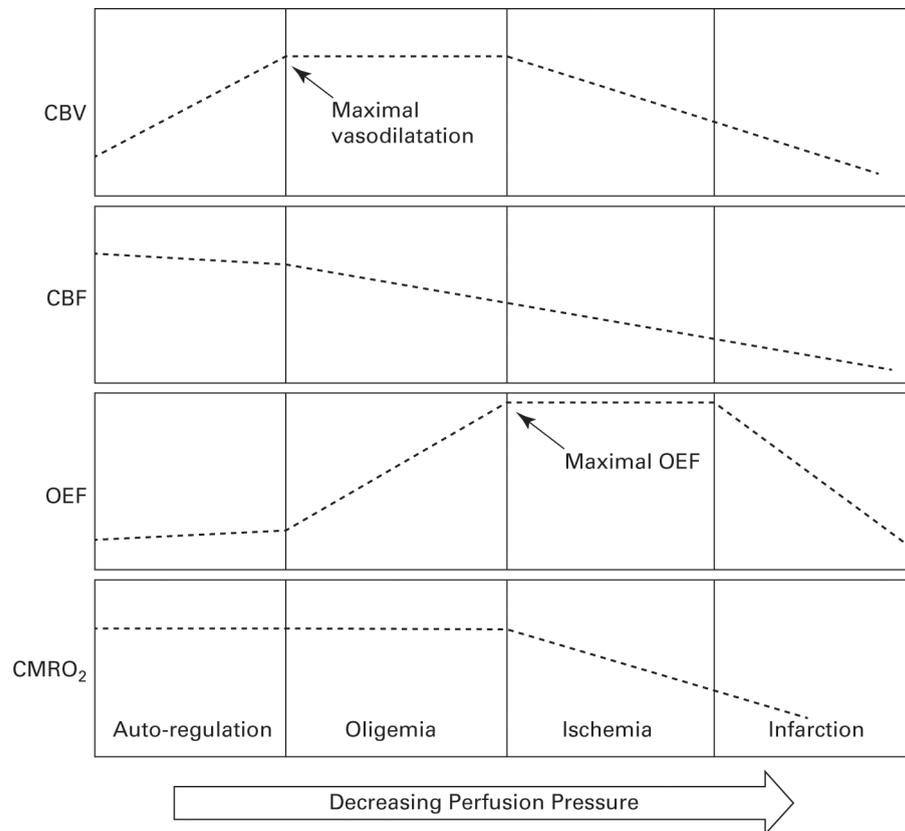


Figure 4 : Optimisation des mécanismes de transport en O₂ au cours d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale (PPC). Lorsque la PPC diminue, le mécanisme d'ARC est d'abord mis en jeu pour permettre un maintien du DSC via une vasodilatation des artères piales et donc une augmentation du volume sanguin cérébral. Une fois ce mécanisme dépassé, l'extraction en O₂ augmente jusqu'à une valeur critique (maximal OEF). Au delà, plus aucun mécanisme ne permet de limiter l'impacte d'une baisse de la PPC sur le transport en O₂ et l'ischémie survient.

D'après Dhar R, Cambridge University Press 2014

On constate donc que l'optimisation du transport diffusif n'est pas possible en per opératoire. Si l'on souhaite donc optimiser l'apport en O₂ per opératoire, ceci doit nécessairement se baser sur le maintien du transport diffusif et notamment sur le maintien d'un DSC adaptée, via la préservation d'une PAM adaptée.

2.3. Sensibilité du cerveau aux variations de pression artérielle per opératoire :

Comme nous l'avons vu précédemment, la protection du cerveau sous anesthésie générale dépend principalement de la capacité à ajuster le débit sanguin cérébrale au O₂ de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Ceci passe principalement par l'ajustement du niveau de pression artérielle, qui vise à mettre en jeu le mécanisme d'ARC et qui est le principal paramètre influençant le DSC mobilisable en per opératoire.

Dans certaines circonstances peropératoires, la pression artérielle moyenne (PAM) diminue à des niveaux bien inférieurs à ceux observés chez les adultes non anesthésiés. Dans ces situations, les cliniciens sont inévitablement préoccupés par la tolérance du cerveau à cette hypotension. Le phénomène d'autorégulation du débit sanguin cérébral est souvent évoqué dans les discussions sur les seuils inférieurs de PAM tolérables. Cependant, à plusieurs égards, l'idée selon laquelle le DSC serait maintenu stable sur un large intervalle de variation de PAM, basée sur les premières études menées sur l'autorégulation cérébrale, datant des années 60, est désormais largement remise en cause (18). Les principales limites récemment découvertes sont les suivantes: (1) la limite inférieure moyenne de l'autorégulation du débit sanguin cérébral chez l'adulte normotendu n'est probablement pas inférieure à une PAM de 70 mm Hg ; (2) lors de variations rapides de PAM, le DSC n'est probablement pas maintenu stable (notion d'ARC dynamique) ; (3) il existe plusieurs circonstances cliniques courantes susceptibles de compromettre la réserve de débit sanguin qui protège le système nerveux central normal contre une réduction critique du débit sanguin en cas d'hypotension.

2.3.1. Limite inférieure de l'autorégulation cérébrale

Le seuil de 50 mmHg a été largement cité pendant des décennies comme la limite inférieure de l'autorégulation du DSC. Ce seuil est probablement dérivé d'une figure parue dans une revue de physiologie cérébrale, publiée en 1959 par Niels Lassen (Figure 5).

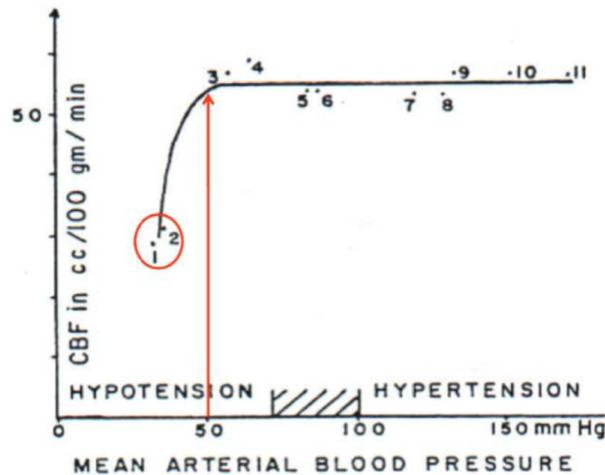


Figure 5 : Cette figure est probablement à l'origine de la représentation classique de l'autorégulation du DSC. Les groupes de sujets à l'extrémité gauche de la courbe (cercle rouge) présentaient des symptômes d'hypo perfusion à une pression artérielle moyenne de 38 ± 11 mm Hg.

D'après Lassen NA *Physiological Reviews* 1959 et Drummond JC *Anesthesia & Analgesia* 2019

Cette figure présentait une agrégation des données disponibles à l'époque, issue de différentes équipes de recherche (7 études portant sur 11 groupes de patients différents), sur un graphique représentant le débit sanguin cérébral global en fonction de la PAM. La courbe dessinée à la main à travers les différents points de ce graphique semble indiquer une limite inférieure de l'autorégulation du débit sanguin cérébral d'environ 50 mm Hg. Dans les différentes études, la pression artérielle a été abaissée chez des sujets non anesthésiés, et les points de données qui ancrent l'extrémité gauche de la courbe de Lassen, identifiés comme "1" et "2", sont des valeurs de débit sanguin cérébral enregistrées pour des PAM ayant provoqué l'apparition de symptômes d'ischémie cérébrale. Les données exactes utilisées pour construire ces points (ensemble des populations des études, sous groupes) ne sont pas précisées par Mr NA Lassen.

On sait toutefois que, dans la population totale de 37 sujets de Finnerty et al (19), dont certains souffraient d'hypertension non traitée, les symptômes sont apparus à une PAM moyenne de 48 mm Hg et étaient associés à une réduction d'environ 40 % du débit sanguin cérébral global. Quels que soient les patients de Finnerty représentés sur la figure de Lassen, il semble peu probable que la limite inférieure de l'autorégulation du débit sanguin cérébral soit réellement la valeur suggérée par son graphique. La limite inférieure de l'autorégulation du débit sanguin cérébral est probablement beaucoup plus élevée que la PAM à laquelle on observe des symptômes et une réduction de 35 à 40 % du débit sanguin cérébral.

Néanmoins, l'impact apparent de la publication de Lassen a été remarquablement durable, malgré les résultats des multiples études réalisées par la suite, chez des adultes non neurolésés, allant à l'encontre de cette représentation. Les données indiquent que la limite inférieure moyenne de l'autorégulation du débit sanguin cérébral pour un adulte non anesthésié n'est probablement pas inférieure à une PAM de 70 mmHg chez le patient éveillé comme chez le patient anesthésié (20) (21) (22) (23) (24) (25). De plus, dans ces études, la variabilité inter individuelle dans l'analyse de la limite inférieure de l'autorégulation cérébrale est importante, se manifestant par des intervalles de confiance associés à la limite inférieure moyenne d'ARC très larges.

2.3.2. Notion d'ARC dynamique vs statique

La possibilité d'étudier l'hémodynamique cérébrale à l'aide du Doppler transcrânien, rapportée pour la première fois en 1982 par Aaslid et al (26), a marqué le début d'une nouvelle ère pour l'évaluation clinique de l'autorégulation du débit sanguin cérébral.

La combinaison du caractère non invasif du doppler transcrânien et de son excellente résolution temporelle a fourni l'outil idéal pour étudier l'ARC chez l'homme. Il est également important de reconnaître le développement simultané de techniques non invasives d'enregistrement de la pression artérielle, telles que le dispositif Finapres.

En 1989, Aaslid et al (27) ont inventé le terme d'autorégulation dynamique pour décrire la réponse transitoire de la vitesse sanguine cérébrale à un changement soudain de la pression artérielle induit par le relâchement d'un garrot de cuisse. La recherche sur l'autorégulation cérébrale s'est par la suite intéressée à l'effet sur les vitesses sanguines, de modifications induites, importantes, et rapides, de la pression artérielle dans un cadre expérimental. C'est alors qu'un "changement de paradigme" est survenu, et que les notions d'ARC statique et dynamique sont apparues.

2.3.2.1. ARC statique

La relation classique entre la pression artérielle (PA) et le DSC, dérivée de la publication de Lassen, doit maintenant être qualifiée d'autorégulation "statique". Il ne s'agit pas de caractéristiques physiologiques en soi, mais plutôt de caractéristiques expérimentales qui mesurent uniquement la relation à l'état stable entre le DSC et la PA. Le terme statique fait référence au concept selon lequel la PA et le DSC sont mesurés dans des conditions où ces variables ont atteint un état stable. La PA peut avoir été augmentée ou diminuée expérimentalement, mais elle a atteint un nouveau niveau stable, un état d'équilibre (28) (29). La PA et le DSC sont mesurés sur des intervalles de temps plus longs, et les valeurs

obtenues représentent la PA et le DSC moyens pendant cette période. Cette approche est la conséquence du fait qu'historiquement, les mesures du DSC chez l'homme nécessitent au moins 10 minutes. En raison de cette moyenne, la PA et le DSC n'affichent pas leur variabilité à court terme. Dans ce cadre expérimental permettant l'évaluation de l'autorégulation statique, le DSC est maintenu en conditions physiologiques relativement stable face aux modifications de PAM. Cette interprétation est une approximation proche de la présentation des données et des conclusions de Lassen.

2.3.2.2. ARC dynamique et la notion de filtre passe haut

Le concept d'autorégulation dynamique n'est apparu que lorsque la technique du doppler transcrânien à haute résolution temporelle est apparue pour mesurer des changements plus rapides du DSC via la mesure des vitesses sanguines cérébrales. Au lieu d'obtenir des valeurs qui prenaient 10 minutes ou plus, ces techniques permettaient de mesurer les variations de la PA et de la vitesse sanguine cérébrale de l'ordre de la seconde. Il est apparu que lors de variations plus rapides de la PA, la variabilité du DSC était beaucoup plus importante que ce que l'on supposait jusqu'à présent sur la base du concept d'autorégulation statique de Lassen. Cette capacité de l'autorégulation à répondre aux variations rapides de la PA de l'ordre de la seconde ou de la minute (par exemple, lors de changements posturaux, de toux ou d'activité physique) est appelée autorégulation dynamique.

Dans une étude parue dans *Journal of Applied physiology* en 2012, Tan et al. ont identifié que la capacité à atténuer les changements du DSC dépendait fortement de la vitesse des changements de la PA (30). Dans cette étude, les données de quarante-trois volontaires âgés de 21 à 40 ans ont été recueillies pendant 5 minutes de repos en décubitus dorsal. Ensuite, une pression négative modérée (30-40 mmHg) oscillatoire dans la partie inférieure du corps a été utilisée pour créer des oscillations de pression artérielle de différentes fréquences. Une pression négative a été utilisée à six fréquences (0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07 et 0,08 Hz dans un ordre aléatoire), chronométrée de manière à produire au moins 10-15 oscillations à chaque fréquence. La "régression par poursuite de projection" a été utilisée pour quantifier la relation entre la pression artérielle (variable indépendante) et le débit sanguin cérébral (variable dépendante). La "régression par poursuite de projection" est une technique de régression non paramétrique qui diffère de la régression linéaire traditionnelle. Au lieu de se limiter à une relation directe entre les variables d'entrée et de sortie, elle utilise une combinaison de fonctions non linéaires pour modéliser cette relation. Ces fonctions non linéaires, appelées "fonctions de crête" ou "ridge function", sont

déterminées en cherchant le meilleur ajustement possible aux données, sans faire d'hypothèses a priori sur la nature de la relation (linéaire ou autre). Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure 6 et montre clairement que les fluctuations plus rapides (0.08 Hz, environ 5 oscillations par minutes) de la pression artérielle sont transmises à la circulation cérébrale de façon presque linéaire, alors que les fluctuations plus lentes (0.03 Hz, environ 2 oscillations par minutes) sont atténuées dans un intervalle de variations de PAM allant environ de - 5 à + 5 mmHg par rapport à la valeur de base.

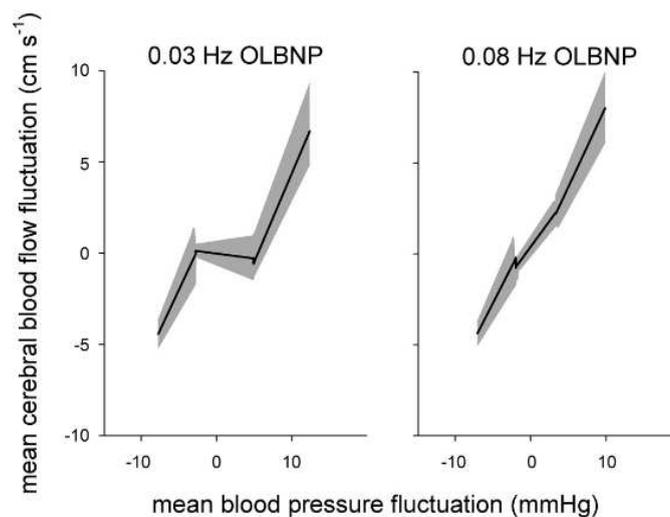


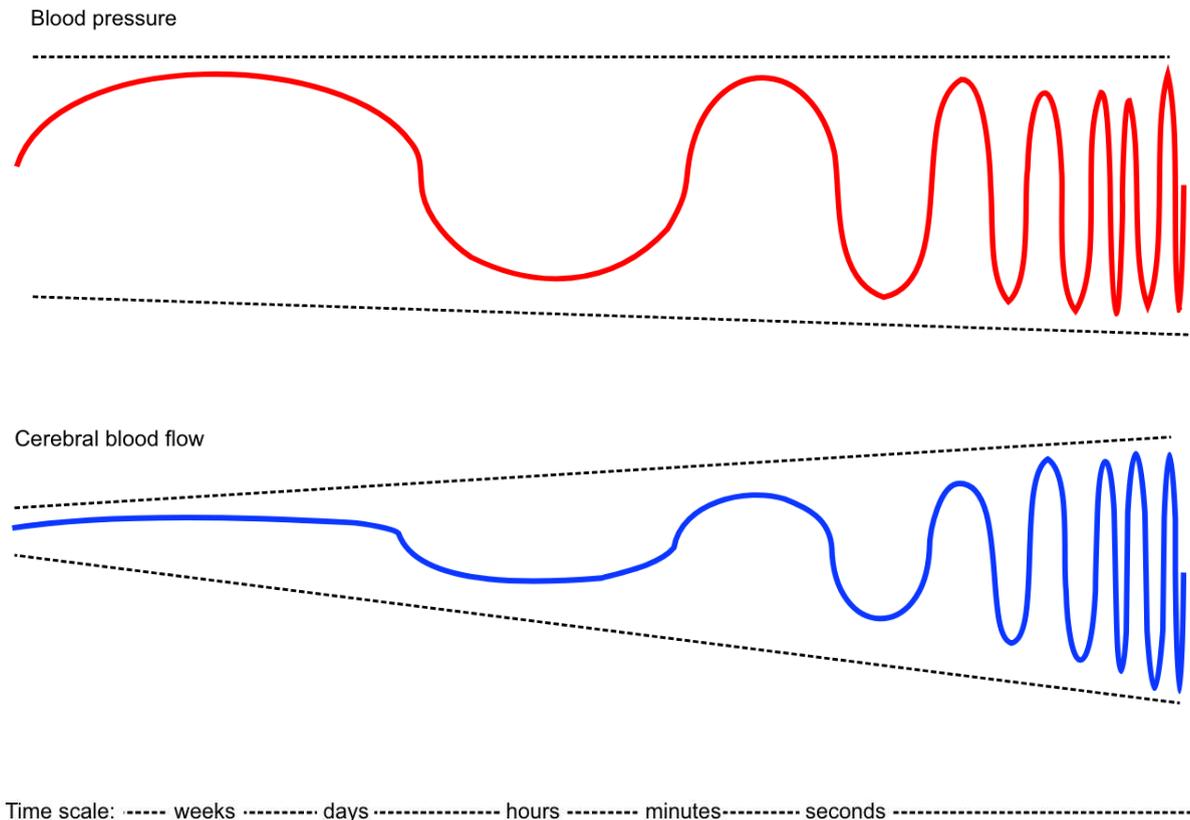
Figure 6 : Régression par poursuite de projection permettant d'expliquer la majeure partie de la relation entre la pression artérielle et les fluctuations du débit sanguin cérébral. La nature de cette relation comprend une région dans laquelle les fluctuations lentes (0.03 Hz, environ 2 oscillations par minutes) de la pression artérielle sont effectivement atténuées (avec un gain proche de zéro) et deux régions passives dans lesquelles les fluctuations de la pression entraînent des changements parallèles du débit sanguin cérébral (avec des gains proches de un). Ainsi, la relation entre les variations dynamiques de la pression et du débit a pris une forme qui se rapproche d'une courbe d'autorégulation statique classique. Au contraire dans le panel de droite, les fluctuations plus rapides (0.08 Hz, environ 5 oscillations par minutes) de la pression artérielle ne sont pas contre-régulées.

OLNBP : pression négative (30-40 mmHg) oscillatoire dans la partie inférieure du corps.

D'après Tan CO, *Journal of Applied Physiology* 2012

Des études antérieures avaient déjà démontré que l'autorégulation cérébrale dynamique présente les caractéristiques d'un "filtre passe-haut" : plus la variation de la PA est lente, plus l'impact sur le DSC est faible, jusqu'à un point où le DSC n'est presque plus affecté (31) (32). Cependant, pour des changements plus rapides de la PA, la capacité d'atténuation est progressivement réduite et les changements du DSC deviennent plus importants, jusqu'à un point où les changements du DSC deviennent aussi importants que le changement de la PA.

À ce stade, le DSC suit passivement la PA. Ce concept est illustré à la Figure 7, où les oscillations (un changement se produisant à une fréquence spécifique) sont transmises ou bloquées en fonction de la fréquence, et est comparable à un filtre passe-haut qui transmet les hautes fréquences mais bloque les basses fréquences.



Figures 7 : Effet de l'échelle de temps des variations de la pression artérielle (PA) sur l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC). Représentation schématique expliquant comment la période de temps au cours de laquelle les changements de PA se produisent affecte l'autorégulation du débit sanguin cérébral.

Cette présentation représente un modèle hypothétique de la transition entre l'autorégulation statique (variations lentes de la PA) et l'autorégulation dynamique (variations plus rapides de la PA).

D'après Claassen *Physiological Reviews* 2021

Dans le contexte de l'anesthésie générale les baisses de pressions survenant au cours d'une AG sont majoritairement d'origine vasoplégique (propofol, état de choc septique) ou hypovolémique (pertes sanguines, pertes insensibles) et les hausses de pressions sont en rapport avec un optimisation hémodynamique lié à un remplissage vasculaire ou à l'administration de vasopresseurs pour les augmentations de pression. Ces variations surviennent sur des périodes allant de la dizaine de secondes à la minute.

Cette temporalité implique de prendre en compte le concept d'autorégulation dynamique et de comprendre qu'une variation rapide et ample de la pression artérielle entraînera une altération transitoire du débit sanguin cérébral dont l'amplitude et la durée dépendra du degré d'efficacité de son autorégulation cérébrale dans ce continuum désormais illustré entre ARC dynamique et statique. Ainsi, même pour des variations survenant sur plusieurs minutes, il faut prendre en compte la représentation mise à jour de la courbe d'autorégulation cérébrale, qui définit un plateau d'ARC étroit et variable d'un individu à l'autre, ainsi qu'une sensibilité directionnelle de l'autorégulation cérébrale dynamique. Ce dernier point est lié à la découverte récente du rôle protecteur de l'ARC contre les risques d'hyperperfusion : cette sensibilité directionnelle de l'ARC, veut que les augmentations de la PAM entraînent une réponse plus efficace de l'AC dynamique, par rapport à ce qui est observé lors d'une réduction de la PAM (33) (34) (35). Même en se mettant dans le cadre expérimental d'une évaluation de l'ARC statique, une ré analyse intra-sujet de 41 études menée par Numan et al. et ayant rapporté des mesures concomitantes du DSC et de la PAM pendant des augmentations ou des diminutions de la pression artérielle, la pente de la relation entre le pourcentage de variation du DSC et le pourcentage de variation de la PAM a été déterminée comme étant de $0,81 \pm 0,77$ %CBF/%MAP dans la plage de PAM décroissante et de $0,21 \pm 0,47$ %CBF/%MAP dans la plage de PAM croissante (36). Il faut noter que ces résultats étaient obtenus en l'absence de correction de la variation du DSC aux valeurs de CO₂, ce qui explique la forte pente observée pour les descentes de PAM. Vingt-quatre études ont rapporté des valeurs de PaCO₂, ce qui a permis une correction post-hoc de la PaCO₂ pour les changements du DSC. Après correction, les pentes pour la plage de PAM décroissante était de $0,64 \pm 1,16$ %CBF/%MAP et les pentes dans la plage de PAM croissante étaient de $0,39 \pm 0,30$ %CBF/%MAP. Contrairement aux données non corrigées de la PaCO₂, ces pentes n'étaient pas significativement différentes entre l'augmentation et la diminution de la PAM.

Les différences entre la représentation classique et contemporaine de la relation entre PA et DSC sont résumées dans la Figure 8.

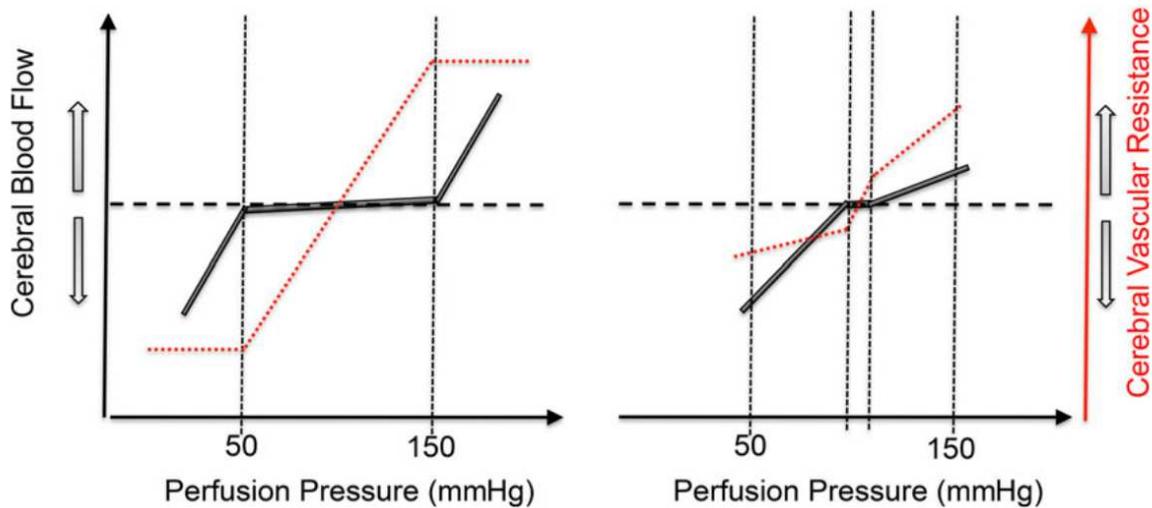


Figure 8 : Représentation schématique des relations classiques (à gauche) et contemporaines (à droite) entre la pression artérielle moyenne et le débit sanguin cérébral pour des variations induites de PA. Le panel de gauche est une représentation stylisée de la vision classique des relations entre la pression artérielle moyenne (PAM) et le débit sanguin cérébral (DSC), c'est-à-dire l'autorégulation, proposée par Lassen et al. (1959) sur la base de l'analyse inter-sujets de patients au cours de diverses interventions pharmacologiques ou pathologies. Le panel de droite est un diagramme schématique basé sur des données contemporaines indiquant une petite région de plateau (Tan, 2012) et une sensibilité directionnelle de l'autorégulation cérébrale (Numan, 2014). Cela indique un DSC beaucoup plus passif à la pression que ce que l'on croit conventionnellement, et une capacité tampon plus efficace contre les augmentations que les diminutions de la pression de perfusion.

D'après Willie CK, *The Journal of Physiology* 2014.

2.3.3. Tolérance augmentée à l'hypotension en per opératoire :

La notion d'une tolérance à l'hypotension probablement augmentée en per opératoire est instinctivement présente dans le raisonnement au lit du malade des praticiens. En effet, ceux-là même qui ont vu un grand nombre de patients avec des PAM <70 mm Hg pendant une longue période pourraient se demander : "Pourquoi n'y a-t-il pas eu une plus grande incidence de lésions cérébrales et/ou de complications neurologiques post opératoire ?"

Il y a deux raisons principales : (1) l'utilisation prédominante de positions horizontales pour la réalisation des gestes chirurgicaux et (2) le concept de réserve de DSC.

2.3.3.1. Positions chirurgicales horizontales :

Dans toute colonne de fluide dirigée vers le haut par une force d'éjection, la pression à l'intérieur de cette colonne diminue en proportion de la hauteur au-dessus de la source. Si un tuyau d'arrosage est dirigé vers le haut, l'eau monte jusqu'à ce que le poids de la colonne verticale produise une pression égale à celle de la buse. Cette même réduction de la pression se produit dans un système artériel orienté verticalement. L'ampleur de l'effet, basée sur la densité du sang, est telle que pour 2,5 cm environ de déplacement vertical, on peut s'attendre à ce que la pression à l'intérieur de la colonne diminue de 2 mm Hg. Si la pression artérielle moyenne (PAM) mesurée par un brassard positionné sur l'avant bras c'est à dire à peu près à hauteur du coeur est de 95 mm Hg, lorsqu'il aura parcouru environ 30 cm verticalement jusqu'au niveau du polygone de Willis, la pression sera inférieure de 24 mmHg, $(30 \text{ cm}/2.5\text{cm}) \times 2\text{mmHg} = 24\text{mmHg}$. Donc chez une personne debout dont la PAM au brassard est mesurée à 95 mmHg, la pression à l'entrée du polygone de Willis est bien inférieure, de l'ordre de 70 mmHg. Donc à une PAM de 70 mmHg chez un patient anesthésié en position horizontale, la pression de perfusion cérébrale est très peu différente de celle qui se produit en position assise ou debout. Cette arithmétique signifie que les premiers 20 à 25 % de baisse de PAM par rapport au niveau pré opératoire, mesurés par un brassard de pression artérielle sur le bras, sont sans effets réels sur la pression de perfusion cérébrale. Ceci explique probablement en partie pourquoi la relation à priori logique entre l'incidence de l'accident vasculaire cérébral et l'hypotension peropératoire n'a pas été confirmée de façon formelle, avec des études montrant des résultats contradictoires (37) (38).

2.3.3.2. La notion de réserve de DSC et les circonstances cliniques courantes susceptibles de la compromettre ou de l'améliorer :

Du fait de sa dépendance à l'égard d'un apport ininterrompu de glucose et d'oxygène, le cerveau sain vit dans un état de perfusion de luxe. Même s'il n'existe pas de seuils exacts au-delà desquels une lésion ischémique se produit, on estime que c'est à partir d'une baisse soutenue à 20-30% du DSC de base que des symptômes d'ischémie apparaissent, chez le sujet sains (39) (40). Cette estimation est évidemment simpliste, car les effets de l'ischémie varient entre les différentes populations de cellules cérébrales, et parce qu'en dehors de ces effets immédiats de l'hypoperfusion sur la fonction cellulaire, une cascade de réponses est déclenchée qui conduit à d'autres dommages, des heures ou des jours plus tard.

La notion de réserve de DSC se base donc sur cette idée qu'une diminution de quelques pourcents du DSC n'entraîne pas systématiquement une carence énergétique, ni de

symptômes ischémiques. Au contraire, le cerveau serait donc en permanence dans un régime de "perfusion de luxe", où le DSC est maintenu à un niveau légèrement supérieur à la demande métabolique du cerveau.

La réserve de DSC sert de tampon contre les effets néfastes de l'hypotension et constitue probablement la raison pour laquelle des pressions sanguines bien inférieures aux niveaux normaux de repos sont si souvent bien tolérées au bloc opératoire. Cependant, il existe des situations dans lesquelles la réserve normale de flux sanguin cérébral est compromise, rendant les patients relativement plus vulnérables à l'hypotension.

Il y a au moins 5 situations pour lesquelles cela peut se produire : (1) une lésion récente du système nerveux central ; (2) une augmentation de la pression tissulaire locale ; (3) une hypertension chronique ; (4) la perte ou l'absence de voies collatérales de circulation sanguine.

Lésions du système nerveux central (SNC) :

De nombreuses lésions du SNC mais plus particulièrement l'hémorragie sous arachnoïde et le traumatisme crânien, et probablement la lésion de la moelle épinière et l'accident vasculaire cérébral, ont le potentiel d'altérer la réponse de l'autorégulation du débit sanguin cérébral à l'hypotension et de rendre la réponse du débit sanguin passive en réponse à la réduction de la pression artérielle. La durée de cet état d'autorégulation altérée/faible débit est par exemple d'au moins 72 heures et parfois considérablement plus longue après un traumatisme crânien (41) (42).

Augmentation de la pression tissulaire :

Tout ce qui exerce une pression locale sur le SNC et augmente ainsi la pression tissulaire locale réduit la pression de perfusion nette obtenue avec une PAM donnée. Alors que les discussions sur les pressions artérielles peropératoires acceptables se concentrent souvent sur la PAM, c'est en fait la pression de perfusion qui est la variable importante. La pression de perfusion est la différence entre la PAM et la pression veineuse ou la pression tissulaire locale, la plus élevée des deux étant retenue. La "pression transmurale" est calculée comme la différence entre les pressions vasculaires intraluminales et les pressions tissulaires locales. Lorsqu'une pression est appliquée localement au tissu du SNC, le facteur déterminant du débit dans les capillaires locaux est la pression transmurale (c'est-à-dire la différence de pression entre la lumière du vaisseau et la pression tissulaire locale, Figure 9). Ce terme n'est que rarement utilisé, probablement parce qu'une mesure de la pression tissulaire locale n'est souvent pas disponible. Elle peut toutefois être approximée par la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne, en supposant que la pression tissulaire

mesurée au niveau du capteur (aussi appelée pression intra crânienne) soit homogène dans toute le parenchyme cérébral.

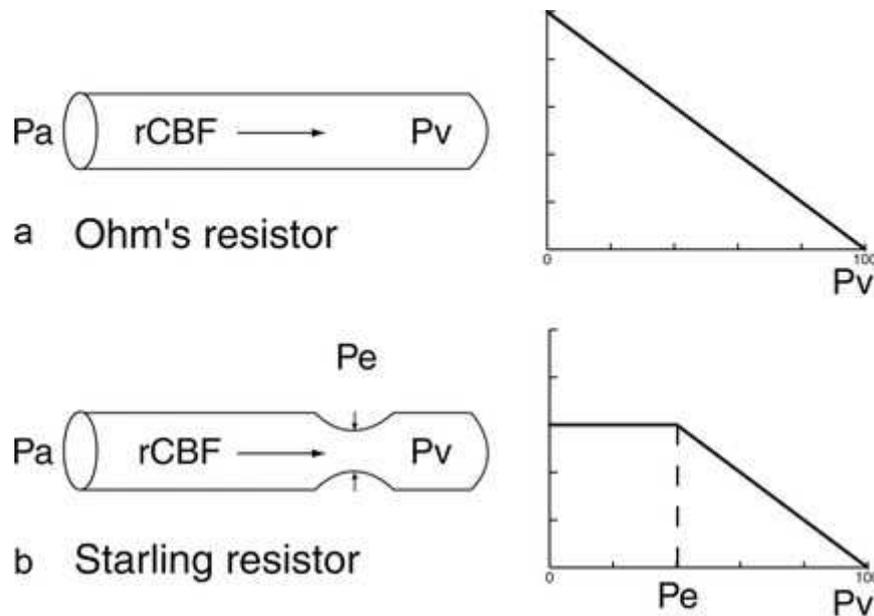


Figure 9 : Influence de la pression tissulaire sur le débit sanguin cérébrale : a) Résistance d'Ohm : dans les régions où la pression tissulaire est normale (pression tissulaire externe [Pe]=0) : le débit diminue proportionnellement à la pression veineuse (Pv) et s'arrête lorsque Pv est égale à la pression artérielle (Pa). b) Résistance de Starling : dans les régions où la pression tissulaire est augmentée de façon homogène (Pe >0), c'est la pression tissulaire qui limite le DSC.

D'après Pranevicius O, *Stroke* 2011

Dans de nombreuses circonstances normales, la pression tissulaire est relativement faible et, par conséquent, la PAM devient un substitut raisonnable de la pression de perfusion. Cependant, lorsque les pressions tissulaires locales sont élevées, la PAM peut sous-estimer considérablement la pression de perfusion. Cette considération est déjà familière dans certains contextes, notamment le traumatisme crânien, où les recommandations concernant la perfusion cérébrale sont classiquement donner en terme de PPC et non de PAM, selon la formule :

$$PPC = PAM - PIC.$$

où PPC désigne la pression de perfusion cérébrale, PAM la pression artérielle moyenne et PIC la pression intracrânienne (équivalent de la pression tissulaire intracérébrale).

Hypertension :

Il a été démontré, tant chez l'homme que chez l'animal, que l'hypertension chronique non traitée entraîne un déplacement vers la droite de la courbe d'autorégulation du débit sanguin cérébral (43). La limite inférieure de l'autorégulation du débit sanguin cérébral et la limite supérieure de l'autorégulation du débit sanguin cérébral sont toutes deux déplacées vers des valeurs de PAM plus élevées que chez les sujets normotendus. L'explication de ce phénomène est que, pour réduire la distension des vaisseaux et le risque de rupture, l'intima et la média des vaisseaux cérébraux s'épaississent. L'inconvénient de ce mécanisme de protection est que ces vaisseaux se dilatent moins facilement, ce qui entraîne une baisse de la réserve vasculaire cérébrale et donc une autorégulation cérébrale efficace à un régime de pression plus élevé.

L'apport sanguin par le système de collatéralité vasculaire :

Une partie de l'explication de la tolérance du cerveau à une hypotension relative est une collatéralisation généreuse de son système artériel. Le sang a plus d'une façon d'atteindre la plupart des parties du cerveau; mais en raison de maladies vasculaires ou de variations congénitales, la collatéralisation peut varier d'un individu à l'autre, rendant certains lits vasculaires presque imprévisiblement plus vulnérables à l'hypotension. Cette variation peut être particulièrement importante pour le polygone de Willis notamment (Figure 10).

Le polygone de Willis selon sa variante anatomique standard veut que le sang dispose d'au moins 2 voies alternatives pour arriver à l'un des 3 territoires artériels cérébraux principaux (antérieur, postérieur et moyen). Cependant, des études d'examen post-mortem ont révélé qu'environ 50 % seulement des sujets normaux ont un cercle de Willis complet (44), que jusqu'à 25 % des adultes n'ont pas d'artères communicantes postérieures fonctionnelles (45), que 3 à 5 % des adultes n'ont pas d'artère communicante antérieure et qu'environ 7 % des adultes ont une distribution de l'artère carotide, le plus souvent la gauche, qui est isolée (c'est-à-dire sans communication collatérale par une artère communicante antérieure ou postérieure). Il existe un potentiel de collatéralisation supplémentaire via les vaisseaux leptoméningés et/ou l'artère ophtalmique, mais ces possibilités sont également variables.

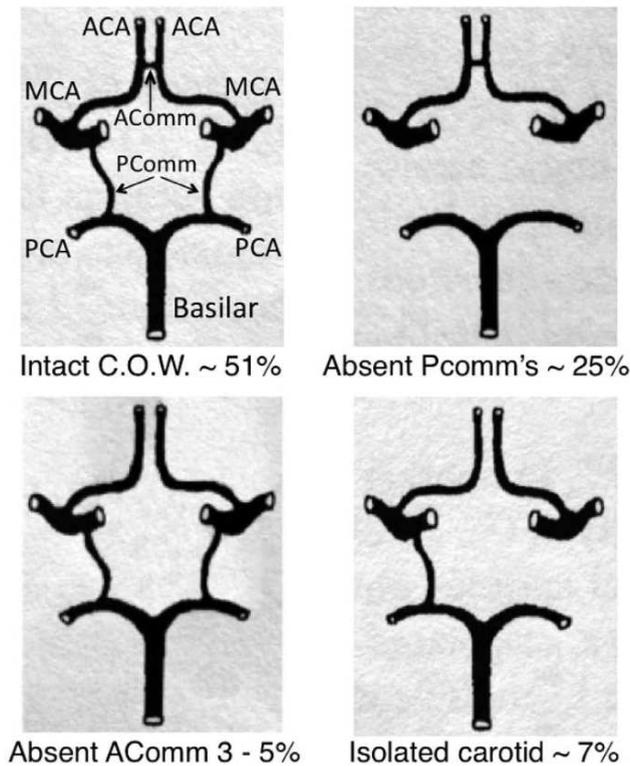


Figure 10 : Variations courantes de l'anatomie du cercle de Willis exprimées en pourcentage de prévalence (%) chez les adultes non malades. ACA indique l'artère cérébrale antérieure ; AComm, l'artère communicante antérieure ; MCA, l'artère cérébrale moyenne ; PCA, l'artère cérébrale postérieure ; Pcomm, l'artère communicante postérieure ; C.O.W ; polygone de Willis.

On trouve ainsi dans la littérature des cas où ces variations congénitales semblaient avoir rendu des patients individuels imprévisiblement plus vulnérables aux effets néfastes de l'hypotension, notamment dans le contexte de la chirurgie en position demi-assise (46).

La diminution de la demande en oxygène du cerveau sous anesthésie générale

L'hypotension qui suit l'induction intraveineuse de l'anesthésie, généralement l'administration conjointe de propofol et d'opioïdes, est un effet secondaire courant (47). Dans la pratique clinique, il est courant d'observer une pression artérielle moyenne < 70 mmHg, voire < 60 mmHg, après l'induction de l'anesthésie, ce qui est inférieur au seuil d'autorégulation attendu. Une diminution du DSC entraîne une diminution de l'apport d'oxygène au cerveau. En conséquence, l'équilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène au niveau cérébral pourrait être rompu et provoquer une hypoxie cérébrale (apport < demande). Mais du fait du bolus de propofol, la CMRO₂ est aussi réduite en raison de la suppression de l'activité neuronale induite par l'anesthésie (48). Ce phénomène est lié au couplage neurovasculaire, très bien décrit en neurophysiologie (49). La diminution de la demande pourrait donc contrebalancer l'effet lié à la diminution de l'apport en O₂. Ainsi Meng et al. ont démontré que

lors d'une induction par bolus de propofol et de fentanyl, la baisse de PAM attendue s'accompagnait d'une diminution de l'activité électrique neuronale monitorée par l'indice bispectral, alors que l'oxymétrie cérébrale mesurée par un capteur de NIRS était stable (50). Ceci tendrait à montrer que la réduction de la demande en O₂ cérébrale induite par le propofol suffirait à compenser la baisse du transport convectif en O₂ induit pas d'une diminution de PAM.

Finalement, on peut dire que de nombreux mécanismes physiologiques ou bien liés au contexte anesthésiques existent pour protéger les cerveaux contre les variations de PAM per opératoires. Toutefois chaque mécanisme présente des limites, d'autant plus que le patient considéré se présente avec une fragilité neuro vasculaire préexistante, ou bien que les conditions per opératoires limitent leur efficacité (variations rapides et amples de la PAM, hémorragie, positions chirurgicales demi assises). Il est donc fort probable que certaines sous populations de patients soient sensibles aux variations de pression artérielle peropératoire ou bien nécessitent des niveaux plus élevés de PAM peropératoire que ceux actuellement recommandés, et soient donc à risque de développer des complications en lien avec un défaut de perfusion cérébrale per opératoire.

2.4. L'optimisation de la perfusion cérébrale diminue les complications post opératoires

Dans l'étude INPRESS multicentrique, randomisée contrôlée parue dans le JAMA en 2017, Futier et al. ont montré que jouer sur la perfusion d'organe en per opératoire permettait effectivement de diminuer la survenue des complications en post opératoire de chirurgie majeure (majoritairement abdominale) (51). L'étude comparait les effets des stratégies de gestion de la pression artérielle individualisées et standard sur la dysfonction d'organe postopératoire chez les patients à haut risque subissant une chirurgie majeure.

Dans le groupe de traitement individualisé, la pression artérielle systolique a été ciblée pour rester à ± 10 % de la valeur de référence à l'aide d'une perfusion continue de norépinéphrine diluée à 10 μ g/ml.

Des données sur le résultat principal étaient disponibles pour 292 patients (âge moyen [SD], 70 [7] ans ; 44 [15,1 %] femmes ; 147 patients dans le groupe de traitement individualisé et 145 patients dans le groupe de traitement standard). Le critère de jugement principal de l'étude était un critère composite du syndrome de réponse inflammatoire systémique et de la dysfonction d'organe dans les 7 jours suivant la chirurgie. L'étude a constaté que le groupe

de traitement individualisé avait une incidence plus faible du critère composite principal par rapport au groupe de traitement standard (38,1% vs 51,7%), avec un risque relatif à 0,73 (IC à 95 %, 0,56 à 0,94 ; P = 0,02 ; différence de risque absolu, -14 %, IC à 95 %, -25 % à -2 %). Les résultats secondaires comprenaient des complications dans les 7 jours et dans les 30 jours après la chirurgie. L'étude a trouvé diverses différences entre les groupes de traitement individualisé et standard en termes de résultats secondaires. Par exemple, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë était plus faible dans le groupe de traitement individualisé. L'incidence d'une altération de la conscience, mesurée par le score de Glasgow, était également significativement plus faible dans le groupe de traitement individualisé.

C'est donc la première étude à montrer un lien de causalité entre l'optimisation de la perfusion cérébrale via l'augmentation de la pression artérielle dans le groupe interventionnel, et la diminution de la survenue de complications neurologiques post opératoires. Des troubles de la conscience, définis par un score de glasgow inférieur ou égal à 14, sont survenus chez 8 patients (5,4 %) dans le groupe de traitement individualisé et chez 23 patients (15,9 %) dans le groupe de traitement standard (différence de risque absolu, -10 % ; IC à 95 %, -17 % à -3 % ; risque relatif ajusté, 0,34 ; IC à 95 %, 0,16 à 0,75 ; P = 0,007).

Une autre étude randomisée contrôlée menée par Brown et al. en 2019 parue dans le JAMA, prenant comme critère d'optimisation de la PAM per opératoire un indice de qualité de l'autorégulation cérébrale va dans le sens d'un effet bénéfique de l'optimisation du DSC per opératoire en chirurgie cardiaque (52).

Les résultats de l'étude suggèrent que l'optimisation de la pression artérielle moyenne pour qu'elle soit supérieure à la limite inférieure de l'autorégulation cérébrale du patient pendant sous circulation extra corporelle (CEC) peut réduire l'incidence du délirium après la chirurgie cardiaque, mais d'autres études sont nécessaires.

En fonction de la méthode d'évaluation, jusqu'à 52% des patients de plus de 60 ans peuvent présenter un épisode de délirium en postopératoire de chirurgie cardiaque (53). Cette dysfonction cérébrale pourrait résulter autre autres de changements dans la perfusion cérébrale au cours de l'anesthésie générale, c'est pourquoi le monitoring de l'autorégulation cérébrale peropératoire pour individualiser et optimiser la perfusion cérébrale peut être une stratégie utile pour réduire l'incidence du délire après une chirurgie cardiaque.

Dans cet essai clinique randomisé en double aveugle portant sur 199 participants âgés de plus de 55 ans ayant subi une chirurgie cardiaque non urgente et présentant un fort risque de survenue de complications neurologiques (antécédents d'AVC, athérome carotidien, diabète, hypertension), l'incidence du délirium était significativement plus élevée dans le

groupe recevant les soins habituels (53 %) que dans le groupe où la pression artérielle moyenne était ciblée à l'aide du monitoring de l'autorégulation cérébrale (38 %).

La limite inférieure de l'autorégulation a été déterminée par l'auteur principal avant le début de la CEC, sur la base de la PAM la plus élevée pour laquelle l'indice d'autorégulation montrait que l'ARC était préservée. Les patients, les médecins et les évaluateurs n'étaient pas informés du groupe d'intervention. Seul le perfusionniste chargé de la gestion de la CEC était informé du niveau de PAM adéquat, c'est-à-dire supérieure à la limite inférieure de l'autorégulation cérébrale du patient. Dans le groupe intervention, le perfusionniste maintenait la PAM en utilisant des bolus de phényléphrine (100 µg) ou en diminuant les concentrations d'isoflurane selon les besoins (généralement maintenues > 0,5 %). Si la PAM ne réagissait pas à la phényléphrine, des bolus de vasopressine pouvaient être administrés, suivis d'une perfusion d'un vasopresseur.

Cette étude est la première à montrer que le ciblage de la pression artérielle moyenne sous anesthésie générale et pendant une CEC à l'aide du monitoring de l'autorégulation cérébrale pouvait réduire l'incidence du délirium postopératoire dans une population fragile. Les limites à l'extrapolation de ces résultats tiennent au fait qu'ils ne présagent pas de l'intérêt d'un tel ciblage lors de chirurgie non cardiaque, hors CEC et au fait que les interventions mises en oeuvre pour modifier le niveau PAM étaient multiples, impliquant à la fois des vasopresseurs et des agents anesthésiques.

Ceci fait que le champ reste ouvert pour déterminer le rôle de la perfusion cérébrale en chirurgie non cardiaque, dans la prévention de la survenue de complications neurologiques.

3. Outils d'étude de la perfusion cérébrale sous anesthésie générale ?

Le monitoring de la perfusion cérébrale semble essentiel pour protéger le cerveau au cours d'une AG : nous allons donc maintenant présenter les solutions qui sont actuellement disponibles pour les praticiens, en per opératoire.

Ces solutions peuvent être présentées en 3 catégories, selon qu'elles cherchent à mesurer la perfusion (grâce au doppler transcrânien), l'oxygénation (grâce à la NIRS) ou la fonction cérébrale (grâce à l'EEG).

3.1. Doppler transcrânien :

Le doppler transcrânien est un monitoring de la perfusion cérébrale, car il permet d'approcher le débit sanguin cérébrale par la mesure des vitesses sanguines dans les principaux vaisseaux cérébraux.

Le Doppler transcrânien (TCD) utilise les mêmes principes et hypothèses que d'autres applications de l'effet Doppler pour mesurer la vitesse du flux sanguin dans les grands vaisseaux (54). Un transducteur piézoélectrique génère un faisceau d'ultrasons, généralement de 2 MHz pour les adultes. L'onde ultrasonore incidente est réfléchiée par les globules rouges dans un grand vaisseau avec un décalage de fréquence directement proportionnel à la vitesse de ces globules rouges. En présence d'un flux laminaire, la distribution de la vitesse à travers le diamètre du vaisseau sera approximativement parabolique. Par conséquent, le décalage de fréquence doppler réfléchi comprendra une distribution de fréquences, plutôt qu'une valeur unique.

Diverses approches existent pour extraire des informations de vitesse pertinentes. L'approche la plus courante est d'appliquer l'algorithme de transformée de Fourier rapide (FFT) à de courts segments du signal Doppler décalé brut ($Dt = 5$ millisecondes), pour obtenir la distribution spectrale de puissance à chaque fréquence. De cette distribution, est extraite la fréquence maximale (c'est-à-dire la vitesse maximale) pour représenter la vitesse maximale pour l'intervalle de temps Dt . La distribution de la vitesse (distribution spectrale de puissance) et l'enveloppe de vitesse maximale sont généralement affichées par la plupart des dispositifs TCD sous forme de sonogramme codé en couleur (Figure 11). Les valeurs systolique, diastolique et moyenne peuvent être déduites de l'enveloppe des vitesses maximales et sont elles aussi affichées sur la plupart des moniteurs. La vitesse moyenne (V_m) est en général calculée à partir de moyennes glissantes appliquées à la série temporelle des vitesses maximales, avec des paramètres (durée des fenêtres de calcul, chevauchement) ajustables.

Une difficulté majeure de l'utilisation des ultrasons pour étudier la circulation cérébrale est que la majeure partie du rayonnement ultrasonore est soit absorbée, soit réfléchiée par le crâne. La découverte de fenêtres acoustiques, c'est-à-dire des régions du crâne où la pénétration du faisceau ultrasonore est meilleure, a été une étape clé dans le développement du TCD. Quatre fenêtres acoustiques différentes peuvent être identifiées, mais la plus pertinente pour les études de l'ARC est la fenêtre trans temporale qui permet l'insonation de l'artère cérébrale moyenne (ACM), ainsi que des artères cérébrales antérieure (ACA) et postérieure (ACP). De loin, la plupart des études sur l'ARC dynamique décrites dans la littérature ont réalisé des mesures de vitesse du flux sanguin cérébral dans l'ACM. Le fait que la fenêtre trans temporale offre également un accès à l'ACA, l'ACP, et d'autres artères plus petites, comme les artères communicantes antérieures et postérieures,

nécessite une formation adéquate de l'opérateur pour éviter d'insonoriser la mauvaise artère.

Le doppler transcrânien nécessite l'utilisation du doppler pulsé qui se distingue par une sonde à cristal unique qui émet alternativement un faisceau d'ultrasons et capte le faisceau réfléchi. La fréquence de répétition, aussi désignée comme PRF (Pulse Repetition Frequency), est déterminée par le laps de temps entre deux impulsions. Durant l'intervalle entre ces impulsions, le signal réfléchi est analysé pendant une très courte période que l'on peut nommer "fenêtre d'observation". L'écart entre la fin de l'impulsion et le commencement de la fenêtre d'observation établit la profondeur choisie pour l'analyse du signal Doppler (c'est-à-dire la profondeur du volume d'échantillonnage). La durée d'analyse du signal réfléchi, soit la largeur de la fenêtre d'observation, définit la taille du volume d'échantillonnage. La PRF conditionne la profondeur du domaine d'exploration : pour l'investigation de domaines profonds, la PRF doit être faible ; pour des domaines plus superficiels, on peut l'augmenter. La PRF influence également la sensibilité au flux : une sensibilité à des flux lents demande une PRF faible (environ 700 à 800 Hz pour les flux veineux). Avec une telle PRF basse, les flux artériels rapides seront aussi détectés, mais ils ne pourront pas être quantifiés en raison d'un phénomène d'ambiguïté de fréquence, ou aliasing. L'étude de ces flux rapides nécessite en revanche une PRF élevée (de l'ordre de 3 à 6 kHz).



Figure 11 : exemple des conditions d'obtention et des résultats obtenus au cours d'un examen de doppler transcrânien au travers de l'os temporal en doppler pulsé centré sur l'artère cérébrale moyenne droite. Vmean : vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne.

D'après Aaslid, TCD Educational Software. Disponible sur: <https://www.transcranial.com/edu/index.html>

La possibilité d'étudier l'hémodynamique cérébrale avec l'échographie Doppler, rapportée pour la première fois en 1982 par Aaslid et al., a marqué le début d'une nouvelle ère pour l'évaluation clinique de l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC). La combinaison de la non-invasivité du doppler TC et de sa résolution temporelle excellente, a fourni l'outil idéal pour étudier le déroulement temporel de l'ARC chez l'homme.

Toutefois, l'utilisation du doppler transcrânien dans le but de monitorer le débit sanguin cérébral nécessite d'avoir en mémoire les deux principales approximations liées à cette technique qui sont liées à 1) l'angle d'insonation 2) L'absence de certitude quant à la stabilité du diamètre de l'ACM au cours de différents stimulus pouvant être appliqués au cours de la mesure (variations de pression artérielle, variation du CO₂ artériel entre autres).

3.1.1. Première approximation : l'angle d'insonation

Lorsqu'un faisceau ultrasonore, provenant d'une source, traverse les tissus biologiques, il se heurte à un certain nombre de cibles, ou interfaces immobiles. Ces cibles fixes réfléchissent une fréquence identique à la fréquence émise : cela signifie qu'il n'existe pas de décalage entre la fréquence d'émission (F_0) et la fréquence reçue (F_r). Cependant, si la cible est en mouvement, comme les globules rouges du sang en circulation, la fréquence du faisceau réfléchi est modifiée : $F_r = F_0 + \Delta F$. La différence de fréquence ΔF est positive si la cible se rapproche de la source, et négative si elle s'éloigne. ΔF est désigné comme la fréquence Doppler. En investigation vasculaire, la valeur de ΔF oscille entre 50 Hz et 20 KHz, ce qui coïncide avec un intervalle de fréquences perceptibles par l'oreille humaine.

Si la cible est en déplacement dans l'axe du faisceau d'ultrason (US) :

$$\Delta F = 2V \cdot F_0 / c$$

où V représente la vitesse de mouvement de la cible et c la vitesse de propagation des US dans les tissus biologiques (constante = 1540 m/s). Si la cible se déplace selon un autre axe (Figure 12), la vitesse mesurée est une vitesse relative v , qui correspond à la projection orthogonale du vecteur vitesse V sur l'axe du faisceau d'US,

$$v = V \cdot \cos\Theta$$

Ici, Θ est l'angle entre l'axe du faisceau et l'axe de déplacement de la cible, soit l'angle Doppler. Ainsi, la fréquence Doppler s'exprime comme suit :

$$\Delta F = 2V \cdot F_0 \cdot \cos \Theta / c.$$

Il est facile de comprendre qu'une augmentation de l'angle Doppler s'accompagne d'une diminution de ΔF (la valeur de $\cos\Theta$ se rapprochant de zéro), qui s'annule totalement lorsque l'angle atteint 90° ($\cos 90^\circ = 0$). Le calcul de la vitesse de circulation nécessite donc la connaissance de l'angle Doppler. Cette vitesse se calcule avec la formule :

$$V = \Delta F \cdot c / 2F_0 \cdot \cos \Theta.$$

L'appareil restitue donc le déplacement de la cible en termes de décalage de fréquence (ΔF) (mesuré en KHz). Ce décalage, fonction de $V \cdot \cos\Theta$, varie, pour une même vitesse de mouvement, en fonction de la valeur de Θ . La principale contrainte à l'extrapolation des vitesses circulatoires (exprimée en cm/s) réside donc dans le fait que l'angle Doppler est inconnu de l'opérateur et qu'il peut être susceptible de varier entre les différentes mesures.

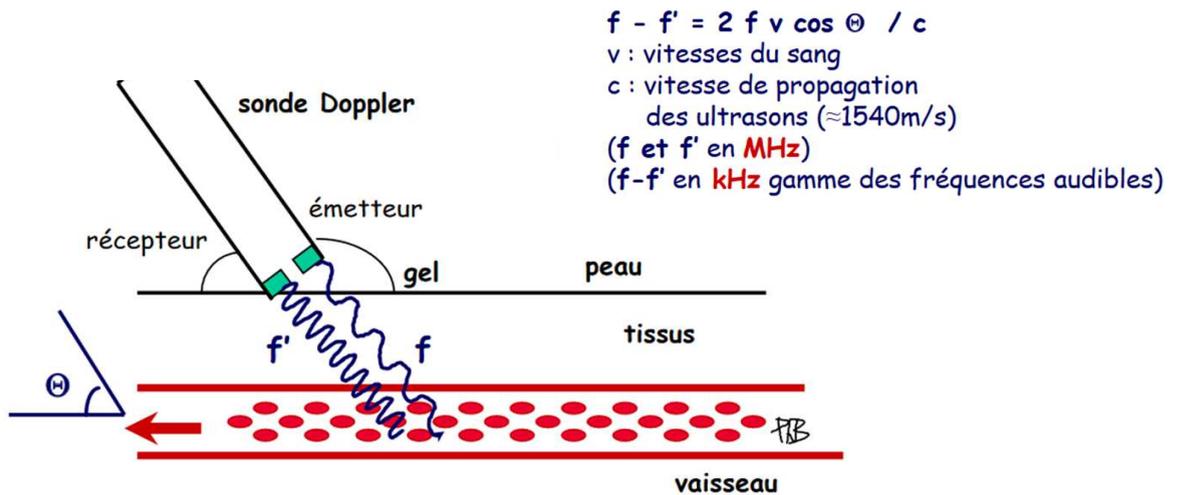


Figure 12 : Méthodes d'acquisition du signal doppler et de calcul des vitesses sanguines.
 D'après Philippe Bonnin, *technique doppler et base de l'interprétation* DIU TUSAR 2020

3.1.2. Deuxième approximation : le diamètre de l'artère cérébrale moyenne

Les études utilisant le doppler transcrânien pour l'évaluation de la perfusion cérébrale reposent sur l'hypothèse que les changements de vitesses sanguines sont directement proportionnelles aux changements du DSC. Pour que cela soit vrai, l'aire de la section transversale de l'artère insonorisée doit rester constante.

En effet, il faut considérer que la vitesse n'est pas débit, puisque le débit représente le volume de fluide passant devant une région particulière sur une période donnée. Le débit est calculé en multipliant la vitesse du fluide (distance parcourue sur un temps donné) par l'aire de la section transversale de l'objet à travers lequel le fluide se déplace (par exemple, un vaisseau sanguin). Le DSC dans l'artère cérébrale moyenne (ACM) est donc représenté par l'équation suivante :

$$DSC = V_m * \pi \cdot r^2$$

où V_m est la vitesse moyenne des globules rouges dans l'ACM, et la section est égal à π multiplié par le carré du rayon de l'ACM. En conséquence, le diamètre et la vitesse sont des composants du débit, et ne peuvent donc pas individuellement être également le débit.

Jusqu'à présent, les modifications du diamètre de l'ACM n'ont pas été clairement démontrées. Des études basées sur l'observation directe de l'ACM pendant la chirurgie, l'IRM ou les comparaisons avec les mesures du flux sanguin dans l'artère carotide ont

montré que le diamètre de l'ACM tend à rester approximativement constant malgré de grands changements de PA ou de PaCO₂ (55) (56). Ainsi, lors de la mesures directes de diamètres réalisés chez de patients de neurochirurgie et soumis à des variations de l'ordre de 30 +/- 16 mmHg de PAM et de 14 +/- 6 mmHg de PaCO₂, les grosses artères cérébrales (carotide, artère cérébrale moyenne, artère vertébrale) n'étaient pas affectées par ces variations, mais les artères plus petites (artère cérébrale antérieure, segment M2 de l'artère cérébrale moyenne) présentaient des variations de diamètre de 21 % et 29 % respectivement aux variations de PAM et de PaCO₂, respectivement. En outre, le segment M1 de l'ACM n'était pas modifié au cours d'une hypotension modérée chez l'homme sain, lors de mesure de diamètres par imagerie IRM à 1,5 T (57). Ces données suggèrent qu'au moment de la craniotomie, les diamètres des gros vaisseaux cérébraux ne changent pas de façon significative, mais que des changements plus importants peuvent se produire dans les petits vaisseaux. Cette constance du diamètre suggère que les vitesses Doppler transcrâniennes obtenues pendant la surveillance peropératoire peuvent refléter étroitement le flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne.

Les résultats de toute étude sur l'ARC utilisant le doppler transcrânien doivent toujours être interprétés avec prudence, en gardant à l'esprit la possibilité qu'un changement du diamètre de l'ACM ait pu se produire. Toutefois, le plus vraisemblable est que l'influence de ce biais sur l'interprétabilité des résultats soit minime, voire négligeable (58).

D'autres limites d'ordre pratique existent à cette technique qui expliquent qu'elle n'ait pas été adoptée largement au bloc opératoire ou en réanimation pour l'évaluation de la perfusion cérébrale.

La première est liée à l'absence de fenêtre temporelle chez environ 15% des patients, en raison d'une tablette osseuse trop épaisse (59). L'utilisation d'agents d'écho-contraste par voie intra veineuse permet généralement de visualiser le premier segment de l'ACM, mais cela signifie une étape supplémentaire pour arriver à une évaluation du DSC qui ne sera de toute façon que ponctuelle (60). L'autre limite importante à son utilisation au bloc opératoire est que le signal doppler est grandement artéfacté par l'utilisation du bistouri électrique, empêchant là encore son utilisation continue.

3.2. La NIRS

La NIRS quant à elle se présente comme un moniteur de l'oxygénation cérébrale, c'est-à-dire qu'il doit permettre de suivre la balance entre apport et consommation en oxygène cérébrale pour savoir si le mécanisme d'extraction en O₂ est mis en jeu.

La technique NIRS (Near infra Read Spectroscopy) a été décrite pour la première fois en 1977 par Franz Jöbsis, qui a fait deux observations essentielles concernant la lumière proche infrarouge. Premièrement, la lumière dans le spectre du proche infrarouge (700-950 nm) peut traverser les tissus biologiques en raison de la transparence relative des tissus à la lumière dans cette gamme de longueurs d'onde et, deuxièmement, plusieurs molécules biologiques, appelées chromophores, ont des spectres d'absorption distincts dans le proche infrarouge. D'un point de vue clinique, l'oxyhémoglobine (O₂Hb) et la désoxyhémoglobine (HHb) sont les chromophores les plus couramment mesurés. La NIRS est basée sur la transmission et l'absorption de la lumière proche infrarouge lorsqu'elle traverse les tissus, et il existe des caractéristiques de base communes à tous les dispositifs NIRS (61). La lumière est générée à des longueurs d'onde spécifiques, généralement par des diodes électroluminescentes, et est habituellement détectée par des photodiodes au silicium. Les dispositifs d'émission et de détection sont souvent appelés optodes. De nombreux systèmes intègrent 2 canaux ou plus, ce qui permet de surveiller simultanément plusieurs régions tissulaires d'intérêt.

En condition idéale, où la seule cause d'atténuation de la lumière entre une source et son détecteur est son absorption par des chromophores, l'atténuation de la lumière à une longueur d'onde donnée est décrite par la loi de Beer-Lambert. Cette loi stipule que l'atténuation est directement proportionnelle à trois variables : la concentration du chromophore, la distance parcourue par la lumière entre la source et le détecteur et le coefficient d'absorption du chromophore, qui décrit les propriétés d'absorption d'un chromophore à une longueur d'onde donnée. Dans cette situation hypothétique, la concentration du chromophore peut être calculée avec précision en utilisant le degré mesuré d'atténuation de la lumière par le chromophore, en association avec la connaissance de la séparation source-détecteur et du coefficient d'absorption pertinent (Figure 13A).

Toutefois, la situation des tissus biologiques est beaucoup plus complexe. Bien que la concentration des chromophores soit encore directement liée à l'absorption de la lumière dans le proche infrarouge, c'est la diffusion de la lumière qui contribue le plus à l'atténuation

dans la plupart des tissus biologiques. Premièrement, toute la lumière émise n'atteint pas le détecteur parce qu'une partie est diffusée loin du détecteur, ce qui donne lieu à des pertes par diffusion. Deuxièmement, une partie de la lumière qui atteint le détecteur aura été diffusée plusieurs fois et aura donc parcouru une distance beaucoup plus grande que la distance source-détecteur réelle (Figure 13B). Cela signifie que la longueur du trajet de la lumière détectée est significativement plus grande que la distance source-détecteur (loi de Beer-Lambert modifiée). Au niveau du crâne, la diffusion atténue la lumière proche infrarouge à un point tel qu'elle ne peut pas traverser toute la tête ; il faut donc utiliser la spectroscopie de réflectance, où la source lumineuse et le détecteur sont placés sur des zones adjacentes de la tête (62).

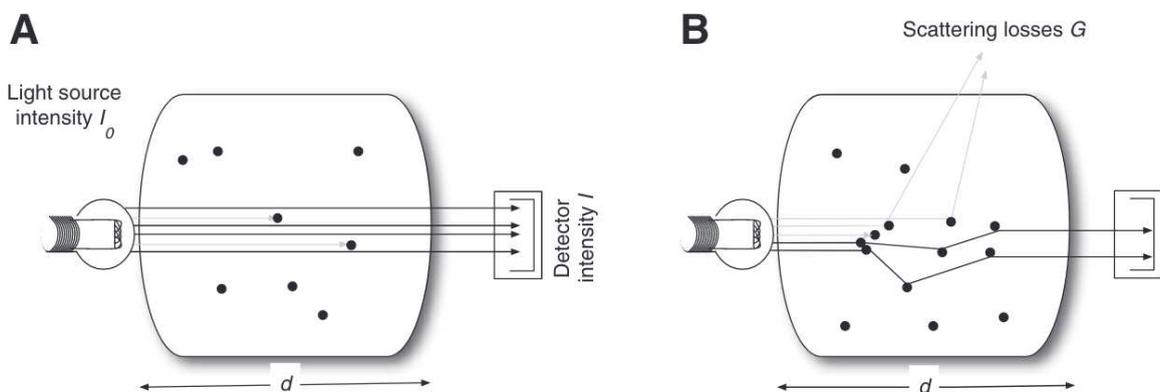


Figure 13 : Représentation schématique des effets de la diffusion de la lumière dans les tissus biologiques. (A) Situation idéale, non applicable in vivo, où l'atténuation de la lumière entre une source et un détecteur ne dépend que de son absorption par les chromophores. (B) Situation in vivo. d = distance source-détecteur ; G = pertes par diffusion ; I = intensité de la lumière incidente ; I_0 = intensité de la lumière détectée.

D'après Ghosh, *Anesthesia & Analgesia* 2012

Toutes les techniques NIRS reposent sur une mesure de l'atténuation optique, qui est la perte de lumière causée par l'absorption et la diffusion. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour dériver des signaux physiologiques pertinents à partir des mesures de l'atténuation optique, soit en mesurant directement la diffusion optique, soit en tenant compte de ses effets. La technique plus répandue et couramment utilisée dans les oxymètres cérébraux commerciaux est la spectroscopie multi distance, également appelée spectroscopie à résolution spatiale (SRS, Figure 13)

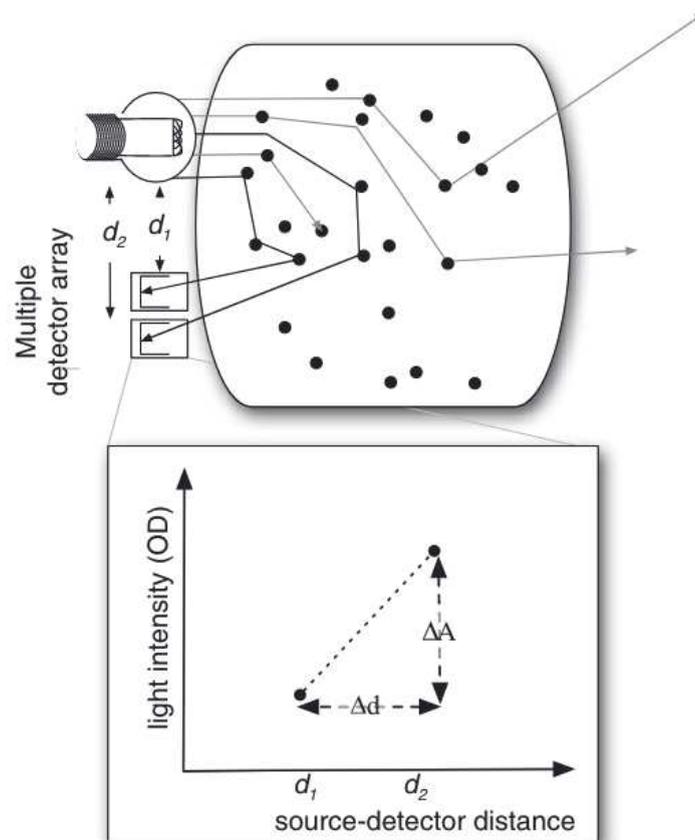


Figure 13 : Représentation schématique de la spectroscopie à résolution spatiale (SRS). La SRS incorpore un réseau de détecteurs étroitement espacés et mesure l'atténuation de la lumière en fonction de la séparation entre la source et le détecteur.

D'après Ghosh, *Anesthesia & Analgesia* 2012

En combinant ces mesures avec une estimation de la dépendance de la longueur d'onde de la diffusion de la lumière, il est possible de dériver les proportions relatives de concentration d'oxyhémoglobine et de concentration de désoxyhémoglobine, à partir desquelles une saturation en oxygène des tissus peut être calculée (63).

$$TOS = \frac{[O_2Hb]}{[O_2Hb] + [HHb]}$$

où $[O_2Hb]$ est la concentration d'oxyhémoglobine, $[HHb]$ la concentration de désoxyhémoglobine et TOS la saturation en oxygène des tissus.

Toutes les méthodologies NIRS nécessitent un algorithme pour traduire les changements mesurés dans l'atténuation de la lumière en une mesure physiologique telle que les changements dans les concentrations d' O_2Hb et d' HHb et la saturation en oxygène des

tissus. Les formules algorithmiques sont complexes et des exemples d'algorithmes non propriétaires ont pu être décrits. Leur validité dépend de certaines hypothèses ; par exemple, la SRS (spatially resolved spectroscopy) suppose que la diffusion optique reste constante tout au long des mesures. L'importance centrale de l'algorithme est soulignée par des études montrant que l'application de différents algorithmes aux mêmes données optiques produit des concentrations de chromophore significativement différentes (64). La variabilité induite par différents algorithmes signifie qu'il y a des différences dans la saturation en oxygène du tissu cérébral (SctO₂) mesurée par les oxymètres cérébraux basés sur la NIRS produits par différents fabricants, ce qui rend la comparaison entre eux problématique. Étant donné l'importance cruciale de l'algorithme dans la validité des données dérivées de la NIRS, la confiance dans un dispositif particulier ne peut être assurée que si les algorithmes sur lesquels il repose sont disponibles, ce qui n'est pas toujours le cas. Certains appareils, comme la série NIRO (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japon), utilisent des algorithmes publiés ouvertement qui sont basés sur des modèles de transport de la lumière pour calculer la SctO₂, alors que d'autres, comme la série INVOS (Somanetics, Troy, MI), appliquent des algorithmes propriétaires ou modifient les algorithmes avec des facteurs d'échelle non déclarés.

L'application clinique de la NIRS suscite plusieurs inquiétudes, et celle qui est le plus souvent mise en avant est le risque de contamination du signal par des tissus extra crâniens (65). Certains systèmes commerciaux, comme INVOS, utilisent deux détecteurs et un algorithme basé sur la soustraction pour résoudre ce problème. On suppose que l'optode de détection la plus proche de l'émetteur reçoit une lumière qui a principalement traversé le cuir chevelu, tandis que celle qui arrive au détecteur le plus éloigné a principalement traversé le tissu cérébral, bien que les algorithmes propriétaires sur lesquels cette hypothèse est basée ne soient pas publiés. La SRS a une sensibilité et une spécificité élevées pour les changements intracrâniens, mais elle est toujours sujette à un certain degré de contamination extra cérébrale. De ce fait, toute situation susceptible de diminuer la perfusion du territoire carotidien externe et non le territoire carotide interne pourrait être à l'origine d'une baisse des paramètres d'oxymétrie, sans que cela corresponde à une baisse de la perfusion cérébrale. Ceci pourrait par exemple être le cas lorsque des vasoconstricteurs sont administrés en per opératoire pour maintenir la PAM. Ceux-ci auront pour effet d'augmenter les résistances vasculaires sur le territoire carotidien externe et non le territoire carotidien interne, en raison de l'imperméabilité de la barrière hémato encéphalique aux catécholamines circulantes (66).

Enfin, il existe une grande variabilité intra- et interindividuelle de base de la SctO₂ régionale. La plage "normale" se situe entre 60 % et 75 %, avec un coefficient de variation pour les valeurs de base absolues d'environ 10 % (67). Cela signifie que l'oxymétrie cérébrale est mieux utilisée en tant que moniteur de tendance, et que les déclarations de seuils absolus d'ischémie/hypoxie cérébrale doivent être traitées avec prudence.

Au total impact clinique dans la prise en charge per opératoire non démontré :

Bien que l'utilisation de la NIRS pour détecter l'hypoxie/ischémie cérébrale ait suscité de l'intérêt depuis sa première description, l'utilisation relativement large de cette technologie dans le cadre de la recherche n'a pas été couronnée d'un succès indiscutable en terme d'applications cliniques. Il y a de nombreuses raisons à cela, notamment les limites inhérentes à la technique, l'ambiguïté concernant ce qui est réellement mesuré, les déficiences des algorithmes, la difficile transposition au chevet du patient d'instruments conçus pour la recherche et les données qui ne sont pas suffisamment reproductibles et spécifiques pour la prise de décision clinique. En évaluant les preuves de l'application clinique de la NIRS la principale question est donc : Les stratégies de traitement orientées par la NIRS modifient-elles l'incidence des complications post opératoires ?

Une revue Cochrane de 2018 a évalué l'utilisation de la NIRS cérébrale dans le cadre périopératoire (68). Cette revue a inclus des essais cliniques randomisés évaluant la NIRS pour tous types de chirurgie. L'étude a inclus 1822 participants adultes dans 15 essais. Aucune différence significative n'a été constatée entre les patients monitorés par NIRS et les participants témoins, que ce soit en termes de mortalité, d'accident vasculaire cérébral postopératoire, de délirium postopératoire ou de dysfonctionnement cognitif postopératoire. Cependant, le nombre d'événements était faible et seuls un à six essais ont été inclus dans la méta-analyse pour chaque outcome. Les auteurs ont classé la certitude des preuves comme faible à modérée, principalement en raison de l'incertitude concernant la dissimulation de l'attribution, du conflit d'intérêt potentiel lié au parrainage industriel, de l'incertitude concernant l'insu, des données manquantes sur les participants et de l'imprécision. Sur la base des résultats de l'étude, les auteurs concluent qu'il n'est pas clair si la NIRS cérébrale offre un quelconque avantage clinique en tant qu'outil de surveillance périopératoire, en raison de la faible qualité des preuves et du faible nombre d'événements.

Bien qu'il y ait de plus en plus de preuves suggérant que les protocoles de traitement dirigés par les oxymètres cérébraux basés sur la NIRS peuvent conduire à une amélioration des résultats après la chirurgie cardiaque (69) (70) (71), il n'y a pas de données pour soutenir

l'application de routine de la NIRS pendant l'anesthésie et la chirurgie de manière plus générale. La NIRS présente de nombreux avantages par rapport à d'autres techniques de neuromonitorage : elle est facile d'utilisation, non invasive et permet d'effectuer des mesures sur plusieurs régions d'intérêt simultanément avec une résolution temporelle élevée. Les techniques basées sur la NIRS ont un réel potentiel pour surveiller l'oxygénation cérébrale régionale, l'hémodynamique et le métabolisme, et pour guider les stratégies thérapeutiques de protection du cerveau, mais des recherches supplémentaires et des avancées technologiques sont nécessaires avant qu'elles puissent être introduites plus largement dans la pratique clinique.

4. Place de l'EEG dans l'étude de la perfusion cérébrale sous AG

Les 2 techniques de monitoring disponibles au bloc opératoire, le Doppler et la NIRS, ont chacune des limites techniques et pratiques qui font que la perfusion cérébrale n'est toujours pas monitorée en routine au cours de l'AG. Ceci malgré l'impact démontré d'une mauvaise gestion peropératoire de l'hémodynamique cérébrale sur la survenue de complications neurologiques post opératoires.

Le champ reste donc ouvert, pour le développement d'un monitoring plus fiable, plus facile d'utilisation et qui pourrait permettre de s'intéresser directement à la fonction cérébrale sous anesthésie générale.

La mesure de l'activité cérébrale électrique remonte à la seconde moitié du XIXe siècle, lorsque des enregistrements invasifs sur des modèles animaux ont suggéré que l'activation sensorielle pouvait être mesurée à l'aide d'un galvanomètre (72). Près d'un demi-siècle plus tard, les premiers enregistrements EEG sur le cuir chevelu humain ont été rapportés par Berger (73). Il a alors découvert ce qu'il a appelé le rythme "alpha", une composante située à l'arrière de la tête oscillant à environ 10 Hz. Cette même composante est, encore aujourd'hui, l'une des composantes de l'EEG les plus étudiées.

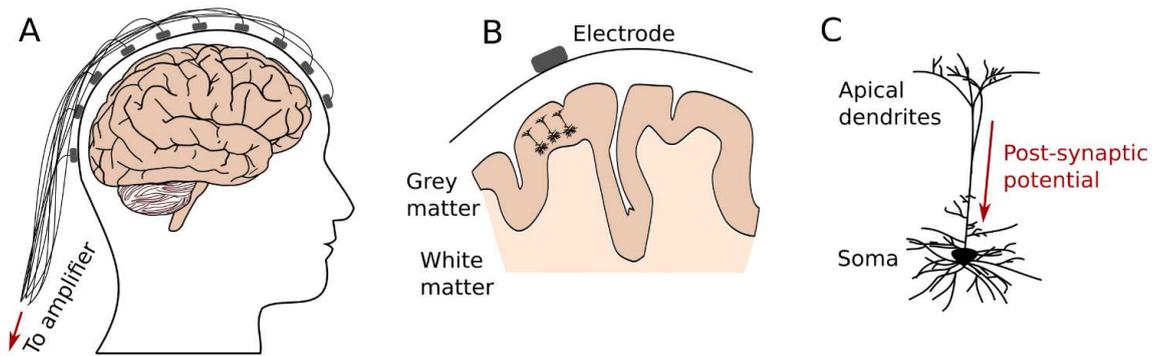


Figure 14 : Mécanisme de génération du signal EEG. (A) Des électrodes sont placées sur le cuir chevelu et connectées à un amplificateur. (B) Sous le crâne, la couche externe du cerveau, appelée cortex, contient des neurones pyramidaux alignés perpendiculairement à sa surface. (C) Les potentiels post-synaptiques se propagent sous forme de courant intracellulaire le long de l'axe principal des neurones pyramidaux. Lorsque ces potentiels se produisent de manière synchronisée pour une population suffisamment importante de neurones pyramidaux proches, le potentiel qui en résulte peut être détecté à la surface du crâne à l'aide d'électrodes.

D'après Banville H, *phd thesis Université Paris-Saclay 2022*

Le signal EEG est basé sur l'existence de générateurs physiologiques, à l'origine de d'une activité électrique mesurables. Le cerveau humain comprend environ 86 milliards de cellules appelées neurones (74) qui transfèrent l'information en propageant des courants électrochimiques le long de leur axe principal. Environ 19 % de ces neurones se trouvent dans la couche externe du cerveau, appelée cortex. D'une épaisseur de 3 à 4 mm seulement, le cortex est une structure repliée sur elle-même, dont environ deux tiers de la surface sont repliés sur eux-mêmes. Bien qu'il ne représente qu'une petite partie du volume total du cerveau, le cortex est l'endroit d'où provient la majeure partie de l'activité électrique captée par l'EEG. En effet, les neurones corticaux primaires, appelés neurones pyramidaux en raison de leurs corps cellulaires triangulaires caractéristiques sont alignés perpendiculairement à la surface corticale. Lorsqu'un groupe de milliers de ces neurones est activé simultanément, de minuscules potentiels électriques appelés potentiels post-synaptiques (PSP) s'additionnent et donnent lieu à des potentiels électriques suffisamment importants pour être mesurés sur le cuir chevelu, de l'ordre de dizaines de μV (Figure 14). Grâce à la relation directe entre les signaux mesurés sur le cuir chevelu et l'activité neuronale, et en raison de la propagation quasi instantanée des champs électriques dans les tissus cérébraux, l'EEG possède une excellente résolution temporelle permettant l'enregistrement de l'activité cérébrale à une échelle de temps de l'ordre de la milliseconde.

4.1. EEG quantitatif

4.1.1. Principes de traitement du signal

L'activité du cerveau est dite rythmique, dans le sens où il génère des activités oscillatoires qui peuvent être décrites dans le domaine fréquentiel selon 5 gammes de fréquences. L'une des méthodes les plus utilisées pour analyser les données EEG sous anesthésie générale consiste donc à décomposer le signal en bandes de fréquences fonctionnellement distinctes, telles que delta (0,5-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (12-30 Hz) et gamma (30-100 Hz). Des exemples de rythmes cérébraux contenus dans ces différentes bandes de fréquences sont représentés dans la Figure 15.

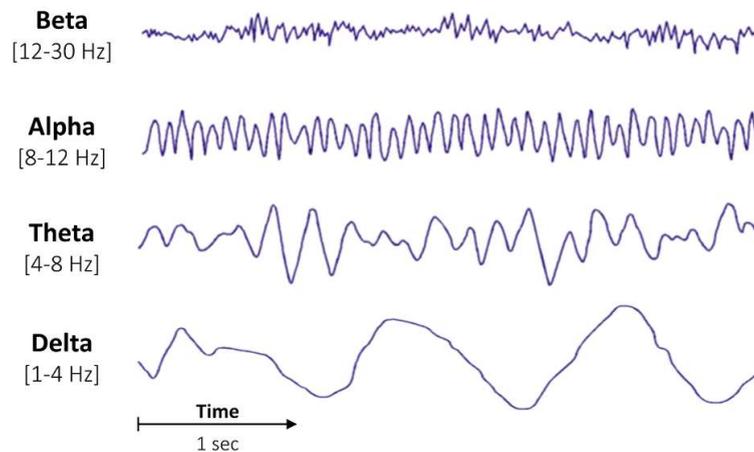


Figure 15 : Exemples de signaux EEG pour des rythmes contenus dans les principaux intervalles de fréquence étudiés en physiologie humaines.

Dans d'autres circonstances, comme l'éveil ou le sommeil, le cerveau peut aussi générer des signaux apériodiques (pics et creux "uniques"). Le domaine temporel est alors le mieux adapté à la visualisation et à l'analyse de ces signaux apériodiques comme figurés dans la Figure 16, qui montre des activités électriques apériodiques observables lors du stade deux du sommeil.

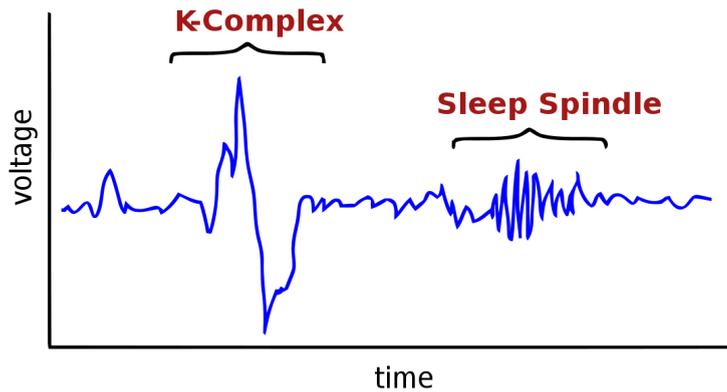


Figure 16 : exemples d'activités électriques apériodiques visibles sur le signal EEG au cours du sommeil de stade II.

4.1.1.1. Transformée de fourier

L'analyse dans le domaine fréquentiel implique la décomposition du signal EEG en composantes de fréquence, ce qui est généralement réalisé au moyen de la transformée de Fourier. L'algorithme presque invariablement utilisé pour calculer la transformée de Fourier est la transformée de Fourier rapide (FFT), qui renvoie, pour chaque fréquence, un nombre complexe à partir duquel il est facile d'extraire le module et la phase du signal à cette fréquence spécifique.

Pour simplifier, on peut dire que la FFT repose sur le principe selon lequel tout signal variant dans le temps peut être décomposé en une famille de fonctions sinusoïdales de fréquences et d'amplitudes variables, additionnées les unes aux autres.

Bien sûr, un signal EEG est beaucoup plus complexe qu'une simple onde sinusoïdale. L'amplitude (la déviation sur l'axe des y, mesurée en micro-volt) varie dans le temps, tout comme la fréquence. Mais en combinant un grand nombre d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences, chacune avec une amplitude spécifique, nous pouvons décrire mathématiquement une forme d'onde EEG, même si elle est complexe. La Figure 17 ci-dessous montre un exemple fictif très simple, d'une série de Fourier discrète.

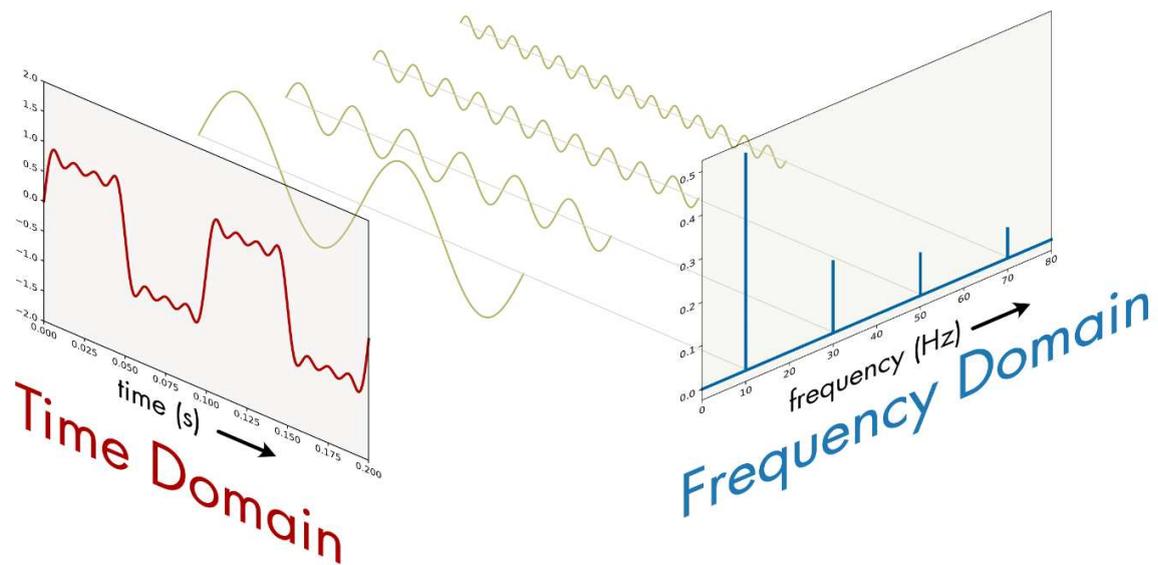


Figure 17 : Série de Fourier discrète - ensemble d'ondes sinusoïdales de fréquences et d'amplitudes variables, ainsi que leur somme dans le domaine temporel et leur représentation dans le domaine fréquentiel. Dans le domaine temporel, un signal composé des quatre premières harmoniques d'une onde carrée est représenté. Le signal est ensuite décomposé en ses ondes sinusoïdales constitutives. Dans le domaine des fréquences, la fréquence (axe x) et l'amplitude (axe y) de chaque composante sont représentées (analyse spectrale).

D'après *Cellular Neurophysiology, an open text book* disponible sur <https://neurotext.library.stonybrook.edu/>

La FFT estime les amplitudes de chacune des nombreuses ondes sinusoïdales composant un signal EEG (beaucoup plus nombreuses que celles présentées dans la Figure 17), et les données du domaine fréquentiel représentent ces amplitudes, avec leurs fréquences correspondantes. Les résultats peuvent être représentés dans le domaine des fréquences aussi appelée analyse spectrale, c'est-à-dire avec la fréquence sur l'axe des x, plutôt que le temps, et l'amplitude sur l'axe des y.

4.1.1.2. La densité spectral de puissance et méthode de Welch

La densité du spectre de puissance (PSD) est l'outil le plus couramment utilisé dans l'analyse quantitative des signaux EEG. Elle fournit une interprétation physique de l'amplitude de la puissance plutôt que la magnitude absolue donnée par la transformée de Fourier discrète. La densité du spectre de puissance est particulièrement utile pour analyser les signaux bruités, ce qui est le cas de la plupart des signaux rencontrés en biologie. Elle est généralement estimée à l'aide de la méthode de Welch (75), qui est une technique d'estimation de la PSD, qui par des estimations multiples de la transformée de Fourier sur différentes fenêtres du signal permet d'obtenir un résultat moins bruité.

La raison de son utilisation est simple : Les données EEG varient toujours dans le temps, ce qui signifie que si on observe 30 secondes de données EEG, il est très peu probable que le signal ressemble à une somme parfaite de sinusoides pures. Au contraire, le contenu spectral de l'EEG change au fil du temps, constamment modifié par l'activité neuronale. Le problème est que, pour fournir une véritable estimation spectrale, un périodogramme classique exige que le contenu spectral du signal soit stationnaire (c'est-à-dire qu'il ne varie pas dans le temps) sur la période considérée. Comme ce n'est en pratique jamais le cas pour un signal EEG, le périodogramme est généralement biaisé et contient beaucoup trop de variance. En moyennant les périodogrammes obtenus sur de courts segments des fenêtres, la méthode de Welch permet de réduire drastiquement cette variance (Figure 18). Pour cette estimation, il est courant de prendre l'amplitude au carré de la FFT pour obtenir une estimation de la densité spectrale de puissance (ou spectre de puissance, ou périodogramme), exprimée en micro-Volts carré par Hertz dans le cas des données EEG.

4.1.1.3. Spectrogramme

L'inconvénient de la FFT comme de la méthode de Welch est qu'elles ne permettent toujours pas de visualiser la dynamique temporelle du signal. Toutefois, il est possible d'adapter la méthode de Welch pour découvrir la dynamique temporelle d'un signal. Au lieu de calculer la moyenne de tous les spectres, on peut calculer les moyennes glissantes de quelques fenêtres. On peut alors représenter ces spectres moyens le long de l'axe des x pour observer les changements de dynamique dans le temps et construire ce que l'on appelle un spectrogramme. Le principe de cette méthode, du signal temporel jusqu'à la représentation temps-fréquence, est illustré par le schéma de la Figure 18.

Dans l'analyse spectrale, l'amplitude peut aussi être représentée en décibels, définis comme 10 fois le logarithme de base 10 de l'amplitude au carré d'une composante de fréquence donnée de l'électroencéphalogramme. L'utilisation de logarithmes permet de visualiser plus facilement sur la même échelle des fréquences dont les puissances dont les ordres de grandeur sont très différents. A noter que lorsque une variable x est exprimée en log, elle ne doit pas avoir d'unité. Dans le cas d'une grandeur physique comme la puissance, on calcul donc non pas la le logarithme de x, mais le le logarithme de x/x_0 . x_0 étant une valeur de référence comprise dans la gamme de puissance du signal, à laquelle on attribue une unité, soit 0 dB ($\log(1)=0$).

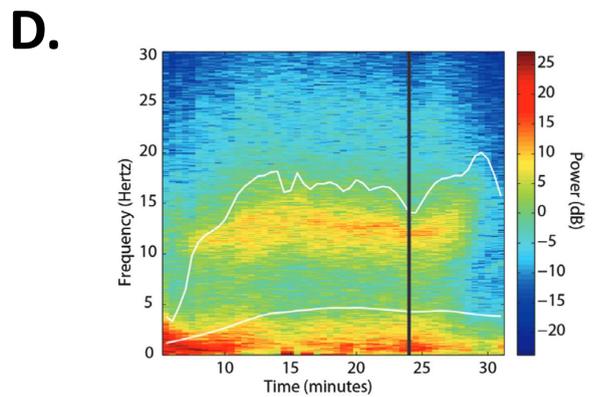
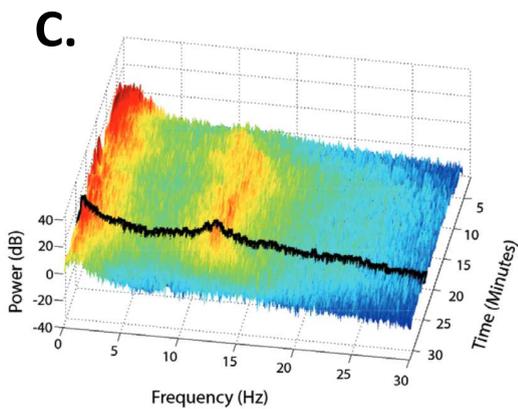
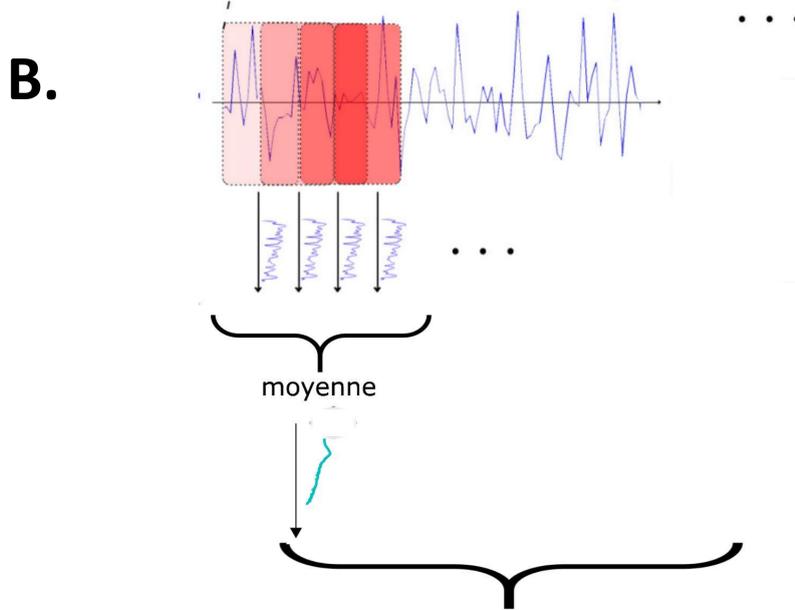
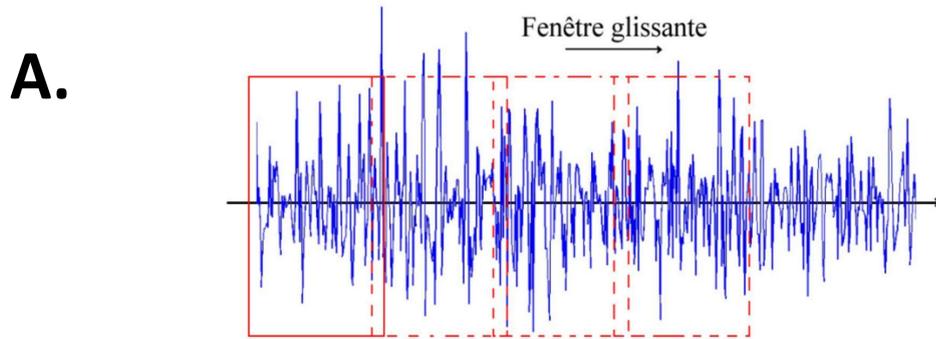


Figure 18 : Étapes de construction d'un spectrogramme par la méthode de Welch. (A) échantillonnage du signal en fenêtre qui se chevauchent. (B) Méthode de Welch : au lieu d'effectuer la transformée de Fourier sur l'ensemble de la fenêtre temporelle, on divise le signal en une multitude de fenêtres temporelles de taille fixe. Ensuite on effectue une réduction des données au sein de chacune de ces fenêtres (étape non représentée). Par exemple, la fenêtre de Hamming réduit la contribution des points vers les extrémités du segment, de manière à ce que le début et la fin soient à zéro. La raison de cette réduction est que les bords provoquent des artefacts dans la transformée de Fourier. On parle d'effets de bord. Il s'agit de zones de signal non-stationnaires qui nécessitent beaucoup d'énergie et de fréquences pour être représentées par la transformée de Fourier. La contrepartie de cette réduction est la perte d'un grand nombre de données valides. En effet, le nombre de points temporels est réduit, même si la fréquence d'échantillonnage est la même, et la résolution spectrale est donc plus faible. Pour pallier cette perte de données, il est possible d'utiliser des fenêtres temporelles qui se chevauchent. Finalement, la moyenne de tous ces spectres de puissance est effectuée. (C) Spectrogramme tridimensionnel : il affiche les spectres moyens successifs. Cet exemple est un spectrogramme calculé sur un enregistrement d'électroencéphalogramme de 32 minutes d'un patient anesthésié au propofol. Pour plus de lisibilité, une échelle de couleur est attribuée à l'axe de y correspondant à la PSD en dB. La ligne noire correspond au spectre moyen représenté en bleu clair sur le panel supérieur (D) Spectrogramme : représentation 2D, avec un échelle de couleur correspondant à la PSD exprimée en dB. Les courbes blanche inférieure et supérieure correspondent respectivement à la fréquence de front spectral et à la fréquence moyenne (voir section suivante).

D'après Purdon PL, *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2015

4.1.1.4. La notion de fréquence du front spectral

La fréquence du bord spectral (spectral edge frequency) est calculée à partir de l'aire sous la courbe du spectre de puissance. Ensuite, on calcule la fréquence qui sépare 90 % de la zone de 10 % de la zone, appelée SEF90 (Figure 19). Une autre mesure, la SEF95, est dérivée de façon similaire en calculant la fréquence à laquelle la puissance est séparée en 95 et 5%.

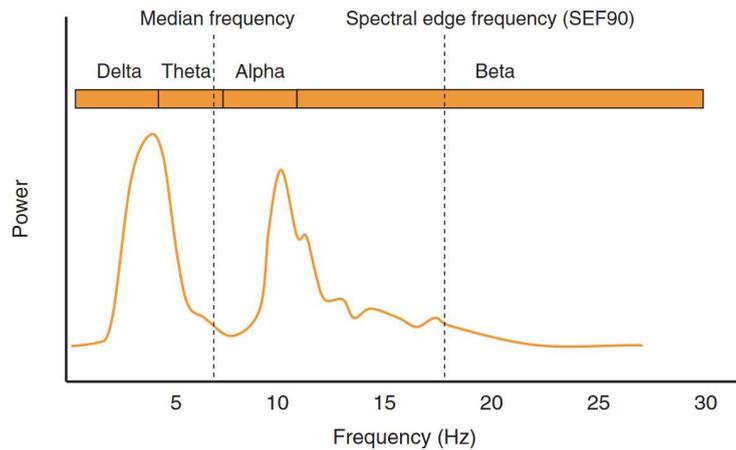


Figure 19 : Représentation schématique d'un spectre de puissance, avec les quatre bandes de fréquences (alpha, bêta, thêta, delta). La fréquence médiane est la fréquence qui divise en deux l'aire sous la courbe. La fréquence du bord spectral a plusieurs définitions : ici, la SEF90 est représentée, qui divise la puissance en 90 % et 10 %.

D'après Tonner PH, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006

Pendant l'anesthésie par propofol, la SEF95 se déplace vers des niveaux plus bas de fréquences (environ 8-13 Hz), tandis que lorsque le patient reprend conscience et ouvre les yeux, la SEF95 est entre 20 et 25 hz (76).

Bien que la SEF ait été suggérée comme une mesure fiable de la profondeur de l'anesthésie (77) (77), elle dépend fortement des activités dans les bandes de haute fréquence et reflète mal le centre de la distribution du spectre de puissance et les activités dans les bandes de basse fréquence (78). En effet, l'un des principaux problèmes de la SEF est que d'importants changements de fréquences peuvent se produire sans que la SEF ne soit modifiée. Ainsi, elle peut rester stable si 5 % de la puissance des composantes de haute fréquence est stationnaire alors que des déplacements entre la bande alpha (8-13 Hz) et les fréquences plus basses se produisent. Le SEF peut donc masquer le déplacement de l'activité EEG de la bande alpha vers les bandes de basse fréquence (79).

4.1.2. Modifications de l'EEG sous anesthésie générale par propofol

Seuls les facteurs susceptibles de modifier de façon dynamique et en per opératoire le tracé EEG seront développés dans cette partie. Néanmoins, il est important de noter que d'autres facteurs peuvent impacter le contenu spectrale EEG d'un individu et ce en dehors des modifications dynamiques pouvant survenir en per opératoire. Certains patients atteints de neurodégénérescence, ayant déjà subi un accident vasculaire cérébral ou souffrant de troubles du sommeil peuvent présenter une puissance alpha inférieure à celle attendue. En

outre, les patients plus âgés ou souffrant de troubles cognitifs ont intrinsèquement une puissance alpha frontale plus faible (80) (81). Pour tenir compte de ces différences individuelles, des algorithmes d'étalonnage et de correction sont nécessaires, surtout si on prétend guider et personnaliser l'anesthésie générale grâce à l'EEG quantitatif (qEEG).

4.1.2.1. La dose de propofol

Les tracés électroencéphalographiques observés pendant l'anesthésie générale sous propofol dépendent de la vitesse d'administration et de la concentration plasmatique du médicament. Lorsque le propofol est administré en bolus pour l'induction de l'anesthésie générale, l'électroencéphalogramme passe en l'espace de 10 à 30 secondes d'un état de veille avec des oscillations gamma et bêta de haute fréquence et de faible amplitude, à des oscillations lentes et delta de forte amplitude. Les oscillations lentes et delta apparaissent dans le spectrogramme comme une puissance accrue entre 0,1 et 5 Hz et dans le domaine temporel comme des oscillations de haute amplitude (Figure 20). Le changement dans l'électroencéphalogramme est majeur, car les amplitudes des oscillations delta lentes peuvent être 5 à 20 fois plus grandes que les amplitudes des oscillations gamma et bêta observées dans l'électroencéphalogramme d'un patient éveillé (82).

L'apparition d'oscillations lentes et delta dans les secondes qui suivent l'administration de propofol pour l'induction d'une anesthésie générale coïncide avec la perte de réactivité, la perte du réflexe oculocéphalique, l'apnée et l'atonie. Ces signatures de l'électroencéphalogramme et les signes cliniques sont cohérents avec une action rapide de l'anesthésique dans le tronc cérébral (83).

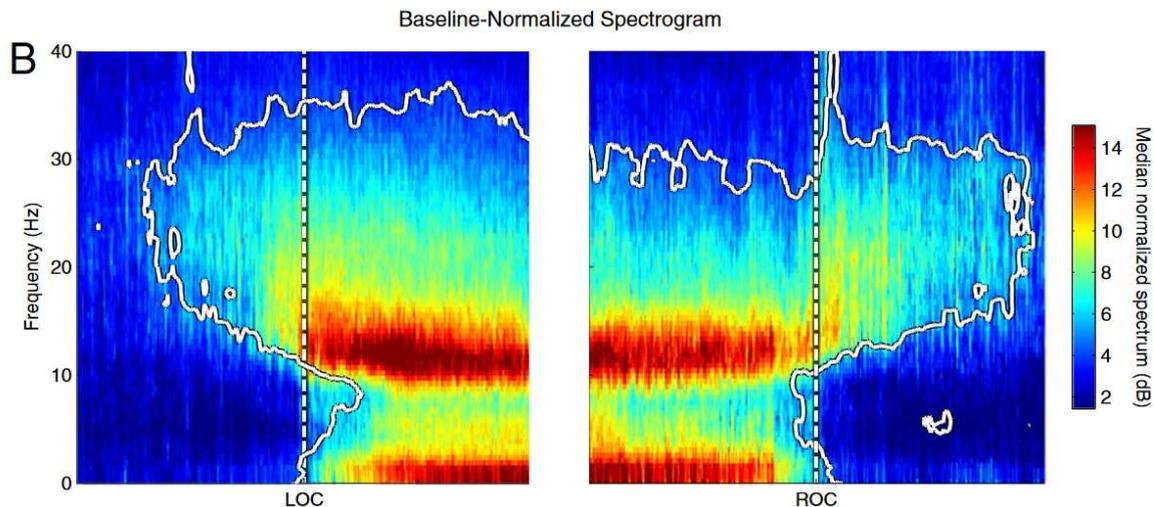


Figure 20 : Spectrogramme médian de 10 sujets sains anesthésiés par propofol, calculé à partir du signal EEG enregistré au cours de la perte de conscience (LOC) et du rétablissement de la conscience (ROC). Le contour blanc circonscrit les régions où la puissance diffère significativement de la puissance de base et indique des augmentations significatives de la puissance couvrant les bandes de basse fréquence (0,1-1Hz) jusqu'aux bandes gamma (25-35 Hz).

D'après Purdon PL *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013

L'administration d'un bolus supplémentaire de propofol, avant ou après l'intubation, peut entraîner soit une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence delta, soit la conversion en burst suppression. La burst suppression est un état d'inactivation cérébrale profonde dans lequel l'électroencéphalogramme montre des périodes d'activité électrique alternant avec des périodes de silence électrique (Figure 21). Lorsque le propofol est administré en bolus à l'induction, les patients, en particulier les patients âgés, peuvent entrer en burst suppression en quelques secondes (84).

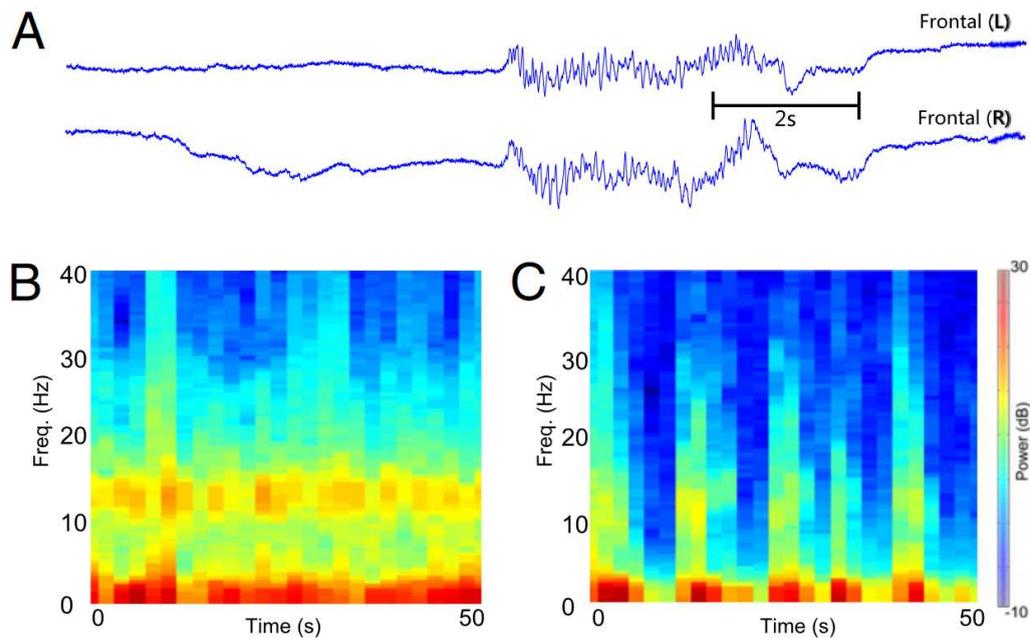


Figure 21 : Burst suppression . (A) Enregistrement typique de la suppression électrique suivi d'une recrudescence d'activité électrique chez un sujet sous anesthésie générale par propofol, aussi appelé burst suppression. Les burst se manifestent simultanément sur le cuir chevelu (ici, pour les électrodes frontales gauche et droite). (B) Spectrogramme d'une électrode frontale pendant une anesthésie générale profonde, mais sans Burst suppression. (C) A un niveau plus élevé de propofol administré, le Burst suppression apparaît (le spectrogramme montre clairement des périodes de quiescence avec un diminution de la puissance dans toutes les bandes de fréquence correspondant à l'analyse spectrale d'un tracé quasi plat). Lorsqu'une salve électrique se produit, les activités alpha et delta sont rétablies.

D'après Ching S, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012.

La plupart des moniteurs de la fonction cérébrale utilisés en anesthésie n'enregistrent que quelques canaux de l'électroencéphalogramme frontal. Un patient éveillé avec les yeux fermés et un jeu complet d'électrodes de l'électroencéphalogramme du cuir chevelu montrera les oscillations alpha bien connues des yeux fermés dans les zones occipitales. Le phénomène d'antériorisation, au cours duquel la puissance des bandes alpha se déplace de la zone occipitale vers l'avant du crâne, est concomitant à la transition vers la perte de conscience et à l'apparition des oscillations lentes et alpha (Figure 22). Une explication de cette antériorisation est que le propofol pourrait induire une oscillation alpha dans les circuits reliant le thalamus et le cortex frontal (85).

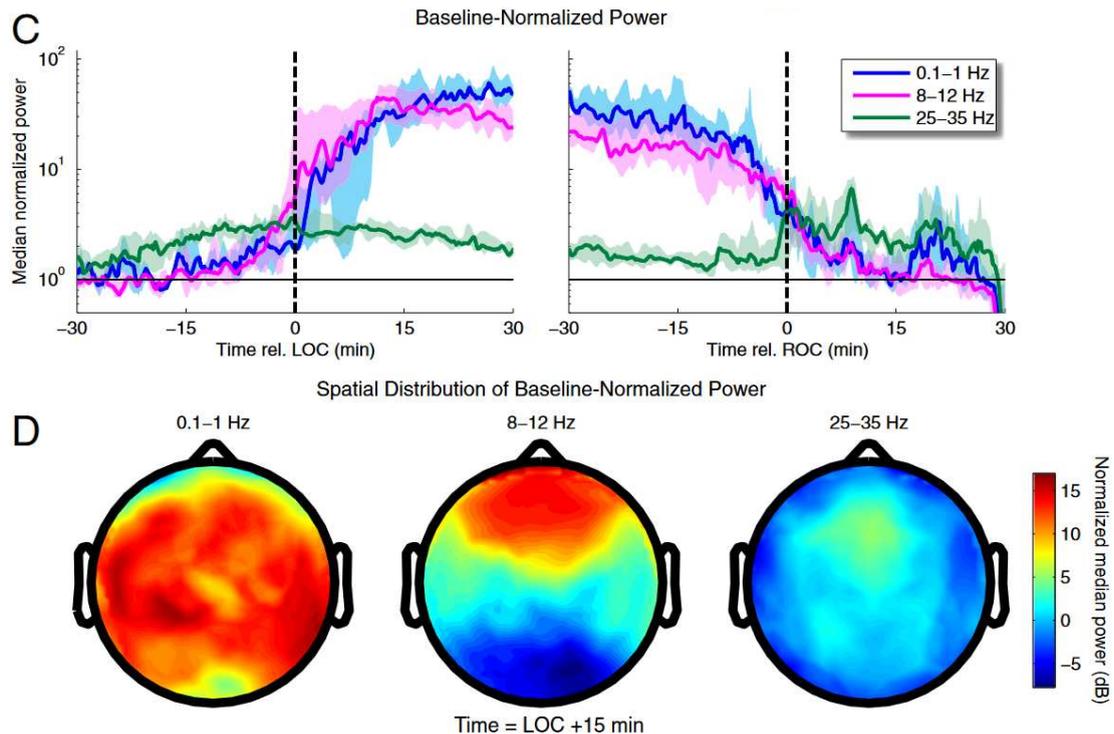


Figure 22 : Dynamique du spectrogramme EEG médian d'un groupe de 10 volontaires sains pendant l'induction et la sortie de l'inconscience induite par le propofol. C) Évolution temporelle de la puissance dans les bandes basse fréquence delta (0.1-1 Hz), alpha (8-12 Hz) et gamma, alignée par rapport à la perte de conscience (LOC) et au rétablissement de la conscience (ROC). D) Distribution spatiale au niveau du groupe de la puissance dans les bandes basse fréquence, alpha et gamma pendant l'inconscience (LOC + 15 min). Ces analyses montrent que les changements dans la puissance gamma/bêta à large bande coïncident avec les changements comportementaux avant la perte de conscience et après la perte de conscience, tandis que les changements dans la puissance lente et alpha coïncident avec la perte de conscience et au rétablissement de la conscience.

Purdon PL *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013

4.1.2.2. Le stimulus nociceptif

On pourrait supposer que la stimulation chirurgicale a pour effet de "réveiller le patient" en neutralisant les effets pharmacodynamiques des médicaments hypnotiques et en provoquant un éveil prématuré, ce qui se traduirait par des caractéristiques EEG proches de celles liées à la conscience (EEG de plus faible amplitude, moins d'ondes delta, plus d'ondes bêta). Cependant, une stimulation nociceptive sous anesthésie générale peut également déclencher des modifications dans l'EEG qui ne suivent pas le schéma classique de l'éveil.

Eveil "classique"

Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions définitives concernant la neurobiologie sous-jacente qui déclenche ces changements dans l'EEG pendant l'anesthésie, il existe des preuves qui indiquent une augmentation de l'activité corticale avec augmentation concomitante de la puissance EEG des ondes bêta qui marque la progression vers un état de rêve ou d'éveil. La neuroanatomie et la neurophysiologie de la réponse d'éveil bêta sont assez bien décrites. Dès 1949, il a été démontré que l'éveil bêta pouvait être reproduit par stimulation électrique du système activateur réticulaire ascendant du tronc cérébral qui régule les transitions entre le sommeil et l'éveil (86). Depuis lors, une abondante littérature a vu le jour, montrant que la stimulation nociceptive agit en augmentant les neuromodulateurs aminergiques et cholinergiques dans le tronc cérébral pour dépolariser le thalamus et ainsi inhiber les oscillations lentes thalamo corticales. Toutefois, une réaction d'éveil bêta ne semble se produire que si le cortex est dans un état réceptif à une stimulation nocive, lorsque le patient est soumis à de faibles doses d'anesthésie combinées à une analgésie insuffisante (87). Cela signifie que l'on peut s'attendre à une réponse d'éveil bêta principalement à de faibles concentrations d'hypnotiques, et lorsqu'ils sont utilisés avec des doses trop faibles d'opioïdes (88).

Le message clinique semble être simple : "Donnez suffisamment de médicament hypnotique et analgésique pour empêcher l'excitation bêta face au niveau continu de stimulation". Cependant, comme toujours en biologie, la situation est plus complexe. Ainsi, il est possible d'observer en peropératoire, à des niveaux apparemment adéquats d'anesthésie générale, une réaction d'éveil dans l'EEG qui est tout à fait différente, sous la forme d'une diminution de la puissance dans la bande alpha et d'une augmentation de puissance dans la bande delta.

Eveil "paradoxal"

L'éveil paradoxal est une augmentation de la puissance delta de l'EEG accompagnée d'une diminution de la puissance alpha de l'EEG. Au cours des techniques modernes d'anesthésie multimodale, impliquant généralement des opioïdes, un curare, ainsi qu'une anesthésie au propofol ou une anesthésie au gaz volatil, la survenue d'un éveil bêta est peu probable en raison de l'action synergique des opioïdes et des médicaments hypnotiques pour bloquer les réponses EEG au stimulus. Dans une récente étude portant sur un grand nombre de patients sous anesthésie par fentanyl associé à du desflurane ou au propofol (avec un objectif de BIS de 40 à 55, c'est-à-dire la plage d'indices recommandée pour pratiquer une intervention

chirurgicale), une perte de l'activité alpha a été associée à une augmentation de la puissance delta chez de nombreux patients au début de la stimulation chirurgicale (89) (90).

Chez l'animal, il a été démontré que les stimuli nociceptifs agissent en dépolarisant le thalamus via des influx aminergique et cholinergique sur le noyau réticulaire du thalamus. Les rythmes alpha visibles lors d'une anesthésie générale stable peuvent être associés à l'activité pacemaker des neurones thalamiques hyper polarisés, au rythme oscillatoire intrinsèque des neurones des noyaux de relais thalamiques et à leurs interactions avec les zones corticales (91). Par conséquent, la perte de puissance alpha induite par un stimulus nociceptif peut refléter une complexité accrue de la communication entre le thalamus et le cortex, parce que le thalamus dépolarisé passe de son mode pacemaker à un mode de décharge plus continu. Curieusement, ce phénomène peut se produire en présence d'une oscillation lente forte, voire accrue, est en faveur de la possibilité d'obtenir des états d'inhibition corticale, lents et indépendants du thalamus (92).

Nous allons maintenant développer dans une partie dédiée, l'impact de la perfusion cérébrale sur l'EEG per opératoire. Nous verrons que la perfusion est aussi un facteur majeur de modification du signal EEG, au même titre que la dose de propofol ou le stimulus nociceptif.

4.2. Modifications de l'EEG quantitatif liées à la perfusion cérébrale

Comme nous l'avons vu précédemment, les variations per opératoires de PAM survenant sur une temporalité de l'ordre de la minute sont systématiquement à l'origine de variations du DSC, dont l'amplitude et la durée varient d'un individu à l'autre en fonction de leur capacité d'autorégulation du DSC.

De ce fait, il est difficile d'identifier un niveau de DSC optimale et encore plus de connaître le niveau de PAM per opératoire capable d'assurer une neuroprotection idéale en se basant uniquement sur le monitoring de ces deux paramètres, ou de leur interrelation (étude de l'autorégulation cérébrale).

Une autre façon de savoir si le DSC est adapté aux besoins énergétiques du cerveau est d'étudier la fonction du neurone et de tenter de distinguer des signes de déficit énergétique à son échelle. L'EEG, en tant que moniteur de fonction cérébrale à cette capacité.

En d'autres termes, le doppler transcrânien surveille uniquement l'apport sanguin cérébral, la NIRS interroge le "décalage entre l'apport et la demande" en oxygène et l'EEG pourrait

interroger directement l'adéquation de l'apport sanguin à la fonction des neurones, c'est à dire à leur demande en oxygène à un instant et dans des conditions métaboliques précises.

Nous l'avons vu, que le cerveau humain est très énergivore et extrêmement dépendant d'un apport constant de substrat pour assurer son fonctionnement. Dans des conditions physiologiques, le débit sanguin cérébral est donc d'environ 750 ml par minute, ce qui équivaut à environ 50 ml de sang par 100 g de tissu cérébral par minute chez un sujet éveillé. L'ischémie cérébrale est un état pathologique dans lequel le flux sanguin vers le cerveau est insuffisant pour répondre à ces exigences métaboliques, ce qui entraîne une perte de la fonction et de la viabilité neuronales.

Dès les années 1950, Il a été démontré que l'activité fonctionnelle était altérée par une perfusion modérément réduite (15-35 mL/100 g/min) ce qui s'accompagnait de perturbations électroencéphalographiques, tandis que la perte de gradients ioniques à travers la membrane plasmique et le gonflement cellulaire qui s'ensuit se produisent à des niveaux de perfusion plus faibles entre 5 et 10 mL/100 g/min (Figure 23) (93) (94).

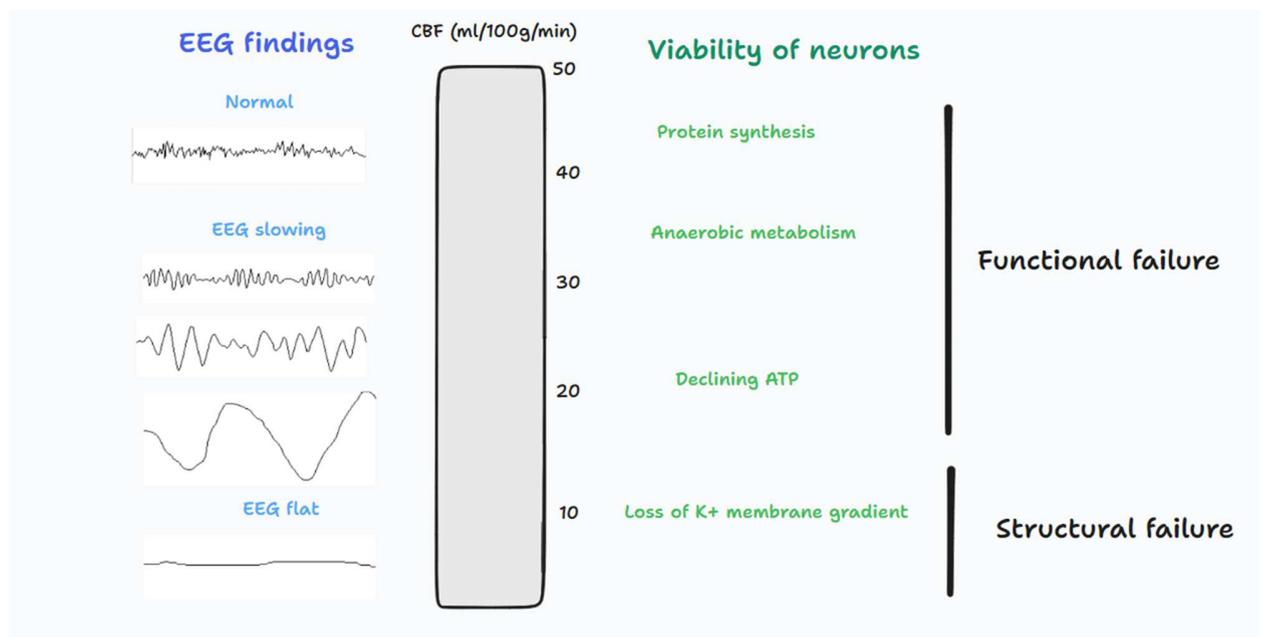


Figure 23 : Débit sanguin cérébral lié aux résultats de l'EEG et à la viabilité des neurones. CBF, débit sanguin cérébral ; EEG, électroencéphalographie.
D'après Hofmeijer J *Stroke* 2012.

Les modifications de la fonction synaptique sont généralement considérées comme réversibles. On suppose même que la suppression de l'activité synaptique est un

mécanisme compensatoire visant à équilibrer l'apport et la consommation d'oxygène en faveur du maintien des potentiels de repos et de la préservation de l'intégrité structurale des neurones. Toutefois, l'observation selon laquelle les concentrations d'adénosine triphosphate (ATP) diminuent d'abord dans les régions synaptiques par rapport aux autres régions de la tranche, avant même l'apparition de changements dans l'activité synaptique, suggère que la défaillance résulte d'un épuisement de l'énergie plutôt que d'une économie de l'énergie (95).

4.2.1. La dysfonction synaptique

Environ 25 % de la dépense énergétique du cerveau correspond à des activités cellulaires de base, telles que la synthèse des protéines, le transport intracellulaire et la fuite de protons mitochondriaux (96). Les 75 % restants sont nécessaires aux processus de signalisation. Ces derniers peuvent être subdivisés en deux catégories : le maintien d'un "état de repos" et la mise en jeu d'une "signalisation active" (97). L'état de repos dépend d'un potentiel de repos transmembranaire résultant de gradients ioniques à travers les membranes neuronales semi-perméables. Les gradients ioniques nécessitent le bon fonctionnement de diverses pompes ioniques ATP dépendantes. La signalisation active comprend la neurotransmission synaptique, la génération et la propagation du potentiel d'action. La part attendue de la consommation synaptique par rapport aux autres processus est très élevée chez l'homme. Pour preuve, la consommation d'ATP liée à la signalisation est estimée à 30 $\mu\text{mol ATP/g/min}$, une valeur égale à celle du muscle de la jambe d'une personne courant un marathon (98) (96).

Dans des conditions d'ischémie légère à modérée (15-35 mL/100 g par minute), c'est donc principalement la transmission synaptique qui est affectée. La plupart des observations sur la transmission synaptique concernent la neurotransmission glutamatergique et sont extrapolées parce que les neurones excitateurs sont 9 fois plus nombreux que les neurones inhibiteurs et que 90 % de la transmission synaptique est glutamatergique. La défaillance pré synaptique précoce résulte d'une altération de la libération du transmetteur, pour laquelle différents mécanismes ont été proposés, tels que le dysfonctionnement des canaux calciques présynaptiques et un arrimage perturbé des vésicules contenant du glutamate attribuable à une phosphorylation altérée (99).

Dans ces conditions, les neurones ne perdent pas leur potentiel membranaire et le gonflement des cellules ne se produit pas. L'imagerie par tomodensitométrie ou IRM structurale ne révèle aucune anomalie, mais l'EEG montre des changements dans l'activité rythmique. Une réponse typique est une diminution des activités rapides (alpha et bêta)

suivie d'une augmentation des activités lentes dans la bande delta, en fonction de la gravité et de la durée de l'ischémie (100) (101). Dans les cas graves, l'EEG peut devenir isoélectrique. Même les schémas isoélectriques peuvent résulter d'une défaillance synaptique isolée et être réversibles. Pour illustrer la sensibilité de l'EEG à des conditions dans lesquelles le flux sanguin cérébral ne répond pas aux besoins métaboliques, la Figure 24 montre l'effet d'un arrêt cardiaque transitoire.

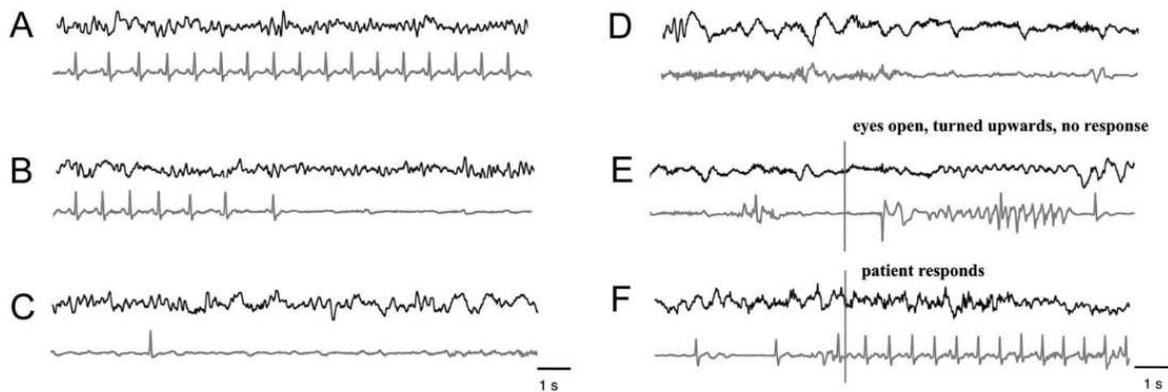


Figure 24 : Les panneaux A à F montrent des époques successives de 10 secondes d'un seul canal EEG (noir) et de l'électrocardiogramme (ECG) correspondant (gris) pendant une syncope chez un patient présentant des épisodes récurrents de perte de conscience. A) EEG et ECG normaux. B) l'ECG ralentit et un arrêt cardiaque se produit au milieu de l'épisode. Aucun changement n'est encore observé dans l'EEG. C) l'activité rapide disparaît et des rythmes lents apparaissent. D) Apparition de rythmes lents plus amples à l'EEG (environ 20 secondes après l'arrêt cardiaque). E) ralentissement persistant avec diminution de l'amplitude : le patient montre une déviation des yeux vers le haut et ne réagit pas. F) rétablissement complet de l'activité rythmique normale tandis que l'ECG et donc la fonction cardiaque se rétablit.

D'après Van Putten MJAM, *Journal of Clinical Neurophysiology* 2016

Si l'ischémie est plus sévère et que la perfusion tombe en dessous de 10 ml/100 g par minute, tous les processus dépendants de l'ATP sont arrêtés, en particulier les pompes sodium-potassium. Les potentiels membranaires se modifient et peuvent évoluer vers le potentiel de Donnan, typiquement autour de -15 à -20 mV (pour un potentiel de membrane neuronale normal de l'ordre de -70 mV) qui résulte de la présence de grandes macromolécules intracellulaires chargées négativement qui ne peuvent pas passer la membrane. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation de l'osmolalité intracellulaire, et l'eau extracellulaire pénètre dans le neurone, entraînant un œdème cytotoxique et la mort cellulaire (102). Dans cette situation, les rythmes EEG disparaissent définitivement (103).

4.3. Paramètres EEG quantitatifs décrit en pathologie

Un certain nombre de pathologies neurovasculaires permettent de faire un lien entre le rationnel neurophysiologique décrit dans la section précédente, et des manifestations cliniques et électrophysiologiques. L'étude des paramètres d'EEG quantitatifs mis en évidence dans ces pathologies permettent d'orienter la recherche de paramètres qEEG pertinents pour l'étude de la perfusion cérébrale peropératoire par l'EEG frontal.

4.3.1. Pathologies en lien avec une hypoperfusion

4.3.1.1. Chirurgie de la carotide

Lors de la chirurgie carotidienne, le clampage de l'artère carotide interne est nécessaire pour réaliser l'endartériectomie. Pendant le clampage, le flux sanguin vers l'hémisphère ipsilatéral peut être assuré par des collatérales si le polygone de Willis est intact. Si le flux par cette voie n'est pas suffisant, une dérivation temporaire, en pontant l'artère carotide interne, doit être réalisée. L'EEG étant très sensible à l'ischémie cérébrale, il est largement utilisé pour évaluer si le flux sanguin vers l'hémisphère ipsilatéral est compromis pendant le test de clampage (104) (105).

La Figure 25 illustre ce phénomène chez deux patients ayant subi une endartériectomie carotidienne gauche pour une sténose de l'artère carotide interne.

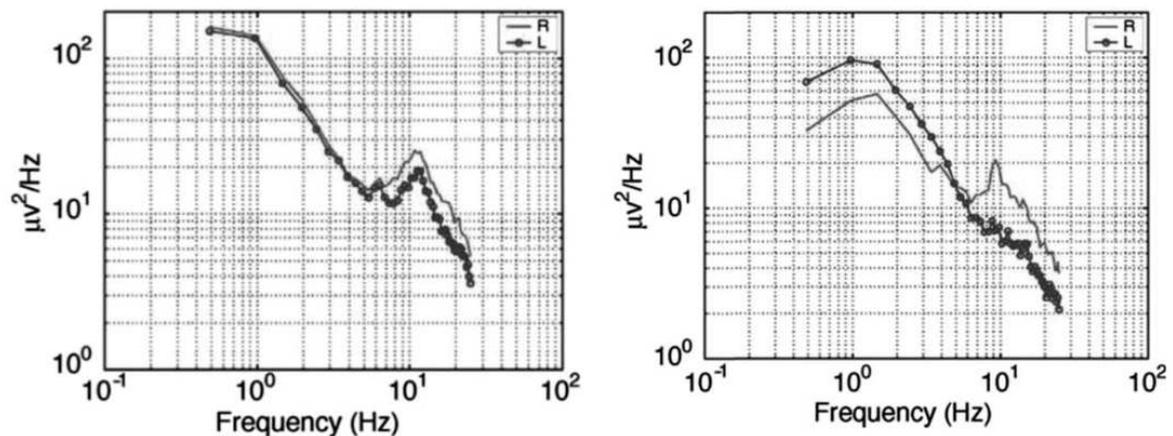


Figure 25: Illustration des modifications qEEG pendant le clampage de l'artère carotide interne gauche chez deux patients. À gauche : diminution de l'activité la plus rapide, uniquement. Dans cette situation, le débit sanguin cérébral dans l'hémisphère gauche est d'environ 25 à 35 mL/100 g/min. À droite : Diminution de l'activité rapide et augmentation de l'activité lente, dans laquelle le CBF est estimé à environ 15 mL/100 g/min. Dans les deux situations, un pontage transitoire de l'artère carotide gauche a été réalisé.

D'après van Putten, *Stroke* 2004

4.3.1.2. Accident vasculaire cérébral ischémique

L'apparition d'une activité lente de grande amplitude dans la gamme de fréquences delta (1-3 Hz, typiquement) est très caractéristique des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. L'activité delta s'est avérée avoir la corrélation la plus forte avec le débit sanguin cérébral régional par rapport à de nombreuses caractéristiques analysées dans l'EEG de patients ayant subi un infarctus cérébral unilatéral supratentorial (106). Dans les AVC des territoires cérébraux moyens et carotides internes, l'activité delta est généralement plus prononcée aux électrodes ipsilatérales, fronto-temporo-centrales (107) (100) (108). À des niveaux intermédiaires d'ischémie, avant l'apparition du delta, une atténuation de l'activité bêta (14-30 Hz) suivie d'un ralentissement de l'activité alpha (8-13 Hz) peut également se produire (109), comme illustré dans la Figure 26.

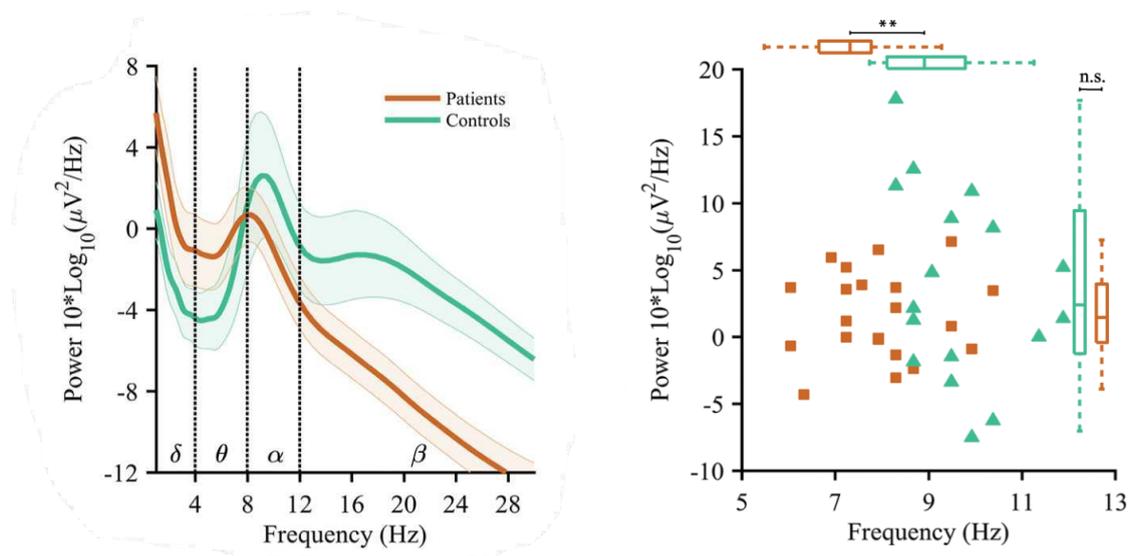


Figure 26 : Spectres de puissance EEG à l'état de repos, moyennés sur le temps et les électrodes de patients atteints d'un accident vasculaire cérébral de l'artère cérébrale moyenne (N = 21, 11 femmes ; âge moyen 72 ans, intervalle 38-85) comparé à ceux de patients témoins du même âge . (A) Spectres moyens pour les patients (rouge) et les témoins (vert), la zone ombrée représentant les intervalles de confiance à 95 %. (B) Emplacement des pics α dominants individuels, montrant un ralentissement significatif vers une fréquence plus basse pour les patients ($7,9 \pm 0,3$ Hz) par rapport aux témoins ($9,7 \pm 0,3$ Hz). Les différences statistiquement significatives sont marquées par ** $p < .01$, test de somme des rangs de Wilcoxon.

D'après Van Wijngaarden, *PLOS Computational Biology* 2016

Ces paramètres qEEG évoluent de façon cohérente avec le rétablissement du DSC survenant chez les patients présentant un AVC ischémique traité avec succès par

thrombolyse intraveineuse (110), comme illustré dans la Figure 27. On constate, lorsque que le caillot est lysé par la thrombolyse et que le DSC est rétabli, une récupération des rythmes rapides se traduisant par une augmentation de la puissance de la bande alpha, qui s'accompagne d'une perte de puissance dans la bande de fréquence delta.

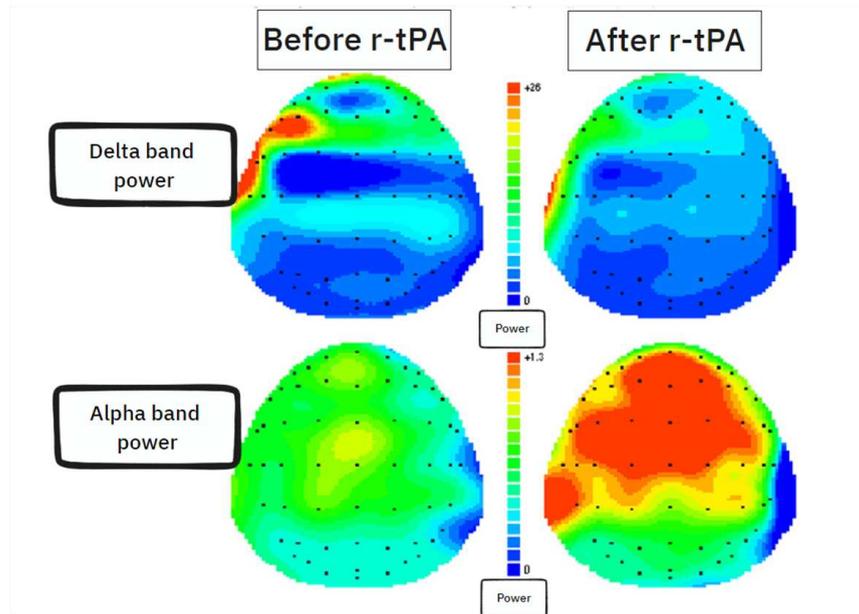


Figure 27 : Illustration des changements qEEG, avant et après thrombolyse par administration de l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (r-tPA). Ces données qEEG ont été acquises chez un homme de 67 ans, 5 (à gauche) et 7 heures (à droite) après l'apparition des symptômes associés à un accident vasculaire cérébral ischémique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche. Les cartographies couleur de la surface du scalp illustrent la topographie de la puissance delta (en haut) et alpha (au milieu) moyenne pour les 2 temps d'acquisition. L'administration intraveineuse de r-tPA a commencé dans les 6 heures dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle. Notez le foyer initial de puissance delta ipsilatéral, fronto-temporal (en haut à gauche). En comparant les résultats avant et après l'administration du r-tPA, on note également une réduction de la puissance delta à ces électrodes et aux électrodes adjacentes et une augmentation de la puissance alpha à de nombreuses électrodes. De tels changements qEEG post-tPA sont apparus bien avant toute modification substantielle des symptômes.

D'après Finnigan et van Putten, *Clinical Neurophysiology* 2013

4.3.1.3. Hémorragie sous arachnoïdienne

La survenue d'ischémie cérébrale retardée contribue de façon majeure au mauvais pronostic des patients victimes d'une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA). L'ischémie cérébrale retardée (ICR) est définie par une aggravation clinique avec diminution du score de Glasgow de deux points ou de nouveaux déficits neurologiques focaux (en excluant une hydrocéphalie, une crise d'épilepsie ou un nouveau saignement) et/ou d'une nouvelle

ischémie sur l'imagerie cérébrale. L'étiologie de l'ICR est principalement le vasospasme qui survient entre 3 et 10 jours après la HSA, et entraîne une diminution de la perfusion cérébrale. Bien que les risques de mauvais résultats à un an soient triplés chez les patients présentant une ICR (111), elle passe souvent inaperçue, ce qui limite les possibilités d'intervention.

Rosenthal et al. ont démontré que la surveillance continue de l'EEG permet de prédire avec une certaine précision l'ICR après une HSA (112). Le rapport systématique des caractéristiques qEEG identifiées visuellement, parmi lesquels des marqueurs d'hypoperfusion comme l'augmentation du ratio de puissance dans les bande de fréquence delta et alpha (delta apha ratio, DAR) ou la baisse de la variabilité de la puissance de la bande de fréquence alpha a montré une sensibilité et une spécificité élevée aussi bien chez les patients à faible risque de développer une ICR que chez les patients haut risque (sensibilité de 91 %, spécificité de 83 % et sensibilité de 95 %, spécificité de 77 %, respectivement). L'EEG continu prédisait une ischémie cérébrale retardée plus de 24 heures avant les symptômes cliniques dans la majorité des cas, validant prospectivement les résultats d'études rétrospectives antérieures (113) (114) et démontrant la possibilité pour l'EEG de contribuer à la détection précoce et au sauvetage d'une lésion cérébrale secondaire imminente.

Par ailleurs dans cette étude, l'EEG prédisait l'ischémie cérébrale retardée avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des critères de doppler transcrânien utilisant les vitesses absolues, qui identifient l'ischémie cérébrale retardée avec une faible sensibilité (115).

4.3.2. Pathologie en lien avec une hyperperfusion

4.3.2.1. Le syndrome d'hyperperfusion cérébrale

Il existe peu de littérature concernant des situations pathologiques ou expérimentales où le DSC est augmenté, sans que cela corresponde à une augmentation de la demande métabolique cérébrale (accomplissement d'une tâche cognitive ou motrice, épilepsie).

Le seul exemple d'augmentation pathologique du débit sanguin cérébral bien décrit d'un point de vue électrophysiologique est le syndrome d'hyperperfusion cérébrale (116).

Le syndrome d'hyperperfusion cérébrale est une complication relativement rare et invalidante qui survient après la pose d'un stent dans l'artère carotide et qui se caractérise par des céphalées, des crises d'épilepsie et un déficit neurologique focal. Les caractéristiques radiologiques comprennent l'œdème cérébral ou l'hémorragie intracérébrale et il peut être diagnostiqué par doppler transcrânien (TCD), tomодensitométrie cérébrale

(CT) ou imagerie par résonance magnétique (IRM). Bien que les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le SHC soient encore inconnus, on a proposé une augmentation du débit sanguin cérébral régional secondaire à une altération de l'autorégulation du système vasculaire cérébral (117). Des cas report décrivant la présence de schémas EEG tels que des décharges périodiques ou pseudo-périodiques réversibles, unilatérales ou focales ont été rapportés chez des patients susceptibles d'être atteints de syndrome d'hyperperfusion cérébrale (118).

PARTIE 2 : Positionner le problème

1. Introduction

Le BIS (Bispectral Index) est un indice de profondeur d'anesthésie basé sur un algorithme de traitement du signal EEG brut, développé par Medtronic et récemment rendu public par Christopher W. Connor (119). La plage de valeur recommandée au cours d'une anesthésie générale se situe entre 40 et 60. En deçà le patient est considéré comme étant en surdosage anesthésique, au dessus le risque de réveil peropératoire est augmenté (la valeur de 100 correspondant au signal EEG d'une personne éveillée). Le lien entre une perfusion cérébrale insuffisante et la modification de la valeur de BIS a été suspecté dans la littérature (120). De plus, il a été montré que l'association d'un BIS bas et d'une PAM basse malgré des concentrations drogues anesthésiques basses permettait de prédire une hausse de la mortalité post opératoire en chirurgie non cardiaque (121). De façon similaire, en chirurgie cardiaque, la même équipe a montré quelques années plus tard que le fait d'avoir un BIS élevé et une PAM élevée en per opératoire permettait de prédire une baisse de la morbi mortalité intra hospitalière (122). Néanmoins dans ces études, c'est toujours la pression artérielle moyenne qui était utilisée comme approximation de la perfusion cérébrale.

Il nous a donc semblé pertinent d'effectuer une analyse conjointe du DSC monitoré par TCD, de la PAM et du BIS, afin de confirmer l'existence d'une association entre baisse du DSC et modification d'un indice basé sur l'EEG.

2. Etude de l'effet de l'hypotension artérielle induite par l'induction de l'AG sur la perfusion cérébrale et l'indice bispectral

2.1. Contexte

Dans cette étude préliminaire, nous nous sommes intéressés aux périodes d'hypotension induites par l'administration de propofol en bolus dans le cadre de l'induction de l'anesthésie générale. Plus spécifiquement, nous avons analysé l'effet de ces épisodes d'hypotension sur la perfusion cérébrale via le doppler transcrânien et le signal EEG via l'indice bispectral

(BIS). Nous avons aussi analysé le taux de suppression du signal EEG, qui est une méthode de quantification des épisodes de burst suppression, aussi analysé par le moniteur de Medtronic.

Le but de ce travail était d'étudier l'effet des épisodes d'hypotension sur les paramètres de neuromonitorage, chez deux groupes de malades avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire pendant une anesthésie générale intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de propofol et de rémifentanil.

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de la pression artérielle et de la perfusion cérébrale mesurée par TCD chez des patients adultes présentant ou non des facteurs de risque cardiovasculaire au cours d'une induction anesthésique standardisée au Propofol-Remifentanil. L'objectif secondaire était de déterminer si les variations du BIS mesuré par l'EEG frontal et de l'oxymétrie cérébrale mesurée par NIRS reflétaient les variations de la vitesse sanguine moyenne dans l'artère cérébrale moyenne (Vm) mesurées par TCD. Des mesures ont également été effectuées pendant le traitement de l'hypotension artérielle tout au long du maintien de l'AG chez des patients présentant ou non des comorbidités cardiovasculaires.

2.2. Méthode

2.2.1. Patients et recueil de données

Dans cette étude, ont été inclus essentiellement des patients de neurochirurgie bénéficiant d'une mesure continue et non invasive : de la pression artérielle (Clearsight, Edwards Lifesciences, Guyancourt, France) ; de l'indice BIS et le rapport de suppression (SR) capteur BISTM Quatro (Medtronic, Dublin, Irlande) ; de la Vm à l'aide d'une sonde ultrasonore transcrânienne de 2 MHz (Looki, Atys Medical, Soucieu en Jarrest, France). L'ensemble des signaux étaient collectés pendant toute la durée de l'anesthésie générale et également avant et après bolus de vasoconstricteurs.

Pour tous les patients, indépendamment des comorbidités, l'anesthésie a été induite et maintenue à l'aide d'une perfusion à objectif contrôlé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale (Orchestra Base Primea - Fresenius Kabi France). La concentration de Propofol a été calculée à l'aide du modèle pharmacocinétique de Schnider et a été fixée à 5 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, tandis que la concentration de Rémifentanil a été fixée à 5 ng.ml^{-1} à l'aide du modèle pharmacocinétique de Minto pour l'induction de l'anesthésie. L'intubation trachéale a été facilitée par un bolus d'Atracurium de 0,5 mg.kg^{-1} . Après l'induction et avant de

commencer la procédure neuroradiologique, l'anesthésie générale a été maintenue à l'aide de perfusions de Propofol et de Rémifentanyl contrôlées par cible (concentrations cibles de 3,5 µg.ml⁻¹ et 3,5 ng.ml⁻¹, respectivement pour tous les patients). L'anesthésiste en charge du patient pouvait modifier les concentrations de médicaments anesthésiques à tout moment, bien que cela exclut ce patient de l'analyse finale.

Ce protocole anesthésique sera celui employé au cours de toutes les études cliniques réalisées dans le cadre de cette recherche et ne sera donc pas décrit à nouveau dans les prochaines sections.

2.2.2. Classification des patients

Dans cette étude, nous avons séparé nos patients en deux groupes distincts en fonction de leur risque cardio-vasculaire selon une classification venant de Cardiologie basée sur le Vascular Aging (123). Cette classification sert à répartir les patients en fonction de leur facteur de risque d'augmentation de la rigidité artérielle. Elle reprend les critères suivants : âge > 50 ans comme critère majeur, et les différents facteurs de risque cardio-vasculaire (antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'évènements cardiovasculaires, tabagisme actuel, diabète sucré, dyslipidémie, hypertension artérielle) comme critères mineurs. Les patients étaient classés dans le groupe à risque élevé (Hi-risk) s'ils avaient au moins un critère majeur ou deux critères mineurs ou dans le groupe à faible risque (Lo-risk) s'ils ne présentaient pas ou seulement un critère mineur.

2.3. Résultats principaux

Quatre-vingt-un patients ont été inclus dans les analyses finales. Quarante-quatre patients (54 %) ont été classés comme bas risque cardiovasculaire, tandis que les 37 autres (46 %) ont été classés comme haut risque cardiovasculaire. Les procédures de neuroradiologie interventionnelle consistaient en l'embolisation d'un anévrisme intracrânien (48%), l'embolisation d'une malformation artérioveineuse intracrânienne (14%), l'embolisation d'une fistule artérioveineuse durale (14%), la pose d'une endoprothèse veineuse (11%), la pose d'une endoprothèse artérielle (5%), l'embolisation préopératoire d'un méningiome (4%), et l'artériographie diagnostique (4%).

Suite à l'induction de l'anesthésie, la PAM après l'induction était similaire dans les deux groupes (Figure 28). Par rapport aux valeurs de base mesurées avant l'induction, la PAM et le Vm ont diminué chez tous les patients, (-26[35-12] et -33[42-23] % respectivement,

p<0.0001) mais de façon plus prononcée chez les patients à haut risque que chez les patients à faible risque (-34[38-29] vs 17[25-8] %, p<0.001 et -39[45-29] vs -28[34-19] %, p<0.01 pour la PAM et le Vm respectivement).

Les patients à haut risque ont également montré des valeurs de BIS plus basses (27 [25-34] vs 32 [27-41], p<0.05). Dans l'ensemble de la population, 32 % (26/81) des patients ont présenté une période de RS. Cependant, la fréquence des RS était quatre fois plus élevée chez les patients à haut risque que chez les patients à faible risque (21 contre 5 patients, p<0.01).

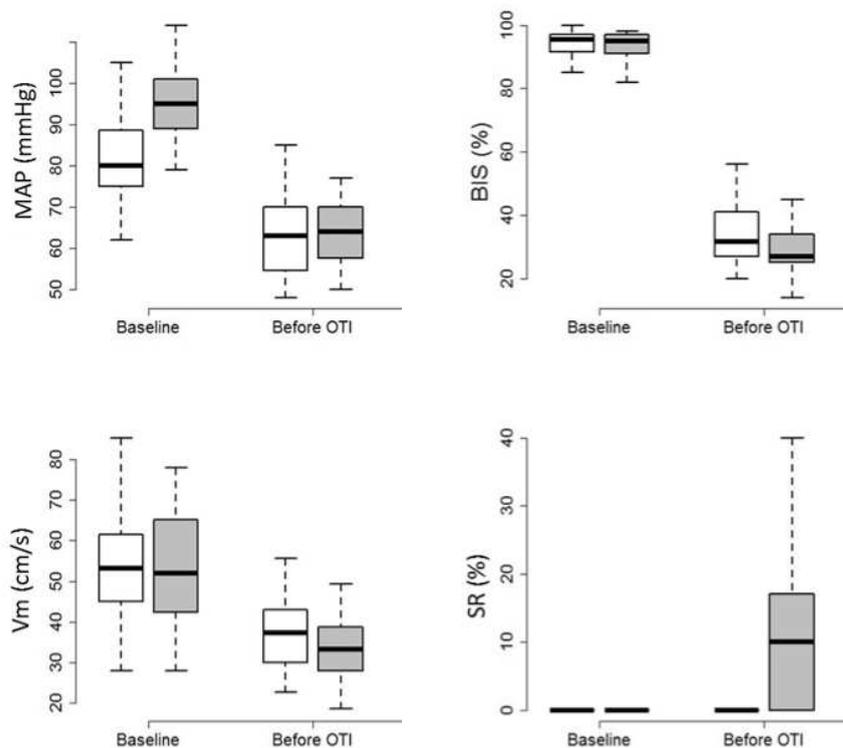


Figure 28 : Paramètres pendant l'induction pour les patients à faible risque (blanc) et à haut risque (gris). Groupe à haut risque : un critère majeur (âge > 50 ans) ou deux critères mineurs (antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'évènements cardiovasculaires, tabagisme, diabète sucré, dyslipidémie, hypertension artérielle). Baseline : patients éveillés en décubitus dorsal, Before IOT : après l'induction anesthésique et avant l'intubation orotrachéale. PAM : pression artérielle moyenne ; Vm : vitesse moyenne de l'artère cérébrale moyenne ; BIS : indice bispectral ; RS : rapport de suppression ;

2.4. Synthèse et perspectives

Dans cette étude préliminaire, nous avons observé des valeurs de BIS très basses après l'induction de l'anesthésie générale, inférieures à la plage recommandée pendant le maintien de l'anesthésie générale. Nous avons également remarqué qu'après l'induction avec une concentration calculée fixe standardisée d'opioïdes et d'hypnotiques, même en utilisant des modèles pharmacocinétiques basés sur l'âge, le sexe, la taille et le poids, 90 % des patients à haut risque cardiovasculaires ont vu leur PAM diminuer de plus de 20 %. En effet, les modèles pharmacocinétiques pour la concentration calculée de Propofol et de Remifentanyl ont été déterminés sur un nombre limité de volontaires sains sans comorbidités, ce qui pourrait expliquer un surdosage potentiel d'agents anesthésiques lorsque la perfusion contrôlée par cible est utilisée sans surveillance du cerveau.

Les faibles valeurs de BIS associées à la survenue de SR pourraient non seulement être liées à un surdosage de médicament (une anesthésie trop profonde), mais pourraient également être la conséquence des modifications hémodynamiques. Cette hypothèse se base sur le fait que c'est le groupe qui présente les plus grandes variations de PAM et de V_m lié à l'induction de l'anesthésie qui subit les plus forts taux de suppression sur l'EEG.

La limite principale de cette étude est qu'elle s'intéresse à l'effet des variations de PAM induites par l'effet vasoplégiant du propofol au cours de l'induction, sur le V_m et sur l'EEG. Or comme nous l'avons vu dans la partie 1, le propofol a un effet majeur à la fois sur le débit sanguin cérébrale (via la diminution de la demande en O₂ du cerveau) et sur l'EEG (via la modifications des rythmes thalamo corticaux). Ceci fait qu'il est impossible de connaître la part respective de la diminution de PAM et de l'augmentation de concentration sanguine en propofol sur la survenue de burst suppression et la baisse de la V_m .

Pour cela, il semble nécessaire d'observer l'effet d'une variation de la PAM, "toute chose étant égale par ailleurs", c'est à dire en s'affranchissant de tous les facteurs confondants à mêmes d'interférer avec la perfusion cérébrale (CO₂, température, concentration de propofol) et le signal EEG (concentration de propofol, stimulation nociceptive).

L'exemple exposé dans la Figure 29 montre l'effet d'une telle variations de PAM, en dehors de tout facteurs confondants chez une patiente de 68 ans issu de la population analysée dans l'étude et appartenant au groupe à fort risque cardiovasculaire. Ainsi, entre les points D et E, l'augmentation de la PAM permet la disparition du tracé de burst suppression de façon légèrement décalée par rapport à l'heure d'administration de la noradrénaline, et ceci sans

modification de la dose de propofol administré pour la maintenance. Cette augmentation de PAM s'accompagne aussi d'une augmentation du débit sanguin cérébral, avec une hausse d'environ 20% des valeurs de vitesses sanguines recueillies dans l'artère cérébrale moyenne.

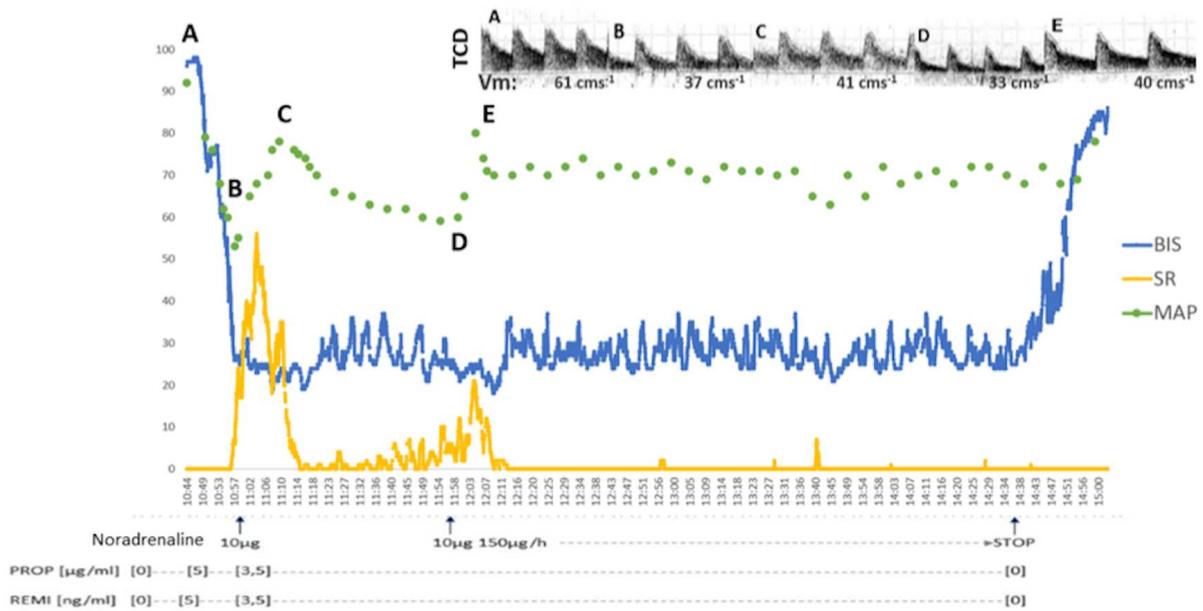


Figure 29 : Séries temporelles de PAM, ratio de suppression (SR), de BIS, accompagnées de 5 périodes d'évaluations des vitesses sanguines dans l'ACM, chez une patiente de 68 ans à haut risque cardiovasculaire et devant subir une embolisation d'un anévrisme de l'artère cérébrale moyenne droite. Point A : ligne de base, patiente éveillée en décubitus dorsal. Point B : Après l'induction de l'anesthésie générale, un épisode d'hypotension a été enregistré, et simultanément la Vm a diminué, le SR est apparu. Point C : un bolus de noradrénaline (10 µg) a été administré et la cible du propofol a été diminuée, ce qui a permis d'augmenter la PAM, le Vm et la valeur du BIS, mais aussi de diminuer le SR. Point D : pendant le maintien de l'anesthésie générale, un nouvel épisode d'hypotension avec une diminution de la Vm et du BIS et l'apparition d'un SR. Point E : perfusion continue de noradrénaline permettant d'augmenter la PAM, la Vm, la valeur du BIS et de faire disparaître les épisodes de suppressions.

C'est à partir de cet exemple que nous avons décidé d'approfondir la recherche visant à montrer le lien existant entre paramètres qEEG et perfusion cérébrale au cours d'une anesthésie générale par propofol stabilisée, c'est à dire à distance de toute administration ou de modification de l'objectif de concentration intraveineuse de propofol et de rémifentanyl.

3. Objectifs et plan de la recherche

Comme nous l'avons vu dans la Partie 1, la dépendance du cerveau humain à l'égard d'un apport ininterrompu de glucose et d'oxygène est un fait bien établi. Ce sont ces besoins énergétiques qui le rendent vulnérable aux dommages causés par l'anoxie ou l'ischémie. Étant donné l'importance de la perfusion pour la fonction synaptique et l'intégrité neuronale, des mécanismes homéostatiques maintiennent activement des niveaux stables et adéquats de DSC face aux perturbations physiologiques, en grande partie par le biais d'une réactivité vasculaire adaptative, aussi appelée autorégulation cérébrale.

Sous anesthésie générale, les mécanismes de compensation qui devraient permettre de rétablir des apports en O₂ sont pour la plupart mis en défaut par la sympatholyse induite par les drogues anesthésiques, la curarisation et la mise sous ventilation mécanique. Par ailleurs, bien que toujours présent, le mécanisme d'autorégulation du DSC n'est probablement pas aussi efficace que dans la vision canonique défendu par Lassen dans les années 60. De multiples études tendent à montrer que la limite inférieure moyenne de l'autorégulation du débit sanguin cérébral chez l'adulte normotendu n'est probablement pas inférieure à une PAM de 70 mm Hg, et que lors des variations de PAM per opératoires, le DSC n'est probablement pas maintenu stable (notion d'ARC dynamique). En écho à ces progrès réalisés ces 40 dernières années dans la compréhension que nous avons de l'hémodynamique cérébrale, de récentes études prospectives randomisées ont démontré l'impact négatif d'une gestion inappropriée de l'hémodynamique cérébrale peropératoire, sur la survenue de complications neurologiques post opératoires.

Tous ces éléments font que le monitoring de la perfusion cérébrale semble essentiel pour protéger le cerveau au cours d'une AG. Les 2 techniques de monitoring disponibles au bloc opératoire (le doppler transcrânien et la NIRS) ont chacune des limites techniques et pratiques qui font que la perfusion cérébrale n'est toujours pas monitorée en routine et de façon fiable au cours de l'AG. Le champ reste donc ouvert, pour le développement d'un monitoring basé sur l'étude de la fonction cérébrale sous anesthésie générale, plus fiable, plus facile d'utilisation.

L'EEG, en tant que moniteur de fonction cérébrale à cette capacité. La surveillance intra-opératoire de l'électroencéphalogramme frontal (EEG), fréquemment utilisée pour évaluer la profondeur de l'anesthésie (14), pourrait être un outil précieux pour évaluer la perfusion cérébrale au cours de l'AG. Il fournit des données à haute résolution temporelle, permettant une analyse rapide de l'activité cérébrale, et sa sensibilité aux changements de la perfusion cérébrale est bien établie d'un point de vue neurophysiologique et en situations pathologiques comme dans le clantage carotidien, l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et l'ischémie cérébrale retardée après une hémorragie sous-arachnoïdienne (15) (16) (17) (18). Dans ces conditions, une diminution du DSC peut affecter l'EEG, entraînant

d'abord une perte des hautes fréquences, puis une augmentation de l'amplitude du signal dans les basses fréquences au fur et à mesure que le DSC diminue (19) (20).

Malgré une riche littérature dans le domaine de la pathologie sur le lien existant entre EEG et hémodynamique cérébrale, ce lien n'a pas encore été étudié de manière approfondie au cours de l'anesthésie générale. C'est donc pour faire avancer nos connaissances sur l'hémodynamique cérébrale peropératoire et son lien avec le signal EEG frontal que cette recherche a été menée. L'objectif final étant de prouver l'existence d'une variabilité de la perfusion en per opératoire, qui s'associe à des modifications de la fonction neuronale monitorable par des indices de qEEG frontaux standardisés.

En conclusion, cette thèse se centrera d'abord sur l'examen de la relation entre le signal EEG et un indice d'autorégulation cérébrale dynamique. Cette étape nous permettra de tester en premier lieu la validité de notre hypothèse de recherche, qui est l'existence d'un lien entre un ou plusieurs paramètres qEEG per opératoire et un paramètre de perfusion cérébrale.

Ensuite, nous étudierons en détail la réponse hémodynamique cérébrale au cours de variations contrôlées et pharmacologiquement induites de PAM, grâce à la mise en œuvre d'un protocole standardisé et validé par un comité de protection des personnes (CERVO2, AU 1581 Sud-Est VI). Cette étape est cruciale pour déterminer dans quelles conditions une variation de PAM induit une variation de débit sanguin cérébral, et si il est possible d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse du DSC aux variations de PAM. Grâce à ces variations contrôlées de PAM, nous serons en mesure d'explorer les notions d'ARC statique et dynamique développées dans la partie 1.

Nous tenterons enfin de mettre en évidence que les variations de DSC, lorsqu'elles sont secondaires à des variations de PAM, sont à l'origine d'une réponse stéréotypée de l'activité neuronale, circonscrites dans le temps et visible sur le signal qEEG frontal. Cette étape nous permettra de confirmer l'hypothèse de recherche, et de définir les paramètres qEEG les plus associés à la variation de DSC, et dans quel délai la variation de DSC impacte ces paramètres.

En résumé, cette thèse s'efforce d'apporter de nouvelles perspectives à notre compréhension de la relation entre l'EEG et la perfusion cérébrale, en particulier en réponse aux variations de la PAM en per opératoire.

Partie 3 : Résultats

1. Evaluation de l'autorégulation cérébrale dynamique par un paramètre qEEG frontal

Cette étude a été publiée dans le *British journal of anesthesia open*, en mars 2022. Le manuscrit est présenté dans la partie 4 de ce manuscrit, Article A.

1.1. Contexte

Comme nous l'avons vu dans la Partie 1, l'ARC dynamique peut être mise en défaut lors de différentes situations pathologiques (PAM en dessous de la LLA, fragilité neurovasculaire induite par l'âge, ou d'autres facteurs de la fonction endothéliale et vasomotrice de la circulation cérébrale comme l'hypertension ou le diabète). En cas d'altération de l'ARC dynamique, le cerveau est plus à risque d'hypoperfusion puisque le DSC n'est pas maintenu constant lors des périodes d'hypotension.

C'est pourquoi l'étude de l'ARC dynamique s'est beaucoup développée, dans le cadre de la prise en charge du traumatisme crânien mais aussi au cours de l'anesthésie. Ces indices ont d'abord été employés dans des études rétrospectives en dichotomisant les patients à partir d'un seuil d'ARC altérée et en observant le devenir neurologique des 2 groupes de patients. Plus récemment, ils ont été utilisés dans des études prospectives randomisées où la PAM optimale était définie sur la base d'un indice d'ARCd dans le groupe interventionnel et non dans l'autre, afin de mettre en évidence une diminution des complications post opératoires en anesthésie ou bien une amélioration du pronostic neurologique en réanimation.

Toutefois les indices d'ARCd nécessitent un matériel de neuromonitorage soit trop invasif pour la conduite d'une anesthésie standard (certains nécessitent la mesure de la pression intracrânienne), soit, comme nous l'avons vu dans la partie 1, non invasif mais trop difficile à utiliser dans le contexte du bloc opératoire (le doppler transcrânien).

Dans cette étude préliminaire, nous avons donc étudié la faisabilité de l'évaluation de l'altération de l'autorégulation cérébrale dynamique sous anesthésie générale par propofol à l'aide de l'EEG frontale. Nous avons utilisé la PAM synchronisée, la vitesse moyenne du flux dans l'artère cérébrale moyenne pour calculer un indice d'ARCd appelée Mxa, puis nous l'avons comparée aux variables calculées à partir de l'EEG chez 36 patients sous anesthésie au propofol.

1.2. Méthode

L'indice choisi dans cette étude pour évaluer l'autorégulation cérébrale dynamique est le M_{xa} . La valeur de M_{xa} est obtenue en calculant le coefficient de corrélation entre les valeurs moyennes de PA et de vitesses sanguines cérébrale sur plusieurs fenêtres glissantes. Le coefficient de corrélation de Pearson est une mesure de l'ARC dynamique très simple, mais efficace, proposée pour la première fois par Czosnyka et al., dans le contexte des traumatismes crâniens (124).

Dans cette méthode une séquence d'échantillons consécutifs des deux séries temporelles de PAM et de vitesses sanguines cérébrale moyenne (V_m) est utilisée, et la V_m est exprimée à chaque point dans le temps comme une fonction linéaire de la PAM au même moment selon l'équation :

$$y(n) = a + bx(n) + \varepsilon(n) \quad [1]$$

où $y(n)$ et $x(n)$ sont les signaux V_m et PAM au point temporel n , et $\varepsilon(n)$ est supposé être un bruit additif (par exemple, un bruit de mesure ou des facteurs non observables/non modélisés). Le coefficient b décrit la relation entre l'entrée et la sortie. Si $b > 0$, la relation entre V_m et PAM est positive, tandis que si $b < 0$, la relation est négative. b peut être estimé en minimisant la somme des carrés des résidus du modèle de régression linéaire de l'équation [1]. Le coefficient de corrélation de Pearson est simplement le rapport entre la covariance des deux séries temporelles et le produit des écarts types individuels, soit une version rééchelonnée de b , comprise entre -1 et 1. En effet, le coefficient de corrélation entre x et y est égal à la pente de la droite de régression de x et y normalisés.

Le rationnel physiologique de cette méthode repose sur le constat que lorsque l'autorégulation est inefficace, une relation passive entre le débit sanguin cérébral et la pression artérielle apparaît, ce qui se traduit par une corrélation positive forte entre ces deux paramètres. En revanche, si l'autorégulation est parfaitement efficace, le débit sanguin cérébral varie peu en réponse à une variation de pression artérielle et le coefficient de corrélation entre ces deux paramètres tend vers 0.

Depuis sa création, cette indice (et ses dérivés, $y(n)$ et $x(n)$ pouvant être remplacés par d'autres paramètres hémodynamiques cérébrale comme la rSO_2 pour donner l'indice de Cox (125) ou la PIC pour donner l'indice de Pr_x (126)) a fait l'objet de nombreuses applications en recherche fondamentale mais aussi dans le cadre de la prise en charge de neuro-réanimation ou en anesthésie.

Plus précisément ici le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre la Vm et la PAM calculée à partir de blocs successifs de 10 secondes de signal brut pulsatils), non superposés, sur une époque de 5 min (donc 30 blocs de 10 secondes) (Figure 30). Ces moyennes temporelles ont permis d'éliminer les fréquences d'oscillations en rapport avec le pouls et de la fréquence respiratoire, qui ne sont pas concernées par l'autorégulation cérébrale (comportement de l'ARC comme un filtre passe haut, notion développée dans la partie 1).

De plus le Mxa a été évalué, dans notre étude, pour des patients ayant une profondeur d'anesthésie similaire et stable définie par : un PSI (Patient State Index, Indice de sédation similaire au BIS développé par Masimo) entre 25 et 35, sans période de burst suppression, et une fréquence de front spectral allant de 8 à 15 Hz. La PAM devait être supérieure à 65 mmHg, le seuil inférieur recommandé pour la gestion peropératoire de la pression artérielle. En outre, pendant ces périodes les concentrations au site effet de propofol et de rémifentanyl étaient stables (pas de variation pendant au cours des 10 min précédents le recueil des signaux). Chaque période d'acquisition des signaux de PAM et de VM devait durer au moins 5 minutes en continu.

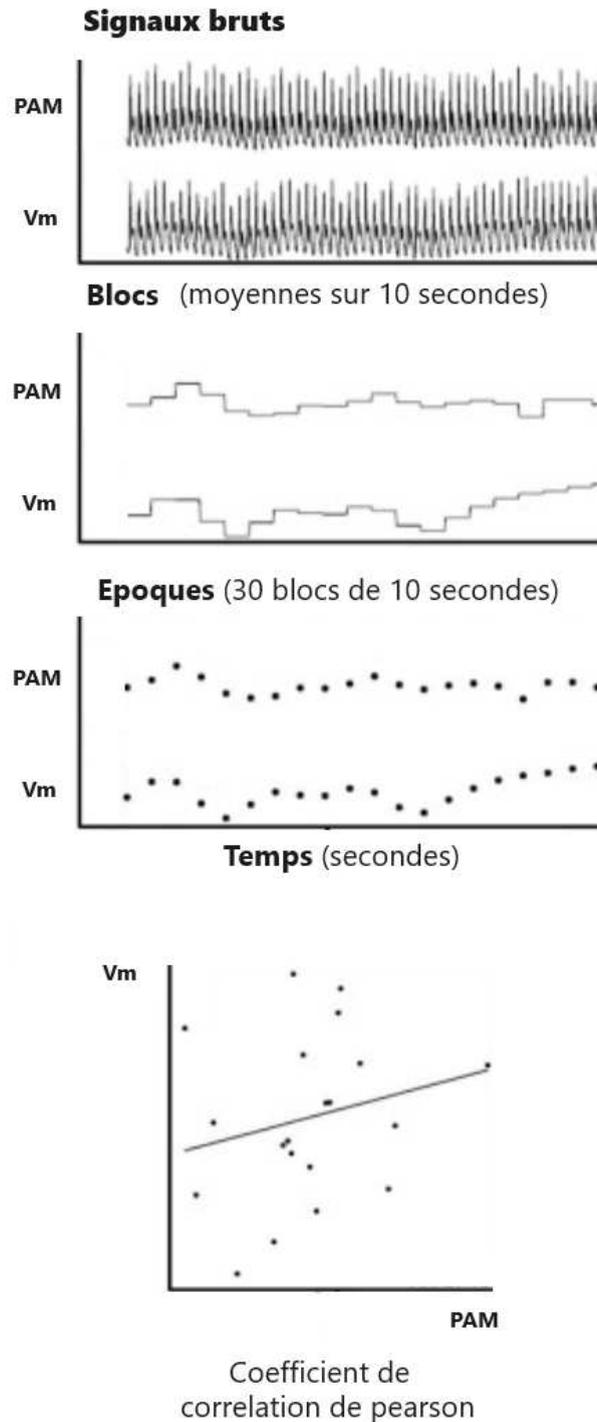


Figure 30: représentation schématique de la méthodologie de prétraitement du signal pour le calcul du Mxa.
d'après Olsen MH, *J Cereb Blood Flow Metab* 2022

Les paramètres qEEG testés sont ceux décrits classiquement comme étant liés à la perfusion cérébrale, comme décrit dans la partie 1, et ne seront pas à nouveau développés. L'EEG était enregistré pendant toute la durée de l'intervention. La région incluse dans l'analyse devait être stable avec une SEF95 de 8-15 Hz. La densité spectrale de puissance

a été calculée à partir d'un périodogramme de Welch. Les puissances des différentes bandes de fréquences, y compris lente (0.1-1 Hz), (1-4 Hz) et (8-14 Hz), ont été calculées en faisant la moyenne de la densité spectrale de puissance sur les fréquences d'intérêt et présentées en décibels (dB). La puissance totale a été estimée en faisant la moyenne de la densité spectrale de puissance pour les fréquences de 0.1 à 25. La fréquence du pic de puissance alpha (α -PF) correspondait à la fréquence estimée à laquelle la puissance de la bande alpha était maximale (figure 31).

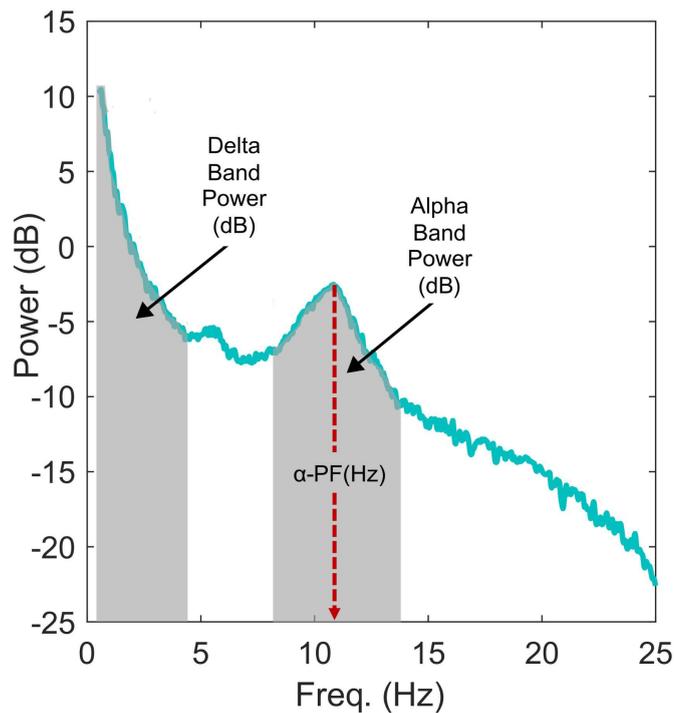


Figure 31: Spectre EEG sous anesthésie stabilisée par propofol, ainsi que les principaux paramètres d'EEG quantitatifs utilisés dans cette étude.

1.3. Classifications des patients

Les patients ont été séparés en deux groupes ARC+ ($M_{xa} < 0.3$) et ARC- ($M_{xa} \geq 0.3$) selon le seuil de 0.3, sur la base d'études antérieures menées sur des patients traumatisés crâniens. Ce seuil a été choisi pour deux raisons principales.

D'une part, l'interprétation du M_{xa} repose sur le fait qu'il s'agit d'un coefficient de corrélation de Pearson 'r'. Par conséquent, sa significativité dépend de sa valeur et du nombre d'échantillons considérés (ou degré de liberté). Par exemple, si l'on considère des fenêtres non chevauchantes de 10 secondes collectées sur 5 min, on obtient 30 échantillons. Par conséquent, pour une hypothèse nulle r_0 (et un niveau de risque alpha à 0.05), on peut dire qu'il existe une relation linéaire positive à partir d'un M_{xa} de $r > 0.306$, et en dessous de cette corrélation les risques alpha sont supérieurs aux seuils de significativité admis en

médecine (voir Figure 32). Ces observations nous ont incités à dichotomiser la Mxa en utilisant un seuil de 0.3.

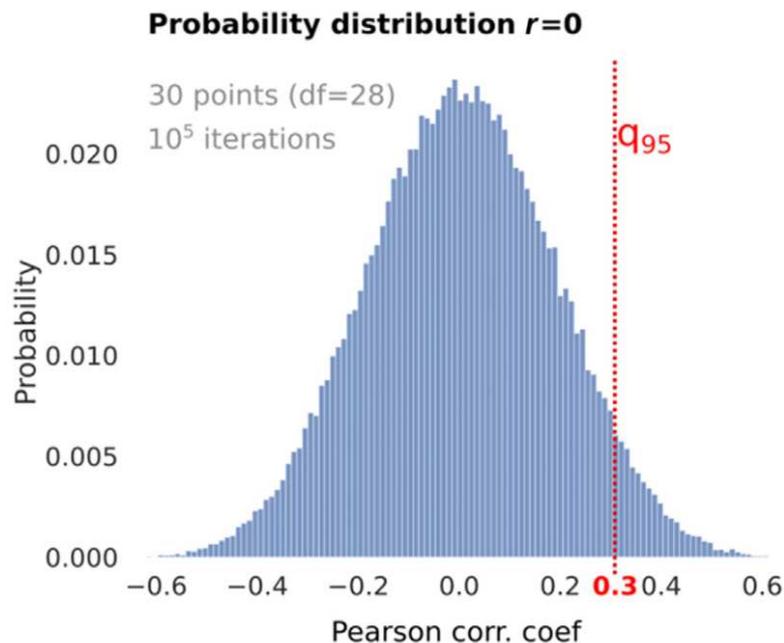


Figure 32 : Propriétés statistiques du coefficient de corrélation de Pearson. Distribution du coefficient de Pearson obtenu à partir de deux listes indépendantes de 30 points échantillonnés à partir d'une distribution normale N (0,1). Le percentile 95% est atteint pour un coefficient de 0,306 (ligne rouge pointillée). corr. coef, coefficient de corrélation ; df, degrés de liberté.

D'autre part, la valeur seuil de 0.3 fait écho à plusieurs études rétrospectives dans lesquelles le Mxa a été utilisé pour prédire le pronostic neurologique après un traumatisme crânien (127) (124), ce qui a ensuite permis l'adoption de ce seuil dans des études prospectives pour dichotomiser l'autorégulation cérébrale selon qu'elle serait préservée ou altérée (128).

En effet, peu après son apparition, il a été démontré que le Mxa était lié au pronostic neurologique chez le traumatisé crânien. Sorrentino et al ont analysé de manière rétrospective 248 patients sédatisés et ventilés après un traumatisme crânien. Les patients ont été classés en fonction de leur pronostic favorable ou défavorable selon l'échelle de GOS (Glasgow outcome scale : 1. Blessures graves ou décès sans reprise de conscience ; 2. Lésions graves accompagnées d'un état prolongé de non-réponse et d'une absence de fonctions mentales supérieures ; 3. Blessure grave entraînant un besoin permanent d'aide pour la vie quotidienne ; 4. Pas de besoin d'assistance dans la vie quotidienne, l'emploi est possible mais peut nécessiter un équipement spécial ; 5. Lésions légères avec déficits neurologiques et psychologiques mineurs) à 6 mois (GOS 1-3 vs GOS 4-5). La valeur de

Mxa attribuée à chaque patient était une valeur moyenne décrivant l'état global d'autorégulation d'un patient pendant toute la période de surveillance (allant de 1 jour à 15 jours après la blessure). Le chi-2 a été calculé pour des seuils variables de Mxa. Les seuils présentant la valeur de chi-2 la plus élevée ont été considérés comme ayant la meilleure valeur discriminante entre les pronostics favorables-défavorables. Comme illustré dans la figure 33, les auteurs ont ainsi montré que le seuil de 0.3 était celui qui permettrait le mieux de distinguer les patients au pronostic défavorable de ceux au pronostic favorable.

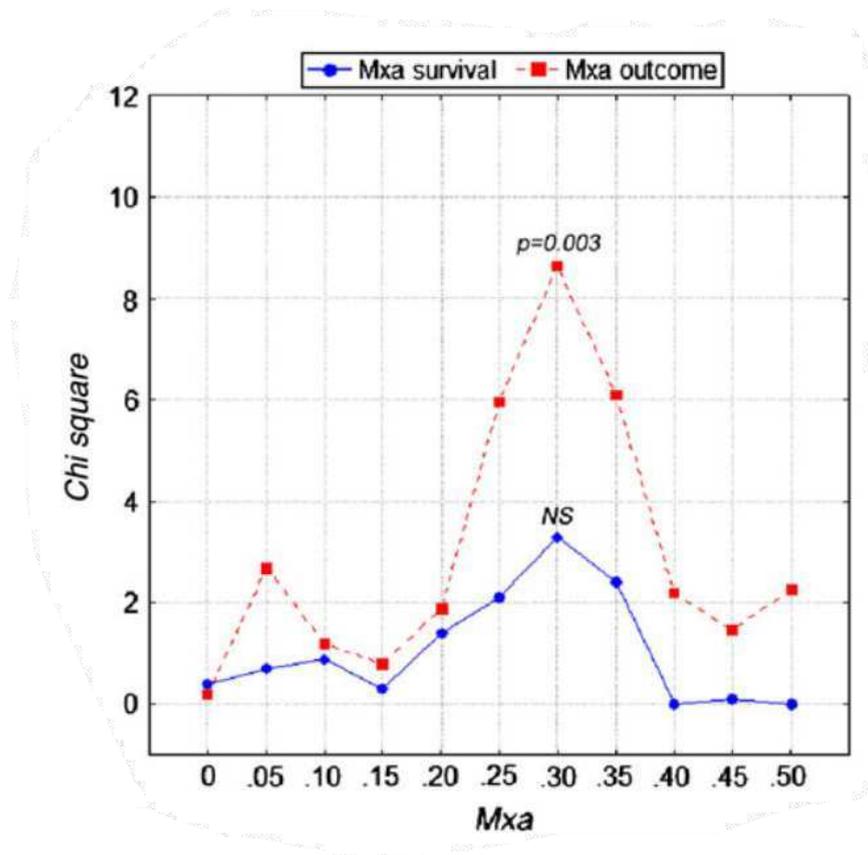


Figure 33: Graphique montrant les valeurs du chi-carré pour la survie (carrés) et l'issue favorable (cercles) en fonction de la valeur de Mxa moyennée. NS non significatif.

D'après Sorrentino E, *Neurocritical Care* 2011

C'est donc sur la base de ces deux arguments, statistique et clinique, que nous avons décidé de fixer le seuil d'un Mxa > 0.3 pour classifier les patients dans le groupe ayant une ARC dynamique altérée.

1.4. Résultats

Dans cette étude, 56 patients subissant une chirurgie neuroradiologique non urgente ont été inclus prospectivement, et 36 (âge : 57 [44 ; 66] ans ; 38.9 % de femmes) correspondaient

aux critères de stabilité pour une analyse plus poussée. Pendant cette période, tous les patients avaient une PAM de 71 (6) mm Hg, un Vm de 28 (10) et une SEF95 de 14 (41,26) Hz.

Nous avons d'abord étudié les différences de comorbidités et de données per opératoires entre les patients CA+ (n=18 ; 50%, Mxa < 0.3) et CA- (n=18 ; 50%, Mxa > 0,3). Nous avons constaté que le score ASA et le débit de perfusion de norépinéphrine étaient significativement plus élevés chez les patients CA- (2 [2, 3] vs 2 [2, 2], p=0,033, et 0,06 [0.03, 0.09] vs 0.03 [0.02, 0.04] mg/kg/min, p=0.015, respectivement, Figure 34b). Les patients CA+ et CA- avaient des âges similaires (53 [32, 66] ans vs 57 [52, 65] ans, respectivement ; Figure 34a). Il est intéressant de noter que la plus petite valeur de rSO2 enregistrée pendant l'anesthésie était similaire dans les deux groupes (moyenne [SD] : 57 [6] vs 50 [7] %, p=0,080, test t bilatéral).

Nous avons poursuivi la comparaison en examinant les différents marqueurs EEG recueillis pendant l'intervention (voir tableau 2 Article A). Nous avons constaté que l' α -PF était plus lent chez les patients CA- (9.4 [9.0, 9.9] Hz vs 10.5 [10.1, 10.9] Hz, P<0.001 ; figures 34d, 35). Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différence dans la puissance des fréquences entre les patients CA+ et CA- (Figure 33).

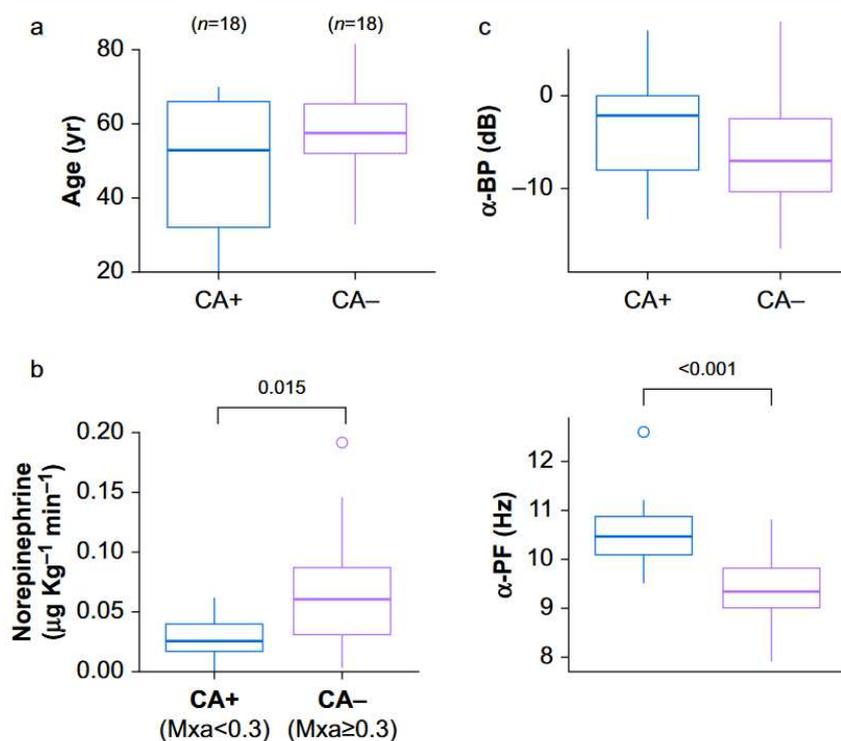


Figure 34 : diagramme en boîte. (a, b) Distributions en boîte entre les patients CA+ (bleu) et CA- (violet) pour l'âge et la norépinéphrine. (c, d) Distributions en boîte entre les patients CA+ (bleu) et CA- (violet) pour l' α -PF et

l' α -BP. α -PF, fréquence de pic alpha ; α -BP, puissance de la bande alpha ; CA, autorégulation cérébrale ; Mxa, mean flow index ; Vm, vitesse moyenne.

Sur une échelle continue, nous avons constaté que Mxa et α -PF étaient négativement corrélés ($r=0.556$, $p<0.001$; Fig 4b).

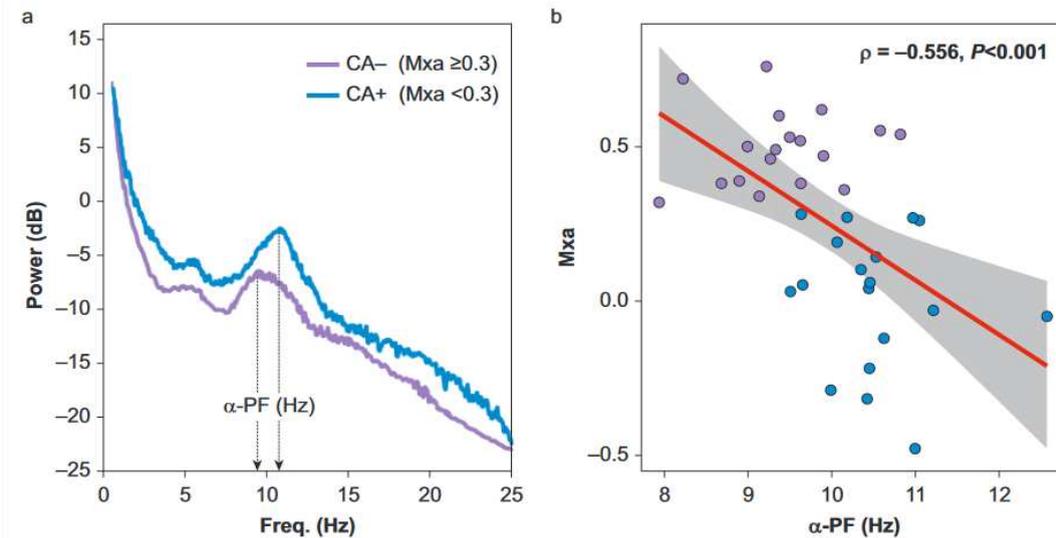


Figure 35 : Ralentissement de la fréquence du pic alpha chez les patients souffrant de troubles de l'autorégulation. (a) Densités spectrales de puissance moyenne calculées à partir des signaux EEG des patients CA+ (bleu) et CA- (violet). La "bosse" dans le spectre, située autour de 10 Hz, est caractéristique de l'anesthésie générale au propofol. La fréquence correspondant à l'amplitude maximale de cette bosse est l' α -PF. (b) Diagramme de dispersion montrant la relation entre les scores Mxa et l' α -PF, montrant une corrélation négative significative (courbe rouge, $r=-0,556$, $p<0,001$). α -PF, alpha peak frequency ; CA, cerebral autoregulation ; Mxa, mean flow index.

Nous avons finalement évalué si l'ajout d'un marqueur EEG à d'autres facteurs confondants, pouvant aussi être liés à une altération de l'ARC, pouvait améliorer la détection d'une mauvaise autorégulation cérébrale. En utilisant un modèle logistique linéaire univarié, nous avons confirmé qu'une α -PF plus faible était significativement associée à une ARCd altérée (AUC=0.88 ; OR=0.069 [CI 0.013, 0.359]). Nous avons ensuite procédé à une approche multivariée pour déterminer si cet effet était indépendant du score ASA et de la norépinéphrine, qui étaient différents entre CA+/CA-, et de l'âge. Nous avons obtenu des résultats similaires à ceux de l'approche univariée (α -PF : OR=0.038 [CI 0.004, 0.409], $P=0.007$). Nous avons comparé l'AUC ROC obtenue en utilisant l'âge, la norépinéphrine et l'ASA avec une seconde AUC obtenue à partir d'un modèle utilisant les mêmes variables mais ajoutant l' α -PF. Nous avons constaté que l'ajout de l' α -PF améliorerait significativement la prédiction d'une mauvaise autorégulation cérébrale (AUC : 0.76 vs 0.93, $P=0.017$; Figure 36).

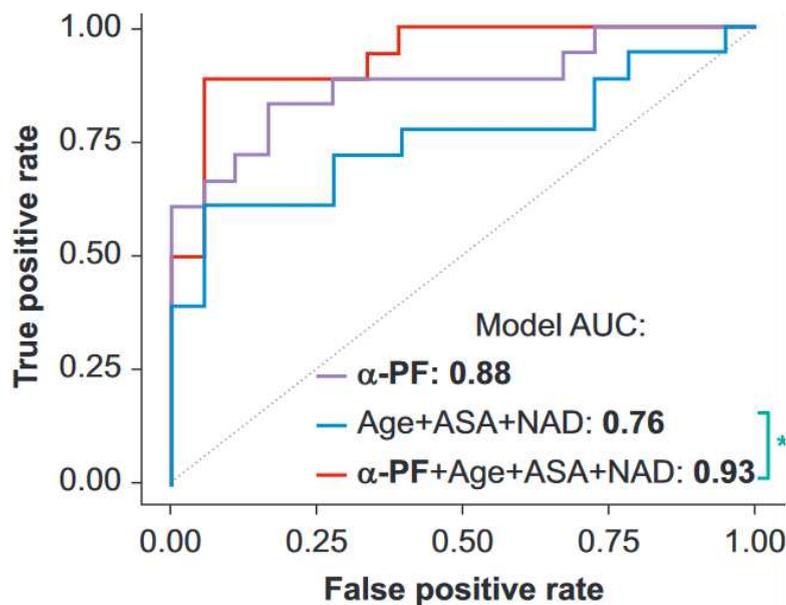


Figure 36 : Prédiction de l'AC à l'aide de l' α -PF et des facteurs confondants. L'ajout de l' α -PF aux variables âge de score ASA et de débit d'administration de NAD améliore significativement la prédiction ($p=0.017$, test de Delong). α -PF, fréquence du pic alpha ; AUC, aire sous la courbe ; IC, intervalle de confiance ; NAD, norépinéphrine ; OR, odds ratio.

1.5. Discussion :

Dans cette étude, nous avons rapporté un lien significatif entre l'altération de l'autorégulation cérébrale peropératoire et les propriétés de la bande alpha chez les patients anesthésiés pour une procédure de neuroradiologie. Cette étude pilote donne un aperçu de la faisabilité de l'évaluation de l'autorégulation cérébrale pendant l'anesthésie générale sur la base du signal EEG, qui est déjà surveillé de manière routinière, contrairement à la vitesse du flux sanguin cérébral, qui nécessite une mesure Doppler. La prédiction de l'altération de l'autorégulation cérébrale en salle d'opération est particulièrement intéressante car il existe plusieurs options thérapeutiques pour corriger et optimiser la perfusion cérébrale, comme l'administration de norépinéphrine.

Plusieurs parti pris dans cette étude méritent néanmoins d'être discuté. Tout d'abord, le choix de la SEF95 et non du PSI pour définir les périodes de stabilité anesthésique peut de prime abord sembler être un choix inapproprié, compte tenu du fait que les indices de profondeur d'anesthésie comme le BIS ou le PSI sont réputés être le gold standard pour l'estimation de la profondeur d'anesthésie.

Comme nous l'avons vu dans la partie 1, la bande alpha peropératoire est modulée par la profondeur de l'anesthésie et donc par la dose de propofol. En effet, le BS, caractéristique d'un surdosage anesthésique, est précédée d'une suppression partielle et transitoire de la bande alpha, ce qui entraîne une diminution apparente de la puissance de la bande alpha (84). Pour s'affranchir de ce facteur de confusion, nous avons sélectionné des périodes EEG conditionnées à une SEF95 allant de 8 à 15 Hz, au lieu de fixer un seuil de PSI. En effet, les indices de profondeur d'anesthésie, comme le PSI et l'indice bispectral (BIS), sont des algorithmes opaques dont la fiabilité dans le suivi de populations fragiles a été critiquée (129). Par exemple l'étude de 2019 de Ni et collègues montrant que les personnes âgées avaient paradoxalement des valeurs de BIS plus élevées malgré un niveau élevé de fractions de concentration alvéolaire minimale d'anesthésiques volatils ajustées à l'âge, soulève des doutes sur la fiabilité de ce type de monitoring chez les personnes âgées (130). A l'inverse, la SEF permet d'isoler les périodes d'anesthésie stable, tout en garantissant la présence d'une bande alpha (pas de burst suppression et pas d'activité bêta).

L'autre aspect méthodologique ayant été sujet à discussion est le choix de l'indice du Mxa pour définir l'altération ou non de l'ARC. Dans le cadre d'une correspondance à la publication de cet article, nous avons pu bénéficier des remarques constructives de l'équipe menée par Claudia Niño, Cheffe de la section de neuroanesthésie et d'évaluation périopératoire de l'hôpital universitaire Fundación Santa Fe de Bogota. Niño et ses collègues ont notamment souligné le point intéressant de la grande variabilité intrinsèque de la distribution Mxa. Il s'agit d'un sujet fascinant et technique directement lié aux méthodes de traitement du signal. La réponse à cette correspondance parue en décembre 2022 dans *BJA open* est disponible dans la partie 4 de ce manuscrit.

Depuis sa création, le Mxa a été utilisé pour évaluer l'autorégulation cérébrale dynamique dans plusieurs études portant sur diverses catégories de patients. Pour certaines d'entre elles, une autorégulation plus profondément perturbée était associée à un pronostic neurologique défavorable. Cependant, Olsen et al. ont montré dans une revue récente, que la méthodologie varie grandement d'une étude à l'autre. En ce qui concerne le traitement du signal, le processus de transformation de l'enregistrement brut varie considérablement en termes d'élimination des artefacts, de prétraitement, de taille des blocs, de taille des époques et de chevauchement des époques (131).

Cette absence de consensus dans les méthodes de prétraitement du signal, rend nécessaire l'évaluation de la fiabilité de cet indice, car un manque de fiabilité rendrait de fait difficile la comparaison des résultats non seulement entre les études, mais aussi entre les patients d'une même étude. Une fiabilité médiocre rendrait aussi caduc la notion de seuil. En

effet, l'utilisation de seuils individuels pour identifier une altération de l'autorégulation cérébrale requiert une excellente fiabilité, car les variations individuelles lors de l'évaluation de la répétabilité ou de la reproductibilité peuvent modifier l'interprétation.

Dans un article paru en 2021 dans *Scientific report*, Olsen et al ont donc investigué en détail la fiabilité du Mxa à partir de données recueillies chez des volontaires sains (132). Dans cette étude, ils ont comparé plusieurs méthodes de prétraitement, en terme du durée de signal brut moyenné (blocs de 3, 6 ou 10 secondes), de taille de fenêtres (époques de 60, 20 ou 300 secondes) et de durée d'enregistrement (entre 5 et 15 minutes), avec ou sans overlap. Ainsi, pour une durée d'enregistrement de 15 min et des paramètres de calcul utilisant une durée de signal brut de 10 secondes et des fenêtres de 300 secondes sans overlap, les 3 Mxa calculés étaient moyennés pour donner une valeur unique.

Selon la méthode utilisée, la valeur absolue de Mxa varie, avec un coefficient de corrélation intraclasse de type I à 0.75. Ceci signifie que trois quart de la variance observée était attribuable à la différence de Mxa moyen obtenu pour chaque méthode de prétraitement, et ¼ de la variance était attribuable à la variabilité des Mxa obtenus dans chaque groupe de méthode. Aussi, la Figure 37 montre que le Mxa est un paramètre instable dans le temps puisque la différence absolue entre l'enregistrement complet de 15 minutes et l'enregistrement plus court diminue lorsqu'on augmente la durée d'enregistrement du comparateur.

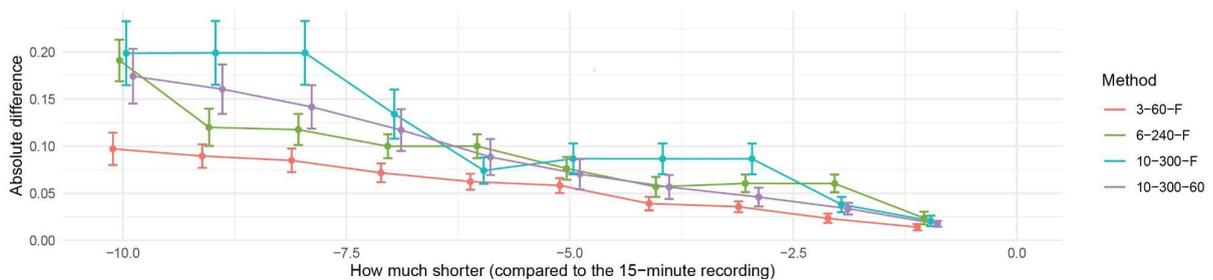


Figure 37 : Comparaison entre les 15 minutes complètes et les segments plus courts du même enregistrement pour chaque approche. 3-60-F : blocs de 3 secondes et des époques de 60 secondes, sans overlap ; 6-240-F : blocs de 6 secondes et des époques de 240 secondes sans overlap ; 10-300-F : blocs de 10 secondes et des époques de 300 secondes sans chevauchement ; 10-300-60 : blocs de 10 secondes et des époques de 300 secondes avec overlap.

d'après Olsen MH, *Physiological Reports* 2021

La fiabilité du Mxa, en tant qu'indice d'ARC dynamique est donc discutable. Ceci pose donc la question de l'interprétabilité de notre étude, dont la constitution des groupes est basée sur le calcul d'un coefficient de corrélation unique, avec la méthode de prétraitement la plus

répandue à l'heure actuelle (10-30-F) comme démontré par Olsen et al. dans une revue parue dans *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (Figure 38).

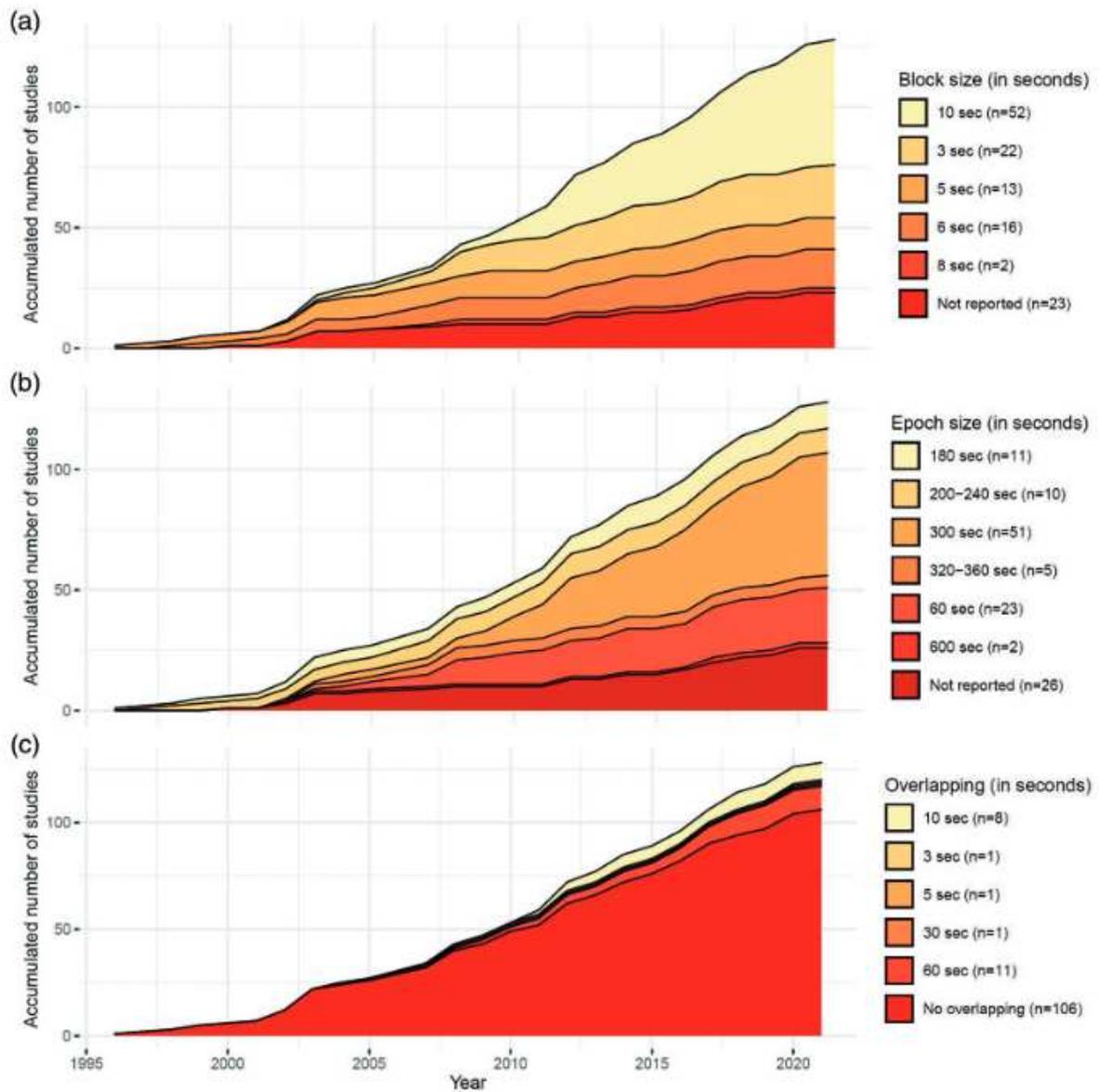


Figure 38 : Méthodologie cumulée des études incluses. (a) Taille du bloc ; (b) Taille de l'époque ; (c) Utilisation du chevauchement et de l'intervalle entre les époques.

Olsen MH, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2022

Toutefois il est nécessaire de rappeler qu'aucune mesure de référence de l'autorégulation cérébrale dynamique n'a à l'heure actuelle été identifiée, car toutes les mesures identifiées jusqu'à présent ont leurs propres limites. Le réseau international de recherche sur l'autorégulation cérébrale (CARNet) a aussi soulevé des limites concernant l'analyse de la

fonction de transfert, qui est l'autre technique phare d'évaluation de l'ARCd et qui n'est pas développée dans ce manuscrit.

Malgré une fiabilité remise en question, les indices basés sur la corrélation ont fait l'objet d'une riche littérature, notamment parce qu'ils semblent à même de classer les patients en termes d'outcome neurologique. Ils sont aussi l'objet d'une recherche active dans le cadre de la définition de la PAM optimale chez le traumatisé crânien (133) ou dans le contexte per opératoire, en anesthésie cardiaque notamment (52). Il serait néanmoins intéressant d'observer l'intérêt d'un tel indice pour répondre à une autre problématique, notamment pour suivre l'efficacité d'une optimisation de la PAM per opératoire. Ceci sera l'objet de la deuxième étude réalisée dans le cadre de cette thèse.

En conclusion, l'interprétation et la pertinence clinique des indices de l'ARC doivent être considérées avec prudence. Les études menées à l'heure actuelle sur l'ARC dynamique se concentrent principalement sur l'extraction et la formalisation de mesures robustes et reproductibles de l'efficacité de l'ARC. Cependant, la robustesse et la reproductibilité n'impliquent pas nécessairement une signification clinique. Par exemple, a entre autres utilisé le Mxa et les estimations de phase et de gain issues de l'analyse en fonction de transfert (TFA) pour évaluer le dCA chez les patients souffrant de lésions cérébrales traumatiques (134). Les résultats ont révélé que le Mxa présentait une corrélation plus forte avec le score de GOS des patients que les paramètres issues de la TFA. La question centrale qui se pose est la suivante : doit-on donner la priorité à l'utilisation de modèles qui décrivent avec précision le signal enregistré (typiquement en prédisant le DSC à partir de la PAM), ce qui peut aider à expliquer des phénomènes physiologiques, ou faut-il plutôt nous concentrer sur le développement de modèles parcimonieux capables de générer des indices d'ARCd robustes, reproductibles et qui prédisent le pronostic des malades ou renseignent sur l'efficacité d'un traitement ?

La réponse reste ouverte, mais la problématique qu'elle soulève touche non seulement les indices basés sur l'analyse conjointe de la Vm et de la PAM comme le Mxa, mais aussi des indices futurs basés sur l'analyse conjointe des indices qEEG de perfusion cérébrale et de la PAM.

1.6. Conclusion

Dans cette étude, 50 % de notre échantillon soumis à une anesthésie au propofol pour une intervention en neuroradiologie présentaient une altération de l'autorégulation cérébrale dynamique caractérisée par un score Mxa supérieur à 0.3.

Les patients présentant une altération de l'autorégulation cérébrale avaient une fréquence alpha (α -PF) significativement plus lente, indépendamment de l'âge, de la classe ASA et du taux de perfusion de norépinéphrine. Il est intéressant de noter que dans cette étude, les patients CA- avaient une classe ASA plus élevée et nécessitent un soutien vasopresseur plus important. Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans les niveaux minimaux de rSO₂ pendant l'anesthésie ou dans la PAM. Par conséquent, l' α -PF a clairement surpassé le rSO₂ pour prédire une Mxa plus élevée. En outre, l'ajout de l' α -PF, à l'âge, à la classe ASA et au débit de perfusion de norépinéphrine a amélioré de manière significative la prédiction d'une altération de l'autorégulation. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le ralentissement de la bande alpha pourrait refléter une perte d'autorégulation cérébrale et, par conséquent, que l' α -PF pourrait être un facteur de prédiction de l'autorégulation cérébrale dynamique.

Il est important de noter que ce travail est une analyse statique et qu'il est donc impossible d'évaluer si la correction de la PAM entraînerait non seulement une modification de l'indice de Mxa mais aussi une variation de l' α -PF qui lui est statistiquement associé dans cette étude. Seule une étude dynamique de l'hémodynamique cérébrale et de l'EEG pourrait confirmer ces hypothèses. De plus, une analyse des signaux sur des fenêtres temporelles peropératoires plus longues aidera à clarifier la coévolution des variables, telles que le DSC, et les paramètres qEEG, en particulier leur comportement après des changements transitoires de la PAM.

2. Etude de l'Autorégulation cérébrale et du débit sanguin cérébral au cours de montées de PAM

Cette étude a été publiée dans *Frontiers in Anesthesiology*, en août 2023. Le manuscrit est présenté dans la partie 4 de ce manuscrit, Article B.

2.1. Contexte

L'étude antérieure a révélé des problématiques clefs concernant le Mxa. Tout d'abord, bien que le Mxa soit reconnu pour sa capacité à distinguer pronostic neurologique des patients traumatisés crâniens, sa pertinence pour suivre l'efficacité d'une optimisation de la PAM peropératoire demeure incertaine. En effet, malgré une littérature croissante suggérant que les indices basés sur le coefficient de corrélation de Pearson (Mxa ou Prx) pourraient à terme permettre de définir la PAM optimale en réanimation (135), il n'est pas certain que la

méthodologie employée dans ces études puisse être transposée en anesthésie. En effet dans ces études la méthode d'évaluation de la PAM optimale dans laquelle s'intègre le Mxa requiert notamment de longues périodes d'enregistrement pour fournir des réponses. Une telle temporalité ne semble pas adaptée au contexte du bloc opératoire où les durées d'intervention sont beaucoup plus courtes qu'un séjour en réanimation, et où une évaluation rapide de l'efficacité d'une montée de la PAM serait plus pertinente. Ainsi, il semble nécessaire d'explorer l'hémodynamique cérébrale lors d'épreuves de montée de la PAM et d'établir la variabilité du DSC, pour définir dans un délai raisonnable les objectifs de perfusion cérébrale que l'on souhaite se fixer, pour un patient donné. De plus, si le DSC devait s'avérer stable ou bien ne présenter que de très faibles variations, la détection des changements EEG associés aux variations du DSC pourrait s'avérer difficile. Ce dernier point participe à la réflexion globale engagée dans cette thèse, et doit permettre de poursuivre la démonstration qu'il serait possible d'étudier la perfusion cérébrale par l'EEG frontal per opératoire.

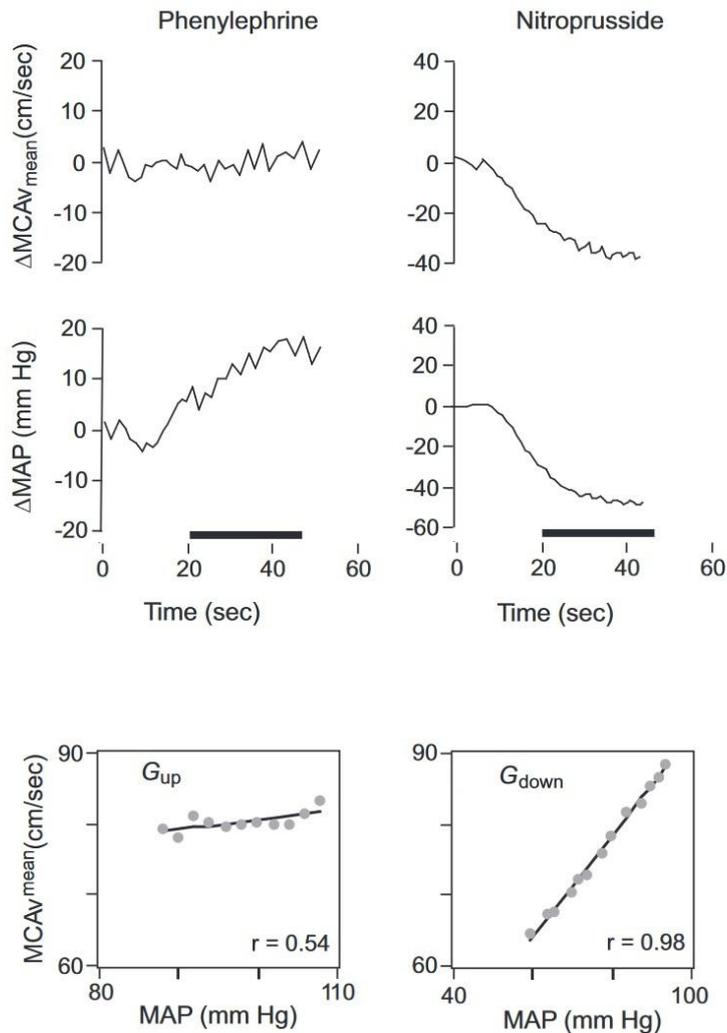
Dans cette étude, nous avons étudié l'état d'ARC dynamique après une induction anesthésique par propofol pour des procédures de neuroradiologie. Cette évaluation visait à identifier les patients qui pourraient potentiellement bénéficier d'une optimisation hémodynamique, en se basant sur un critère d'évaluation de l'ARCd. Nos objectifs secondaires étaient d'étudier l'association entre les variables préopératoires, telles que l'âge ou les comorbidités, et la survenue d'une altération de l'ARCd après l'induction. En outre, nous avons comparé les changements de V_m en réponse à une variation pharmacologiquement induite de PAM entre les patients avec et sans altération de l'ARCd.

2.2. Méthode

Afin de faire une étude approfondie de l'hémodynamique cérébrale au cours de variation de PAM, nous avons effectué des épreuves de montée de PAM contrôlée et pharmacologiquement induite, aussi appelé dans la littérature : mAP challenge.

Le mAP challenge est une adaptation de la "méthode d'oxford", développée à la fin des années 70's pour tester le baroréflexe. En 1969, Smyth et al. ont proposé une méthode d'évaluation du baroréflexe artériel qui consistait à régresser les réponses en terme de variabilité de la fréquence cardiaque aux variations de la pression artérielle systolique induites par des médicaments vasoactifs (136).

Par extension, Tzeng et al. ont appliqué cette méthode à l'étude de l'ARC, en remplaçant l'intervalle RR par la mesure doppler du DSC, afin d'effectuer un calcul de gain utilisé comme marqueur de l'ARCd (Figure 39). Le gain a ainsi été quantifié comme la pente de régression linéaire entre la PAM et la Vm, lorsque la PAM était en baisse ou en hausse. Selon ce concept, une dCA parfaitement efficace donnerait un gain égale à 0, indiquant un CBF constant dans une large gamme de PAM, tandis que l'absence totale d'ARCd donnerait un gain égale à 1, compatible avec une relation pression-passivité (34).



Figures 39 : Données d'un sujet présentant des réponses au nitroprussiate intraveineux et à la phényléphrine par rapport à la ligne de base. La ligne de base est définie comme les 10 s précédant une modification de la PAM.

L'hypotension induite par le nitroprussiate ont été accompagnées de réductions simultanées de la Vm. En revanche, l'hypertension induite par la phényléphrine a été associée à des changements négligeables de la Vm chez cet individu. G_{down} (0,61 cm/s par mm Hg) étaient clairement différents de G_{up} (0,11 cm/s par mm Hg).

Les barres horizontales indiquent les segments de données pris pour les calculs de gain. MAP : pression artérielle moyenne ; MCAVmean : vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne.

D'après Tzeng YC, *Hypertension* 2010

La méthode d'Oxford a donc initialement été utilisée pour étudier l'ARCD, par la quantification de la réponse du DSC estimé par la Vm, à une variation rapide de PAM au cours d'une administration d'agent vasopresseur et/ ou vasodilatateur en bolus.

Inspiré de la méthode d'Oxford, le mAP challenge fait désormais partie intégrante du raisonnement lors de la prise en charge des patients traumatisés crâniens (137). Toutefois l'administration de vasopresseurs se fait désormais dans le but de réaliser des montées plus lente de PAM, par palier, afin de pouvoir étudier non pas uniquement l'ARCD mais aussi l'ARC statique. De plus, le mAP challenge est réalisé dans des conditions stables afin d'éviter tout facteur confondant (par exemple, aucune autre modification des thérapeutiques ne doit être effectuée pendant l'épreuve, y compris des ajustements de la sédation, de l'analgésie, du drainage de la DVE ou d'autres paramètres physiologiques). Le vasopresseur est ensuite initié ou titré pour augmenter la PAM de 10 mm Hg à 20 mmHg pendant 20 minutes. L'interaction entre la PAM, la Vm, la PIC, la PPC ou encore un moniteur d'oxygénation est observée avant et après l'épreuve afin de déterminer l'état de l'ARC statique.

La limite qui pourrait être opposée à cette méthode vient du fait que la phényléphrine ou un autre vasopresseur comme la noradrénaline puissent supposément agir directement sur la vasomotricité cérébrale et pas seulement via son action sur la PAM. Toutefois ceci est peu probable, car la barrière hémato-encéphalique empêche normalement les catécholamines intravasculaires (par opposition aux catécholamines libérées par les nerfs sympathiques périvasculaires) de se lier aux récepteurs 1-adrénergiques des artérioles cérébrales (138) (66). Bien qu'il existe des preuves que l'augmentation de la pression intravasculaire puisse compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et entraîner une "fuite" des catécholamines intravasculaires, ces données reposent sur des études animales réalisées dans des conditions très différentes de celles appliquées lors d'un mAP challenge, c'est-à-dire des périodes prolongées (plusieurs heures) d'hypertension extrême (par exemple, PAM 180 mm Hg) (139).

Dans cette étude, nous avons donc effectué des montées de PAM, ou "mAP challenge positifs" au moyen de l'administration de NAD diluée, uniquement chez les patients présentant une hypotension peropératoire au décours de l'anesthésie générale. La vitesse de perfusion a été réglée pour maintenir la PAM au-dessus du seuil d'hypotension. Dans notre service d'anesthésie, l'hypotension peropératoire était définie comme une diminution de la PAM égale ou supérieure à 20% de sa valeur de référence. La valeur de référence a été déterminée en salle d'opération après 5 min de position de repos et avant l'induction de

l'anesthésie générale. Les patients ayant présenté des épisodes hypotensifs après l'induction se sont donc vu administrer un bolus de 10 µg de noradrénaline diluée à 5 µg/ml-1, suivi immédiatement d'une perfusion continue de noradrénaline diluée à 5 µg/ml-1 à un débit de 40 ml/h (équivalent à 200 µg/h ou 10 µg/3 min). Si une perfusion continue était déjà en cours, une augmentation supplémentaire de 40 ml/h a été ajoutée.

Nous avons ainsi pu évaluer non seulement l'ARCd en calculant le Mxa au décours de l'induction chez tous les patients. Chez les patients hypertendus un mAP challenge était réalisé permettant de faire une autre évaluation de l'ARCd à un niveau plus élevé de PAM (Figure 40).

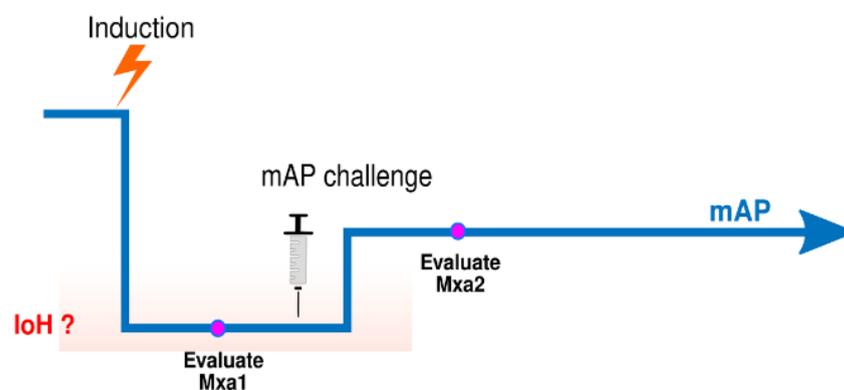


Figure 40 : Représentation schématique du mAP challenge après l'induction de l'AG. La chute de la PAM suit l'administration d'un bolus de propofol (induction), puis la PAM atteint un nouvel état stationnaire (période B). Pendant la période B, la PAM est stabilisée à un niveau plus bas qu'avant l'induction de l'AG (période A), ce qui permet de calculer une première valeur de Mxa (Mxa1). Si la PAM répond aux critères d'hypotension (c'est-à-dire une diminution égale ou supérieure à 20 % de la valeur de base), un mAP challenge est effectué. Après avoir atteint un nouvel état stationnaire, un deuxième Mxa est calculé (Mxa2).

Nous avons aussi effectué une évaluation de l'ARC statique en étudiant le pourcentage de variation des valeurs moyennes de V_m 5 min avant et 5 min après la réalisation du mAP challenge (Figure 41).

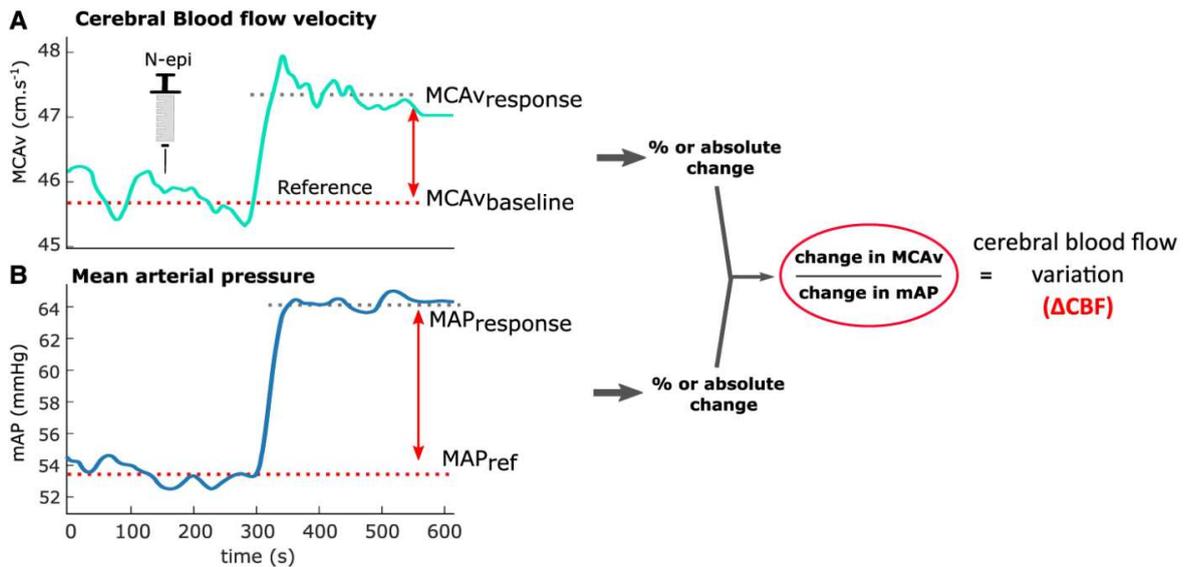


Figure 41 : Méthode de calcul de l'indice permettant d'évaluer l'ARC statique, le ΔCBF , à partir de la vitesse du débit sanguin cérébral (A) et de la pression artérielle moyenne (B). (A) Changements dans la vitesse moyenne du flux sanguin au cours du processus de mAP challenge : les valeurs moyennes de la Vm sont calculées avant l'administration de noradrénaline (rouge pointillé, base) et après l'administration (croix rouge, réponse) et utilisées pour calculer les variations de la moyenne du flux sanguin cérébral. (B) Variations de la PAM pendant la même période de mAP challenge que celle décrite dans le panneau A. Les variations obtenues de la moyenne de la Vm(A) et de la PAM (B) sont utilisées pour calculer le ΔCBF , comme l'indique le panel de droite.

Comme dans l'étude précédente, nous avons dichotomisé les patients en fonction de la valeur de Mxa calculée en post induction (Mxa), selon le seuil précédemment discuté de 0.3.

2.3. Résultats principaux

2.3.1. Population

Soixante-dix patients programmés pour des interventions de neuroradiologie non urgentes ont été inclus prospectivement. Quinze patients ont été exclus en raison d'une mauvaise fenêtre osseuse empêchant la mesure de la vitesse du flux sanguin, tandis que 11 (resp. 4) patients présentaient un mauvais signal de vitesse ou de pression artérielle. Par conséquent, un total de 40 patients (âge = 58(47, 68) ans, 57% de femmes) ont été inclus pour l'analyse.

Après l'induction et avant le mAP challenge, la PAM moyenne dans la cohorte était de 67(9) mmHg, avec une Vm de 39(12) cm.s⁻¹ et une rSO₂ de 63 (7) %. Dans la cohorte, 19

patients avait une ARCd préservée (patient CA+, $Mxa \leq 0.3, 47\%$) et 21 patients avait une ARCd altérée (patient CA-, $Mxa > 0.3, 53\%$)

2.3.2. Comparaison des comorbidités et des données per opératoire en fonction de l'état d'ARCd

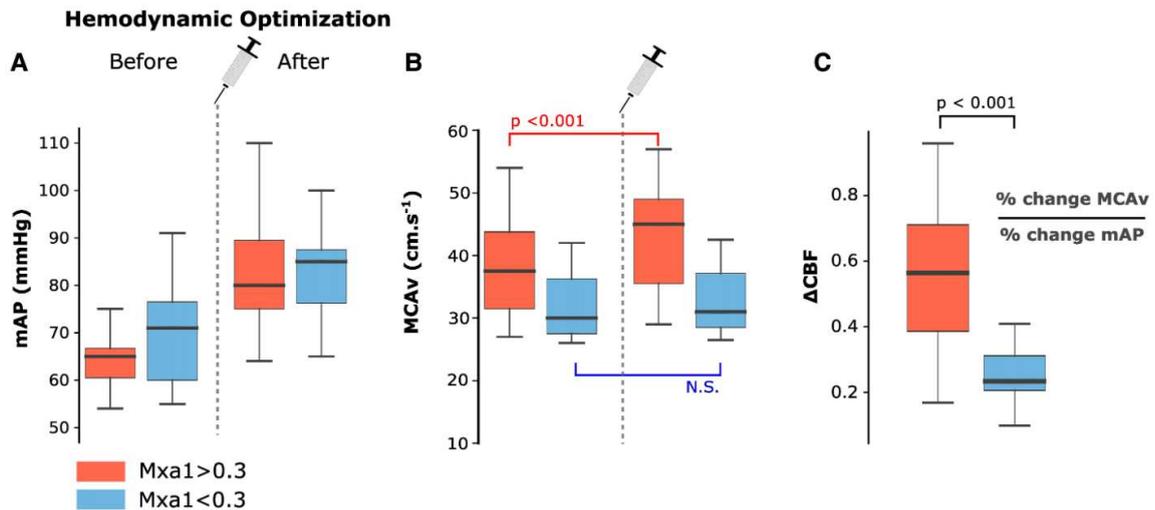
Les patients des deux groupes présentaient une PAM [CA+ : 70(12) vs 63(7) mmHg, $p = \text{NS}$], un CO₂ [CA+ : 32(1) vs 33(2) mmHg, $p = \text{NS}$] et une température [CA + 36.2(0.3) vs 36.3(0.4), $p = \text{NS}$] similaires pendant la période d'acquisition du Mxa1.

Il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les groupes CA- et CA+ (CA+ : 59 [48-69] vs. 56 [40, 66], $p = \text{NS}$). Les facteurs de risque cardiovasculaire (CA+ : 12 (63%) vs. 16(76%), $p = \text{NS}$) et le débit de perfusion de noradrénaline (CA+ : 0.05 [0.03, 0.07] vs. 0.04[0.03, 0.06] $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p = \text{NS}$) ne différaient pas entre les deux groupes. Il est intéressant de noter qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les valeurs de rSO₂ pendant la période d'acquisition du Mxa1 entre les deux groupes [CA+ : 64 (7) vs 63(7) %, $p = 0.080$, Tableau 2]. En résumé, aucune différence significative n'a été observée en termes de comorbidité démographique ou de variables peropératoires entre les patients CA+ et CA-, bien que 53 % de nos patients aient présenté une altération de l'ARCd après l'induction.

2.3.3. Évaluation de l'ARC dynamique et de l'ARC statique à la suite d'un mAP challenge

Dans notre cohorte, 22 patients [âge moyen : 56(15) ans, 12 (55%) femmes] ont nécessité un mAP challenge après l'induction de l'AG, permettant l'évaluation de l'ARCd d'un second Mxa (voir Mxa2 dans la Figure 40) et de l'ARCs avec le calcul du ΔCBF (Figure 41). Sur ces 22 patients, 14 (64 %) avaient un Mxa1 $>0,3$ (CA-, ARC altérée) et 8 avaient un Mxa1 < 0.3 (CA+, ARC préservé) après l'induction. Le mAP challenge a entraîné une augmentation médiane de la PAM de 16 [12-18] mmHg.

Les résultats principaux sont présentés dans les figures 42 et 43.



Figures 42 : Distribution des Boxplots entre les patients CA+ (bleu, Mxa1 < 0,3) et CA- (rouge, Mxa1 > 0,3). (A-B) Boxplots comparant les distributions de la PAM et de la moyenne de l'ACM entre les deux groupes avant et après un mAP challenge. Une différence significative a été trouvée pour la PAM dans les deux groupes, alors qu'une différence significative a été trouvée pour la Vm seulement dans le groupe CA-. (C) Boxplot comparant les distributions de Δ CBF entre les deux groupes : les patients CA- avaient un Δ CBF plus élevé que les patients CA+. mAP: pression artérielle moyenne ; MCAVmean : vélocité moyenne dans l'artère cérébrale moyenne.

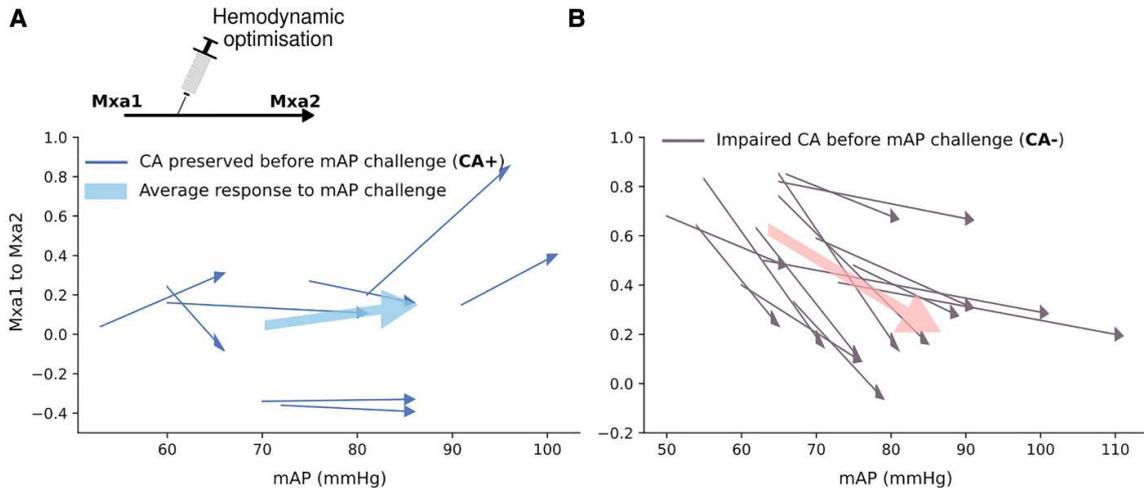


Figure 43 : Modification du Mxa avant et après un mAP challenge. (A) Modification du Mxa chez les patients avec CA préservé (CA+, lignes bleues). La flèche épaisse représente la réponse moyenne au sein du groupe CA+ (Δ Mxa = +0.08). Deux patients dont le Mxa2 a augmenté après une provocation par mAP sont représentés par une étoile rouge. (B) Une description similaire est présentée pour les patients dont l'AC est altéré (CA-, lignes grises), où la réponse moyenne (flèche épaisse) au sein du groupe CA- était Δ Mxa = -0.34.

2.3.4. Relation entre les paramètres d'ARC dynamique et statique :

Nous avons ensuite étudié la relation entre l'ARC statique, évaluée par le Δ CBF et l'ARC dynamique des patients après induction de l'AG, représenté par le score Mxa1. Notre analyse a révélé une relation linéaire entre Δ CBF et Mxa1, montrant une corrélation positive forte et significative ($r = 0.730$, $p < 0.001$, Figure 44A).

Le modèle logistique univarié a par ailleurs confirmé qu'un Δ CBF plus important était significativement associé à une ARC altérée [AUC = 0.88(0.71, 0.99), $p = 0.035$, Figure 44B]. De façon intéressante, nous n'avons en revanche pas trouvé d'association significative entre un état d'ARCd altéré et deux paramètres d'hypotension basées sur la PAM : la PAM absolue recueillie avant le mAP challenge (PAM moyenne pendant la période de Mxa1) et la baisse relative par rapport à une valeur de base préopératoire.

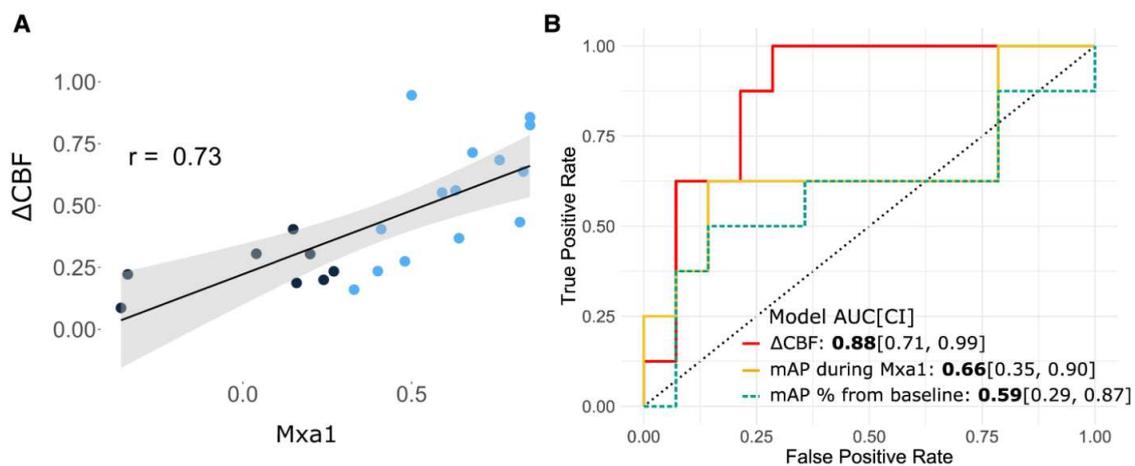


Figure 44 : Association du Δ CBF avec un mauvais Mxa1. (A) Diagramme de dispersion montrant une relation linéaire positive significative entre les scores Mxa1 et le Δ CBF (courbe noire, $r = 0.73$, $p < 0.001$). (B) Courbes ROC AUC calculées à partir de trois modèles logistiques univariés (valeurs de Mxa1 dichotomisées sur la base du seuil de 0.3). Les valeurs ROC AUC et leurs intervalles de confiance calculés par bootstrap sont présentés en utilisant comme prédicteurs le Δ CBF (rouge), la PAM moyenne pendant la période de Mxa1 (jaune) et le % de baisse de la PAM par rapport à la valeur de base considérée avant l'induction de l'anesthésie générale (bleu pointillé). AUC, aire sous la courbe ; CI, intervalle de confiance ; mAP, pression artérielle moyenne ; Δ CBF, indice de variation du débit sanguin cérébral.

2.4. Conclusion

Après l'induction de l'anesthésie générale pour des procédures de neuroradiologie, la PAM diminue généralement jusqu'à une moyenne de 67 mmHg, ce qui entraîne une altération de l'ARCd chez 53 % des patients. De manière surprenante, aucune différence significative dans les données démographiques ou les variables peropératoires n'a été trouvée entre les patients CA+ et CA-. Un mAP challenge, motivé par une PAM insuffisante, a amélioré le

débit sanguin cérébral (mesuré par la Vm) chez les patients ayant une ARCd altérée. Pour évaluer l'impact d'un mAP challenge sur l'ARC statique, nous avons calculé le Δ CBF.

Nos résultats n'ont révélé aucune association significative entre l'état d'ARCd et l'âge ou les antécédents médicaux, ce qui concorde avec la littérature existante (28, 29). Cela souligne l'importance de prendre en compte la variabilité individuelle lors de la caractérisation de l'hypotension peropératoire, au lieu de s'appuyer uniquement sur un seuil prédéfini, basé sur des approches statistiques populationnelles.

Nous avons par ailleurs démontré que l'ARC statique (mesuré par le Δ CBF) et l'ARC dynamique (mesuré par la Mxa) sont positivement corrélés ($R = 0,73$, $p < 0.001$). En d'autres termes, plus l'ARCd est altérée, plus le CBF augmente en réponse à une augmentation de la pam (c'est-à-dire plus le Δ CBF est élevé). Il s'agit d'un résultat important car les études qui comparent l'autorégulation statique et dynamique chez les mêmes individus sont assez rares (29) (140). Aussi, le Mxa fournit des informations sur l'ARCd mais ne permet pas de quantifier directement l'amplitude des changements du CBF en réponse à un mAP challenge. Toutefois, la forte corrélation existant entre le Mxa1 et le Δ CBF confirme l'idée que l'amplitude des changements du CBF en réponse à un mAP challenge pourrait être approximée et prédite par la valeur Mxa.

En conclusion, on peut dire que l'hypothèse selon laquelle le DSC n'est pas stable lors des larges variations de PAM per opératoire est confirmée. De manière intéressante et sur la base de nos données, il semble difficile de prédire quel patient bénéficiera d'une optimisation de la PAM per opératoire simplement en considérant ses comorbidités ou des seuils de PAM prédéfinis. Il semble en effet qu'une étude approfondie de la l'hémodynamique cérébrale soit nécessaire si l'on souhaite personnaliser la gestion peropératoire de la perfusion cérébrale, notamment via le recueil d'un indice d'ARCd ou statique au décours de l'induction anesthésique.

Néanmoins, l'étude de l'hémodynamique cérébrale via l'approximation du DSC par la Vm pose toujours le problème de sa faisabilité en routine au bloc opératoire, puisqu'elle nécessite la mise au place d'un doppler transcrânien continu, dont nous avons déjà exposé les limites. De ce fait, il serait intéressant d'explorer la capacité de l'EEG continu à suivre l'évolution du DSC, afin d'envisager une étude de l'hémodynamique cérébrale non plus basée sur la relation entre la Vm et la PAM mais plutôt sur la relation entre un ou plusieurs paramètres qEEG et la PAM.

3. Description de l'autorégulation cérébrale dynamique au cours de descentes de PAM

Cette étude a été soumise à *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, en octobre 2023. Le manuscrit est présenté dans la partie 4 de ce manuscrit, Article C.

3.1. Contexte

L'étude précédente nous a permis de décrire la réponse du DSC à une montée de pression artérielle, effectuée dans le cadre de la prise en charge d'une hypotension per opératoire. Toutefois il serait aussi intéressant de décrire cette réponse, lors de descentes de PAM contrôlées. Comme nous l'avons démontré dans l'étude précédente, l'amplitude des variations du DSC dues aux mAP challenge n'est pas uniforme au sein d'une population de patients anesthésiés pour un acte de neuroradiologie. Pour certains patients, la PAM minimale recommandée pendant l'anesthésie générale pourrait ne pas être suffisante pour prévenir l'hypoperfusion. Cependant, il n'est pas toujours possible ou sûr de maintenir la PAM de chaque patient à des niveaux plus élevés pendant l'anesthésie générale. D'une part, cela peut être difficile à réaliser chez les patients présentant, par exemple, un dysfonctionnement cardiaque, et d'autre part, cela peut entraîner un saignement excessif sur le site opératoire, compromettant la qualité de la chirurgie (141) ou une vasoconstriction splanchnique potentiellement délétère (142). C'est pourquoi nous avons pensé qu'il serait utile d'étudier l'autorégulation cérébrale dynamique en effectuant des descentes de PAM (mAP challenge-) entre deux seuils décrits dans la littérature : un seuil supérieur d'environ 80 mmHg et un seuil inférieur de 65 mmHg.

3.2. Méthode

3.2.1. Descente de PAM (mAP challenge-)

Après l'induction anesthésique, une fois la PAM stabilisée à 10 à 20 % de la PAM de référence grâce à une perfusion régulière de norépinéphrine diluée et à une profondeur d'anesthésie constante avec un niveau stable de propofol et de rémifentanil pendant plus de cinq minutes, la diminution de la PAM a été amorcée. La perfusion de norépinéphrine a été abaissée pour atteindre une PAM de 65 mmHg, après quoi elle a été ajustée à la discrétion de l'anesthésiste (Figure 45). Si la PAM tombait en dessous de 65 mmHg, la perfusion de norépinéphrine était augmentée.

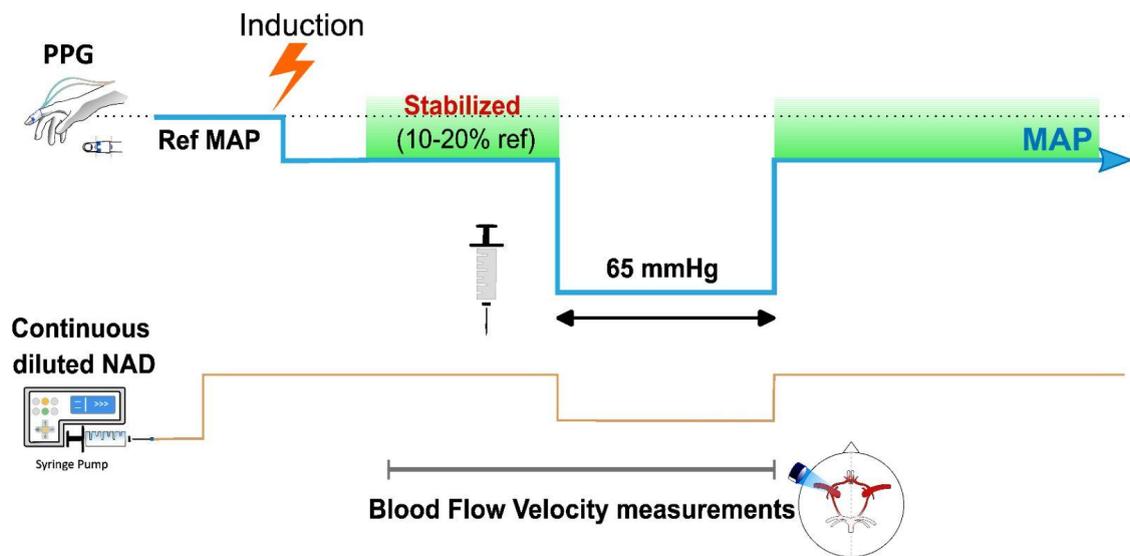


Figure 45 : protocole d'acquisition des données. MAP : pression artérielle moyenne ; NAD : noradrénaline.

3.2.2. Evaluation de l'ARCd et constitution des groupes

La variation absolue de PAM a été déterminée en calculant la différence entre les valeurs maximales et minimales observées au cours du mAP challenge-, selon la formule suivante :

$$dP = \frac{|PAM(t_{PAM,max}) - PAM(t_{PAM,min})|}{PAM(t_{PAM,max})}$$

Les temps où les valeurs minimales et maximales de la PAM se sont produites sont désignés par tPAMmin et tPAMmax, respectivement (Figure 46). Ces temps ont ensuite été utilisés pour calculer le pourcentage de changement de la vitesse moyenne de l'artère cérébrale (Vm), qui a été défini comme suit :

$$dVm = 100 \frac{|Vm(t_{PAM,max}) - Vm(t_{PAM,min})|}{Vm(t_{PAM,max})}$$

Nous avons également appliqué la même approche aux séries temporelles dérivées des vitesses systolique et diastolique pour calculer le pourcentage de changement de ces variables.

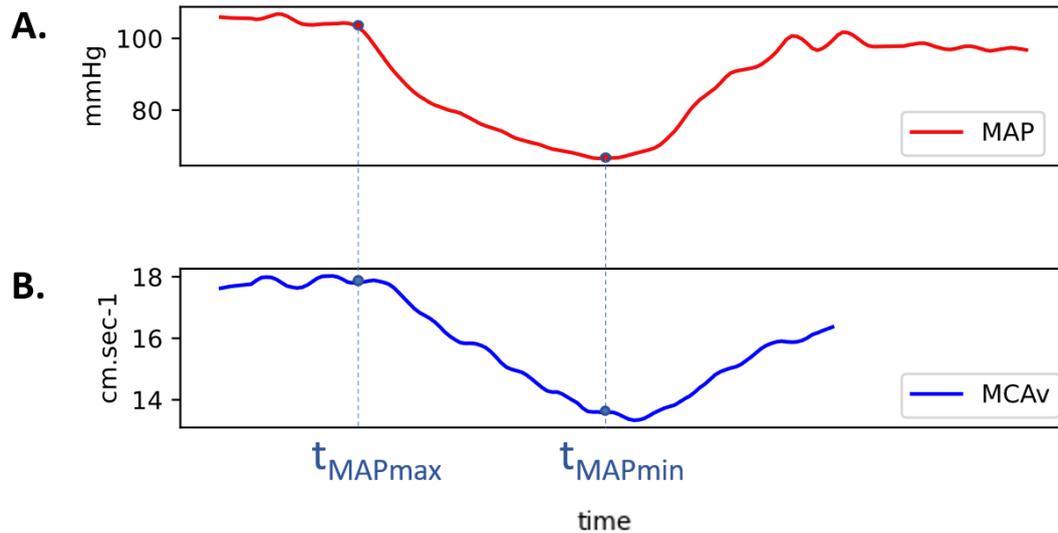


Figure 46: A. Le pourcentage de variation de la PAM a été déterminé en calculant la différence entre les valeurs maximales et minimales observées au cours d'une anesthésie stable. Les moments où les valeurs minimales et maximales de la PAM se sont produites sont désignés par t_{MAPmin} et t_{MAPmax} , respectivement. B. Ces temps ont ensuite été utilisés pour calculer le pourcentage de changement de la vitesse moyenne de l'artère cérébrale (MCAv). MAP : pression artérielle moyenne ; MCAv : vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne.

Nous avons ensuite utilisé le dVm/dP comme paramètre pour capturer le pourcentage de variation de la Vm par rapport à la variation absolue de la PAM, avec un seuil fixé à $-0,5$ %/mmHg pour indiquer la limite de l'autorégulation. Les patients dont le rapport dVm/dP était inférieur à $-0,5$ %/mmHg ont été classés dans le groupe CA-, et les autres dans le groupe CA+.

3.3. Résultats

102 patients ont été sélectionnés, six présentaient des critères de non-inclusion (obésité, arythmie cardiaque ou trop de comorbidités). 96 patients ont été inclus dans l'étude. Onze d'entre eux n'avaient pas la fenêtre temporelle nécessaire pour effectuer un enregistrement doppler continu. Six ont subi un bolus de sédation pendant le mAP challenge. 21 avaient un mauvais signal d'enregistrement. et dans le cas de 4 patients, la pression artérielle n'a pas pu être abaissée, soit parce que la norépinéphrine n'était pas nécessaire au début, soit parce qu'il n'y a pas eu de diminution de la pression artérielle après l'abaissement de la

perfusion de norépinéphrine. Parmi les 54 patients analysés, près d'un sur deux a été classé CA- : 25 (46%) comme CA- et 29 (54%) comme CA+. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 1 de l'article C : il n'y a pratiquement pas de différence dans les données démographiques et les paramètres d'anesthésie entre les deux groupes, à l'exception d'une tendance à une PAM de référence plus élevée chez les patients CA-.

Au début du mAP challenge-, la PAM médiane chez tous les patients était de 87 [79 - 93] mmHg, soit environ 96 % [90 - 103] de la PAM de référence, sans différence entre les deux groupes. À la fin du test, la PAM médiane était de 65 [62 - 69] mmHg). Le mAP challenge- a permis d'obtenir une diminution médiane de la PAM de 24 [19 - 30] mmHg. Cette diminution de la PAM était équivalente dans les deux groupes ($p = 0.36$). Il n'y a pas eu de différence de variation de la fréquence cardiaque, du volume systolique et du débit cardiaque entre les deux groupes au cours du mAP challenge-.

La valeur initiale de la Vm était de 29 [23 - 36] cm/s équivalente dans les deux groupes avec les patients CA+ à 27 [22 - 36] cm/s et les patients CA- à 32 [25 - 46] ($p = 0.088$). Cinquante-quatre patients sur 52 (96 %) ont eu une diminution de Vm pendant le test. Sans surprise, cette diminution était significativement plus importante chez les patients CA- que chez les CA+ (-6 [-10 ; -4] cm/s contre -2 [-5 ; -1] cm/s respectivement, $p < 0,0001$).

La variation médiane des vitesses systoliques dans l'artère cérébrale moyenne (Vs) était de -1 [-5 - 4] cm/s chez tous les patients par rapport à la ligne de base. Il est intéressant de noter que cette variation était significativement différente dans les deux groupes : +2 [+1 - +8] cm/s contre -3 [-8 -4] cm/s, $p = 0,004$ chez les patients CA+ et CA- respectivement. Nous avons observé que 83 % (24/29) des patients CA+ avaient une variation positive de la Vs. De façon intéressante, aucun patient CA+ n'a présenté de hausse de la Vs, mais que 72% (18/25) d'entre eux avaient une variation négative de la Vs pendant le test (Figure 47).

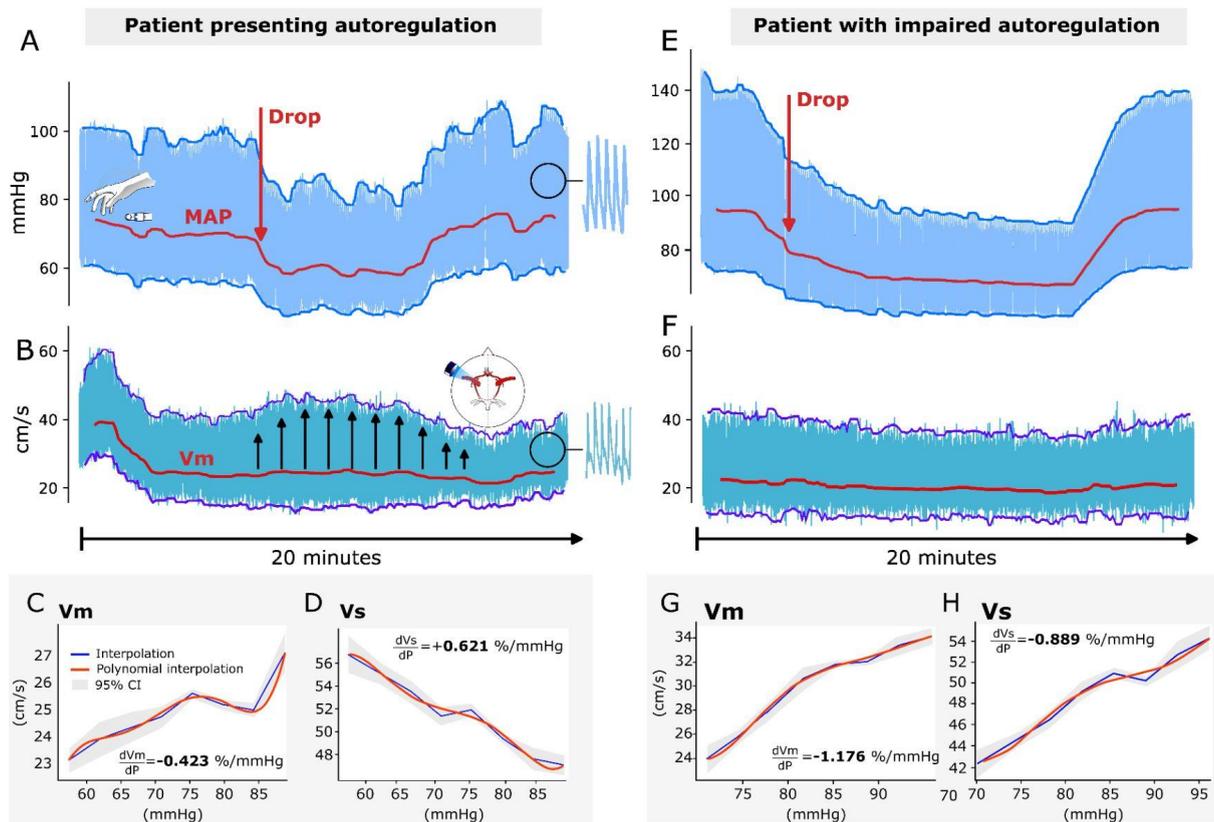


Figure 47 : Exemples de mAP challenge chez un patient CA+ et chez un patient CA-. A,B et E,F : tracés bruts du signal de pression artériel et de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne, ainsi que les valeurs de systole, de diastole et moyenne dérivés de ces signaux bruts. mAP challenge. C,G : courbes présentant la relation entre la PAM et la Vm au cours du mAP challenge. D,H : courbes présentant la relation entre la PAM et la Vs au cours du mAP challenge.

3.4. Conclusion

Nos résultats montrent que 46 % des patients présentent une autorégulation cérébrale dynamique altérée, définie par une diminution significative de la Vm de plus de 0.5%/mmHg de PAM, pour des descente de PAM de 85 à 65 mmHg au cours de l'anesthésie générale. Il est intéressant de noter que la majorité des patients CA+ ont présenté une variation positive de la Vs au cours des mAP challenge. Ce phénomène n'a en revanche pas été observé chez les patients CA-.

Ces résultats soutiennent l'idée qu'un seuil universel de PAM n'est peut-être pas adapté. Nos résultats font écho à l'hypothèse de Futier et al. suggérant de fixer un seuil basé sur 10 % de la pression artérielle systolique pré opératoire. Par conséquent, l'accent devrait probablement être mis sur l'identification d'un seuil de PAM individuel et optimal. D'autre part, il convient de souligner que le maintien d'une PAM élevée sans preuve qu'elle est

bénéfique pour le patient n'est pas envisageable en anesthésie et pourrait être préjudiciable. En effet, l'utilisation inappropriée de médicaments vasopresseurs peut inverser la balance bénéfices/risques de ces médicaments avec des risques notamment liés à la vasoconstriction induite dans les territoires périphériques. Enfin, le chirurgien peut être gêné pendant l'intervention par l'augmentation de la quantité de sang dans le champ opératoire si la PAM est élevée.

L'augmentation de la Vs observée chez les patients CA+ correspond aux changements rapportés par Rosengarten à la suite d'une descente de PAM effectuée au moyen d'un garrot de cuisse de cuisse, chez des volontaires sains (143). Il est difficile d'expliquer ce phénomène d'un point de vue physiologique. Une des hypothèses pourrait être une vasodilatation et donc une diminution des résistances vasculaires cérébrales plus importante chez ceux chez qui l'autorégulation n'est pas dépassée avec une diminution de la pression capillaire en deçà de la pression critique de fermeture artériolaire, ce qui conduirait à un phénomène "Waterfall" (144).

Cette étude présente plusieurs limites. Pour l'étude des variations rapides de la Vm induites par les variations de la PAM, nous avons décidé d'utiliser le rapport dV_m/dP avec un seuil à $-0,5 \text{ \%/mmHg}$ plutôt que l'index Mxa, qui est un indice reconnu d'évaluation de l'ARC dynamique. Toutefois il nécessite l'acquisition d'un signal stable sur cinq minutes et n'est donc pas adapté aux situations où la pression artérielle varie rapidement (25). Le rapport dV_m/dP et ce seuil ne sont pas largement utilisés dans la littérature, et il n'est pas certain que cette variation de $0,5 \text{ \%}$ de la Vm par mmHg de MBP soit réellement pertinente, en particulier sur le plan clinique.

Il y a un certain nombre de points à étudier à l'avenir pour mieux comprendre ces résultats. Il serait intéressant d'avoir le pic de vitesse à la sortie de l'aorte et les vitesses carotidiennes pendant le déclin de la PAM. La corrélation entre le rapport dV_m/dP et les indices validés de l'ARC tels que la Mxa devrait être explorée (26).

4. Etude du débit sanguin cérébral et des paramètres de l'EEG frontal au cours d'un mAP challenge

Cette étude a été soumise au BJA en octobre 2023. Le manuscrit est disponible dans la partie 4 de ce manuscrit, Article D .

4.1. contexte

Les 3 études précédentes ont mis en évidence diverses problématiques et réalisations, notamment en ce qui concerne l'ARCd. Une constatation notable est que le DSC fluctue significativement avec une montée de PAM, chez les patients présentant une d'ARCd altérée. Ces variations montrent que l'optimisation de la perfusion cérébrale est possible au cours d'une anesthésie générale.

Pour achever le raisonnement engagé dans cette thèse, la question centrale est maintenant de déterminer si l'EEG peut servir d'outil pour suivre ces variations de DSC. La littérature existante suggère fortement que l'EEG est susceptible de subir des modifications lors de variations du DSC. Cependant, il est crucial d'identifier plus précisément les conditions sous lesquelles ces changements se produisent, que ce soit lors d'une augmentation ou d'une diminution du DSC, ainsi que le délai nécessaire pour observer ces modifications.

Notre étude vise à valider l'EEG en tant qu'outil de suivi de la perfusion cérébrale en démontrant un lien significatif entre les changements du DSC provoqués par des mAP challenge aussi bien positifs que négatifs (montée et descente de PAM contrôlées), et l'EEG peropératoire. Les autres objectifs sont de déterminer le délai pour lequel la corrélation entre le DSC et l'EEG est maximale, ainsi que d'utiliser les mAP challenge pour explorer la relation entre le DSC et la PAM sous AG. En clarifiant la relation entre l'EEG et la perfusion cérébrale dans le contexte de l'anesthésie, nous espérons contribuer au développement de stratégies plus individualisées, efficaces et accessibles pour maintenir une perfusion cérébrale adaptée.

4.2. Méthode

4.2.1. mAP challenge et constitution des groupes

Les mAP challenges ont été effectués dans les plages de valeurs couramment utilisées, en tenant compte des comorbidités cardiovasculaires du patient. Actuellement, une PAM supérieure à 60 mmHg (ou 80 mmHg pour les patients présentant des comorbidités) et/ou une réduction de moins de 30 à 50 % par rapport à la valeur de PAM mesurée avant l'anesthésie générale sont des seuils largement utilisés, censés assurer une perfusion adéquate de tous les organes (145) (146). Toutefois, comme nous l'avons vu dans la partie 1, un récent essai randomisé portant sur une population âgée de plus de 50 ans fragile a montré que les patients du groupe interventionnelle où la PAS a été ciblée pour rester à $\pm 10\%$ de la valeur de référence présentait moins de défaillances d'organe (notamment neurologique et rénale). Malgré ces résultats, les recommandations actuelles n'ont pas encore rehaussé les seuils cibles de PAM per opératoire, si bien qu'il semble légitime

d'étudier la perfusion cérébrale et d'autres paramètres neurophysiologiques, entre ces différents régimes de pression.

Afin de contrôler les variations de la pression artérielle, la noradrénaline diluée à 5µg/ml a été le seul vasoconstricteur utilisé, administré en continu par injection intraveineuse à l'aide de pousse-seringues électrique, avec un débit réglé pour maintenir la PAM au-dessus du seuil d'hypotension. En cas d'épisode hypotensif, la NAD pouvait également être administrée de façon ponctuelle en bolus de 10µg, suivit d'une perfusion continue pour maintenir la PAM à un niveau plus élevé.

Un seul mAP challenge par patient a été analysé, ce qui a permis de constituer deux groupes de patients : un groupe pour lequel l'impact d'une augmentation de la PAM a été analysé (mAP+), et un groupe pour lequel l'impact d'une diminution de la PAM a été analysé (mAP-).

Le groupe mAP+ comprenait les patients ayant présenté un épisode hypotensif (c'est-à-dire une PAM inférieure à 60 mmHg ou inférieure à 80 mmHg pour les patients présentant des comorbidités). L'épisode d'hypotension per opératoire était alors réanimé par un bolus de 10µg de noradrénaline diluée à 5µg/ml, immédiatement suivi d'une perfusion continue de noradrénaline diluée à 5µg/ml, à un débit de 40 ml/heure (soit 200 µg/heure ou 10 µg/3min). Si une perfusion continue était déjà en cours, une augmentation supplémentaire de 40 ml/heure a été ajoutée.

Le groupe mAP- comprenait les patients dont la PAM avait été stabilisée à 10 à 20 % de la PAM de référence grâce à une perfusion continue de norépinéphrine diluée. La perfusion de norépinéphrine était alors abaissée pour atteindre une PAM de 65 mmHg pendant 2 à 3 minutes, après quoi elle a été ajustée à la discrétion de l'anesthésiste. Si la PAM tombait en dessous de 60 mmHg ou 80 mmHg pour les patients présentant des comorbidités, la perfusion de norépinéphrine était augmentée.

4.2.2. Méthodologie de prétraitement des signaux

4.2.2.1. EEG

Bien que l'EEG ait été enregistré pendant toute la durée de l'intervention, les caractéristiques de l'EEG n'ont été calculées que pour les périodes d'anesthésie stable. L'anesthésie stable a été définie comme la période commençant après que la concentration plasmatique de propofol soit restée constante pendant plus de 800 secondes et se terminant lorsque la concentration plasmatique de propofol était fixée à un nouveau niveau.

Le signal EEG a été divisé en blocs de 10 secondes sans chevauchement. Pour chaque bloc et chaque électrode, la densité spectrale de puissance (PSD) a été calculée à l'aide de la méthode de Welch avec une fenêtre de 512 points (environ 5,75 secondes) et un

chevauchement de 50 %, en appliquant une fenêtre de Hamming. La PSD a ensuite été moyennée sur les quatre électrodes EEG. La puissance de chaque bande a été calculée en intégrant la PSD sur les fréquences correspondantes. La puissance totale a été obtenue en intégrant la PSD sur toute la gamme de fréquences (0.5-30) Hz. À partir de ces puissances, nous avons calculé pour chaque époque : le rapport Delta-Alpha (DAR), défini comme le rapport entre la puissance alpha (α BP) et la puissance delta (δ BP) ; la fréquence du pic alpha (α PF) définie comme la fréquence ayant la puissance la plus élevée dans la bande alpha (8-13)Hz.

La α BP, la δ BP, la DAR et l' α PF, ont été lissées en utilisant la méthode LOWESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing, avec une fraction de 5 % des données utilisées lors de l'estimation de chaque valeur filtrées (147). Nous avons utilisé cette technique en raison d'un aspect visuellement bruyant et complexe des séries temporelles des paramètres qEEG étudiés. En effet, c'est une méthode non paramétrique pour lisser des données, souvent utilisée pour visualiser des tendances dans des données de séries temporelles, qui ne fait pas d'hypothèses spécifiques sur la forme fonctionnelle sous-jacente des données. Ainsi, elle peut capturer des tendances complexes qui ne sont pas nécessairement linéaires ou qui ne suivent pas d'autres formes fonctionnelles prédéfinies. Cette méthode nous a donc aidé à visualiser la tendance sous-jacente des données sans être distrait par les fluctuations de court terme. Ceci a été particulièrement utile pour ce travail d'analyse exploratoire de données dont nous ne connaissons pas à priori quelle dynamique temporelle elles présenteraient.

4.2.2.2. PAM et Vm

Comme pour l'analyse de l'EEG, nous avons également segmenté les autres signaux physiologiques en blocs de 10 secondes. Ces signaux physiologiques comprenaient la vitesse moyenne du sang dans l'artère cérébrale moyenne (Vm) et la pression artérielle moyenne (PAM). La Vm a été définie comme la moyenne des vitesses maximales enregistrées dans chaque bloc de 10 secondes, mesurée à l'aide d'un Doppler transcrânien. La pression artérielle moyenne a été définie comme la moyenne des pressions maximales enregistrées dans chaque bloc de 10 secondes, mesurée à l'aide d'une photo-pléthysmographie. Pour saisir les tendances physiologiques lentes à l'échelle de la minute (qui est l'échelle de temps décrites dans la littérature rapportant l'effet du DSC sur l'EEG), les séries temporelles de PAM et de Vm résultantes ont été lissées en appliquant deux moyennes glissantes successives sur 50 secondes (5 blocs consécutifs).

4.2.3. Analyse des signaux effectuées dans le but de montrer une corrélation entre les variations de DSC et de QEEG

Pour chaque patient (comme le montre la Figure 48), les pourcentages de variation de la PAM ont été calculées sur la base des valeurs maximales et minimales mesurées pendant une anesthésie stable ; les pourcentages de variation de la Vm ont été calculées sur la base de la valeur de la Vm correspondant aux moments où la PAM a atteint son maximum et son minimum (t_{MAPmax} , t_{MAPmin}). Les pourcentages de variation des valeurs des marqueurs EEG ont été calculés sur la base des valeurs des paramètres qEEG correspondant aux temps t_{MAPmax} et t_{MAPmin} , décalés entre 0 et 1200 secondes (jusqu'à 20 minutes).

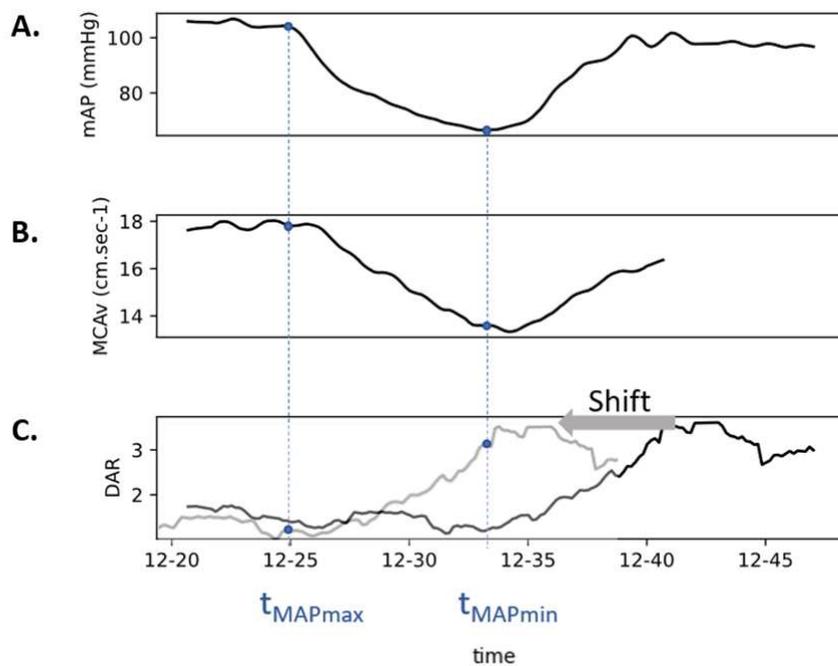


Figure 48 : Protocole de traitement des données. A. Le pourcentage de variation de la PAM a été déterminé en calculant la différence entre les valeurs maximales et minimales observées au cours d'une anesthésie stable. Les moments où les valeurs minimales et maximales de la pression artérielle maximale se sont produites sont désignés par t_{MAPmin} et t_{MAPmax} , respectivement. B. Ces temps ont ensuite été utilisés pour calculer le pourcentage de changement de la vitesse moyenne de l'artère cérébrale (MCAv), qui a été défini comme suit : $\%MCAv = |MCAv(t_{MAPmin}) - MCAv(t_{MAPmax})| / MCAv(t_{MAPmin}) * 100$. C. Nous avons déterminé le délai entre les changements hémodynamiques et la réponse EEG en supposant que la réponse EEG suit les changements de la Vm. Pour déterminer le délai précis, nous avons testé des délais allant de 0 à 1200 secondes par intervalles de 10 secondes. À chaque délai appliqué au signal EEG, nous avons calculé le pourcentage de variation de la variable EEG en calculant le pourcentage de variation des paramètres EEG (ici le DAR) aux points temporels t_{MAPmin} et t_{MAPmax} .

4.2.4. Identification du décalage optimal :

Les paramètres de régression linéaire (pente, intercept, valeur r , valeur p et standard error) ont été calculés pour évaluer la relation entre le pourcentage de variation de la V_m et le pourcentage de variation de chaque marqueur EEG, avec un décalage allant de 0 à 1200 secondes (20 minutes). Le décalage optimal de la population a été défini comme les valeurs de décalage ayant le coefficient de corrélation le plus élevé (valeur r) et une valeur p significative.

4.2.5. Test de permutation

Dans l'analyse statistique des données physiologiques, nous devons faire face au problème des comparaisons multiples. Ce problème provient du fait que l'effet recherché est évalué sur un très grand nombre de pas de temps dans des séries temporelles ou sur de nombreuses fréquences. Ce nombre est rapidement de l'ordre de plusieurs centaines voir milliers pour les analyses temps fréquence.

Dans cette étude, nous avons effectué des régressions linéaires multiples, entre les valeurs de pourcentage de variation de la V_m et d'un paramètre qEEG de chaque patient, pour chaque délai. Ceci dans le but d'identifier à quel délai la variation du paramètre qEEG était la mieux corrélée à la variation du DSC à l'échelle de la population.

En raison du grand nombre de tests statistiques nous avons donc été confrontés au problème de comparaisons multiples. Lorsque nous effectuons plusieurs tests consécutifs, le risque de commettre au moins une erreur de Type I (c'est-à-dire de rejeter à tort une hypothèse nulle vraie) augmente avec le nombre de tests réalisés, aussi appelé "Family wise error rate" (FWER). Le FWER est une manière de quantifier l'inflation du risque alpha. Dans cette étude, c'est donc la probabilité, sous l'hypothèse nulle, de conclure à tort qu'il existe une corrélation entre le DSC et un paramètre qEEG.

Pour contrôler le FWER et éviter une inflation du taux d'erreur de Type I lors de multiples tests, plusieurs méthodes de correction existent. La plus connue est la correction de Bonferroni. Cette méthode consiste à diviser le niveau de significativité (souvent 0.05) par le nombre de tests effectués. Ainsi, lorsque 20 tests sont effectués, il faudrait utiliser un niveau de significativité de $0.05/20 = 0.0025$ pour chaque test. Il devient alors évident que si les tests sont répétés des centaines de fois comme c'est le cas dans notre étude, le seuil de significativité obtenu avec la correction de Bonferroni est trop stringent. Une autre limite à

l'application de cette méthode à nos données tient au fait que la correction de Bonferroni suppose que tous les points de données sont indépendants et non corrélés entre eux. Ceci n'est manifestement pas le cas pour l'analyse des séries temporelles issues de paramètres physiologiques. Chaque point temporel est fortement corrélé avec le point temporel voisin, en partie parce que l'activité physiologique aussi bien électrique (EEG) que liée à la circulation sanguine (pression et débit) est autocorrélée dans le temps et en partie parce que nous avons imposé un lissage aux données lors de leur prétraitement qui implique un certain degré de chevauchement. Par conséquent, l'hypothèse d'indépendance de la correction de Bonferroni n'est pas respectée, et cette méthode statistique n'est pas adaptée à cette étude.

Nous avons donc utilisé un test de permutation non paramétrique au niveau des clusters (148), tel qu'il est mis en œuvre dans la librairie Python MNE. Le test de permutation est un test non paramétrique utilisé pour corriger les comparaisons multiples, en particulier dans les études neuroscientifiques. Nous allons voir comment cette méthode a été appliquée aux données de cette étude.

Pour un délai donné, nous avons tout d'abord effectué une régression linéaire sur les données observées de pourcentage de variation de Vm et de paramètres EEG pour obtenir le coefficient de corrélation. Pour ce même délai, l'une des variables (par exemple, la variable de pourcentage de variation du paramètre qEEG) a ensuite été mélangée de manière aléatoire, tout en gardant l'autre intacte. Cette étape crée une nouvelle paire de données où l'association originale entre les variables a été rompue et pour laquelle il est possible d'effectuer une régression linéaire et d'en tirer le coefficient de corrélation. Cette étape de permutation est répétée un grand nombre de fois pour obtenir une distribution de coefficients de corrélation basée sur les données permutées.

Enfin, le coefficient de corrélation observé est comparé à la distribution de coefficients de corrélation générée par les permutations (Figure 49).

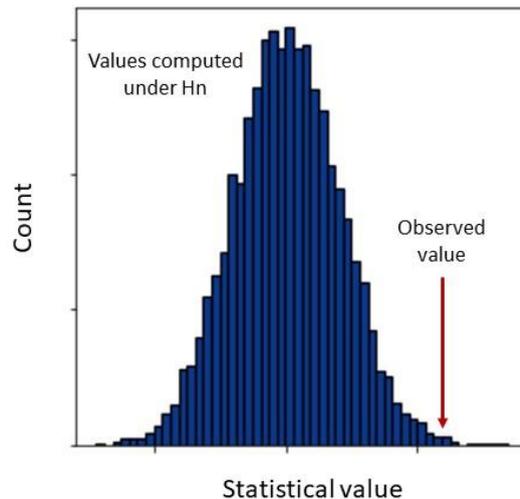


Figure 49 : distribution empirique de l'hypothèse nulle obtenue par de multiples permutations

Si, par exemple, le coefficient observé est plus élevé que 95% des coefficients de la distribution permutée, l'hypothèse nulle peut être rejetée avec une p-value de 0,05. Cette démarche a été appliquée à tous les délais. La clé du test de permutation est donc de rompre systématiquement l'association entre les variables, puis d'évaluer à quelle fréquence on obtiendrait un effet (dans ce cas, un coefficient de corrélation) aussi extrême que celui observé, simplement par hasard. Si cet effet est rarement observé par hasard, cela renforce la confiance dans la significativité de l'effet observé.

En conclusion, les tests de permutation, en particulier lorsqu'ils sont combinés avec des méthodes au niveau des clusters, peuvent aider à corriger l'augmentation du risque de rejeter à tort une hypothèse nulle, liée à l'autocorrélation des données. La notion de cluster est adaptée lorsque des tests proches sont plus fortement corrélés.

Une fois la significativité des corrélations testée pour chaque délai, nous avons obtenu des plages temporelles contiguës où chaque délai était significatif après tests de permutations. Toutefois, lorsque l'on observe ces plages contiguës de significativité, la question est de savoir si ces plages sont liées au hasard. En d'autres termes, "à partir de combien de test contigus significatifs, l'effet observé n'est il plus lié au hasard mais bien à un réel effet statistique?". Le test de permutation au niveau des clusters permet de répondre à cette question, en créant une distribution sous l'hypothèse de nulle de la taille des clusters obtenues après permutation des données.

Nous avons donc utilisé un test au niveau des clusters, qui permet de tirer parti du fait que les tests pour des décalages temporels voisins sont très corrélés. Un cluster était donc défini comme tout segment continu de statistique de test significative, les valeurs p inférieures à 0.05 étant considérées comme statistiquement significatives (Figure 50).

Dans le contexte de cette étude, cela signifie que nous avons cherché non seulement à déterminer si les pourcentages de variations de la MCAv et des paramètres qEEG sont significativement corrélés pour plusieurs délai contigus (cluster), mais aussi à vérifier si ce cluster de corrélation est lui aussi significatif.

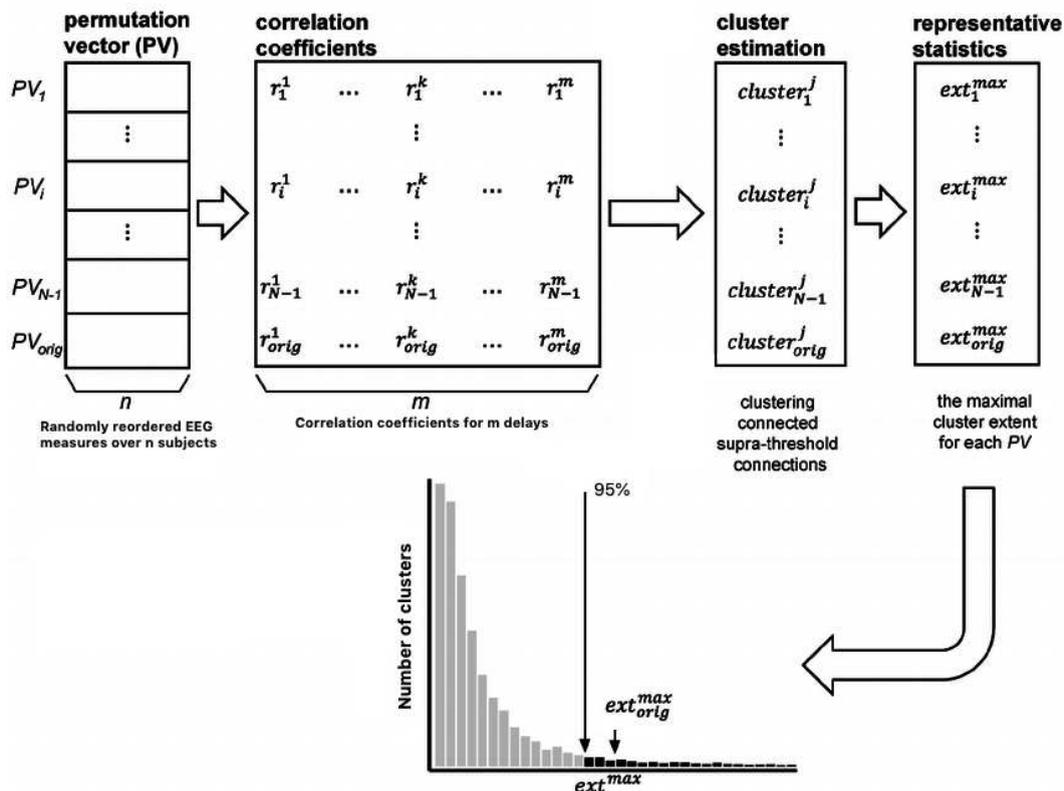


Figure 50 : Statistiques des coefficients de corrélation basées sur les clusters pour la correction des comparaisons multiples. La première étape génère N vecteurs de permutation en réorganisant aléatoirement les paramètres qEEG dans la population. Notez que le dernier vecteur de permutation PVN est construit en utilisant l'ordre original des deux variables (paramètres qEEG et Vm). Nous calculons un coefficient de corrélation entre les deux variables pour chaque vecteur de permutation. Nous répétons cette procédure pour chaque délai, ce qui donne r_{ki} , $i = 1, 2, \dots, N$ et $k = 1, 2, \dots, m$, où m est le nombre total de délais. Dans la deuxième étape, nous avons extrait des ensembles de délais dont le coefficient de corrélation était statistiquement significatif pour former des clusters supra-seuil. Nous utilisons l'étendue maximale des clusters pour la distribution de permutation nulle en comptant le nombre de délais contigus significatifs de chaque permutation. Ceci forme une distribution, qui est représentée par l'histogramme (en bas). Le seuil de significativité est fixé à 5%, c'est à dire que si le cluster obtenu avec les données non permutoées est plus long que 95% des clusters obtenues avec les données permutoées alors il est considéré comme significatif.

d'après Han CE, *PLoS ONE* 2013

4.3. Résultats principaux

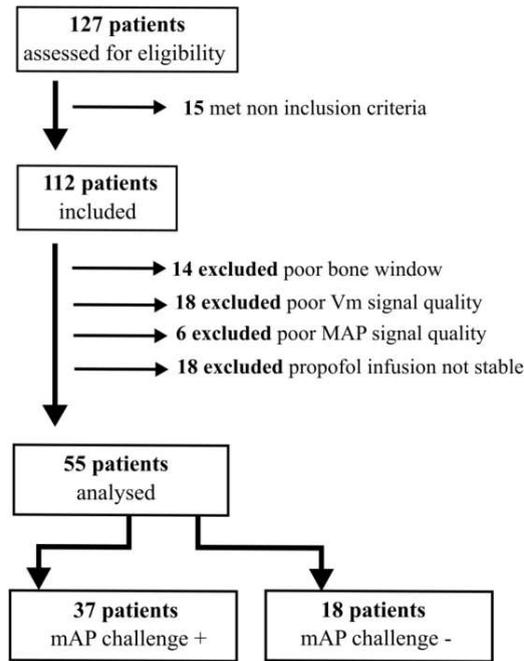
4.3.1. Population

Dans cette étude, nous avons inclus de manière prospective 127 patients subissant une intervention chirurgicale non urgente en neuroradiologie, dont 55 (âgés de 45+/-15 ans, 71% de femmes) répondaient aux critères d'une analyse plus approfondie (voir flow chart ci dessous).

Ces patients ont été soumis soit à un mAP challenge avec une PAM croissante (mAP+, n=37), soit à un mAP challenge avec une PAM décroissante (mAP-, n=18).

Variables	All (n=55)	mAP challenge + (n=37)	mAP challenge - (n=18)
DEMOGRAPHICS			
Age (yr.)	45(15)	43(14)	49(16)
Female	39(71%)	27(73%)	12(67%)
Height (cm)	168(8)	168(9)	169(8)
Weight (kg)	74(17)	76(14)	69(21)
COMORBIDITIES			
HT (%)	12(22%)	8(22%)	4(22%)
Smoker (%)	13(24%)	8(21%)	5(28%)
Diabetes (%)	5(10%)	4(10%)	1(6%)
BMI (kg/m ²)	26(6)	27(6)	24(6)
ASA score	2	2	2
I	10 (%)	8(%)	2(%)
II	37(%)	24(%)	13(%)
III	8(%)	5(%)	3(%)
TYPE OF EMBOLIZATION			
Aneurysm	20(36%)	12(32%)	8(44%)
Stenting	17(31%)	12(32%)	5(28%)
Arteriovenous malformation	3(5%)	2(5%)	1(5%)
Meningioma	2(4%)	2(5%)	0(0%)
Other	9(16%)	9(24%)	0(0%)
Intervention duration (min)	216(77)	207(79)	230(73)

Table 1: Démographie et caractérisation de la population chirurgicale. 'HT' HyperTension; 'ASA' American Society of Anaesthesiologists.



Flow chart

4.3.2. Relation entre la Vm et PAM pendant les mAP challenge

Les mAP challenge, qui avaient une durée médiane de 400 [210-535] secondes. Comme recommandé, la PAM la plus basse enregistrée pendant les mAP challenge était de 64(8) mmHg dans l'ensemble de la cohorte et ne différait pas entre les groupes (table 2). Dans le groupe mAP+, la PAM a augmenté de 40(20)% et la Vm de 13(11)%. Dans le groupe mAP-, la mAP a diminué de 43(16)% et la Vm de 15(10)% (Figure 51C).

Variables	All (n=55)	mAP challenge + (n=37)	mAP challenge - (n=18)	p-value (two-tailed)
VARIATION				
dmAP (%)	41(19)	40 (20)	- 43 (16)	0.67
dMCA mean (%)	13(11)	13 (11)	-15 (10)	0.26
dMAP (mmHg)	26 (11)	25 (12)	-27 (11)	0.62
dMCA mean (cm.sec-1)	4 (4)	3 (4)	-5 (5)	0.17
Variation time (sec)	400 [210-535]	371 [159-509]	458 [257-620]	0.34
mAP lower value (mmHg)	64(8)	66(9)	63(7)	0.60
RATIO				
%/%	0.25 (0.46)	0.19 (0.50)	0.38 (0.34)	0.16

Table 2: Evaluation cérébro-vasculaire. 'mAP' mean Arterial Pressure; 'MCA_{v_{mean}}' mean Velocity; 'Mxa' Mean Flow Index; '*' is associated to a significant p-value.

Nous avons trouvé une relation linéaire entre la Vm et la PAM (une valeur moyenne par période de 10 secondes, voir matériel et méthodes), sauf pour 4 patients (Figure 51D). En comparant les coefficients de régression linéaire entre les groupes mAP+ et mAP-, nous n'avons pas observé de différence significative (0.28 [0.12-0.37 et 0.32 [0.23-0.42] respectivement, $p=0.16$ test U de Mann-Whitney, Figure 51E). Cela implique que la Vm n'a pas présenté de réponse asymétrique aux mAP challenge positifs et négatifs.

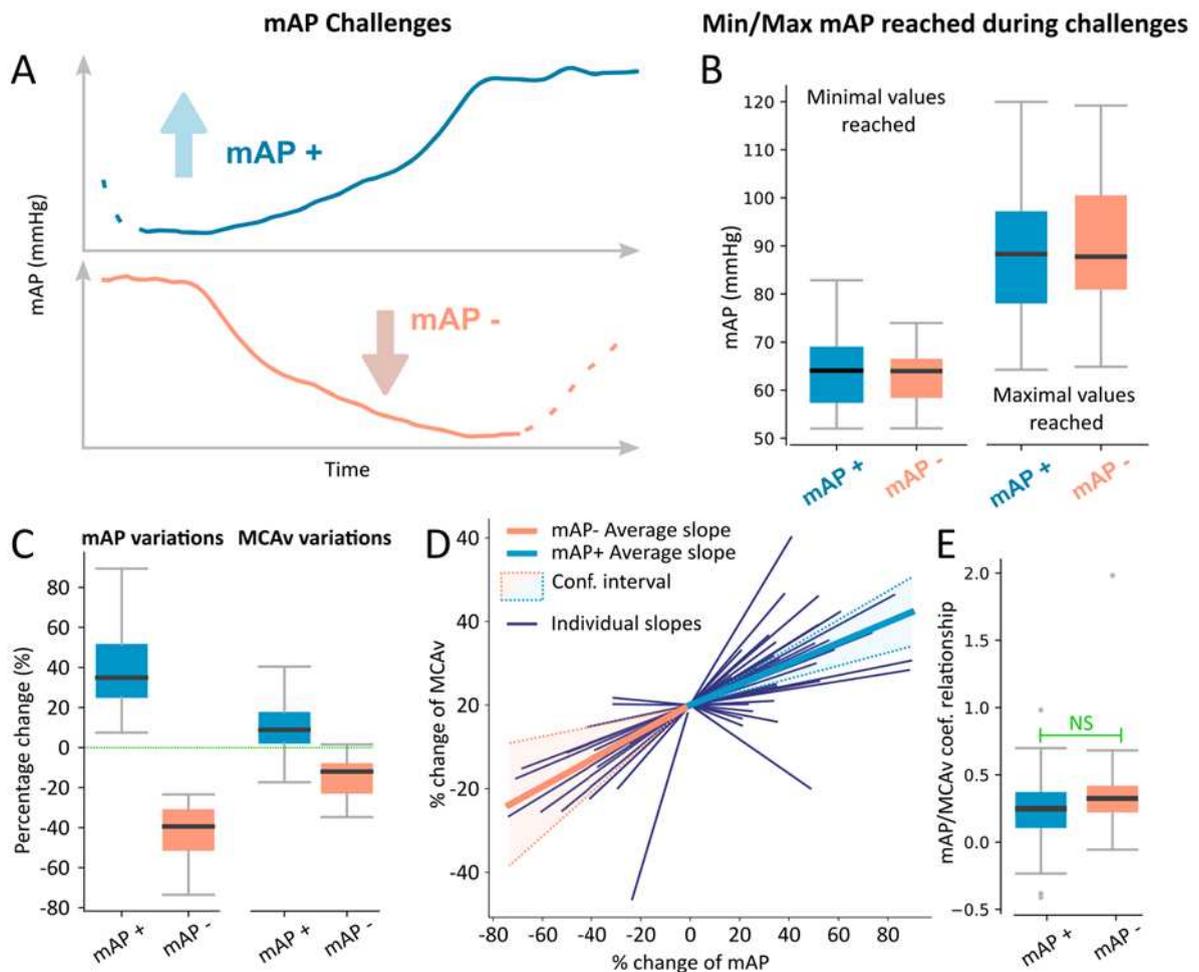


Figure 51 : Comparaison de la relation entre la variation de la Vm et de la PAM dans les groupes mAP+ et mAP-. A) Exemples de séries temporelles de PAM au cours d'un mAP challenge positif et négatif. B) Valeurs minimales et maximales de la pression artérielle moyenne enregistrées au cours d'un test de pression artérielle moyenne. D) Relations linéaires entre les pourcentages de variation de la pression artérielle moyenne (PAM) et la vitesse du flux sanguin cérébral (MCAv) pour chaque patient. Les lignes fines représentent les modèles linéaires ajustés individuellement pour chaque patient, mettant en évidence l'hétérogénéité des réponses. La tendance médiane globale pour les deux groupes définis est représentée par les lignes plus épaisses, calculée comme la médiane des coefficients de régression individuels dans chaque groupe. Les intervalles de confiance à 95 % pour ces coefficients médians sont représentés par les zones ombrées autour des lignes plus épaisses. Cela permet

d'apprécier la variabilité et le niveau de certitude autour de ces relations linéaires médianes. E) Distribution des coefficients (pentes) du modèle linéaire individuel recueilli pour les groupes mAP- (bleu) et mAP+ (orange).

Enfin, nous avons effectué une analyse par modèle linéaire mixte pour explorer la relation significative potentielle entre la PAM et la Vm. Cette analyse tient compte de la variabilité individuelle des pentes présentes dans la cohorte. Nous avons trouvé une pente commune de 0.289 ± 0.113 ($p < 0,001$) avec des pentes individuelles normalement distribuées avec une variance de 0.331 autour de cette valeur.

Les différences entre les Vm observées et les valeurs prédites par le modèle linéaire, étant donné la PAM correspondante (c'est-à-dire les résidus), sont centrées autour de zéro et normalement distribuées (Figure 52), ce qui suggère que le modèle capture de manière adéquate la relation entre mAP et MCAv pendant les mAP challenge.

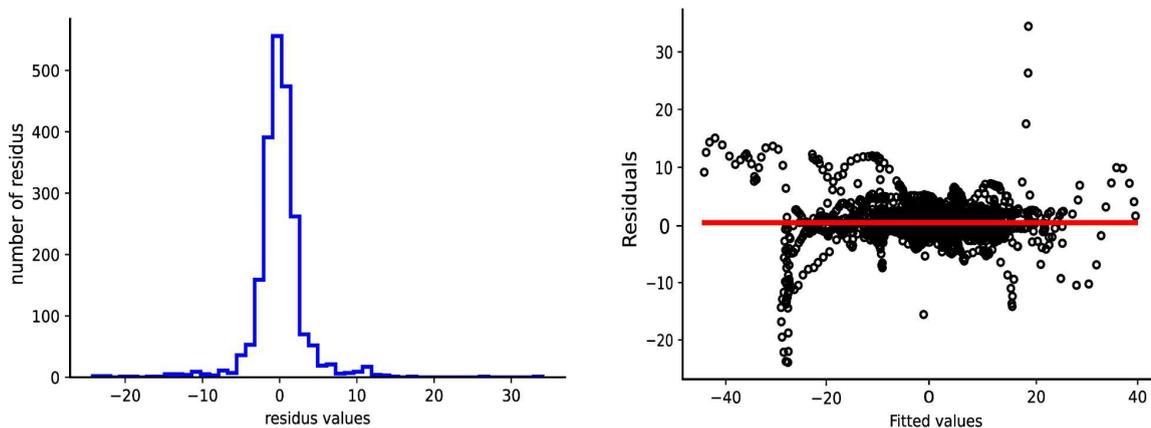


Figure 52 : Distribution des résidus obtenus entre le pourcentage de variation de Vm prédit à partir de la PAM par un modèle linéaire mixte (Fitted Values) et la Vm réelle.

4.3.3. Estimation du délai optimal à l'échelle de la population

Nous avons étudié la relation potentielle entre le DSC et les modifications de paramètres qEEG peropératoires. Plus précisément, nous avons vérifié l'existence d'une relation linéaire entre les modifications du MCAv et les modifications des marqueurs EEG au fil du temps, comme l'indiquent les valeurs r obtenues en estimant les corrélations pour différents décalages temporels variant entre 0 et 1 200 secondes. Le délai optimal a été estimé par le délai maximisant la corrélation significative entre les pourcentage de variation des marqueurs EEG et les pourcentage de variation du DSC au niveau de la population. La DBP et la DAR avaient une corrélation négative significative avec la Vm (respectivement $r = 0.52$ et $r = 0.51$, $p < 0.001$), et la corrélation la plus forte se produisait lorsque l'EEG était décalé de

380 secondes (Figure 53AB). La PBA présentait une corrélation positive significative avec la Vm ($r = 0.43$, $p < 0.001$), et la corrélation positive la plus forte était observée lorsque l'EEG était également décalé de 380 secondes. Pour l' α -PF, il n'y avait pas de relation linéaire significative avec la MCAv, quel que soit le décalage temporel.

Enfin, pour déterminer quels marqueurs EEG parmi la δ BP, la DAR et l' α BP étaient les plus robustes, nous avons effectué un test de permutation pour identifier les clusters de corrélation significative dans le temps (23). Des clusters significatifs ont été observés pour le DBP dans l'intervalle de temps de [280-640] secondes et pour le DAR dans l'intervalle de temps de [280-630] secondes (Fig. 3B). Aucun cluster significatif n'a été observé pour l' α BP et l' α -PF. Par conséquent, nous avons identifié la DBP et la DAR comme les marqueurs les plus robustes des variations de la Vm, avec un décalage optimal estimé à 380 secondes.

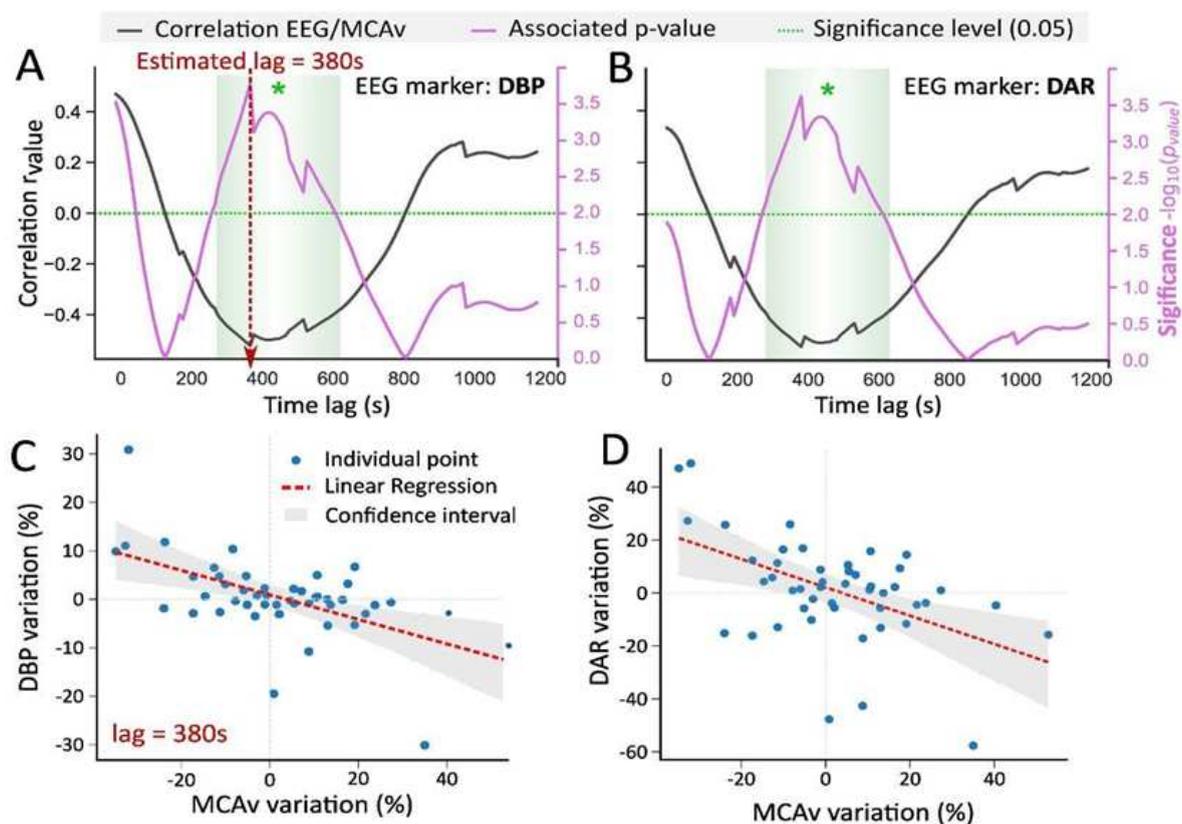


Figure 53 : A,B. Corrélation entre la Vm et deux paramètres qEEG (DBP, DAR) selon le délai appliqué au signal EEG et groupes de corrélation significative dans le temps obtenue avec le test de permutation. L'axe des ordonnées de gauche représente la valeur r de la relation linéaire entre la Vm et les marqueurs EEG. L'axe des ordonnées de droite représente le logarithme négatif de la valeur p au niveau 0,05 non corrigé (bilatéral). L'axe des x indique le temps en secondes. Le graphique montre comment la corrélation entre la Vm et chaque paramètre évolue avec le temps. Il montre également comment le niveau de signification de la relation évolue avec le temps, comme l'indique la variation du niveau de signification. Les clusters de significativité obtenue par tests de permutation sont grisés. C,D. Exemples de relation linéaire entre le pourcentage de variation de la Vm et de deux paramètres qEEG (DBP, DAR) avec un décalage de 380 secondes.

4.3.4. Différence dans l'effet des mAP challenge positifs et négatifs sur l'EEG analysé avec le délais optimal estimé

Notre objectif suivant était de déterminer si l'augmentation et la diminution de la Vm due au mAP challenge avaient des effets similaires sur les variables EEG. Nous avons utilisé la δ BP et le DAR car c'étaient les paramètres qEEG les plus corrélés avec l'hémodynamique cérébrale des patients (voir section précédente). Nous avons constaté que dans les groupes mAP+ et mAP-, les variations de Vm étaient significatifs (13(11)%, $p < 0.001$ dans le groupe mAP+ et -15(10)%, $p < 0.001$ dans le groupe mAP-, Wilcoxon à un échantillon, Fig. 54A). Cependant, les modifications de la δ BP et du DAR n'étaient significatives que dans le groupe mAP-, avec une augmentation médiane de 12(18)% pour le DAR ($p = 0.022$, Fig. 54B) et de 5(8)% pour la δ BP ($p = 0.017$, Fig. 54C), respectivement. Ces résultats suggèrent que la δ BP et le DAR sont associés à une diminution du DSC lors d'une diminution de la PAM.

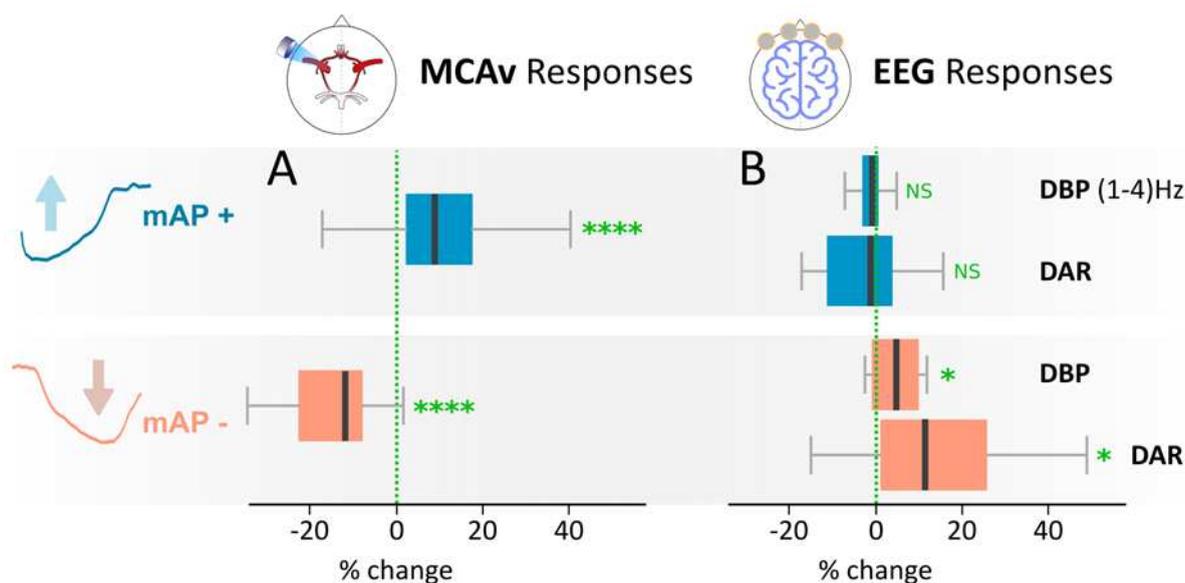


Figure 54 : Différence dans l'effet d'un mAP challenge positif et négatif sur les variables EEG. A : changements significatifs de la Vm pendant les mAP challenge positifs (mAP+) et négatifs (mAP-). B : changements dans le DAR et la δ BP, respectivement, pendant les mAP challenge. Il est intéressant de noter que les modifications du DAR et de la δ BP n'étaient significatives que pendant les mAP-. MCAv : vitesse moyenne du sang dans l'artère cérébrale moyenne ; DBP : puissance de la bande delta ; DAR : puissance delta-alpha ; **** : $p < 0,001$, * : $p < 0,05$, NS : non significatif.

4.4. Discussion

Dans notre étude, nous avons constaté que le mAP challenge avait un impact significatif sur la Vm et l'EEG frontal pendant les procédures de neuroradiologie sous AG par propofol. Les variations de la Vm étaient proportionnelles à la PAM pendant les mAP challenge, sans asymétrie dans les variations de la Vm aux mAP challenge positifs ou négatifs. En outre, nous avons identifié deux paramètres qEEG robustes associés à la perfusion cérébrale sous AG : la puissance de la bande delta et le DAR. Notamment, l'effet sur la fonction cérébrale a présenté un retard, estimé à 380 secondes. Après ajustement de ce délai, les variations de paramètres qEEG n'étaient significatives qu'en réponse à un mAP challenge négatif. Ce résultat suggère que l'EEG peropératoire pourrait servir de méthode plus simple et plus rentable pour évaluer la qualité de la perfusion, qui est généralement évaluée à l'aide du doppler transcrânien ou de l'oxymétrie cérébrale.

Des travaux antérieurs ont montré que même des changements dynamiques modestes de la PAM influencent le DSC (149). Nos résultats s'alignent sur ces conclusions et confirment qu'un mAP challenge entraîne un changement moyen de 0.29 cm/s par mmHg. Ainsi, dans les situations cliniques où la perfusion cérébrale est menacée, le DSC (ou un substitut tel que la Vm ou un paramètre qEEG) doit être étroitement surveillé. Il est intéressant de noter que dans le contexte de l'AG, où les niveaux de CO₂ sont bien contrôlés et stabilisés, nous n'avons pas trouvé d'asymétrie dans la relation Vm-PAM cérébrale pendant les mAP challenge (36).

Nous avons observé que les variations de Vm pendant l'AG avaient un impact sur l'activité électrique cérébrale, principalement dans la bande delta, affectant ainsi un marqueur EEG commun associé à une perfusion réduite : le DAR (150). Ces résultats sont cohérents avec la littérature récente sur l'EEG quantitatif et la détection de l'ischémie dans diverses conditions pathologiques, comme décrit dans la partie 1. Les altérations du signal EEG pendant l'hypoperfusion sont enracinées dans un rationnel neurophysiologique bien décrit, commençant par un déficit énergétique dû à une réduction du DSC, progressant vers une défaillance synaptique corticale (97) et culminant dans une dysrythmie thalamo-corticale (109). Cette description concerne la réduction du CBF, mais il existe peu de données sur les modifications quantitatives de l'EEG associées à une augmentation de la perfusion cérébrale, sauf dans des scénarios pathologiques tels que le syndrome d'hyperperfusion avec œdème vasogénique. Notamment, dans notre étude, aucun indicateur EEG distinct n'a été associé à une augmentation de la perfusion cérébrale.

L'originalité de notre travail réside dans le contexte spécifique de l'AG sous propofol. Nous avons exploré l'hypothèse selon laquelle l'ARCD chez les patients sains serait plus efficace

en cas d'augmentation qu'en cas de diminution de la pression artérielle. Cette hypothèse est basée sur des études animales antérieures qui ont rapporté l'activation forte du système nerveux sympathique cérébrale en cas d'hypertension, mais pas en cas d'hypotension. Néanmoins, l'absence d'une telle asymétrie dans notre étude pourrait être attribuée à deux facteurs : 1) la réduction significative de l'activité nerveuse sympathique généralement observée sous AG avec le propofol (151), et 2) le contrôle méticuleux des niveaux de CO₂ pendant les procédures.

En outre, sous AG, l'EEG présente une signature unique caractérisée par une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence delta. Ce schéma distingue l'état d'AG de l'état de veille et le différencie d'autres agents hypnotiques tels que le sévoflurane (152). Notre analyse s'est concentrée sur les changements relatifs (pourcentages de variations) des paramètres qEEG afin de minimiser la variabilité interindividuelle due aux différences de dosage du propofol. Enfin, le délai observé dans notre cohorte diffère des études menées dans des conditions de chirurgie carotidienne, où un polygone de Willis dysfonctionnel entraîne une chute drastique du DSC (153) (105). Dans notre cas, les variations de DSC étaient plus faibles et l'autorégulation cérébrale était relativement préservée. De plus, l'administration de propofol a réduit la demande métabolique cérébrale (154) (155). Ces facteurs ont probablement contribué à un délai plus long avant d'atteindre le point de défaillance synaptique, par rapport à d'autres conditions pathologiques où celle-ci apparaît de façon beaucoup plus précoce à cause d'un quasi arrêt voire d'un arrêt de la circulation cérébrale (clampage carotidienne, arrêt cardiocirculatoire, malaise vagal).

Notre étude présente certaines limites qu'il convient de présenter. Tout d'abord, le fait que nous nous soyons concentrés sur les procédures de neuroradiologie et que notre population soit essentiellement composée de jeunes femmes peut limiter l'applicabilité générale de nos résultats. Cependant, si nous remarquons les effets du mAP challenge sur la Vm et l'EEG dans cette population relativement saine, ces effets pourraient bien être encore plus significatifs dans une population plus fragile.

Notre étude montre une corrélation modérée entre la Vm et les paramètres qEEG étudiés. Cela suggère que d'autres paramètres, tels que la dose de propofol, les stimuli nocifs (156) et les doses d'opiacés (92), peuvent influencer les signaux EEG. Pour atténuer ces facteurs de confusion potentiels, nous avons analysé des périodes d'anesthésie stable sans stimuli nocifs et avec des concentrations constantes d'opiacés et de propofol.

En outre, l'identification du décalage optimal estimé entre les variations de Vm et de paramètres qEEG a été calculée au niveau de la population, et non pour chaque individu. Cette approche a été adoptée en raison de la relation non linéaire entre les variables et de la nécessité de modéliser la variabilité intra-individuelle. D'autres études utilisant de modèles

plus complexes comme l'analyse en fonction de transfert ou des équations différentielles ordinaires, plus adaptés à l'analyse des systèmes dynamiques, et incluant un plus grand nombre de patients pourraient saisir cette complexité et affiner la surveillance continue de la perfusion cérébrale à l'aide de l'EEG.

Enfin, un délai estimé à 380 secondes pour l'évaluation de la perfusion cérébrale après un défi de PAM peut être perçu comme long. Cependant, l'identification de ce délai nous permet de surveiller les réponses EEG après une diminution de la pression artérielle, facilitant ainsi l'identification de seuils critiques potentiels spécifiques à chaque individu plutôt que de dépendre de seuils fixés à l'échelle de la population.

Malgré ses limites, notre étude est, à notre connaissance, la première à établir un lien direct entre le DSC approximé par la vitesse moyenne dans l'artère cérébrale moyenne et l'EEG frontal pendant l'anesthésie générale. Ce nouveau lien élargit notre compréhension et soutient le potentiel de l'utilisation de l'EEG peropératoire dans la surveillance de la perfusion cérébrale.

Partie 4 : perspectives et valorisations

1. Conclusion générale

La perfusion cérébrale est un paramètre physiologique monitoré au bloc opératoire de façon non systématique. Les techniques permettant sont monitoring sont difficile d'emploi (doppler transcrânien) ou avec une fiabilité qui reste à démontrer (oxymétrie cérébrale).

Pourtant des études tendent à prouver qu'une meilleure gestion de la perfusion cérébrale chez les populations à risque (patient âgé, chirurgie cardiaque) pourrait permettre de diminuer les complications post opératoires.

Dans ce travail, nous avons donc cherché à savoir si l'EEG frontal per opératoire pourrait permettre de monitorer la perfusion cérébrale de façon plus aisée et plus fiable. L'EEG frontal nous est apparu comme un bon candidat en raison de son utilisation déjà très répandue au bloc opératoire pour le monitoring de la profondeur d'anesthésie, de la stabilité du signal qu'il recueille et de sa très bonne résolution temporelle.

Le lien entre la perfusion du cerveau et l'activité électrique neuronale est un fait bien établi, en pathologie comme en science fondamentale. Toutefois, ce lien n'a pas été exploré dans le cadre de l'anesthésie générale, où l'activité électrique cérébrale est grandement modifiée, et où les variations de perfusion cérébrale sont réputées pour être de faible amplitude (faible variations de la PAM per opératoire, mécanisme d'autorégulation cérébrale supposé efficient).

De ce fait, il nous a fallu dans un premier temps démontrer la présence d'une association statistique significative entre un paramètre de qualité de l'ARC et un paramètre d'EEG quantitatif. Ceci nous a permis d'établir que, bien que l'activité électrique soit totalement différente sous anesthésie générale, il persiste un lien entre perfusion et EEG.

Ensuite, nous nous sommes attaché à décrire précisément le comportement de la perfusion cérébrale sous anesthésie générale, en particulier lors de variations contrôlées de la PAM. Nous avons ainsi démontré que le mécanisme d'autorégulation cérébrale était altéré chez environ la moitié des patients de nos cohortes, aussi bien lors de montée de PAM que lors de descente de PAM. Ceci se traduisant en termes de perfusion cérébrale par des variations significatives de la vitesse moyennes mesurée au doppler transcrânien en réponse aux variations de PAM. De façon intéressante, nous avons aussi identifié la vitesse systolique dans l'artère cérébrale moyenne comme étant un paramètre caractéristique de la mise en jeu et de l'efficacité de l'ARC lors de descentes de PAM.

Après avoir démontré qu'il était possible de faire varier la perfusion cérébrale par le biais d'un contrôle peropératoire de la PAM, nous avons cherché à savoir si ces variations impactent à leur tour le signal EEG. Pour cela, nous avons créé un large dataset combinant les données de doses de médicament, de PAM, de Vm et de paramètres qEEG. Ceci nous a permis de faire une étude dynamique des ces trois paramètres d'intérêt, à distance de toute variation dans la dose de médicaments anesthésiques et centré sur les périodes de variations contrôlées de la PAM. De cette façon, nous avons montré que : (1) la relation entre la Vm et PAM est linéaire, c'est-à-dire qu'elle ne présente pas de plateau significatif, ni d'asymétrie directionnelle, ceci ayant pour conséquence que toute variation de PAM en peropératoire se répercute sur la perfusion cérébrale, selon un coefficient de variation plus ou moins important ; (2) deux paramètres qEEG robustes sont associés à la perfusion cérébrale sous AG : la puissance de la bande delta et le DAR ; (3) la perfusion cérébrale impacte le signal EEG avec un retard estimé à 380 secondes. L'ensemble de ces constatations est illustré dans la Figure 55, qui montre l'effet d'un mAP challenge sur la Vm et l'EEG quantitatif frontal d'une patiente de notre cohorte.

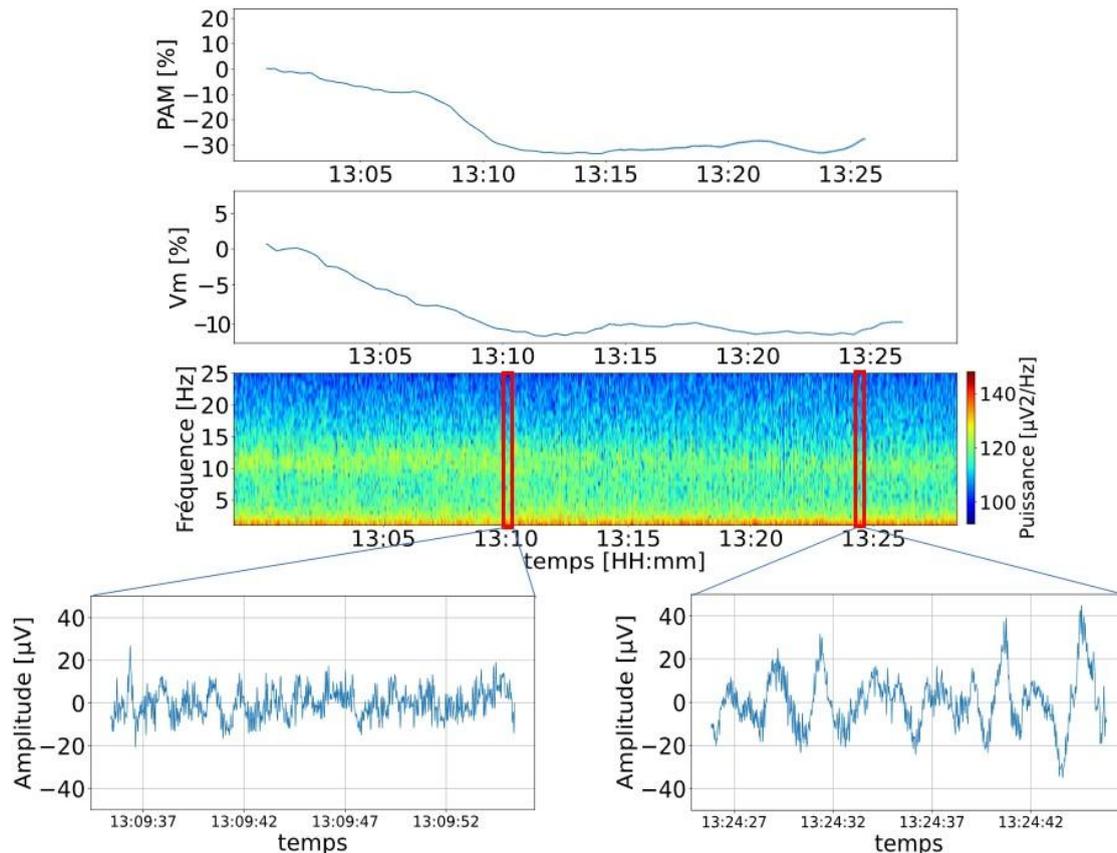


Figure 55 : Exemple de relation entre la PAM, la Vm et l'EEG quantitatif, chez une patient de 42 ans prise en charge pour embolisation d'une malformation artério-veineuse du rachis sous anesthésie générale par AIVOC de propofol et de rémifentanil. La baisse de PAM de l'ordre de 30% par rapport à la valeur initiale induit une baisse de la Vm de l'ordre de 10% (panels supérieurs). Ceci se traduit par une baisse progressive et différée de la puissance dans la bande de fréquence alpha ainsi qu'une augmentation de puissance dans la bande de fréquence delta visible sur le spectrogramme (panel inférieur). Ces modifications du signal EEG sont aussi visibles sur le tracé brut, avec notamment avec un rythme delta bien plus visible puisque bien plus ample.

Plusieurs caractéristiques de ce travail limitent l'extrapolation de nos résultats, et nous engageant à poursuivre nos recherches.

Tout d'abord tous les patients étudiés présentaient une pathologie neurovasculaire, qui pourrait être un facteur de risque de déficience de l'autorégulation cérébrale. Nos résultats nécessitent donc d'être reproduits dans d'autres populations fragiles, comme les patients âgés, ou présentant des comorbidités cardiovasculaires pour confirmer que dans cette population aussi, l'ARC est déficiente.

L'étude du signal EEG ne s'est faite que dans le cas d'une anesthésie par AIVOC de propofol et de rémifentanil, ce qui ne présage pas du comportement de ce signal EEG en réponse à des variations de perfusion cérébrale lorsque d'autres drogues anesthésiques

sont administrés (gazs inhalés notamment). Il conviendrait donc de chercher à reproduire ce protocole lorsque le cerveau est soumis à d'autres types de molécules hypnotiques.

L'état d'anesthésie stable a été défini par une concentration au site effet stable depuis plusieurs minutes, selon le modèle de Schnider. Toutefois, pour les molécules ayant un taux d'extraction hépatique élevé, comme le propofol, on s'attend à ce que les variations du débit cardiaque influencent leur clairance d'élimination en affectant le flux sanguin hépatique. Or la réalisation de mAP challenge a pu modifier la capacité de clairance du parenchyme hépatique, via des modifications du débit cardiaque (157). En effet, sous certaines conditions, la pression artérielle et le débit cardiaque peuvent ne pas être corrélées, et une augmentation de la pression artérielle peut par exemple s'accompagner d'une baisse du débit cardiaque (158). Donc en cas de baisse du débit cardiaque, les concentrations circulantes de propofol ont pu augmenter, et donc modifier l'activité électrique cérébrale. Enfin d'étudier ce potentiel facteur confondant dans l'interprétation du signal EEG au cours de mAP challenge, il serait intéressant de monitorer précisément le débit cardiaque, mais aussi d'effectuer des dosages sanguins de propofol.

2. Perspectives

Au cours de ce travail, une corrélation statistique entre des paramètres hémodynamiques et des caractéristiques de l'EEG frontal sous anesthésie générale a été mise en évidence. Plus spécifiquement, j'ai révélé un délai de réponse de l'EEG lorsque la pression artérielle diminue, ce qui suggère, sans surprise, l'existence d'une réponse dynamique au niveau de la fonction cérébrale. Ce résultat ouvre la voie à une exploration plus approfondie des différents processus en jeu lors de l'interaction entre la pression artérielle et l'EEG.

Différentes méthodes sont envisageables pour une modélisation déterministe de l'impact de la pression artérielle sur l'EEG. On peut commencer par examiner l'approche basée sur la fonction de transfert. Pour simplifier, on peut dire que cette méthode décrit comment « l'énergie » est transférée d'un système A (la pression artérielle) à un système B (l'EEG). Cette analyse suppose généralement qu'une combinaison linéaire des dérivées n-ièmes des variables d'entrée (inputs) produit une combinaison linéaire des dérivées n-ièmes des variables de sortie (outputs). Très souvent, une transformation de Laplace est utilisée pour obtenir une fonction sous forme d'un rapport de polynômes, qui peut ensuite être calibrée avec les données du problème étudié. Cette approche est à la fois puissante et largement utilisée, notamment dans le domaine des sciences de l'ingénieur. Cependant, elle peut

rencontrer des limites lorsque les processus en question présentent des comportements non linéaires.

L'approche la plus flexible, en supposant une dynamique temporelle, consiste à établir un système d'équations différentielles ordinaires (EDO). D'ailleurs, l'analyse basée sur la fonction de transfert, en identifiant les coefficients des polynômes, peut être reformulée sous la forme d'une EDO, même si l'inverse est souvent plus complexe. Cette méthode est fréquemment employée dans des domaines comme la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. Elle offre aussi la possibilité d'intégrer des retards de réponse, bien que ce soit également le cas pour la formulation en fonction de transfert. Toutefois, elle présente l'avantage supplémentaire de permettre l'introduction de termes d'activation non linéaires.

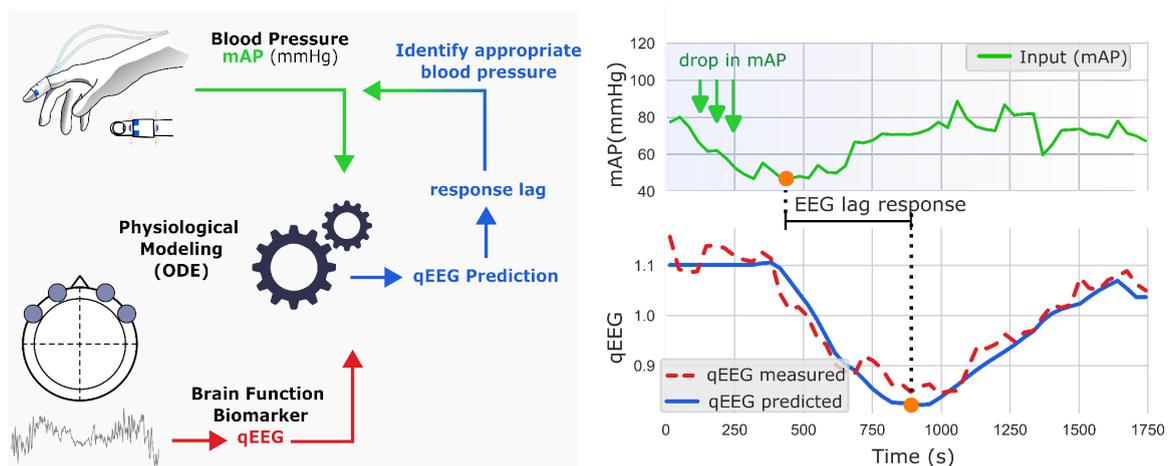


Figure 56 : En modélisant la façon dont les variations de pression artérielle se traduisent par des altérations des propriétés de l'EEG quantitatif (qEEG), il devrait être possible d'identifier les niveaux de pression artérielle qui permettent d'assurer un niveau de perfusion cérébrale adéquat en per opérateur.

D'autre part, une approche basée sur les systèmes dynamiques pourrait faciliter l'exploration et la compréhension de la variabilité, voire des origines, du retard entre la pression artérielle et l'EEG. Le retard mesuré est en effet lié à un protocole spécifique. Certes, l'approche populationnelle, utilisant un modèle de régression linéaire que j'ai proposé pour décrire le délai de réponse du signal EEG à une variation de DSC décrit une variabilité naturelle de ce retard de réponse, mais seulement dans des conditions expérimentales prédéfinies. Une question à investiguer serait d'une part de décrire plus précisément la variabilité inter patient, et d'autre part de déterminer si la valeur de ce retard peut présenter une variabilité intra-patient, qui serait par exemple dépendante de l'amplitude de la variation de la pression

artérielle. Bien que cette question soit difficile à aborder dans le cadre de cette thèse, la création d'un modèle, utilisant une base de données suffisamment riche, pourrait à l'avenir aider à mieux comprendre les variations de ce retard. Cela permettrait également d'identifier ses principaux facteurs déterminants, ce qui aurait un impact significatif sur la prise en charge des patients en salle d'opération.

Enfin, il est nécessaire de tester la reproductibilité de ces résultats sur de plus larges populations. Etant donné la relation linéaire mise en évidence au cours de cette recherche entre la Vm et la PAM, il semble possible de "remplacer" le paramètres de Vm (très rarement disponible en per opératoire) par le paramètre de PAM, en pré supposant simplement que la PAM et la Vm sont reliée par un coefficient de variation. Ainsi, il sera possible de chercher à détecter directement l'impact d'une variation de PAM sur le signal EEG. Ceci augmenterait considérablement la quantité de données disponibles, ainsi que le nombre d'événements analysables (variations significative de la PAM en per opératoire). En effet, nous disposons d'ores et déjà dans le laboratoire d'environ 1000 enregistrements EEG sous anesthésie générale, auxquels s'associent toutes les données de monitoring de routine effectuées en peropératoire, ainsi que les quantités administrées de drogues anesthésiques .

A partir de ce postulat et de ces données, il est possible d'appliquer des méthodes de machine learning non supervisé. Par exemple, l'apprentissage auto-supervisé (SSL) est une approche d'apprentissage non supervisé qui apprend des représentations à partir de données non étiquetées, en exploitant la structure des données pour fournir une supervision (159). Le SSL comprend une "*pretext task*" et une "*downstream task*". La *downstream task* est la tâche qui nous intéresse réellement mais pour laquelle les annotations sont limitées ou inexistantes (par exemple, les périodes où l'EEG se modifie en réponse à une variation de DSC). La *pretext task*, quant à elle, doit être suffisamment liée à la *downstream task* pour que des représentations similaires soient utilisées pour la réaliser. Il doit également être possible de générer les annotations pour cette tâche prétexte en utilisant uniquement les données non étiquetées (par exemple, détecter et borner les périodes où la PAM varie significativement). Outre la facilitation de la *downstream task* et la réduction du nombre d'exemples annotés nécessaires, l'auto-supervision peut également découvrir des caractéristiques plus générales et plus robustes que celles apprises dans une tâche supervisée spécialisée (par exemple d'autres paramètres qEEG caractéristiques de la perfusion cérébrale, non mis en évidence dans cette recherche).

Il est important de noter que le même type de modélisation et d'apprentissage devront être appliqués pour les décrire l'impact de chaque évènements per opératoires susceptible de modifier le tracé EEG, si l'on veut un jour parvenir à un monitoring personnalisé et fiable de la fonction cérébrale sous AG par l'EEG frontal (Figure 57). En effet, comme décrit dans la partie 1, la perfusion cérébrale n'est pas le seul facteur influant sur le signal EEG. La fragilité cérébrale pré opératoire, la dose de drogues anesthésiques, la balance analgésie/nociception sont autant de paramètres à prendre en compte.

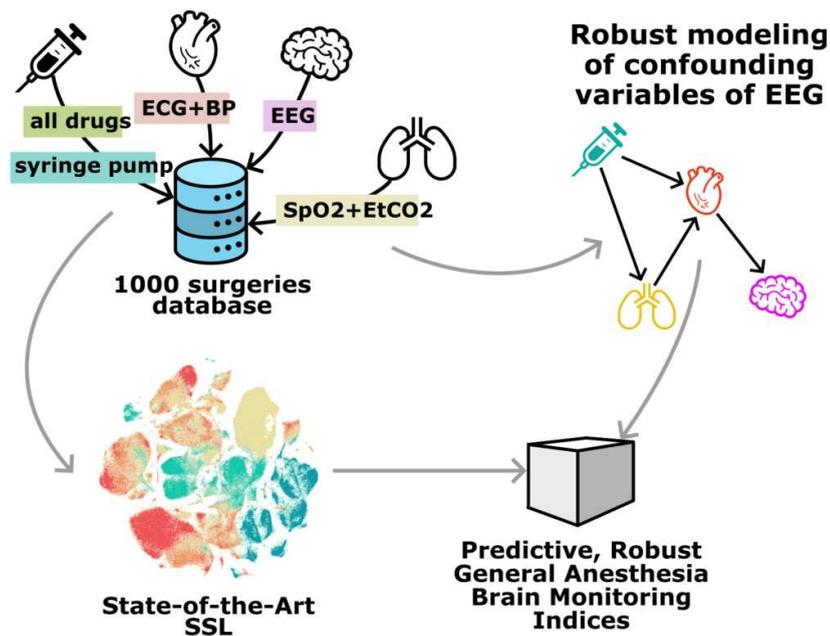


Figure 57 : représentation schématique des différentes stratégies de traitement de la données, de modélisation et d'apprentissage non supervisé qui pourront être adoptées, dans le but de personnaliser le monitoring cérébral au bloc opératoire.

3. Communications et réalisations

Ce travail a fait l'objet de plusieurs communications en congrès :

- Communication libre au congrès SFAR 2021 : "Impact de l'altération de l'autorégulation cérébrale sur le signal EEG au cours d'une anesthésie générale par Propofol", Session : CL12 - Conscience et anesthésie - monitoring de la douleur
- Communication libre au congrès international du Cerebravascular Research Network (CARNet) 2022 : "Cerebral blood flow autoregulation following induction of general anaesthesia in non-cardiac surgery: a pilot study"
- Poster présenté au congrès international de neurophysiologie clinique (ECCN congress) 2023 : "Frontal EEG features for the detection of cerebral blood flow variation during general anesthesia under propofol variables"
- Communication à l'Assemblée générale 2023 de la communauté Bernoulli Lab : présentation des résultats obtenus dans le cadre du Fellowship INRIA.

Ce travail a été l'objet de plusieurs distinction et financements

- Financement pour l'année 2022-2023 dans le cadre du premier Fellowship du laboratoire Bernoulli (Laboratoire commun AP-HP-INRIA)
- Young investigator award au congrès international GREAT (global research on acute conditions team) 2022

Ce travail a par ailleurs donné lieu au dépôt d'un brevet européen par notre équipe, intitulé « Method for detecting brain hypoperfusion during anesthesia », dont la requête est disponible en annexe 4.6 de cette partie.

4. Valorisations présentées dans la thèse

4.1. Article A

Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study.

Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, Joachim J, Serrano J, Touchard C, Mateo J. Mebazaa A., Gayat E, Vallée F, Cartailier.

British Journal of Anaesthesia Open 2022

PILOT STUDY

Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study

Elsa Manquat^{1,2,*}, Hugues Ravau¹, Manuel Kindermans¹, Jona Joachim¹, José Serrano¹, Cyril Touchard¹, Joaquim Mateo¹, Alexandre Mebazaa^{1,4}, Etienne Gayat^{1,4}, Fabrice Vallée^{1,3,4} and Jérôme Cartailier^{1,4}

¹Department of Anesthesiology, Burn and Critical Care, St-Louis-Lariboisiere University Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France, ²AP-HP-Inria, Laboratoire Daniel Bernoulli, Paris, France, ³Laboratoire de Mécanique des Solides (LMS), Ecole Polytechnique/CNRS/Institut Polytechnique de Paris, France and ⁴INSERM, UMR-942, Paris, France

*Corresponding author. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Lariboisière – Saint Louis Hospitals, Paris, France. E-mail: elsa.manquat@gmail.com



Abstract

Background: Cerebral autoregulation actively maintains cerebral blood flow over a range of MAPs. During general anaesthesia, this mechanism may not compensate for reductions in MAP leading to brain hypoperfusion. Cerebral autoregulation can be assessed using the mean flow index derived from Doppler measurements of average blood velocity in the middle cerebral artery, but this is impractical for routine monitoring within the operating room. Here, we investigate the possibility of using the EEG as a proxy measure for a loss of cerebral autoregulation, determined by the mean flow index.

Methods: Thirty-six patients (57.5 [44.25; 66.5] yr; 38.9% women, non-emergency neuroradiology surgery) anaesthetised using propofol were prospectively studied. Continuous recordings of MAP, average blood velocity in the middle cerebral artery, EEG, and regional cerebral oxygen saturation were made. Poor cerebral autoregulation was defined as a mean flow index greater than 0.3.

Results: Eighteen patients had preserved cerebral autoregulation, and 18 had altered cerebral autoregulation. The two groups had similar ages, MAPs, and average blood velocities in the middle cerebral artery. Patients with altered cerebral autoregulation exhibited a significantly slower alpha peak frequency (9.4 [9.0, 9.9] Hz vs 10.5 [10.1, 10.9] Hz, $P < 0.001$), which persisted after adjusting for age, norepinephrine infusion rate, and ASA class (odds ratio=0.038 [confidence interval, 0.004, 0.409]; $P=0.007$).

Conclusion: In this pilot study, we found that loss of cerebral autoregulation was associated with a slower alpha peak frequency, independent of age. This work suggests that impaired cerebral autoregulation could be monitored in the operating room using the existing EEG setup.

Clinical trial registration: NCT03769142.

Keywords: anaesthesia; brain monitoring; cerebral autoregulation; EEG; propofol; transcranial Doppler ultrasonography

Cerebral autoregulation consists of maintaining quasi-constant cerebral blood flow over a range of MAPs that vary greatly both interindividually, depending on comorbidities

and the presence of acute or chronic brain injury,^{1,2} and intraindividually.^{3,4} Although the mechanism remains unclear, such homeostasis is critical because cerebral tissues

Received: 5 November 2021; Accepted: 26 January 2022

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of British Journal of Anaesthesia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

For Permissions, please email: permissions@elsevier.com

do not tolerate a lack of oxygen. With a small reduction in MAP, autoregulation acts on the vascular bed to maintain cerebral blood flow and prevent cellular anoxia.⁵ However, this mechanism may be impaired in older individuals⁶ and patients presenting with cardiovascular fragility.^{7–9} During sustained hypotension, an imbalance between the oxygen supply and metabolic needs can develop and cause an increase in the oxygen extraction fraction, which may progress to brain hypoperfusion. These patients are thereafter more at risk of developing postoperative complications,¹⁰ organ dysfunction,¹¹ increased mortality rates,¹² and in some cases worsening of pre-existing neurodegeneration.^{13,14}

As a result, the use of generic definitions of hypotension based on blood pressure cut-offs to determine associations with adverse perioperative outcomes has recently been questioned. A new definition of hypotension based on cerebral blood flow autoregulation has emerged that allows clinicians to identify an individual's lower limit of autoregulation.¹ Real-time cerebral autoregulation monitoring offers the possibility to detect brain hypoperfusion and quickly act upon it.

Interest in cerebral autoregulation monitoring is rooted in traumatic brain injury monitoring, originally using the pressure reactivity index, which is the correlation coefficient between ICP and MAP. However, as an invasive method, it is more suited for patients with a poor neurological prognosis. The mean flow index (Mxa) represents the noninvasive counterpart of the pressure reactivity index, in which the blood velocity in the middle cerebral artery substitutes for ICP.^{15,16} Although it is noninvasive, measuring the blood velocity in the middle cerebral artery using a Doppler probe poses challenges, such as steady probe-to-skin contact and frequent repositioning, making it impractical for continuous monitoring of cerebral autoregulation in the operating room.

The challenge is then to identify a proxy for the Mxa that would not depend on Doppler measurements but rather on a surrogate routinely evaluated in the operating room. A good candidate is the EEG. Inexpensive and already used for general anaesthesia monitoring, the EEG can provide features such as alpha peak frequency (α -PF) or alpha band power (α -BP) and alpha-to-slow ratio (ATS), which have all been shown to be linked to hypoperfusion states and cerebral fragility.^{17–19} Several EEG patterns derived from the alpha band (8–14 Hz) have been linked to pathologies such as brain hypoperfusion after strokes²⁰ and delayed cerebral ischaemia in patients with a subarachnoid haemorrhage related to an aneurysm.²¹ In addition, Mierau and colleagues²² observed a slowing of the alpha band during minor cerebral ischaemia. These findings emphasise the constant neurovascular coupling linking the alpha band to the quality of cerebral perfusion and thus autoregulation. However, the link between these EEG variables and the Mxa score must be clarified.

In the present study, we investigated the feasibility of evaluating impaired cerebral autoregulation using a frontal EEG monitoring setup. We used synchronised MAP, mean flow velocity in the middle cerebral artery, and EEG signals to estimate Mxa, and then compared it with variables computed from the EEG in 36 patients under propofol-based anaesthesia. This study aims to explore the link between cerebral perfusion state and frontal EEG signals.

Methods

Ethical statement

This prospective, observational study included patients undergoing elective interventional neuroradiology procedures requiring general anaesthesia at Lariboisière Hospital (Paris, France). It was approved by the Institutional Review Board of the Société de Réanimation de Langue Française (CE SRLF 11-356). Patients were provided with an information letter, and verbal consent was obtained from each patient before anaesthesia. The study was recorded *a posteriori* on www.ClinicalTrials.gov (Clinical Trial Registration NCT03769142).

Anaesthetic protocol

General anaesthesia was induced with remifentanyl followed by propofol. Remifentanyl was administered using target-controlled infusion (TCI) concentrations ranging from 5 to 6 ng ml⁻¹ until oral tracheal intubation and then decreased for maintenance to 2.5–3.5 ng ml⁻¹. Propofol TCI at the brain effect site started at 5 mg ml⁻¹ according to the Schnider model until tracheal intubation. The anaesthesiologist could adapt the propofol TCI at any time to obtain stable anaesthesia, defined by the absence of burst suppression and a patient state index (PSI) between 25 and 35. Tracheal intubation was facilitated using atracurium (0.5 mg kg⁻¹), and the lungs were mechanically ventilated with a tidal volume of 6–8 ml kg⁻¹ and a ventilatory frequency adapted to obtain an EtCO₂ between 35 and 38 mm Hg; the FiO₂ was set at 0.4. Body temperature was maintained between 36°C and 37°C. In accordance with our local protocol, a norepinephrine solution 5 µg ml⁻¹ was the only vasoconstrictor used, with the infusion rate left to the discretion of the anaesthesiologist to maintain a >65 mm Hg MAP as recommended.¹³

Patient selection and data collection

Between May 2018 and July 2019, patients eligible for interventional neuroradiology surgery under general anaesthesia were selected for this prospective, observational, single-centre study. The inclusion criteria were elective surgery, planned propofol-based TIVA, and a French-speaking adult (>18 yr old) patient. Patients with the following criteria were excluded: pregnant women, history of a bleeding aneurysm (incidental finding of aneurysm during investigation of headache or tinnitus) or intracranial hypertension; emergency procedure for subarachnoid haemorrhage; and BMI >35 kg m⁻² (for whom the Schnider pharmacokinetic model for TCI of propofol is not validated). Patient characteristics were collected during the anaesthesia consultation. The Doppler signal was measured on the side opposite the location of the aneurysm.

EEG and oximetry

Bilateral frontal EEG traces (Fp1, Fp2, F7, F8, a ground electrode Fpz, and a reference, recorded at 179 Hz) were collected from a Masimo Root® Sedline® monitor (Masimo Corporation®, Irvine, CA, USA). Frontal oximetry was performed with a Masimo Root® with O3® Regional Oximetry. The PSI, burst suppression ratio, and rSO₂ were transmitted to an IntelliVue MP60 monitor (Philips, Eindhoven, the Netherlands) at a

sampling rate of 125 Hz and recorded with ixTrend software (ixellence, Wildau, Germany) on a computer in .csv file format. For each patient, the EEG was exported as an .edf file from Masimo Sedline monitors using USB sticks, and then the raw traces were processed using MATLAB software, version 2018 (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). For each patient, the recording parameters (intraoperative Masimo display setting) were kept fixed and homogeneous.²³ The EEG power spectral density was systematically computed from Fp2 electrodes.

Arterial pressure

Arterial pressure was continuously monitored, starting before anaesthesia, from the middle finger using a ClearSight® device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). The measured analogue signal was transmitted on an IntelliVue MP60 monitor (Philips) at a sampling frequency of 125 Hz and recorded using ixTrend software (ixellence).

Transcranial Doppler

The middle cerebral artery flow velocity was recorded using a 1.5 MHz ultrasound probe placed only on one side, contralateral to the intervention site (Fig 1b). It could not remain in place during the neuroradiology procedure and was only in place during the patient's anaesthesia induction and for the subsequent 30 min. The power was set at 75 mW, the gate at 9 mm for a 45–55 mm depth, and a gain ranging from 4 to 8. The envelope of maximum velocities was acquired at a 100 Hz sampling frequency, visualised in real time using ADMS (Atys Data Management Software, Atys medical, Soucieu-en-Jarrest, FRANCE) and exported in .csv file format.

Mxa calculation

The Mxa was estimated using the methodology developed by Sorrentino and colleagues,²⁴ which is a Pearson's correlation coefficient computed between the averaged mean flow velocity in the middle cerebral artery and the MAP from 30 non-overlapping epochs of 10 s each (Fig 2a and b). Such time averaging removed the pulse and respiratory frequency waveforms, which are not concerned with cerebral autoregulation phenomena. Mxa was evaluated for patients with a similar and stable depth of anaesthesia of PSI between 25 and 35, without any burst suppression period, and a spectral edge frequency ranging from 8 to 15 Hz. MAP had to be greater than 65 mm Hg. In addition, during these periods, spectral edge frequency, MAP, and the infusion of propofol and remifentanyl were stable (flat signals, less than 5% variation for at least 10 min). Each period had to last at least 5 min continuously. Finally, patients were separated into two groups – CA+ (Mxa < 0.3) and CA- (Mxa ≥ 0.3) – according to the 0.3 threshold, based on previous studies conducted on patients with traumatic brain injury.^{16,25}

Feature extraction from EEG traces

EEG variables were computed from the raw traces processed from concatenated .edf files. The EEG was recorded during the entire intervention. The region included for analysis had to be stable with a spectral edge frequency of 8–15 Hz. Power spectral density was computed from a Welch periodogram. Powers of the different frequency bands, including slow (0.1–1 Hz), δ (1–4 Hz), and α (8–14 Hz), were computed by averaging the power spectral density over the frequencies of interest and

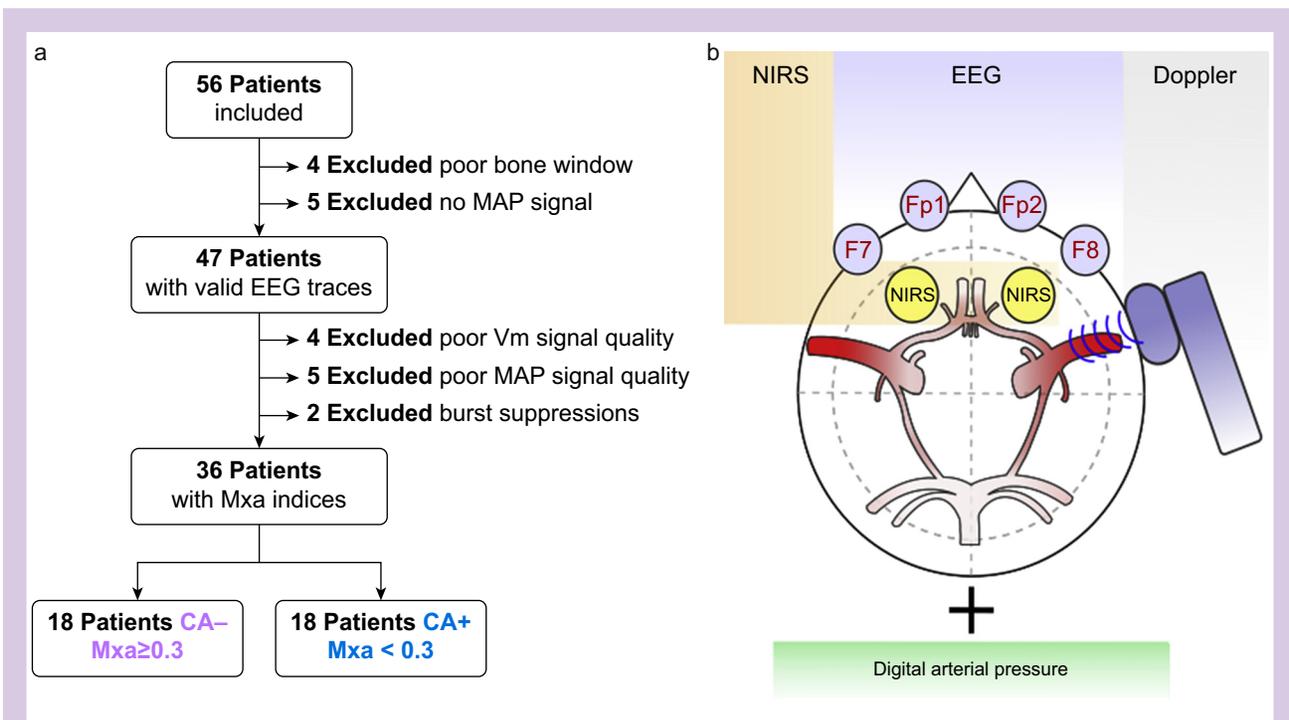


Fig 1. Patient selection, data acquisition. (a) Flowchart. (b) Schematic representation of the monitoring setup used to collect blood flow velocity (Vm) in the cerebral middle artery (Doppler), estimate perfusion (NIRS), frontal EEG traces and MAP from digital plethysmography. CA, cerebral autoregulation; Mxa, mean flow index; NIRS, near-infrared spectroscopy; Vm, mean velocity.

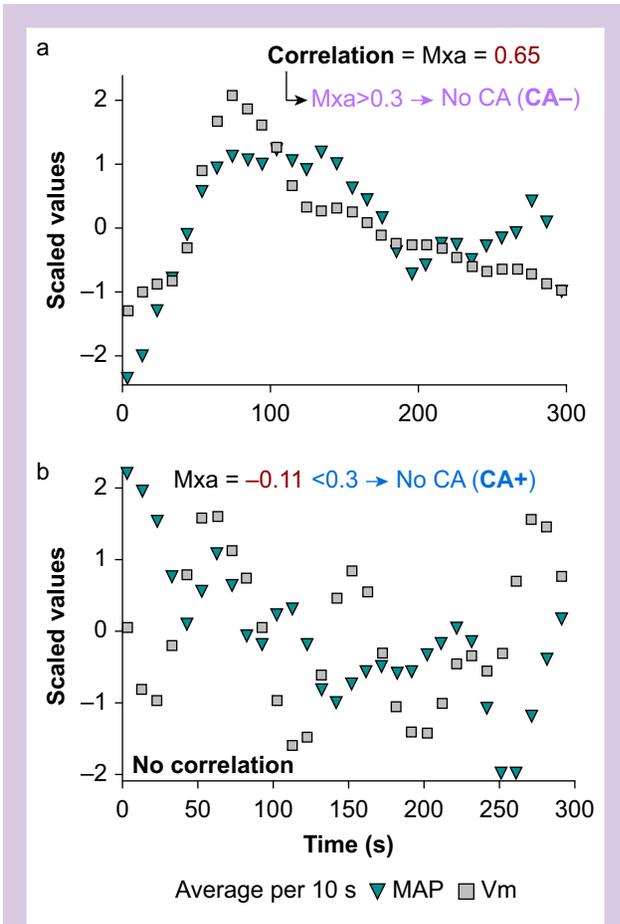


Fig 2. Mxa-based cerebral autoregulation. MAP (green diamonds) and Vm (grey squares) averaged over 10-s-long non-overlapping epochs for a patient with an impaired cerebral autoregulation CA⁻ (upper panel, Mxa >0.3) and one with a preserved perfusion CA⁺ (lower panel, Mxa ≤0.3). Variables were scaled for sake of illustration. CA, cerebral autoregulation; Mxa, mean flow index; Vm, mean velocity. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

presented in decibels (dB). The total power was estimated by averaging the power spectral density for frequencies from 0.1 to 25. From these powers, we derived the AtS, defined as the alpha power minus the slow power (in dB). Finally, the α -PF corresponded to the frequency estimated at which the α -BP was maximal on the power spectral density.

Statistical analysis

The significance level was $\alpha=0.05$. Data with a normal distribution, assessed using the Shapiro–Wilk test, are shown as the mean (standard deviation [SD]); those with a non-normal distribution (resp. categorical variables) are expressed as the median and inter-quartile range (IQR) (resp. as the count and percentage). Covariates were compared with Fisher’s t-test or the Mann–Whitney test as appropriate. For the multivariate analysis, only the confounding variables were imputed by the mean or the median as appropriate, whereas patients with a variable derived from the EEG alpha-band

were not included (EEG inclusion criteria). We used a multivariate logistic model to assess the effect of alpha-peak frequency of poor brain autoregulation while adjusting for confounding factors resulting from the univariate analysis. Comparison between receiver operating characteristic (ROC) areas under the curve (AUCs) computed from logistic models was performed using DeLong’s test. Sample size was calculated for a statistical power of 90% using a logistic test with autoregulation as label, α -PF as the main predictor and patient age, norepinephrine, propofol, and remifentanyl doses as potential confounding factors. Assuming from a preliminary analysis a $P_0=0.43$ probability under the null hypothesis, an odds ratio (OR) of 0.250, and an R^2 of 0.371 between main predictors and confounding factors, we enrolled 35 patients. Analyses were performed using the R-studio software (RStudio, Inc. Boston, MA, USA).

Results

Patients

In this study, 56 patients undergoing non-emergency neuro-radiology surgery were prospectively included, and 36 (age: 57.5 [44.25; 66.5] yr; 38.9% women Table 1) matched stability criteria for further analysis (Fig 1a). During this period, all of the patients had a MAP of 71 (6) mm Hg, a Vm of 28 (10), and a spectral edge frequency of 13.79 (41.26) Hz (Table 2).

Comparison of high vs low MxA

We investigated differences in comorbidities and patient data between the CA⁺ ($n=18$; 50%, Mxa ≤0.3) and CA⁻ ($n=18$; 50%, Mxa >0.3) patients (Tables 1 and 2). We found that ASA class and norepinephrine infusion rate were significantly higher among CA⁻ patients (2 [2, 3] vs 2 [2, 2] points, $P=0.033$, and 0.06 [0.03, 0.09] vs 0.03 [0.02, 0.04] $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, $P=0.015$, respectively; Tables 1 and 2). CA⁺ and CA⁻ patients had similar ages (CA⁺: 53 [32, 66] yr vs CA⁻ 57 [52, 65] yr; Fig 3a). Interestingly, the smallest rSO₂ value recorded during anaesthesia was similar between the two groups (mean [SD]: 57 [6] vs 50 [7]%, $P=0.080$, two-tailed t-test; Table 2).

Comparison of high vs low MxA: EEG

We pursued the comparison looking at different EEG markers collected during the intervention (Table 2). We found that the α -PF was slower among CA⁻ patients (9.4 [9.0, 9.9] Hz vs 10.5 [10.1, 10.9] Hz, $P<0.001$; Figs 3d and 4a). Interestingly, there was no difference in the power of any frequency between CA⁺ and CA⁻ patients (Fig 4a, Table 2). On a continuous scale, we found that Mxa and α -PF were negatively correlated ($r= -0.556$, $P<0.001$; Fig 4b). Patients CA⁺ and CA⁻ had the same AtS (AtS: -12.55 [-13.92 , -8.4] dB vs -13.96 [-16.13 , -11.48] dB, $P=0.129$, Mann–Whitney test, two-tailed).

Prediction of cerebral autoregulation in anaesthetised patients

We finally evaluated whether adding an EEG marker to confounding factors could improve the detection of poor cerebral autoregulation. Using a univariate logistic linear model, we confirmed that lower α -PF was significantly associated with CA⁻ (AUC=0.88; OR=0.069 [CI 0.013, 0.359]). We proceeded with a multivariate approach to investigate whether this effect was independent of ASA and

Table 1 Demographics and characterization of the surgical population. 'HT' HyperTension; 'ASA' American Society of Anaesthesiologists. Results. α -BP, alpha band power; α -PF, alpha peak frequency; δ -BP, delta band power; PSI, patient state index; rSO₂ baseline, rSO₂ value before anaesthesia; rSO₂ min, minimal rSO₂ value; TCI, target-controlled infusion; Total P, total power; Vm, mean velocity; SEF, Spectral Edge Frequency. *Associated with a significant P-value.

Variables	All (n=36)	AC+ (n=18)	AC- (n=18)	P-value (two-tailed)
<i>Monitored variables</i>				
PSI	29.8 (4.5)	31.2 (5.9)	28.9 (2.9)	0.069
SEF ₉₅ (Hz)	13.79 (1.26)	14.00 (1.08)	13.57 (1.41)	0.306
MAP (mm Hg)	70.9 (5.7)	71.1 (5.6)	70.62 (6.0)	0.820
EtCO ₂ (kPa)	4.27 (0.27)	4.27 (0.13)	4.40 (0.27)	0.159
Temperature	36.3 (0.4)	36.2 (0.3)	36.3 (0.4)	0.790
Propofol TCI (μ g ml ⁻¹)	3.50 [3.00, 3.50]	3.50 [3.00, 3.50]	3.50 [3.00, 3.50]	1
Remifentanyl (ng ml ⁻¹)	3.5 [2.5, 3.5]	3.50 [3.08, 3.58]	3.50 [3.00, 3.50]	0.819
Norepinephrine (μ g kg ⁻¹ min ⁻¹)	0.03 [0.01, 0.06]	0.03 [0.02, 0.04]	0.06 [0.03, 0.09]	0.015*
Mxa score	0.25 [0.05, 0.49]	0.04 [-0.10, 0.18]	0.50 [0.38, 0.55]	<0.001*
Vm (cm s ⁻¹)	28.5 (10.1)	27.33 (8.47)	29.72 (11.57)	0.485
Total P (dB)	-10.33 [-14.55, -7.65]	-8.53 [-14.57, -5.55]	-11.97 [-14.27, -9.13]	0.155
δ -BP (dB)	-3.34 [-6.73, 0.18]	-0.74 [-6.28, 1.47]	-4.66 [-6.61, -1.46]	0.206
α -BP (dB)	-5.36 [-9.85, -1.25]	-2.13 [-7.89, -0.03]	-6.98 [-10.17, -2.55]	0.229
AtS (dB)	-13.37 [-15.10, -10.14]	-12.55 [-13.92, -8.41]	-13.96 [-16.13, -11.05]	0.129
α -PF (Hz)	9.95 [9.36, 10.48]	10.46 [10.10, 10.90]	9.35 [9.03, 9.82]	<0.001*
rSO ₂ min (%)	54 (7.5)	57 (6)	50 (7)	0.080

norepinephrine, which were different between CA+/CA-, and from age, which could confound the effect. We found similar results as those for the univariate approach (α -PF: OR=0.038 [CI 0.004, 0.409], P=0.007). We compared the ROC AUC obtained using age, norepinephrine, and ASA with a second AUC obtained from a model using the same variables but adding α -PF. We found that adding α -PF significantly improved the prediction of poor cerebral autoregulation (AUC: 0.76 vs 0.93, P=0.017; Fig 5).

Discussion

In this study, 50% of our sample undergoing propofol anaesthesia for a neuroradiology intervention had impaired cerebral

autoregulation characterised by an Mxa score greater than 0.3. Patients with impaired cerebral autoregulation had a significantly slower alpha frequency (α -PF), independent of age, ASA class, and norepinephrine infusion rate. Interestingly, ASA class and norepinephrine infusion rates were different between the two groups; CA- patients had higher ASA class and required greater vasopressor support. We did not find a significant difference in minimal rSO₂ levels during anaesthesia or in MAP. As a consequence, α -PF clearly outperformed rSO₂ in predicting higher Mxa. Furthermore, adding α -PF, an EEG variable, to age, ASA class, and norepinephrine infusion rate significantly improved the prediction of impaired autoregulation. Overall, these results suggest that alpha band slowing could reflect a loss of cerebral autoregulation and thus

Table 2 Patient details.

Variables	All (n=36)	AC+ (n=18)	AC- (n=18)
<i>Characteristics</i>			
Age (yr)	57 [44, 66]	53.00 [32, 66]	57 [52, 65]
Female	14 (38.9%)	7 (38.9%)	47 (38.9%)
Height (cm)	172 (9)	171 (11)	168 (10)
Weight (kg)	70.9 (14.5)	67.8 (15.7)	74.0 (14.66)
<i>Comorbidities</i>			
Hypertension (%)	10 (27.8%)	3 (16.7%)	7 (38.9%)
Smoker (%)	10 (27.842.9%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)
Diabetes (%)	4 (9.5%)	0 (0%)	4 (22.2%)
Obesity (%)	7 (19.4%)	1 (5.6%)	6 (33.3%)
ASA class	2.00 [2.00, 2.00]	2.00 [2.00, 2.00]	2.00 [2.00, 2.75]
1	3 (8.3%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)
2	28 (77.8%)	16 (88.9%)	12 (66.7%)
3	5 (13.9%)	0 (0%)	5 (27.8%)
<i>Type of embolisation</i>			
Aneurysm	22 (61.1%)	10 (55.6%)	12 (66.7%)
Arteriovenous malformation	7 (19.4%)	5 (27.8%)	2 (11.1%)
Meningioma	2 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
Other	5 (13.9%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)
Intervention duration (min)	184 (67)	171.06 [50.87]	197.17 (79.04)

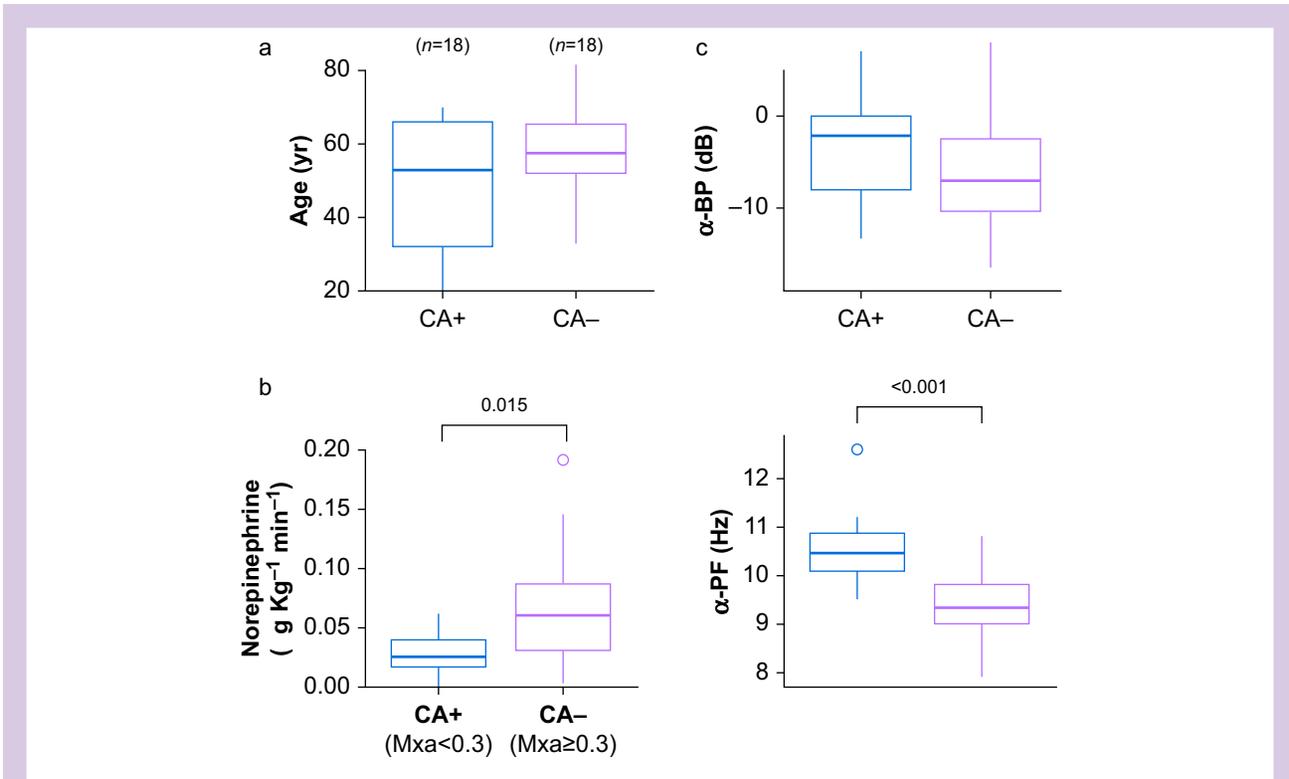


Fig 3. Box-plot. (a, b) Box-plot distributions between CA+ (blue) and CA- (purple) patients for age and norepinephrine. (c, d) Box-plot distributions between CA+ (blue) and CA- (purple) patients for α -PF, and α -BP. A significant difference between the two groups was found only for the α -PF. α -BP, alpha band power; α -PF, alpha peak frequency; CA, cerebral autoregulation; Mxa, mean flow index; Vm, mean velocity. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

provide insight to improve preoperative cerebral protection using routine monitoring.

The present results emphasise the alpha band, especially its frequency, as a possible proxy actionable variable for evaluating the risk of brain hypoperfusion. These findings echo results describing changes in EEG as a result of variations in cerebral blood flow.²⁶ For example the EEG spectrum of patients admitted for carotid endarterectomy showed a significant increase in α -PF after the intervention, even when the stenosis was not neurologically symptomatic.²⁷ The correlation that we found between α -PF and Mxa, a surrogate for quality of brain perfusion, is in line with the literature. Indeed, other investigators have found a strong, positive correlation – $\rho=0.68$ – between the mean EEG content frequency and regional cerebral blood flow.²⁸ These results were obtained in healthy and awake adult subjects based on the analysis of the alpha band from occipital regions, showing similarities with those observed in the frontal areas under general anaesthesia. Nevertheless, EEG biomarkers focused on power rather than frequency have been associated with more severe pathology, such as stroke or delayed cerebral ischaemia, after cerebral haemorrhage. We could thus suggest that it is only when brain perfusion becomes more compromised, starting from the onset of ischaemia, that α -BP and then AtS decrease as well.^{29,30} As general anaesthesia is a controlled environment performed here on patients without cerebral damage, the use of vasopressors is effective at avoiding severe hypoperfusion. This fact could account for our result showing changes in α -PF

but not in α -BP, in which the former might be more appropriate to detect less tractable loss of autoregulation – which is the clinical target during general anaesthesia.

The intraoperative alpha band is modulated by the depth of anaesthesia and therefore the dose of propofol. Indeed, burst suppression, a typical pattern of an anaesthetic overdose, is preceded by partial and transient suppression of the alpha band, resulting in an apparent decrease in α -BP.¹⁹ To avoid this confounding effect, we selected EEG periods conditioned to a spectral edge frequency ranging from 8 to 15 Hz instead of setting a PSI threshold. In fact, anaesthesia depth indices, including PSI and bispectral index (BIS), are opaque algorithms, the reliability of which in monitoring fragile populations has been criticised.^{31,32} For example the 2019 study by Ni and colleagues³³ showing that older people paradoxically had higher BIS values despite a high level of age-adjusted minimum alveolar concentration fractions of volatile anaesthetics, raises doubts about the reliability of this type of monitoring in older people. Conversely, navigating with spectral edge frequency allows for the identification of propofol requirements for stable anaesthesia, guaranteeing the presence of an alpha band (no burst suppression and no beta activity). The α -PF is measured during this stable period when the sedation level is neither too profound nor too light.

Characteristics of the alpha-band, including its power and frequency, are significantly tuned by age. Purdon and colleagues³⁴ showed that normal ageing goes hand in hand with a

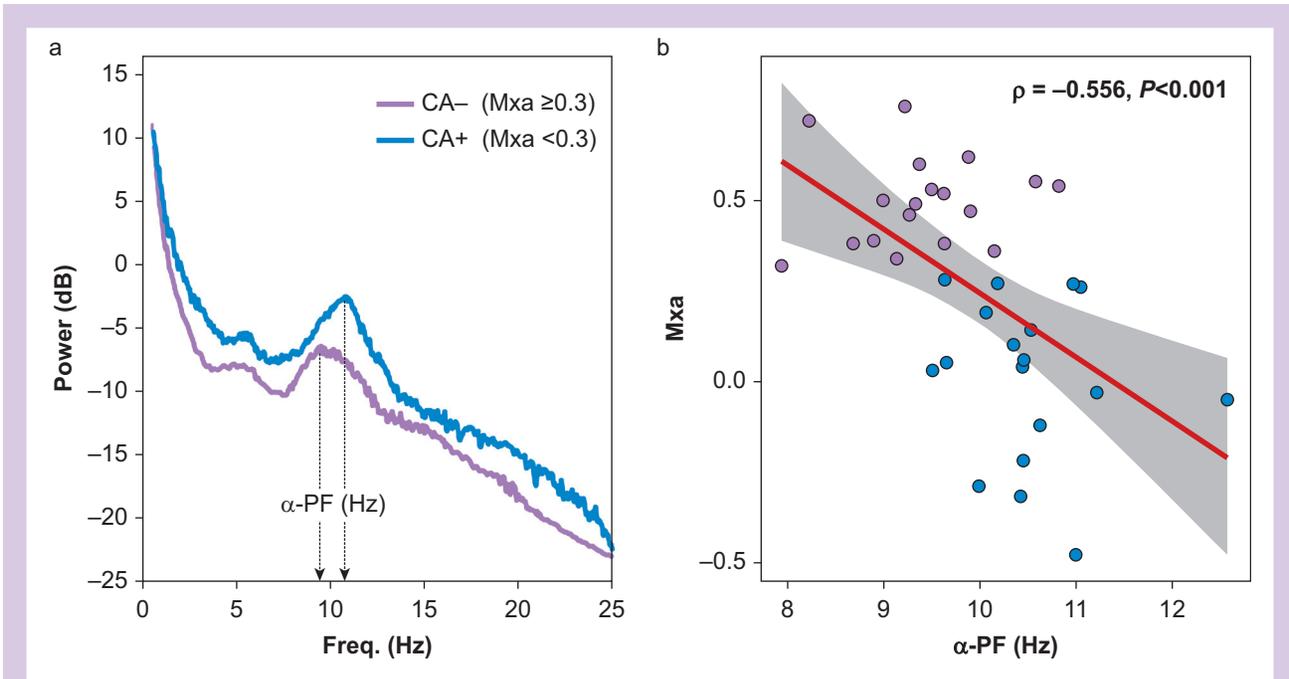


Fig 4. Alpha peak frequency slowing for patient with impaired autoregulation. (a) Averaged power spectral densities computed from EEG signals from CA+ (blue) and CA- (purple) patients. The 'bump' in the spectrum, located around 10 Hz, is characteristic of propofol-based general anaesthesia. The frequency corresponding to the maximal amplitude of this bump is the α -PF. (b) Scatterplot showing relationship between Mxa scores and the α -PF, exhibiting a significant negative correlation (red curve, $r = -0.556$, $P < 0.001$). α -PF, alpha peak frequency; CA, cerebral autoregulation; Mxa, mean flow index. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

decrease in AtS ratio and EEG powers, especially within the range of the alpha frequency. In our study, age was similar between the two groups, and no differences in power were thus observed. Interestingly, several studies have shown that, independent of age, a weaker α -BP or discontinuous alpha but no change in α -PF was associated with cognitive decline.³⁵ Here, we show that impaired autoregulation is captured by the alpha frequency rather than its power, suggesting its independence from pre-existing cognitive fragility. Such compartmentalisation is reasonable because even patients with a healthy cognitive status will lose their autoregulation if the MAP decreases too much. It also suggests that tracking relative changes in α -PF during the intervention might mitigate excursions less than the lower limit of autoregulation and therefore postoperative complications.

In this study, rSO_2 could not be used to distinguish among patients with and without loss of cerebral autoregulation. One possible explanation could come from the clinical setup in which it was deployed. Indeed, near-infrared spectroscopy autoregulation monitoring could be leveraged to pinpoint the loss of brain autoregulation and predict postoperative complications almost exclusively among patients undergoing cardiac surgery with non-pulsatile flow. Pulsatile flow has many advantages over non-pulsatile flow, including increased haemodynamic energy leading to better blood flow to major organs, such as the brain, and maintained microcirculatory flow. As a result, Touchard and colleagues³⁵ demonstrated that pulsatile flow results in numerically smaller decreases in cerebral oxygen saturation levels compared with non-pulsatile flow during paediatric cardiopulmonary bypass.

Second, rSO_2 is an indicator of the balance between oxygen supply and oxygen demand in tissue. Such a balance is determined by a number of factors apart from cerebral blood flow, namely blood volume, metabolic rate of oxygen, capillary density, and haematocrit. Finally, contamination by extracranial tissue oxygen saturation might have played an important role,³⁶ particularly because of the almost systematic administration of vasoconstrictors. Thus, rSO_2 could simply be a result of extracranial desaturation from peripheral vasoconstriction and not a result of true cerebral desaturation.

To conclude, noncardiac surgery settings, variations in physiological factors that impact rSO_2 , and contamination by extracranial tissue oxygen saturation might have rendered this technique less sensitive to cerebral blood flow variation and thus to the state of autoregulation assessed by Doppler. Cerebral near-infrared spectroscopy has a different goal, and it cannot truly be compared with Doppler sonography.

This study has several limitations. Although the included patients were homogeneous, the inclusion criteria and the complexity of the experimental setup led to a small number of patients and an estimated Mxa over a short time window. A larger study is necessary to confirm the present results, particularly to clarify the respective contributions of age and other confounding factors, such as the depth of anaesthesia in the modification of alpha band properties (power/frequency). The present work is a static analysis; therefore, it is impossible to evaluate whether correcting MAP would lead to a change in α -PF for the same patient. Only a dynamic study could confirm such hypotheses. To confirm these results, a future approach could include patients with known impaired CA (e.g. patients

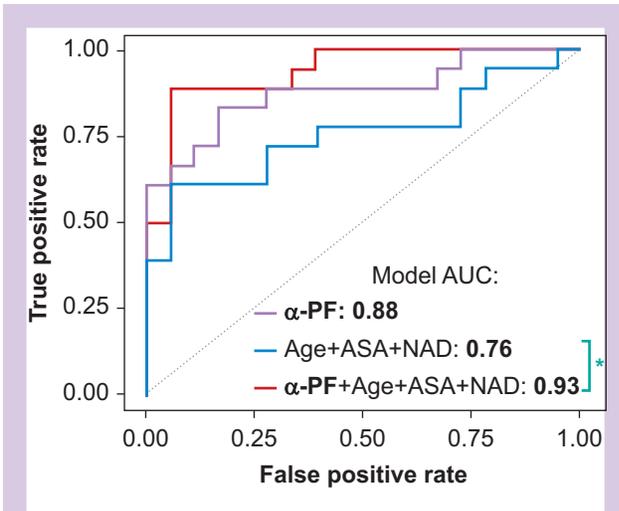


Fig 5. Predicting AC using α -PF and confounding factors. Receiver operating characteristic AUC computed from logistic model classifiers for the α -PF alone (AUC=0.88, OR=0.069 [CI 0.013, 0.359], $P=0.002$; lavender), Age + ASA score + NAD (AUC=0.76; blue), and all of the above (AUC=0.93, α -PF OR=0.038 [CI 0.004, 0.409], $P=0.007$; red). Adding α -PF to Age + ASA + NAD variables significantly improved the prediction ($P=0.017$, DeLong test). α -PF, alpha peak frequency; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; NAD, norepinephrine; OR, odds ratio. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

with subarachnoid haemorrhage), and a control group devoid of any neurological pathology. At the same time, an analysis of signals over longer intraoperative time windows will help to clarify the coevolution of variables, such as Vm, EEG, and rSO_2 , particularly their behaviour/response after transient changes in MAP and the consequences for cerebral autoregulation.

Conclusions

In conclusion, we reported a significant link between intraoperative cerebral autoregulation impairment and the properties of the alpha band among patients anaesthetised for a neuroradiology procedure. This pilot study provides insights into the feasibility of assessing cerebral autoregulation during general anaesthesia based on the EEG signal, which is already routinely monitored, in contrast to the blood flow velocity, which necessitates a Doppler-based measurement. Predicting altered cerebral autoregulation in the operating room is particularly interesting as several therapeutic options exist to correct and optimise cerebral perfusion, such as the administration of norepinephrine. Developing routine monitoring for cerebral autoregulation is a challenge worth meeting to optimise intraoperative anaesthesia and mitigate postoperative complications, especially for the most fragile patients.

Authors' contributions

Study concept and design: EM, HR, FV, JM.
Acquisition of data: EM, HR, MK, CT, JS.
Interpretation of data: EM, JC, FV, JM, JJ.

Drafting of the manuscript: EM, JC.

Statistical and signal analysis: EM, JC.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: all authors. Final approval of the version to be published: all authors.

Declarations of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

Fondation de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris pour la Recherche.

References

- Brady KM, Hudson A, Hood R, DeCaria B, Lewis C, Hogue CW. Personalizing the definition of hypotension to protect the brain. *Anesthesiology* 2020; **132**: 170–9
- Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep* 2021; **9**: 14982
- Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac output and cerebral blood flow: the integrated regulation of brain perfusion in adult humans. *Anesthesiology* 2015; **123**: 1198–208
- Meng L, Gelb AW. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology* 2015; **122**: 196–205
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; **20**: 45–52
- Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 742–8
- King KS, Sheng M, Liu P, et al. Detrimental effect of systemic vascular risk factors on brain hemodynamic function assessed with MRI. *Neuroradiol J* 2018; **31**: 253–61
- Strandgaard S, Olesen J, Skinh E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; **1**: 507–10
- Brady K, Joshi B, Zweifel C, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke* 2010; **41**: 1951–6
- Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, et al. Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients: a nested randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2019; **154**: 819
- Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; **318**: 1346–57
- Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a 'triple low' of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; **116**: 1195–203
- Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of

- postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 706–21
14. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, et al. Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 2009; **110**: 254–61
 15. Klein SP, Depreitere B, Meyfroidt G. How I monitor cerebral autoregulation. *Crit Care* 2019; **23**: 160
 16. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996; **27**: 1829–34
 17. Okyere JG, Ktonas PY, Meyer JS. Quantification of the alpha EEG modulation and its relation to cerebral blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; **33**: 690–6. **BME-**
 18. Touchard C, Cartiailler J, Levé C, et al. EEG power spectral density under propofol and its association with burst suppression, a marker of cerebral fragility. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**: 1311–9
 19. Cartiailler J, Parutto P, Touchard C, Vallée F, Holcman D. Alpha rhythm collapse predicts iso-electric suppressions during anesthesia. *Commun Biol* 2019; **2**: 327
 20. Finnigan S, van Putten MJAM. EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 10–9
 21. Stuart RM, Waziri A, Weintraub D, et al. Intracortical EEG for the detection of vasospasm in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; **13**: 355–8
 22. Mierau A, Klimesch W, Lefebvre J. State-dependent alpha peak frequency shifts: experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience* 2017; **360**: 146–54
 23. von Dincklage F, Jurth C, Schneider G, S García P, Kreuzer M. Technical considerations when using the EEG export of the SEDLine Root device. *J Clin Monit Comput* 2020; **35**: 1047–54
 24. Sorrentino E, Budohoski KP, Kasprovicz M, et al. Critical thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2011; **14**: 188–93
 25. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg* 2001; **95**: 756–63
 26. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care* 2012; **16**: 216
 27. Vriens EM, Wieneke GH, Van Huffelen AC, Visser GH, Eikelboom BC. Increase in alpha rhythm frequency after carotid endarterectomy. *Clin Neurophysiol* 2000; **111**: 1505–13
 28. Ingvar DH, Sjölund B, Ardö A. Correlation between dominant EEG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; **41**: 268–76
 29. Finnigan S, Wong A, Read S. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 1452–9
 30. Foreman B, Albers D, Schmidt JM, et al. Intracortical electrophysiological correlates of blood flow after severe SAH: a multimodality monitoring study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; **38**: 506–17
 31. Whitlock EL, Sleight J. Are we overdosing older patients? *Br J Anaesth* 2019; **123**: 257–8
 32. Kreuzer M, Stern MA, Hight D, et al. Spectral and entropic features are altered by age in the electroencephalogram in patients under sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2020; **132**: 1003–16
 33. Ni K, Cooter M, Gupta DK, et al. Paradox of age: older patients receive higher age-adjusted minimum alveolar concentration fractions of volatile anaesthetics yet display higher bispectral index values. *Br J Anaesth* 2019; **123**: 288–97
 34. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, et al. The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; **115**: i46–57
 35. Touchard C, Cartiailler J, Levé C, et al. Propofol requirement and EEG alpha band power during general anesthesia provide complementary views on preoperative cognitive decline. *Front Aging Neurosci* 2020; **12**: 593320
 36. Davie SN, Grocott HP. Impact of Extracranial Contamination on Regional Cerebral Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies. *Anesthesiology* 2012; **116**(4): 834–40

Handling editor: Phil Hopkins

4.2. Correspondance article A

Risk of overestimating loss of cerebral autoregulation—author's reply

Manquat E, Vallée F, Cartailier J.

British Journal of Anaesthesia open 2022

CORRESPONDENCE

Risk of overestimating loss of cerebral autoregulation—author's reply

Elsa Manquat^{1,2,*}, Fabrice Vallée^{1,3} and Jerome Cartailier^{1,4}

¹Department of Anesthesiology, Burn and Critical Care, St-Louis-Lariboisiere University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France, ²AP-HP-Inria, Laboratoire Daniel Bernoulli, Paris, France, ³Laboratoire de Mecanique des Solides (LMS), Ecole Polytechnique/CNRS/Institut Polytechnique de Paris, France and ⁴INSERM, UMR-942, Paris, France

*Corresponding author. Department of Anesthesiology, Burn and Critical Care, St-Louis-Lariboisiere University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France. E-mail: elsa.manquat@gmail.com

Keywords: cerebral blood flow autoregulation; cerebral perfusion; correlation coefficient; intra operative EEG; mean flow index



Editor—We read with great interest the correspondence from Claudia Niño and colleagues about our paper 'Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study'.¹ Their main concern is that the number of patients with impaired cerebral autoregulation (CA) may have been overestimated. They point to a possible difference in prevalence of comorbidities between the preserved CA group (CA+, mean flow index, Mxa <0.3) and the impaired CA group (CA-, Mxa ≥0.3). They also question the accuracy of the Mxa score. Finally, they note that cerebral blood flow velocity (Vm) values seem low in our study, compared with those that can be found in the literature.

The authors first questioned the possible difference in age, ASA score, hypertension, and diabetes between the CA+ and CA- groups. This is a very relevant point because these variables are potential confounding factors. In our cohort, as shown in Figure 3 of the article,¹ age did not differ significantly between the two groups ($P=0.132$). Similarly, neither the incidence of hypertension nor diabetes differed significantly ($P=0.264$ and $P=0.112$, respectively). These P -values were not shown as they were non-significant and outside the scope of our hypotheses. Yet, our analysis does not exclude the potential difference in age, hypertension, or diabetes that may be found between CA+ and CA- patients in the general population. In our cohort, the ASA score differed between the two groups ($P=0.033$), so we adjusted for it in our multivariable analysis.

Niño and colleagues make an interesting point regarding the high intrinsic variability in the Mxa distribution. This is a fascinating and technical topic directly related to signal processing methods. We used the methodology described by Czosnyka and colleagues.² In their first descriptions in the 1990s, the sampling time window varied between 5 and 10 s.³ In the last decade, the consensual value for the duration of the time window has been set at 10 s, while the number of windows to calculate the correlation coefficient has been determined to be 30.^{4–6} These parameters allow filtering out physiological events unrelated to CA.⁷ In addition, the interpretation of Mxa relies on the fact that it is a Pearson correlation coefficient 'r'. Therefore, its significance depends on its value and the number of samples considered (or degree of freedom, df). For example, if we consider non-overlapping windows of 10 s collected over 5 min we obtain 30 samples. Consequently, for a null hypothesis $r \leq 0$ (and an α level=0.05) we can say that a positive linear relationship exists from an Mxa of $r \geq 0.306$, and below this correlation scores become more and more variable (see Fig. 1). These observations motivated us to dichotomise the Mxa using a cut-off of 0.3, a value that echoes several retrospective studies where Mxa was used to improve outcome after head injury.⁸

Regarding the admissible CA accuracy in clinical practice, there is unfortunately no consensus on this in the literature. However, correlation-based indices are defined in the literature as the best method for assessing static autoregulation.⁹ This is particularly true for the pressure reactivity index (Prx), which is based on ICP and MAP. Therefore, Mxa, the noninvasive equivalent of Prx, currently appears to be the best approach to assess intraoperative brain perfusion during steady states.

DOIs of original article: [10.1016/j.bjao.2022.100004](https://doi.org/10.1016/j.bjao.2022.100004), [10.1016/j.bjao.2022.100093](https://doi.org/10.1016/j.bjao.2022.100093).

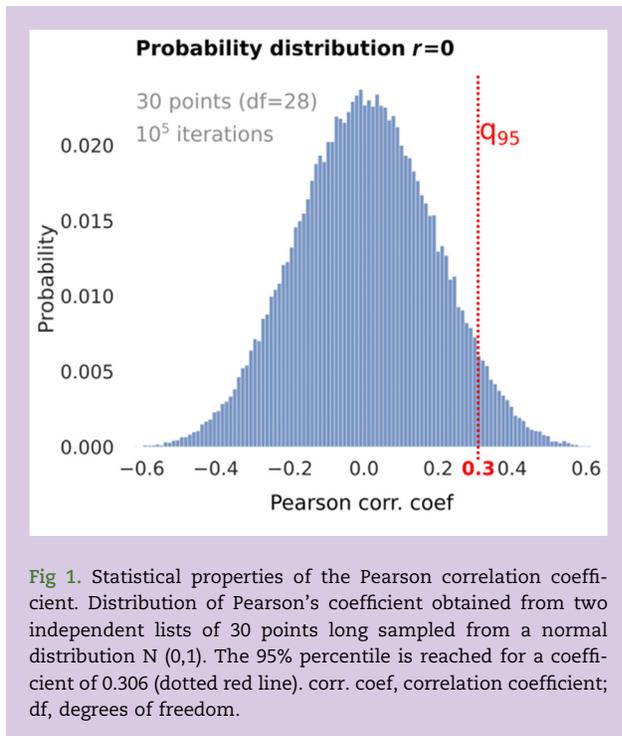


Fig 1. Statistical properties of the Pearson correlation coefficient. Distribution of Pearson's coefficient obtained from two independent lists of 30 points long sampled from a normal distribution $N(0,1)$. The 95% percentile is reached for a coefficient of 0.306 (dotted red line). corr. coef, correlation coefficient; df, degrees of freedom.

Niño and colleagues highlight the low V_m values we found in the middle cerebral artery among our patients and suggest that this may lead to impaired CA. The decrease in V_m during propofol-based general anaesthesia depends on several factors. First, as the authors mentioned in their correspondence, V_m is proportional to MAP only when CA is impaired. Thus, more than the value itself, it is the observation of such a linear relationship that characterises impaired CA, and thus low V_m . Only in this case, what the authors call 'a low value of V_m ' can be equated with a state of hypoperfusion. Moreover, V_m is related to cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) via neurovascular coupling. In our case, the large doses of propofol administered may have caused a significant decrease in $CMRO_2$, subsequently leading to a low V_m .^{10,11} Therefore, since the mean V_m and MAP were not different between the CA+ and CA- groups, we favour the hypothesis that the reported low V_m came from either a systematic recording bias or a $CMRO_2$ decrease, rather than a genuine hypoperfusion.

Indeed, V_m values also depend on the measurement devices used (here Athys Doppler using a robotic probe) and on the insonation angle. In our case, the analogic signal was passed to a Phillips monitor which could lead to the addition of a systematic bias. Although this does not impact M_x values (absolute values of the variables for Pearson correlation do not impact the result), this observation calls for future clarification.

In conclusion, in our study, we showed that alpha-band frequency is significantly slower among CA- patients, independent of identified confounding factors (ASA and norepinephrine) and with no significant effect from age, hypertension, or diabetes. CA was assessed using M_x , the most reliable deployable strategy in the operating theatre, which has been widely studied. However, we agree with Niño

and colleagues that a larger study is needed to validate our results. Nevertheless, the concerns presented, especially the large number of altered CA cases, do not affect our main objective, which was to clarify the relationship between CA and intraoperative EEG.

Declarations of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

EM is funded by Inria-APHP Bernoulli laboratory. JC is funded by Fondation AP-HP.

References

1. Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, et al. Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study. *BJA Open* 2022; 1: 100004
2. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996; 27: 1829–34
3. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care* 2009; 10: 373–86
4. Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 2011; 107: 742–8
5. Goettel N, Patet C, Rossi A, et al. Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anaesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *J Clin Monit Comput* 2016; 30: 255–64
6. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, et al. Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients: a nested randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2019; 154: 819
7. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: H233–41
8. Sorrentino E, Budohoski KP, Kaspruwicz M, et al. Critical Thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2011; 14: 188–93
9. Depreitere B, Citerio G, Smith M, et al. Cerebrovascular autoregulation monitoring in the management of adult severe traumatic brain injury: a Delphi consensus of clinicians. *Neurocrit Care* 2021; 34: 731–8
10. Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 831–5
11. Meng L, Gelb AW, McDonagh DL. Changes in cerebral tissue oxygen saturation during anaesthetic-induced hypotension: an interpretation based on neurovascular coupling and cerebral autoregulation. *Anaesthesia* 2013; 68: 736–41

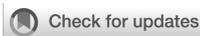
doi: 10.1016/j.bjao.2022.100094

4.3. Article B

Cerebral autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure

Manquat E, Ravaux H, Souilamas J, Chamoux T, Joaquim J, Gayat E, Vallée F, Cartailier J.

Frontiers in Anesthesiology 2023



OPEN ACCESS

EDITED BY

Fabio Silvio Taccone,
Université libre de Bruxelles, Belgium

REVIEWED BY

Umeshkumar Athiraman,
Washington University in St. Louis, United States
Lorenzo Ferlini,
Université libre de Bruxelles, Belgium
Ilaria Alice Crippa,
Université libre de Bruxelles, Belgium

*CORRESPONDENCE

Elsa Manquat
✉ elsa.manquat@gmail.com

[†]These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 20 February 2023

ACCEPTED 24 July 2023

PUBLISHED 07 August 2023

CITATION

Manquat E, Ravoux H, Souilamas J, Chamoux T, Joaquim J, Gayat E, Vallée F and Cartailier J (2023) Cerebral autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure. *Front. Anesthesiol.* 2:1169961. doi: 10.3389/fanes.2023.1169961

COPYRIGHT

© 2023 Manquat, Ravoux, Souilamas, Chamoux, Joaquim, Gayat, Vallée and Cartailier. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Cerebral autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure

Elsa Manquat^{1,2*†}, Hugues Ravoux^{1†}, Jihane Souilamas¹, Thibaut Chamoux³, Jona Joaquim¹, Etienne Gayat^{1,4}, Fabrice Vallée^{1,4,5†} and Jérôme Cartailier^{1,4†}

¹Department of anesthesiology, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris, France, ²Equipe PARIETAL, Inria-Saclay, Université Paris Saclay, Saint-Aubin, France, ³Direction des Systèmes d'information, Assistance Public Hôpitaux de Paris, France, ⁴UMR-942, Inserm Délégation Régionale Paris 7, Bagnole, France, ⁵Equipe M3DISIM, Inria-Saclay, Université Paris Saclay, Saint-Aubin, France

Introduction: Intraoperative hypotension is common following general anaesthesia induction with propofol, but its impact on cerebral autoregulation (CA) remains unclear. We investigate the incidence and risk factors of impaired CA post-propofol induction and its recovery after a mean arterial pressure (mAP) challenge.

Methods: We included 40 non-emergency neuroradiology surgery patients [58 (47, 58) years old., 57% women]. We recorded mAP, mean blood flow velocity in the mean cerebral artery ($MCA_{v_{mean}}$), and regional cerebral oxygen saturation (rSO₂). We computed the mean flow index (Mxa) pre and post mAP challenge. $Mxa > 0.3$ defined poor CA.

Results: After anaesthesia induction, 21 (53%) had impaired CBF autoregulation (CA-, $Mxa > 0.3$). The average mAP was 66 ± 9 mmHg, average $MCA_{v_{mean}}$ was 39 ± 12 cm.s⁻¹, and rSO₂ was $63 \pm 7\%$. We found no significant difference in age, norepinephrine infusion rate, and cardiovascular risks factors were similar between CA- and CA+ ($Mxa \leq 0.3$) patients. Among the 22 patients (CA-: $n = 14$; CA+: $n = 8$) undergoing mAP challenge, there was a significant Mxa improvement and $MCA_{v_{mean}}$ increase among CA- patients, (CA-: 0.63 ± 0.18 vs. 0.28 ± 0.20 , $p < 0.001$), and [absolute variation: 1 (0.7–1.5) vs. 7 (3–9) cm.sec⁻¹], respectively.

Conclusion: After induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure, 53% of the patients had an impaired CA, regardless of age or medical history. Importantly, a mAP challenge effectively restored CA and improved CBF.

Clinical Trial Registration: identifier, NCT04288869

KEYWORDS

cerebral autogregulation, mean arterial pressure challenge, transcranial Doppler, anesthesia, mean flow index

Introduction

Intraoperative hypotension is associated with increased risks of postoperative complications (1), mortality (2), and can worsen pre-existing neurocognitive fragility (3). It often occurs following administration of anaesthetic drugs, particularly propofol (4). For this reason, to restore appropriate organ perfusion, a mean arterial pressure (mAP)

challenge is commonly performed after anaesthesia induction. In healthy patients, intraoperative hypotension is thought to only slightly affect cerebral blood flow (CBF) due to the active mechanism of autoregulation (CA), which involves modulation of microvascular resistances.

However, this mechanism can be overridden during general anaesthesia (GA). Autoregulation is strongly influenced by the rate at which mAP changes (5). The slower the change in mAP, the smaller the impact on CBF. However, rapid changes in mAP, which are common during GA, progressively diminish the buffering capacity, leading to significant changes in CBF (6–8). Additionally, autoregulation can also be overridden for degrees of hypotension that depend on several factors such as age or patient's vascular health (9, 10), resulting in a lack of consensus on the optimal mAP target during surgery (11). Studies have shown that blood pressure alone doesn't reliably indicate brain perfusion quality (12, 13). Therefore, evaluating the effectiveness of a mAP challenge in restoring or optimising organ perfusion, especially brain perfusion, presents a significant challenge.

In a previous study (9), we demonstrated that increasing mAP using a norepinephrine bolus during GA improves cerebral perfusion. This was measured by an increase in mean blood flow velocity in the mean cerebral artery ($MCAv_{mean}$) in patients with cardiovascular morbidities. In the present study, we aimed to investigate whether increasing mAP with norepinephrine restores CA, as measured by Mxa , and whether it also enhances CBF by increasing $MCAv_{mean}$.

Mxa is an index defined as the correlation coefficient between mAP and $MCAv_{mean}$ measured in the middle cerebral artery during spontaneous, steady state changes in arterial blood pressure (14). In the context of cardiac surgeries, the Mxa index has been used to determine the optimal mAP and subsequently prevent post-operative delirium (15).

In this study, we investigated the existence of a significant prevalence of impaired CA of patients following GA induction for neuroradiology procedures. This assessment aimed to identify patients who would potentially benefit from a brain-guided hemodynamic optimisation. Our secondary objectives were to investigate the association between pre-operative variables, such as age or comorbidities, and the occurrence of a post-induction impaired CA. Furthermore, we compared changes in $MCAv_{mean}$ and mAP in response to a mAP challenge between patients with and without impaired CA.

Methods

Ethical statement

This study obtained approval from the institutional board (CE SRLF 11-356) of the Société de Réanimation de Langue Française. Written informed consent was waived by the IRB, and patients were provided with an information letter and gave verbal consent before anaesthesia. The study was retrospectively registered on <http://www.ClinicalTrials.gov> (NCT 04288869).

Patients

From February 2019 to July 2020, we conducted a prospective, observational, mono-centric study at Lariboisière Hospital (Paris, France). The study included adult patients undergoing interventional neuro-radiology surgery under general anaesthesia. Inclusion criteria were elective surgery, propofol intravenous anaesthesia, and French-speaking adults (>18 years old). Exclusion criteria were pregnancy, history of bleeding aneurysm (incidental finding following either cephalgia or tinnitus complaints) or intracranial hypertension, emergency procedures for subarachnoid haemorrhage, and a Body Mass Index (BMI) >35 kg/m² (conditioned by Schnider's model). Patient demographics were collected during the anaesthesia consultation, and Doppler signal measurements were taken on the opposite side of the head from the aneurysm location.

Cardiovascular risk factors were defined based on the concept of "early vascular aging" used in cardiology, which is related to the structural and functional state of the arterial system (16, 17). Non-modifiable risk factors included age >50 and history of a cardiovascular events, while modifiable risk factors consisted of current smoking, diabetes mellitus, dyslipidaemia, and arterial hypertension (18). Patients were classified as high-risk (Hi-risk) if they had a non-modifiable risk factor or two or more modifiable risk factors, and as low-risk (Lo-risk) if they had no or only one modifiable risk factor.

Anaesthesia protocol

Standard monitoring, including pulse oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR), systolic (sBP), diastolic (dBP) and mean (mAP) arterial blood pressure, temperature, and end tidal CO₂ (EtCO₂), along with electroencephalogram (EEG) monitoring using the Masimo Sedline monitor (SEF₉₅, Patient State Index: PSI and burst-suppression), were recorded. Total intravenous anaesthesia was standardly induced using Remifentanyl (Minto's model) followed by Propofol (Schnider's model). Atracurium besilate (0.5 mg.kg⁻¹) was administered to induce paralysis before intubation, and mechanical ventilation was maintained with a tidal volume of 6–8 ml.kg⁻¹. EtCO₂ was maintained between 35 and 38 mmHg, FiO₂ was set to 40%, and body temperature was kept between 36°C and 37°C. Propofol target-controlled infusion (TCI) was set to 5–6 µg.ml⁻¹ for oral tracheal intubation, then reduced to 2.5–3.5 µg.ml⁻¹ for maintenance. At any time, the anaesthesiologist in charge could adjust drug infusion rates to maintain stable hypnosis characterised by no burst suppression and a PSI between 25 and 50.

Blood pressure recording based on photoplethysmography

Intraoperative arterial blood pressure was continuously monitored with the ClearSight[®] device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) from the middle finger, starting before anaesthesia (19). The analog signal was transmitted to the IntelliVue MP60

monitor (Philips, Eindhoven, The Netherlands) at a 125 Hz sampling frequency and recorded using the ixTrend software (ixellence, Wildau, Germany).

Cerebral blood flow velocity measured using transcranial Doppler

Cerebral blood flow velocity was measured in the middle cerebral artery using a 1.5 MHz ultrasound Doppler probe placed on the side of the head opposite to the intervention site by the same trained physician. The probe was positioned only during anaesthesia induction and for the subsequent 30 min, but not during the neuroradiology procedure. The probe settings were power at 100 mW, gate at 9 mm for a depth of 45–55 mm, and a gain ranging from 4 to 8. Maximal velocity envelopes were acquired at a sampling rate of 100 Hz, then visualised in real time using ADMS (Atys Data Management Software), and exported as.csv file.

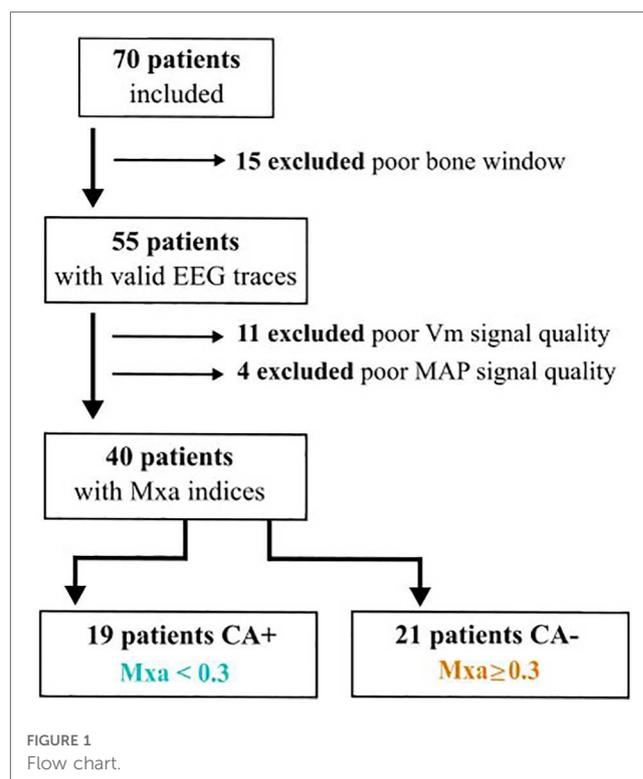
Map challenge

In this study, diluted norepinephrine at $5 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$ was the only vasoconstrictor used. It was administered either by bolus of $10 \mu\text{g}$ or continuously via intravenous injection using syringe pumps. The infusion rate was set to maintain mAP above hypotension threshold (20). In our anaesthesia department, the intraoperative hypotension was defined as a decrease in mAP equal to or greater than 20% of its reference value. The reference value was determined in the operating room after 5 min of resting position and prior to the induction of general anaesthesia (21). Patients who experienced hypotensive episodes following induction were resuscitated with a $10 \mu\text{g}$ bolus of diluted norepinephrine at $5 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, followed immediately by a continuous infusion of diluted norepinephrine at $5 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, a rate of 40 ml/h (equivalent to 200 $\mu\text{g}/\text{h}$ or 10 $\mu\text{g}/10 \text{ min}$). If a continuous infusion was already ongoing, an additional increase of 40 ml/h was added.

Mxa calculation

Mxa was computed using the methodology developed by Czosnyka et al. (22), which involves calculating the Pearson correlation coefficient between mAP and $\text{MCAV}_{\text{mean}}$ from 30 non-overlapping epochs, each lasting 10 s. This results in a time averaging that removes pulse and respiratory frequency waveforms unrelated to cerebral autoregulation phenomena. Additionally, during these periods, mAP, propofol, and remifentanyl TCI remained steady. Each Mxa evaluation yielded a single Pearson correlation coefficient.

Steady measurements of $\text{MCAV}_{\text{mean}}$ and mAP were collected following the induction of GA to compute the first Mxa score (Mxa1, Figure 1). Based on Mxa1, patients were separated into two groups: CA+ (Mxa1 < 0.3) and CA– otherwise. The threshold of 0.3 was based on previous studies conducted on patients with traumatic brain injury (23). Subsequently, a second Mxa score was calculated after the mAP challenge (Mxa2, Figure 1).



Evaluation of cerebral blood flow variation following a mAP challenge (ΔCBF)

We analysed the changes in $\text{MCAV}_{\text{mean}}$ and mAP to estimate the cerebral blood flow during a mAP challenge induced by a therapeutically administered bolus followed by a continuous infusion of diluted norepinephrine. The variation in cerebral blood flow (ΔCBF) was defined as the ratio of $\text{MCAV}_{\text{mean}}$ and mAP changes, expressed in both absolute units ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$) and percentage changes ($\%\cdot\text{mmHg}^{-1}$ or $\%/ \%$), facilitating comparison with other published studies. To estimate these changes, we established reference values before mAP challenge and measured the response values after the challenge, using the same inputs as for Mxa (mAP, $\text{MCAV}_{\text{mean}}$). The reference values (mAPref, $\text{MCAV}_{\text{mean,ref}}$) were obtained by averaging signals within the 5 min time window used to compute Mxa1. The second evaluation was obtained after the mAP challenge by averaging signals within the 5 min time window used to compute the Mxa2.

Statistical analysis

A significance threshold of $\alpha = 0.05$ was used for all reported statistical tests. Normally distributed data are presented as mean (standard deviation) and tested using the Shapiro-Wilk test. Non-normal distributions (resp. categorical variables) are described as median [interquartile range] IQR [resp. as count (percentage)]. Covariates were compared with Fisher, t-test or Mann-Whitney tests as appropriate, and intra-patient variable testing was done in paired fashion. Based on previous data (24), we conservatively

hypothesised that more than 20% of patients undergoing general anaesthesia with propofol would exhibit poor CA following induction. Considering a power $(1-\beta)=0.8$ and assuming normality, we estimated a minimal sample size requirement of $n = 21$ to detect a proportion larger than 5%. Patients exceeding this sample size requirement were included to reduce linear regression variance. The variability of the percentage was estimated using a 95% confidence interval. Areas under the curve (AUC) for receiver operating characteristic (ROC) curves were computed from logistic models. Optimal $\Delta CBF_{cut-off}$ values were derived from the logistic models as the negative ratio between intercept and coefficient. Analyses were performed using R.

Results

Patients

Seventy patients scheduled for non-emergency neuroradiology interventions were prospectively included. Fifteen patients were excluded due to poor bone window preventing blood flow

TABLE 1 Demographics and characterization of the surgical population.

Variables	All (n = 40)	AC+ (n = 19)	AC- (n = 21)
Demographics			
Age (year)	58 [47–68]	59 [48–69]	56 [40–66]
Female	24 (60%)	13 (68%)	11 (52%)
Height (cm)	169 (11)	168 (12)	171 (9)
Weight (kg)	74 (14.9)	74.1 (15.6)	74.2 (14.6)
Comorbidities			
High CV risk	28 (70%)	12 (63%)	16 (76%)
HT (%)	12 (30%)	8 (42%)	4 (19%)
Smoker (%)	5 (13%)	2 (11%)	3 (14%)
Diabetes (%)	10 (25%)	5 (26%)	5 (24%)
BMI (kg/m ²)	26 [21–29]	26 [20–31]	25 [21–28]
ASA score	2.00 [2.00–2.00]	2.00 [2.00–2.00]	2.00 [2.00–2.00]
I	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
II	31 (77%)	14 (74%)	17 (81%)
III	7 (18%)	4 (21%)	3 (14%)
mAP baseline (mmHg)	95 (8)	97 (7)	94 (8)
Type of embolization			
Aneurysm	21 (52%)	10 (53%)	11 (52%)
Arteriovenous malformation	6 (15%)	5 (26%)	1 (5%)
Meningioma	3 (8%)	1 (5%)	2 (9%)
Other	10 (25%)	3 (16%)	7 (34%)
<i>Dural fistula</i>	3	2	1
<i>Paraganglioma</i>	3	1	2
<i>Epistaxis</i>	4	2	2
Intervention duration (min)	185 (72)	186 (71)	185 (75)

GA, General Anaesthesia; HT, HyperTension; ASA, American Society of Anaesthesiologists; mAP, mean Arterial Pressure; CV, cardiovascular; High CV risk, ≥ 1 non-modifiable risk factor or at least two modifiable risk factors. Non-modifiable risk factors were age >50 and history of a cardiovascular event, while modifiable risk factors included current smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, and arterial hypertension.

velocity measurements, while 11 (resp. 4) patients had a poor $MCAV_{mean}$ (resp. mAP) signal. As a result, a total of 40 patients [age = 58(47, 68) years old, 57% women] were included for analysis (see Table 1; Figure 1).

Comparison high versus low Mxa following induction of general anaesthesia

After induction and before the mAP challenge, the average mAP in the cohort was 67(9) mmHg, with a $MCAV_{mean}$ of 39(12) $cm.s^{-1}$ and rSO_2 of 63 (7) % (Table 2). We investigated the differences in comorbidities and intraoperative data between the CA+ [$Mxa \leq 0.3$, $n = 19(47\%)$] and CA- [$Mxa > 0.3$, $n = 21(53\%)$] patients. Patients in both groups had similar mAP [CA+: 70(12) vs. 63(7) mmHg, $p = NS$], CO_2 [CA+: 32(1) vs. 33(2) mmHg, $p = NS$], and temperature [CA+ 36.2(0.3) vs. 36.3(0.4), $p = NS$] during acquisition period (period B in Figure 1). Mxa calculations were performed under equivalent depths of anaesthesia, as indicated by the PSI [CA+: PSI = 28 (5) vs. 27 (6), $p = NS$], propofol TCI targets [CA+: 3.5(3, 3.8) vs. 3.5(3, 3.5) $\mu g/ml$, $p = NS$], and remifentanyl targets [CA+: 3.5 (3, 3.8) vs. 3.5(3, 3.5) ng/ml , $p = NS$] in both groups. There were no significant differences in age between the CA- and CA+ groups (CA+: 59 [48–69] vs. 56 [40, 66], $p = NS$). Cardiovascular risks factors (CA+: 12 (63%) vs. 16(76%), $p = NS$) and norepinephrine infusion rate (CA+: 0.05 [0.03, 0.07] vs. 0.04[0.03, 0.06] $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, $p = NS$) did not differ between the two groups (see Table 1). Interestingly, there were no significant differences in rSO_2 values between the two groups [CA+: 64 (7) vs. 63(7) %, $p = 0.080$, Table 2]. In summary, no significant differences were observed in demographic,

TABLE 2 Monitoring parameters following induction of general anaesthesia.

Variables	All (n = 40)	AC+ (n = 19)	AC- (n = 21)	p-value (two-tailed)
Monitoring parameters during first evaluation				
PSI	28 (6)	28 (5)	27 (6)	0.558
rSO_2 (%)	63 (7)	64 (7)	63 (7)	0.582
EtCO2(mmHg)	32 (2)	32 (1)	33 (2)	0.159
Temperature	36.3 (0.4)	36.2 (0.3)	36.3 (0.4)	0.790
Propofol TCI ($\mu g.ml^{-1}$)	3.50 [3.00, 3.50]	3,5 [3–3,8]	3.50 [3.00, 3.50]	0,43
Remifentanyl ($ng.ml^{-1}$)	3,5 [3–3,6]	3,5 [3–3,8]	3,5 [3–3,5]	0.819
Mxa Score	0.31 (0.36)	0.02 (0.26)	0.57 (0.18)	$<0.001^*$
mAP (mmHg)	67 (9)	70 (10)	65 (7)	0.102
$MCAV_{mean}$ ($cm.sec^{-1}$)	40 [31–48]	40 [28–46]	41 [33–49]	0.385
Parameters during AG				
rSO_2 min (%)	56 (6)	56 (7)	56 (6)	0.883
Norepinephrine ($\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)	0.05 [0.03, 0.07]	0.05 [0.03–0.07]	0.04 [0.03–0.06]	0.706

mAP, mean Arterial Pressure; $MCAV_{mean}$, mean Velocity in the middle cerebral artery; TCI, Target Controlled Infusion; PSI, Patient State Index; rSO_2 min, Minimal rSO_2 value; Mxa, Mean Flow Index.

*Is associated with a significant p-value.

comorbidity, or intraoperative variables between CA+ and CA- patients, despite 53% of our patients showing post-induction impaired CA.

Cerebrovascular assessment following a mAP challenge

In our cohort, 22 patients [mean age: 56(15) years old, 12 (55%) female] required a mAP challenge following GA induction, allowing for the assessment of CA with a second Mxa

(see Mxa2 in Figure 2) and calculation of Δ CBF (Figure 3). The mAP challenge resulted in a median increase in mAP of 16 [12–18] mmHg. Out of these 22 patients, 14 (64%) had an Mxa >0.3 (poor CA) following induction. In these patients, the mAP challenge resulted in a significant increase in MCAV_{mean} [43 (12) vs. 50 (14) cm.sec⁻¹, *p* < 0.001, see Table 3; Figure 4] and a significant decrease in Mxa [CA-: 0.63 (0.18) vs. 0.28 (0.20), *p* < 0.001, see Table 3; Figure 5]. Among the 22 patients, 8 had an Mxa < 0.3 (CA+, preserved CA) following induction. For these patients, the mAP challenge did not result in significant changes in either MCAV_{mean} [CA+: 33 (9) vs. 34 (9) cm.sec⁻¹, *p* = 0.11] or in Mxa (CA+: 0.04 (0.25) vs. 0.13 (0.39), *p* = NS; see Table 3; Figure 5). Notably, CA- patients had a higher Δ CBF compared to CA+ patient [CA+: percentage change ratio of 0.24 (0.09) vs. CA- 0.55 (0.24), *p* < 0.001, Table 3; Figure 4].

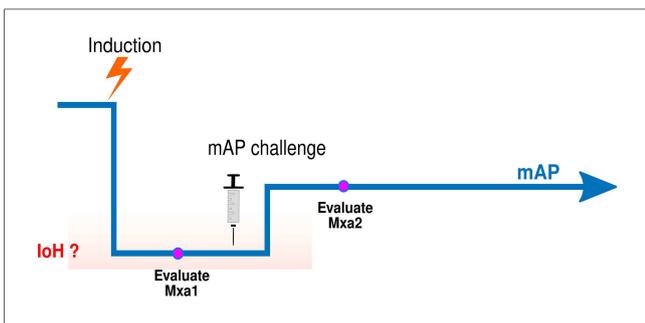


FIGURE 2 Schematic representation of mAP challenge following GA induction. Drop in mAP follows propofol bolus administration (induction), then mAP reaches a new stationary state (period B). During period B, mAP is stabilised at a lower level than before GA induction (period A) allowing for computation of a first Mxa value (Mxa1) to be computed. If mAP meets the hypotension criteria (i.e. a decrease in mAP equal to or larger than 20% of baseline mAP), a mAP challenge is performed. After a new stationary state in mAP is reached, a second Mxa is computed (Mxa2, period C).

Relationship between Mxa1 and Δ CBF

We then investigated the relationship between Δ CBF and the CA state of patients following GA induction, as represented by the Mxa1 score. Our analysis revealed a linear relationship between Δ CBF and Mxa1, showing a significant positive correlation (*R* = 0.730, *p* < 0.001, Figure 6). To compare the performance of Δ CBF in identifying an impaired CA state (Mxa1 > 0.3, Figure 1), we evaluated two hypotension variables based on mAP: absolute mAP before the mAP challenge and the relative drop compared to a preoperative baseline value. Univariate logistic models of CA state (see Method) confirmed

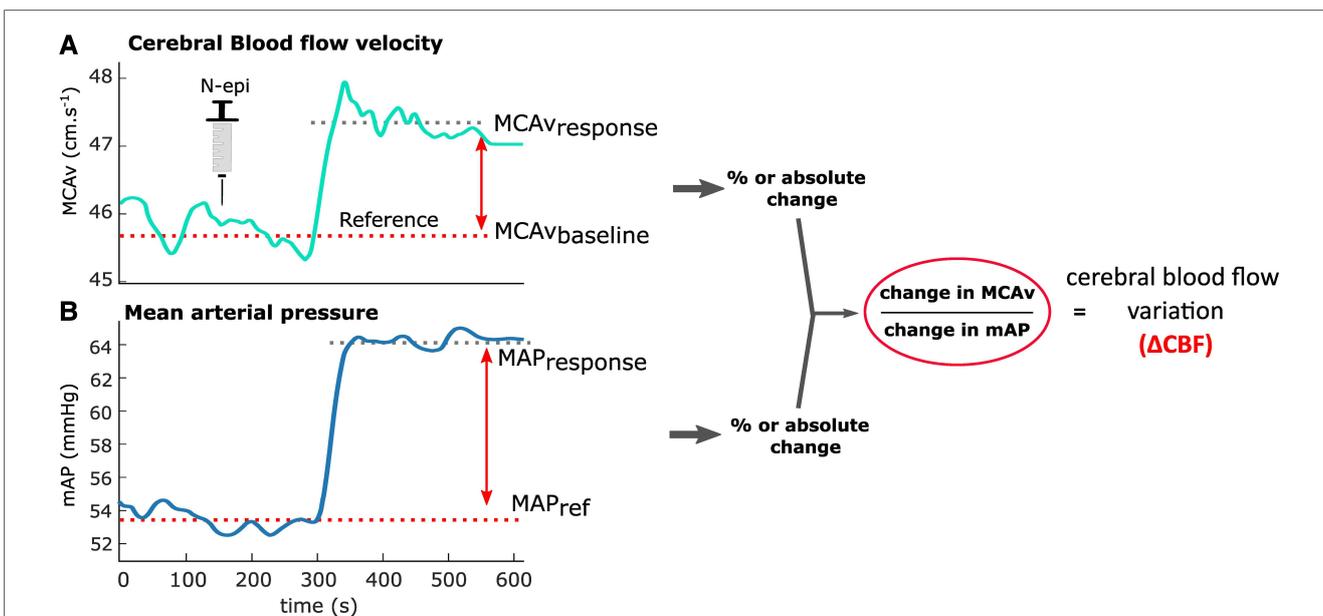


FIGURE 3 Cerebral blood flow variation (Δ CBF). Example of Δ CBF computation for a patient presenting an impaired cerebral blood flow autoregulation from cerebral blood flow velocity (A) and mAP (B). (A) Changes in mean blood flow velocity during the mAP challenge process: averaged values of baseline MCAV_{mean} are computed before noradrenaline administration (dashed red, Baseline) and after the administration (red cross, Response) and used to compute MCAV_{mean} variations. (B) Changes in MAP during the same mAP challenge period as described in panel A. The obtained changes in MCAV_{mean} (A) and mAP (B) are used to compute Δ CBF, as indicated by the ratio on the right.

TABLE 3 Cerebravascular evaluation in patient with hemodynamic optimization.

Variables	All	AC+	AC-	p-value
	(n = 22)	(n = 8)	(n = 14)	(two-tailed)
Following induction				
mAP (mmHg)	66 (9)	70 (12)	63 (7)	0.168
MCAV _{mean} (cm.sec ⁻¹)	39 (12)	33 (9)	43 (12)	0.058
Mxa score	0.41 (0.35)	0.04 (0.25)	0.63 (0.18)	<0.001*
rSO ₂ (%)	63 (7)	64 (6)	63 (7)	0.45
EtCO ₂ (mmHg)	32 (2)	32 (1)	33 (2)	0.159
After hemodynamic optimization				
mAP (mmHg)	82 (12)	82 (12)	83 (13)	0.940
MCAV _{mean} (cm.sec ⁻¹)	44 (14)	34 (9)	50 (14)	0.006*
Mxa score	0.23 (0.29)	0.13 (0.39)	0.28 (0.20)	0.321
rSO ₂ (%)	61 (5)	62 (4)	61 (6)	0.5
EtCO ₂ (mmHg)	33 (2)	32 (2)	33 (2)	
Variations				
Variation time (min)	7 (2)	7 (2)	8 (3)	0.856
dMCAV _{mean} (cm.sec ⁻¹)	5 [1-6]	1 [0.7-1.5]	7 [3-9]	<0.001*
dmAP (mmHg)	16 [12-18]	12 [8-16]	18 [13-20]	0.054
dMCAV _{mean} (%)	12 [5-18]	4 [2-6]	17 [8-20]	0.002*
dmAP (%)	25 [17-29]	18 [10-28]	29 [21-30]	0.029*
MCAV_{mean}/mAP ratios				
%/%	0.44 (0.23)	0.24 (0.09)	0.55 (0.24)	0.002*
%.mmHg-1	0.68 (0.34)	0.33 (0.10)	0.88 (0.41)	0.001*
cm.sec-1. mmHg-1	0.26 (0.21-0.40)	0.10 (0.03)	0.36 (0.18)	<0.001*

mAP, Mean Arterial Pressure; MCAV_{mean}, mean Velocity in the middle cerebral artery; Mxa, Mean Flow Index.

*Is associated with a significant p-value.

that a larger Δ CBF was significantly associated with CA- [AUC = 0.88(0.71, 0.99), $p = 0.035$, **Figure 2B**]. Interestingly, our logistic model indicated that the optimal Δ CBF value for separating CA+ from CA- patients was 0.299. However, we found no significant association using the two mAP-based variables (**Figure 2B**). In summary, relying solely on mAP as an absolute value or a baseline percentage to define intraoperative hypotension is not a reliable indicator for evaluating cerebral blood flow autoregulation. In contrast, Δ CBF captures post-induction CA status more accurately.

Discussion

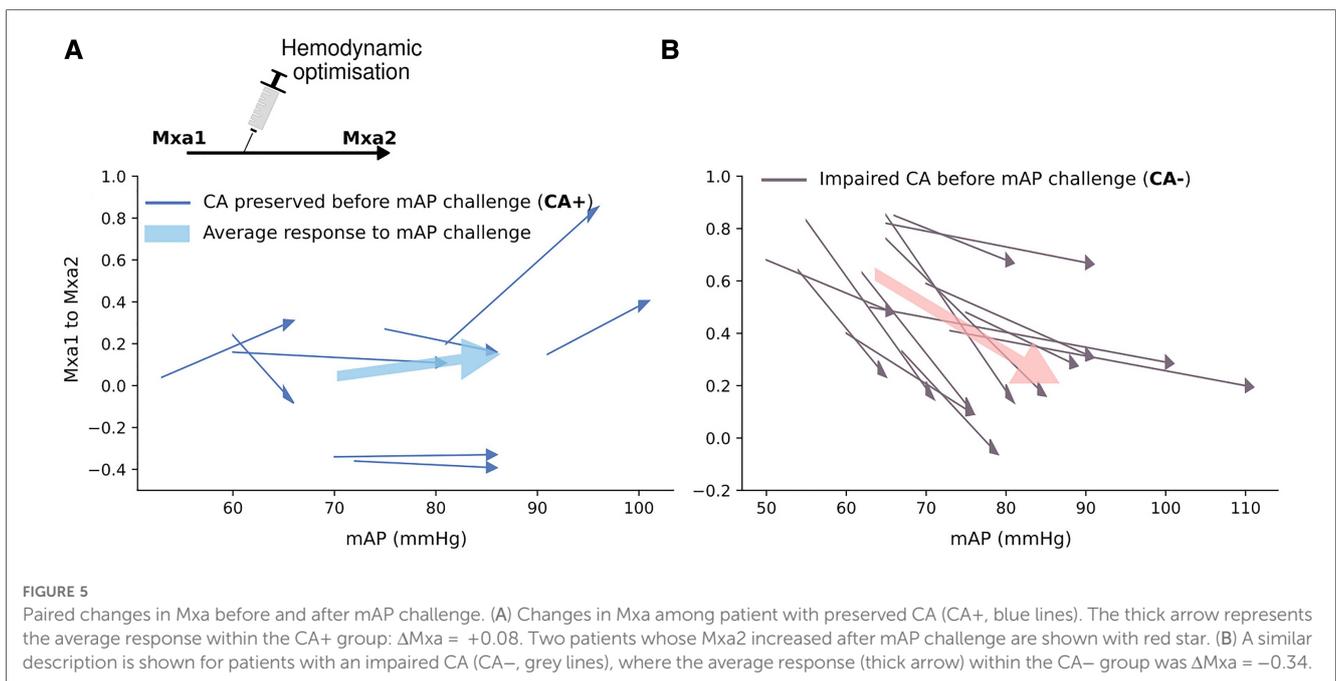
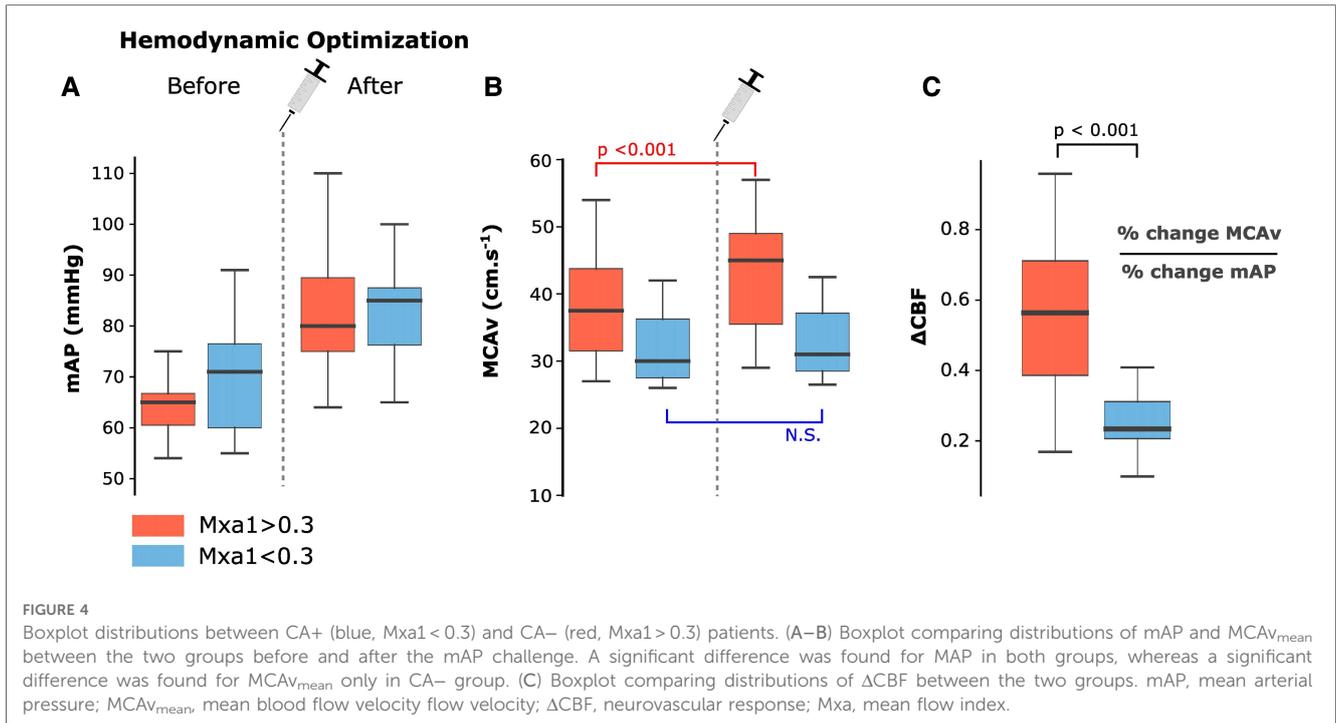
Following the induction of general anaesthesia for neuroradiology procedures, mAP typically decreased to an average of 67 mmHg, resulting in an impaired CA in 53% of patients. Surprisingly, no significant differences in demographics or common intraoperative variables were found between CA+ and CA- patients. A mAP challenge, motivated by insufficient mAP values, improved cerebral blood flow (as measured by MCAV_{mean}) in patients with impaired CA. To assess the impact of the mAP challenge on cerebral blood flow and CA, we

calculated the Δ CBF. The analysis indicated a strong agreement between the Δ CBF and the CA status, as determined by two successive Mxa scores.

Interpreting Mxa can pose challenges due to its considerable intra-patient variability (25). Over the past decade, consensus has emerged on the parameters used to compute the Mxa correlation coefficient (10, 15, 26). A time window of 10 s to filter out physiological events unrelated to CA (8), and the number of windows has been set at 30 (5 min) to ensure correct interpretation of the Pearson correlation statistics. A significant positive association is denoted by an Mxa above 0.3, below which correlation coefficients become increasingly inconsistent. Consequently, an Mxa of 0.3 has been established, aligning with retrospective studies where Mxa has shown strong correlations with clinical outcomes after head injury (23). Note that some studies average several successive correlations coefficients to reduce variability. Yet, even with single values for CA evaluation, Mxa appears to respond to mAP variations as expected physiologically (13).

In our study, the mAP challenge resulted in a decrease in Mxa in CA- patients, indicating that they were below their lower limit of autoregulation (LLA). Two patients from the CA+ group (those with preserved CA, $Mxa \leq 0.3$) experienced a rise in Mxa above the 0.3 threshold following a mAP challenge. These 2 patients, with mAP of 95 and 100 mmHg after hemodynamic optimization, respectively were potentially above their upper limit of autoregulation (27) (**Figure 3A**, indicated by arrows in the upper-right corner). The Δ CBF (%/%) for these two patients were 0.3 and 0.4, which agrees with a poor CA. This highlights the necessity of testing CA at a different level of mAP, to determine whether the patient is above the upper or below the lower limit of autoregulation. Our findings revealed no significant association between Mxa1 and age or medical history, which agree with the existing literature (28, 29). This highlights the importance of considering individual variability when characterising intraoperative hypotension based on CA, instead of relying solely on population statistics. For instance, in our cohort, all patients had a neurovascular pathology, which could be a major risk factor of CA impairment. That being said, these patients might require higher blood pressure targets than typically recommended, as shown by our results on mAP challenge. We suggest integrating data on cerebral blood flow autoregulation into intraoperative hypotension definitions, providing clinicians with a tool to personalise intraoperative blood pressure management to protect the brain during general anaesthesia.

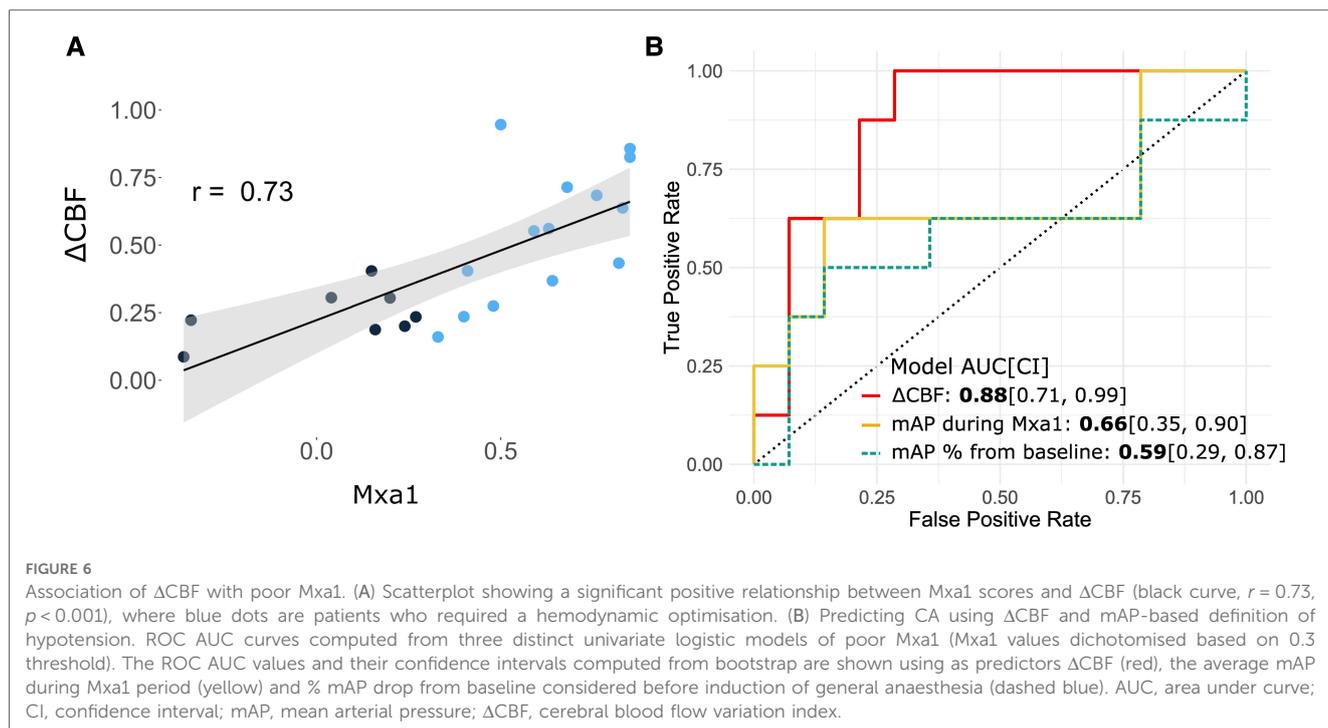
Mxa provides information about CA but does not provide direct quantification on the amplitude of CBF changes in response to a mAP challenge. However, in this study we demonstrate that static CA (measured by Δ CBF) and dynamic CA (measured by Mxa) are positively correlated ($R = 0.73$, $p < 0.001$). In other words, the more CA is altered according to the Mxa, the more CBF increases in response to a mAP increase (i.e., the more Δ CBF is high). It is an important result since studies that systematically compare static and dynamic autoregulation in the same individuals are quite rare (30, 31).



Also it confirms the idea that the amplitude of CBF changes in response to an mAP challenge could be approximated and predicted by the Mxa value.

Our study has several limitations. Firstly, it is a single-centre study, and focuses exclusively on neuroradiology interventions. Therefore, further studies are needed to validate and expand upon the present results. Secondly, despite maintaining a median mAP of 67 mmHg, we observed a relatively high percentage of patients (53%) with an impaired CA after the induction of

general anaesthesia. This could be attributed to the fact that our selected patient population consisted of individuals with neurovascular pathologies, such as unruptured aneurysm, arteriovenous malformations, and meningioma, which may have pre-existing alteration in CA. However, to our knowledge, there is currently no scientific evidence indicating that the presence of an unruptured aneurysmal sac affects cerebral autoregulation in the healthy hemisphere. Lastly, the study conducted by Cardim et al. found a similar proportion of patients with an Mxa > 0.3



during intraoperative hypotension induced by beach chair position (13). This suggests that our findings may have broader applicability to other patient populations.

Of the initial group of 70 eligible patients, only 40 could be analysed, largely due to issues such as missing or poor-quality signals. This highlights the practical challenge of systematically conducting such monitoring in the operating room. Moreover, the relatively small sample size limited our ability to perform multivariate analyses. It is important to remark that this study only explored CA during hemodynamic optimisation through increasing mAP. As a result, the results cannot be extrapolated to other hemodynamic scenarios, such as a decreasing mAP challenge. Indeed, previous studies have reported a hysteresis effect in brain autoregulation, where the response differs between increasing or decreasing mAP (32–34). To gain a better understanding of this effect, future studies should explore both upward and downward changes in mAP. Another limitation is that averaging signal in the five minutes after norepinephrine bolus administration might not allow enough time to the MCA diameter to stabilise. Future studies should consider a longer time frame post administration to ensure a stable measurement.

The accuracy of Mxa as a measure of CA remains unclear. However, correlation-based indices are widely used and considered as the most reliable approach for assessing static autoregulation in the literature (35). This holds particularly true for Prx, which relies on intracranial pressure and mAP. Therefore, Mxa, being a non-invasive equivalent to Prx, appears to be currently a reasonable approach for assessing CA during steady states in intra-operative settings.

We conducted an original approach for evaluating dynamic and static CA following induction of general anaesthesia. The

results of our study strongly suggest that a substantial number of patients would benefit from hemodynamic optimization and underline the fact that ‘one size fits all’ is no longer admissible in patients’ care. However, to confirm these findings, future studies should investigate larger cohorts.

Conclusion

Our study indicates that more than 50% of patients undergoing general anaesthesia for neuroradiology procedures have impaired cerebral blood flow autoregulation. Nonetheless, we were able to demonstrate that by optimising blood pressure through mAP challenges, we could also optimise CA and CBF in this group of patients.

Data availability statement

The minimal data set underlying the findings and conclusion of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Société de Réanimation de Langue Française. The ethics committee waived the requirement of written informed consent for participation.

Author contributions

EM, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript; and critically revised the manuscript for content. HR, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript. JS, Contribution: This author contributed to the collection and the analysis of the data. TC, Contribution: This author contributed to structuring and gathering the data. JJ, Contribution: This author contributed to structuring and gathering the data. EG, Contribution: This author contributed to the analysis and the interpretation of the data, and critically revised the manuscript for content. FV, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript; and critically revised the manuscript for content. JC, Contribution: This author contributed to the analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript; and critically revised the manuscript for content. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth.* (2018) 121(4):706–21. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.036
- Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* (2012) 116(6):1195–203. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc
- Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* (2017) 318(14):1346–57. doi: 10.1001/jama.2017.14172
- Su H, Eleved DJ, Struys MMRF, Colin PJ. Mechanism-based pharmacodynamic model for propofol haemodynamic effects in healthy volunteers*. *Br J Anaesth.* (2022) 128(5):806–16. doi: 10.1016/j.bja.2022.01.022
- Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* (2021) 101(4):1487–559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020
- Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davies R, Iannotti F, Neil-Dwyer G. Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke.* (1995) 26(5):834–7. doi: 10.1161/01.STR.26.5.834
- Diehl RR, Linden D, Lücke D, Berlit P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 26(10):1801–4. doi: /10.1161/01.STR.26.10.1801
- Diehl RR, Linden D, Lücke D, Berlit P. Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* (1998) 8(1):7–12. doi: 10.1007/BF02267598
- Chaix I, Manquat E, Liu N, Casadio MC, Ludes P, Tantot A, et al. Impact of hypotension on cerebral perfusion during general anesthesia induction: a prospective observational study in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2020) 64(5):592–601. doi: 10.1111/aas.13537
- Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, Gamberini M, Möckli A, Siegemund M, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth.* (2011) 107(5):742–8. doi: 10.1093/bja/aer252
- Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* (2007) 107(2):213–20. doi: 10.1097/01.anes.0000270724.40897.8e
- Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared

Acknowledgments

Bernoulli Lab (Laboratoire commun AP-HP - Inria); Fondation pour la Recherche Assistance Publique des hôpitaux de Paris.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke.* (2010) 41(9):1951–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.575159
- Cardim D, Robba C, Matta B, Tytherleigh-Strong G, Kang N, Schmidt B, et al. Cerebrovascular assessment of patients undergoing shoulder surgery in beach chair position using a multiparameter transcranial Doppler approach. *J Clin Monit Comput.* (2019) 33(4):615–25. doi: 10.1007/s10877-018-0211-7
- Skow RJ, Brothers RM, Claassen JAHR, Day TA, Rickards CA, Smirl JD, et al. On the use and misuse of cerebral hemodynamics terminology using transcranial Doppler ultrasound: a call for standardization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2022) 323(2):H350–7. doi: 10.1152/ajpheart.00107.2022
- Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of targeting mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass by monitoring cerebral autoregulation on postsurgical delirium among older patients: a nested randomized clinical trial. *JAMA Surg.* (2019) 154(9):819. doi: 10.1001/jamasurg.2019.1163
- Nilsson P. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* (2008) 4:547–52. doi: 10.2147/VHRM.S1094
- Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* (2011) 29(10):1847–53. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f
- Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens.* (2001) 19(3):381–87. doi: 10.1097/00004872-200103000-00005
- Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Reccius A, Masurkar A, Huang A, Marshall RS. Comparison of non-invasive and invasive arterial blood pressure measurement for assessment of dynamic cerebral autoregulation. *Neurocrit Care.* (2014) 20(1):60–8. doi: 10.1007/s12028-013-9898-y
- Mets B. Should norepinephrine, rather than phenylephrine, be considered the primary vasopressor in anesthetic practice? *Anesth Analg.* (2016) 122(5):1707–14. doi: 10.1213/ANE.0000000000001239
- Vallée F, Passouant O, Le Gall A, Joachim J, Mateo J, Mebazaa A, et al. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2017) 61(6):590–600. doi: 10.1111/aas.12905
- Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke.* (1996) 27(10):1829–34. doi: 10.1161/01.STR.27.10.1829
- Sorrentino E, Budohoski KP, Kasprówicz M, Smielewski P, Matta B, Pickard JD, et al. Critical thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* (2011) 14(2):188–93. doi: 10.1007/s12028-010-9492-5

24. Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, Joachim J, Serrano J, Touchard C, et al. Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study. *BJA Open*. (2022) 1:100004. doi: 10.1016/j.bjao.2022.100004
25. Olsen MH, Riberholt CG, Mehlsen J, Berg RM, Møller K. Reliability and validity of the mean flow index (Mx) for assessing cerebral autoregulation in humans: a systematic review of the methodology. *J Cereb Blood Flow Metab*. (2022) 42(1):27–38. doi: 10.1177/0271678X211052588
26. Goettel N, Patet C, Rossi A, Burkhart CS, Czosnyka M, Strebel SP, et al. Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *J Clin Monit Comput*. (2016) 30(3):255–64. doi: 10.1007/s10877-015-9754-z
27. Petersen NH, Silverman A, Strander SM, Kodali S, Wang A, Sansing LH, et al. Fixed compared with autoregulation-oriented blood pressure thresholds after mechanical thrombectomy for ischemic stroke. *Stroke*. (2020) 51(3):914–21. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026596
28. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. (2012) 114(3):503–10. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823d292a
29. Laflam A, Joshi B, Brady K, Yenokyan G, Brown C, Everett A, et al. Shoulder surgery in the beach chair position is associated with diminished cerebral autoregulation but No differences in postoperative cognition or brain injury biomarker levels compared with supine positioning: the anesthesia patient safety foundation beach chair study. *Anesth Analg*. (2015) 120(1):176–85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000455
30. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*. (1995) 26(6):1014–9. doi: 10.1161/01.STR.26.6.1014
31. Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. (1995) 83(1):66–76. doi: 10.1097/00000542-199507000-00008
32. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow: integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. (2014) 592(5):841–59. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268953
33. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJE, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*. (2010) 56(2):268–73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152066
34. Aaslid R, Blaha M, Sviri G, Douville CM, Newell DW. Asymmetric dynamic cerebral autoregulatory response to cyclic stimuli. *Stroke*. (2007) 38(5):1465–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.473462
35. Depreitere B, Citerio G, Smith M, Adelson PD, Aries MJ, Bleck TP, et al. Cerebrovascular autoregulation monitoring in the management of adult severe traumatic brain injury: a delphi consensus of clinicians. *Neurocrit Care*. (2021) 34(3):731–8. doi: 10.1007/s12028-020-01185-x

4.4. Article C

Description of cerebral autoregulation across a mean arterial pressure challenge during stable general anaesthesia

Souilamas J, **Manquat E**, Windsor C, Chamoux T, Mateo J, Gayat E, Cartailier J, Vallée F

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2023 (article soumis)

**Journal of
Cerebral Blood Flow
& Metabolism**

**Description of cerebral autoregulation across a mean
arterial pressure challenge during stable general
anaesthesia**

Journal:	<i>Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Souilamas, Jihane Iris; Hôpital Lariboisière Manquat, Elsa; Hôpital Lariboisière Windsor - De Becdelievre, Camille; Hopital Henri Mondor Joachim, Jona; Hôpital Lariboisière Chamoux, Thibaut; Hôpital Lariboisière Mateo, Joaquim; Hopital Lariboisiere Gayat, Etienne; Hopital Lariboisiere Cartailler, Jérôme; Hopital Lariboisiere Vallée, Fabrice; Hopital Lariboisiere
Research Topics:	Cerebral autoregulation, Cerebral Blood Flow, Interventional Neuroradiology, Anaesthesia, Autoregulation
Research Techniques:	CBF measurement, Transcranial Doppler

Description of cerebral autoregulation across a mean arterial pressure challenge during stable general anaesthesia

Jihane Souilamas^{*,1}, Elsa Manquat^{1,2,4}, Camille Windsor¹, Jona Joachim^{1,4}, Thibaut Chamoux³, Joaquim Mateo^{1,4}, Etienne Gayat^{1,4}, Jérôme Cartiailler^{1,4}, Fabrice Vallée^{1,4}

Affiliations: **1.** AP-HP, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France; **2.** Equipe PARIETAL, Inria-Saclay, Université Paris Saclay, 91190 Saint-Aubin, France; **3.** Direction des systèmes d'information, Assistance Public Hôpitaux de Paris, France ; **4.** UMR-942, Inserm Délégation Régionale Paris 7, 93176 Bagnole, France

***Corresponding author:** jihane.souilamas@hotmail.fr

Acknowledgments and funding: Fondation pour la Recherche Assistance Publique des hôpitaux de Paris.

Conflict of interest: We declare no conflict of interest.

Authors' contributions:

Study concept and design: JS, EM, FV. Acquisition of data: JS, EM, CW, TC. Interpretation of data: JS, EM, FV. Drafting of the manuscript: JS; EM, JC, FV. Statistical and signal analysis: JS, JJ. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: all authors. Final approval of the version to be published: all authors

Clinical Trial Registration: NCT 0376914

Abstract

Background: Under general anaesthesia, the threshold of mean arterial pressure (MAP) to maintain adequate cerebral blood flow (CBF) via cerebral autoregulation (CA) is not universal. The objective of this study was to determine the proportion of patients whose CA was surpassed when their MAP was lowered under anaesthesia.

Methods: 54 patients under stable anaesthesia with MAP and MCAV (mean cerebral artery velocities) monitoring were included, and MAP challenge was realized from 85 to 65 mmHg. MCAVm for mean MCAV was used as a surrogate of CBF. Dynamic CA was assessed using dMCAVm/dMAP ratio with a threshold of -0,5%/mmHg.

Results: MAP challenge achieved a median MAP decrease of 24 [19 - 30] mmHg. 25 (46 %) patients were classified CA-. Interestingly, 83 % (24/29) of CA+ patients had a positive variation of systolic MCAV, and 72% (18/25) of CA- patients had a negative variation of systolic MCAV during the challenge ($p < 0,01$).

Conclusion: Almost one out of two patients exhibited impaired dynamic cerebral autoregulation in response to MAP fluctuations between 85 and 65 mmHg under anaesthesia. Analysing variations in systolic MCAV could potentially provide insights into the underlying mechanisms of dysfunctional dynamic CA.

Words: 191

Introduction

Episodes of low blood pressure during general anaesthesia (GA) can have deleterious consequences on morbidity and mortality, including adverse impacts on the myocardium, kidneys, and brain (1–5). However, the minimum mean arterial blood pressure (MAP) threshold to avoid complications, especially neurological ones, has not been clearly established.

Initially, a universal threshold of 65 mmHg was suggested, but current practice leans towards personalized management (3,4). In a recent randomized trial on higher blood pressure during general anaesthesia, the intervention group experienced less morbidity with a MAP around 80 % of baseline blood pressure during the procedure (which represents approximately 80-85 mm Hg) (5,6).

Previous studies have provided evidence that even minor fluctuations in mean arterial pressure induced pharmacologically can exert an influence on cerebral blood flow (CBF) (7). Consequently, it seems necessary to closely monitor CBF, or an indicator closely associated with CBF such as cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery, in conjunction with mean arterial pressure in clinical scenarios where there exists a potential risk to cerebral hypoperfusion. In the operating room setting, this monitoring can be accomplished by assessing the relationship between arterial blood pressure (ABP) and CBF on a short-term scale spanning seconds to minutes. A recommended approach for this purpose is the utilisation of pharmacologically induced mean arterial pressure challenge, particularly as suggested by a panel of experts for managing traumatic brain injury (8).

The amplitude of CBF variations due to MAP challenges are patient-specific (9), and in certain instances, the minimum MAP recommended during general anaesthesia may not be sufficient to prevent hypoperfusion. However, it may not be feasible or safe to maintain every patient's MAP at higher levels during general anaesthesia. On one hand, this can be difficult to achieve in patients with, for example, cardiac dysfunction or severe hypovolemia, and on the other, it can lead to excessive bleeding in the operating site, compromising the quality of the surgery (10) or in splanchnic vasoconstriction and hypoperfusion(11). Therefore, we thought it would be useful to investigate dynamic cerebral autoregulation (dCA) by performing MAP challenges during GA between an upper threshold around 85 mmHg and a lower limit of 65 mmHg.

Transcranial Doppler (TCD) measuring the mean blood flow velocity of red blood cells in the middle cerebral artery (MCAVm) is a reliable estimate of CBF as the diameter of the artery is assumed to be constant(12). Using MCAVm as a substitute for CBF, alteration of the dynamic cerebral autoregulation capacity is recognized when MCAVm falls as MAP decreases (13). In particular, Jorch and colleagues suggested that a decrease of 0.5 % in MCAVm per mmHg of MAP could be a meaningful cut-off (14).

1
2
3 In addition, MCAVm may not be the only parameter of interest. In order to gain a better understanding
4 of CA, measuring systolic cerebral blood flow velocity (MCAVs) using TCD may be a relevant approach
5 too (15). Rosengarten and colleagues observed that, in 15 healthy volunteers who experienced a non-
6 pharmacological decrease in blood pressure, MCAVs responded more rapidly to changes in CA (16).
7 MCAVs may rise in order to sustain MCAVm and keep CBF constant during a decrease in MAP. The
8 authors suggest that this quick and compensatory change in MCAVs may indicate the direct
9 involvement of dynamic CA.
10
11
12
13
14

15 The primary objective of this study was, then, to determine the proportion of patients whose dynamic
16 CA was surpassed when their MAP was lowered from 85 mmHg to 65 mmHg during general
17 anaesthesia. The secondary objective was to observe and describe the changes in MCAVs during this
18 challenge.
19
20
21
22
23
24

25 **Material and methods**

26
27 **Patients:** From January to December 2021, we included patients who underwent elective
28 interventional neuroradiology procedures under GA. Exclusion criteria included patients who were
29 already intubated and sedated, obese, who had cardiac arrhythmia, or were pregnant. For this
30 preliminary study, we chose to include only patients who had previously undergone a cerebral
31 arteriography under local anaesthesia and, exhibited a functional polygon of Willis and no significant
32 carotid stenosis. The study received approval from the French patients protection committee (CERVO2,
33 AU 1581 Sud-Est VI). Prior to anaesthesia, all patients were given an information letter, and verbal
34 consent was obtained from each individual.
35
36
37
38
39
40

41 **Anaesthesia protocol:** We recorded vital signs using standard monitoring which included Pulse
42 Oxygen Saturation (SpO₂), Heart Rate (HR), Systolic (SBP), Diastolic (DBP) and Mean Arterial Blood
43 Pressure (MAP), Temperature, and End tidal CO₂ (EtCO₂). Depth of anaesthesia was monitored using
44 the Masimo Sedline monitor which measured the spectral edge frequency (SEF95), Patient State Index
45 (PSI) and burst suppressions (BS).
46
47
48
49

50 Total intravenous anaesthesia (TIVA) was administered in a standardised manner, where we initially
51 administered Remifentanyl (Minto model), followed by Propofol (Schnider model). For each patient,
52 atracurium besilate (0.5 mg.kg⁻¹) was used to induce paralysis, after which the patient was intubated
53 after mechanical ventilated was set to a tidal volume of 6-8 ml.kg⁻¹, and the respiratory rate adapted
54 to achieve an EtCO₂ between 35 and 38 mmHg. FiO₂ was maintained at 40% and temperature between
55 36 °C and 37 °C.
56
57
58
59
60

1
2
3 The Remifentanil target-controlled infusion (TCI) was set to 5 to 6 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ until oral tracheal intubation,
4 then decreased for maintenance to 2.5 to 3.5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. The Propofol TCI was approximately set to 3.5
5 to 4 ng/ml depending on patients. Nonetheless, the attending anaesthesiologist could adjust these TCI
6 at any time, to ensure stable hypnosis, defined by no BS and a PSI between 25 and 50.
7
8
9

10 We exclusively used diluted norepinephrine at $5\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ as a vasoconstrictor. It was administered
11 continuously and intravenously via a syringe pump to maintain MAP at 10 to 20 % of reference MAP.
12 This reference MAP was determined by averaging arterial pressure readings from the day of the
13 anaesthetic consultation and the day before the operation.
14
15
16
17

18 **Data recording:**

19
20 Patients' biometric data was monitored using a Philips IntelliVue MX850 bedside patient monitor
21 (Philips, Eindhoven, The Netherlands). The device was connected to the Data Warehouse Connect
22 storage solution (Philips, Eindhoven, The Netherlands) which enables real-time automated database
23 storage of patient monitor data for offline analysis. Data was recorded at a sampling rate of 1Hz for
24 low frequency data and up to 125Hz for high frequency waveform data.
25
26
27
28
29

30 *Blood pressure recording based on photoplethysmography:* Intraoperative arterial blood pressure was
31 continuously monitored, starting before anaesthesia, from the middle finger using ClearSight® device
32 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) (17). This tool provided also stroke volume (SV) and cardiac output
33 (CO). The analogic signal was transmitted to the IntelliVue MX850 monitor (Philips, Eindhoven, The
34 Netherlands) at a sampling rate frequency of 125 Hz.
35
36
37
38

39 *Blood flow velocity measured using transcranial Doppler:* Cerebral blood flow velocity was measured in
40 the middle cerebral artery using a 1.5 MHz ultrasound Doppler probe (Atys Medical, Soucieu-en-Jarest,
41 France) placed on the side of the head opposite to the intervention site by the same trained physician.
42 The probe was positioned only during anaesthesia induction and for the subsequent 30 minutes, but
43 not during the neuroradiology procedure. The probe settings were power at 100mW, gate at 9mm for
44 a depth of 45-60 mm, and a gain ranging from 2 to 6. The analogic signal was transmitted to the
45 IntelliVue MX850 monitor at a 125Hz sampling rate frequency.
46
47
48
49
50
51

52 **MAP challenge:** Following anaesthetic induction, once MAP was stabilised at 10 to 20% of the
53 reference MAP with a steady diluted norepinephrine infusion and consistent depth of anaesthesia with
54 stable propofol and remifentanil level for over five minutes, the MAP decrease was initiated.
55 Norepinephrine infusion was lowered to achieve a MAP of 65 mmHg for a short period, after which it
56 was adjusted at the anaesthesiologist's discretion. If the MAP fell below 65 mmHg, the norepinephrine
57 infusion was increased.
58
59
60

Dynamic cerebral autoregulation assessment:

MAP/MCAVm calculation and groups

Recorded MCAVm and MAP were exported in .csv file and analysed in Graphphysio software (18).

The absolute change in MAP was determined by calculating the difference between the maximum and minimum values observed during stable anaesthesia, with the specific time windows depending on each patient's response.

$$dP = \frac{|MAP(t_{Map,max}) - MAP(t_{Map,min})|}{PAM(t_{Map,max})}$$

The times at which the minimal and maximal MAP values occurred are denoted by tMAPmin and tMAPmax, respectively (figure 1). These times were then used to compute the percentage change in mean cerebral artery velocity (MCAV), which was defined as follow:

$$dMCAVm = 100 \frac{|MCAV(t_{Map,max}) - MCAV(t_{Map,min})|}{MCAV(t_{Map,max})}$$

We also applied the same approach to the time series derived from systolic and diastolic velocities to compute the percentage change of these variables.

$$\%MCAV = 100 \frac{|MCAV(t_{Map,max}) - MCAV(t_{Map,min})|}{MCAV(t_{Map,max})}$$

Cerebral autoregulation groups

We used dMCAVm/dP as a parameter to capture the variation of MCAVm with respect to MAP, with a threshold set at -0.5 %/mmHg to indicate autoregulation limit. Patients with a dMCAVm/dP ratio below -0.5 %/mmHg were categorised in the CA- group, and the rest in the CA+ group.

Statistical analysis: The threshold for significance was set at $p < 0.05$. Categorical variables were expressed in percentages, while quantitative variables as median with first and third interquartile ranges. We collected and described demographic, neuromonitoring, and hemodynamic, and compared between CA+ et CA- groups using a nonparametric Mann-Whitney test for quantitative variables and a Chi2 test for qualitative variables. All analyses were done using Prism® software (GraphPad Software, CA, USA).

Results

Patients (figure 2)

102 patients were screened, six had non-inclusion criteria (obesity, cardiac arrhythmia). 96 patients were included in the study. Eleven did not have the temporal bone window to perform continuous TCD recording. Six experienced sedation bolus during MAP challenge. 21 had a poor signal recording, and in the case of 4 patients the blood pressure could not have been lowered because either no norepinephrine was required at first or there was no decrease in blood pressure after lowering norepinephrine's infusion. Among the 54 patients analysed, almost one out two was classified CA-: 25 (46 %) as CA- and 29 (54 %) as CA+. Patient characteristics are detailed in Table 1: there is almost no difference in demographics and in anaesthesia parameters between the two groups except a tendency for a higher reference MAP in CA- patients.

MAP challenge

At the beginning of the test, median MAP in all patients was 87 [79 – 93] mmHg which was around 96 % [90 - 103] of reference MAP with no difference between the two groups. At the end of the test, median MAP was 65 [62 – 69] mmHg). The MAP challenge achieved a median MAP decrease of 24 [19 - 30] mmHg. This decrease in MAP was equivalent in both groups ($p = 0,36$). There was no difference of variation of heart rate, stroke volume and cardiac output between the two groups during the MAP challenge.

MCAVm variations and CA assessment: (figure 2)

The initial value of MCAVm was 29 [23 – 36] cm/s equivalent in both groups with CA+ patients at 27 [22 - 36] cm/s and CA- patients 32 [25 – 46] ($p = 0,09$). Median MCAVm decrease among all patients was -4 [-6 - -2] cm/s. Fifty-four patients out of 52 (96%) have a MCAVm decrease during the challenge. Not surprisingly, this decrease was significantly more important among CA- patients than in CA+ (-6 [-10 - -4] cm/s versus -2 [-5 - -1] cm/s respectively, $p < 0,0001$). The median dMCAVm/dP in all patients was -0,448 [-0,894 - -0,303] %/mmHg. In CA+ patients, the decrease of MCAVm was lower than in CA- : dMCAVm/dP: -0.309 [-0.433- -0.203] %/mmHg vs -0.912 [-1.056- -0.686] %/mmHg ($p < 0.0001$).

Systolic velocity variations (figure 3)

Median MCAVs variation was -1 [-5 – 4] cm/s in all patients from baseline. Interestingly, this variation was inversely and significantly different in both groups: +2 [+1 - +8] cm/s versus -3 [-8 - -4] cm/s, $p = 0,004$ in CA+ patients and CA- patients respectively. We observed that 83 % (24/29) of CA+ patients

1
2
3 had a positive variation of MCAVs and 72% (18/25) of CA- patients had a negative variation of MCAVs
4 during the challenge.
5

6
7 These results are described in table 2 with values of diastolic velocities.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Confidential: For Review Only

Discussion

Our results show that: 46 % patients, almost one out of two, experience a significant decrease in CBF for MAP values dropping from 85 to 65 mmHg during general anaesthesia, which is concomitant with a dysfunctional dynamic autoregulation. Interestingly, most CA+ patients exhibited positive systolic MCA velocities variation during the MAP challenge, which was marked visually by a gradual increase in the upper MCAV envelope. A phenomenon that wasn't observed among CA- patients. The current study proposes that the established threshold of 65 mmHg may not be adequate for maintaining proper CA. Additionally, it indicates that patients who exhibit poor CA also show deficient reactivity in systolic blood flow velocity when there's a decrease in MAP.

The proportion of patients we found align with the existing literature where it is reported impairments in dCA ranging between 30 and 50%, depending on the orthopaedic (19,20) or cardiac surgeries (21). These findings support the view that a universal MAP threshold may not be fitting. This is because the traditional conception of a CA plateau where CBF is actively maintained constant for MAP values ranging from 50 to 100-150 mmHg appears to diverge from the actual scenario. Our results echo Futier et al. 's hypothesis suggesting setting a threshold based on 10% of the baseline systolic blood pressure (5). Therefore, the emphasis should likely shift toward identifying an individual and optimal MAP threshold. On the other hand, it should be emphasised that maintaining a high MAP without evidence that it is beneficial for the patient is not a possibility in anaesthesia and could be harmful. Indeed, inappropriate use of vasopressor drugs may reverse the benefit/risk balance of these drugs with risks notably related to the vasoconstriction induced in the peripheral territories (11). An excessively high MAP may also lead to the occurrence of haemorrhagic strokes, especially during extracorporeal circulation with anticoagulation (22). Finally, the surgeon may be hampered during the operation by the increased amount of blood in the operating field if the MAP is high (10).

The increase in MCAVs observed among CA+ patients aligns with changes reported by Rosengarten and colleagues following a leg cuff test performed on healthy volunteers(16). It is however difficult to explain this phenomenon from a physiological point of view. How does such increase in MCAVs concomitant to drop in cerebral perfusion pressure represented by MAP occur? One hypothesis could be the modification of cardiac output and stroke volume associated with the decrease in norepinephrine administration. When we look at the variations observed, there is indeed an increase in CO but secondary to an increase in heart rate, whereas the SV is stable. Moreover, a recent study showed that cerebral velocities in non-neurologic patients under GA the increase in CBF is dependant most on MAP but not on CO (19). Another hypothesis could be a maximal vasodilatation and therefore a decrease in cerebral vascular resistance more important in those in whom autoregulation is not

1
2
3 exceeded with a decrease in vascular pressure at the level of the critical closure pressure, which would
4 lead to a "waterfall phenomenon" with a probable increase in MCAVs (23,24). The hypothesis that has
5 been challenged is a possible variation in the diameter of the ACM, but this has been consistently
6 refuted (12).
7
8
9

10 This study has several limitations: (1) Indeed, despite the expectation of stabilization after anaesthetic
11 induction, the period of MAP decrease remains relatively close to the induction and this probably poses
12 a problem of hemodynamic and neurological stability at this time, which can influence the observed
13 variations of the studied parameters. (2) The small number of patients directly impacts the power of
14 the study. The rather redundant patients' profiles, less comorbid and less old than the patients that
15 can be managed in anaesthesia, is also a limitation. (3) The use of photo-plethysmography for BP
16 monitoring can induce a measurement discrepancy. However this tool has also been used in other CA
17 studies so ours can still be compared to other literature results (17). (4). Also, for the study of rapid
18 MCAVm variations induced by MAP variations, we decided to monitor the dMCAVm/dP ratio with a
19 threshold at -0.5 %/mmHg rather than the Mxa index, which requires an average over five minutes.
20 Mxa index (Mean flow index using arterial blood pressure) allows to measure whether there is a
21 correlation between MCAVm and MAP thus knowing whether CA is impaired or not. The Mxa method
22 requires obtaining an average reading of both MCAVm and MAP over a period of several minutes of
23 stable anaesthesia, and is thus not suitable for situations where blood pressure is changing rapidly
24 (25). The dMCAVm/dP ratio and this threshold are not widely used in the literature, and it is unclear
25 whether this 0.5 % MCAVm variation per mmHg MBP is really relevant, especially clinically.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 There are a number of points to be studied in the future to better understand these results and in
39 general the CA. It would be interesting to have the peak velocity at aortic exit and the carotid velocities
40 during MAP decline. The correlation between the dMCAVm/dP ratio and validated CA indices such as
41 Mxa should be explored (26). Second, there is a lack of clinical neurological outcome data. Indeed, the
42 question arises as to whether so-called CA- patients have a neurological impact of these moments of
43 decreased cerebral perfusion. Finally, we should try to find indirect biomarkers of CA such as frontal
44 electroencephalogram or cerebral oximetry. These more routine tools could allow continuous
45 monitoring of CA.
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Conclusion**
4

5 Within our study population, 46% of patients exhibited impaired dynamic cerebral autoregulation
6 (dCA) in response to MAP fluctuations between 85 and 65 mmHg under stable GA. Analysing
7 variations in MCAVs could potentially provide insights into the underlying mechanisms of
8
9
10 dysfunctional dCA.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Confidential: For Review Only

Bibliography

1. Bijker JB, Moons KGM, van Klei WA. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surgery. *Perioper Med.* :7.
2. Gu WJ, Hou BL, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2018 May;258:68–73.
3. Walsh M, Kurz A, Thabane L. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Perioper Med.* :9.
4. Salmasi V, Mascha EJ. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Perioper Med.* :19.
5. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1346.
6. Nguyen M, Nowolbiski N, Martin A, Bartamian L, Guinot PG. Contrôle périopératoire de la pression artérielle. *Anesth Réanimation.* 2019 Nov;5(6):485–91.
7. Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, Tymko MM, Caldwell HG, Hoiland RL, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep.* 2021 Aug;9(15):e14982.
8. Dietvorst S, Depreitere B, Meyfroidt G. Beyond intracranial pressure: monitoring cerebral perfusion and autoregulation in severe traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care.* 2023 Apr 1;29(2):85–8.
9. Lidington D, Wan H, Bolz SS. Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol.* 2021 Jul 23;12:688362.
10. Barak M, Yoav L, Abu el-Naaj I. Hypotensive Anesthesia versus Normotensive Anesthesia during Major Maxillofacial Surgery: A Review of the Literature. *Sci World J.* 2015;2015:480728.
11. Ruslan MA, Baharuddin KA, Noor NM, Yazid MB, Noh AYM, Rahman A. Norepinephrine in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2021 Feb 16;22(2):196–203.
12. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989 Jan;20(1):45–52.
13. Tieks Frank. Comparison of Static and Dynamic Cerebral Autoregulation Measurements. *Stroke.* 1995;
14. Jorch G, Jorch N. Failure of autoregulation of cerebral blood flow in neonates studied by pulsed Doppler ultrasound of the internal carotid artery. *Eur J Pediatr.* 1987 Sep;146(5):468–72.
15. Budohoski KP, Reinhard M, Aries MJH, Czosnyka Z, Smielewski P, Pickard JD, et al. Monitoring cerebral autoregulation after head injury. Which component of transcranial Doppler flow velocity is optimal? *Neurocrit Care.* 2012 Oct;17(2):211–8.

16. Rosengarten B, Kaps M. Peak Systolic Velocity Doppler Index Reflects Most Appropriately the Dynamic Time Course of Intact Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(4):230–4.
17. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Reccius A, Masurkar A, Huang A, Marshall RS. Comparison of Non-invasive and Invasive Arterial Blood Pressure Measurement for Assessment of Dynamic Cerebral Autoregulation. *Neurocrit Care*. 2014 Feb;20(1):60–8.
18. Joachim J. *Graphysio*.
19. Le Dorze M, Huché F, Coelembier C, Rabuel C, Payen D. Impact of fluid challenge increase in cardiac output on the relationship between systemic and cerebral hemodynamics in severe sepsis compared to brain injury and controls. *Ann Intensive Care*. 2018 Dec;8(1):74.
20. Manquat E, Ravaux H, Kindermans M, Joachim J, Serrano J, Touchard C, et al. Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on electroencephalogram signals in adults undergoing propofol anaesthesia: a pilot study. *BJA Open* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 9];1. Available from: [https://www.bjaopen.org/article/S2772-6096\(22\)00003-X/fulltext](https://www.bjaopen.org/article/S2772-6096(22)00003-X/fulltext)
21. Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *BJA Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):391–8.
22. Hori D, Brown C, Ono M, Rappold T, Sieber F, Gottschalk A, et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *BJA Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):1009–17.
23. Dewey RC, Pieper HP, Hunt WE. Experimental cerebral hemodynamics: Vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. *J Neurosurg*. 1974 Nov;41(5):597–606.
24. Badeer HS, Hicks JW. Hemodynamics of vascular ‘waterfall’: is the analogy justified? *Respir Physiol*. 1992 Feb;87(2):205–17.
25. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of Cerebrovascular Autoregulation: Facts, Myths, and Missing Links. *Neurocrit Care*. 2009 Jun;10(3):373–86.
26. Manquat E, Ravaux H, Souilamas J, Chamoux T, Joaquim J, Gayat E, et al. Cerebral autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure. *Front Anesthesiol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 9];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fanes.2023.1169961>

Tables and figures

	All (n= 54)	CA + (n=29)	CA – (n=25)	p-value
Characteristics				
Age, median, y	45 [33 ;54]	42 [31 - 57]	47 [38 - 53]	0,61
Female, No. (%)	15 (62)	20 (68)	15 (60)	0,49
ASA 1, No. (%)	11 (21)	8 (28)	3 (12)	0,16
ASA 2, No. (%)	34 (60)	18 (62)	16 (64)	0,88
ASA 3, No. (%)	9 (19)	3 (10)	6 (24)	0,18
Reference MAP (mmHg)	90 [83 – 99]	87 [83 – 92]	93 [87 – 101]	0,07
Comorbidities, No. (%)				
Hypertension	13 (24)	6 (20)	7 (28)	0,53
Diabetes	5 (9)	2 (7)	3 (12)	0,52
Obesity	13 (24)	5 (17)	8 (32)	0,21
Myocardial infarction/stroke	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0,28
Tobacco use	17 (29)	8 (27)	9 (36)	0,51
Interventions				
Aneurysm	16 (30)	8 (28)	8 (32)	0,72
Veinous stenting	12 (22)	6 (21)	6 (24)	0,77
AV malformation	17 (31)	9 (34)	8 (32)	0,94
Others	9 (17)	6 (17)	3 (12)	0,39
Duration of intervention, min	150 [90-210]	175 [90-262]	122 [92-157]	0,08
Peroperative parameters				
Propofol target effect site, ng/ml	3,5 [3,5 - 4,1]	3,5 [3,4 – 4,5]	3,5 [3,5 – 4,0]	0,54
Remifentanil target effect site, µg/ml	3,5 [3 – 4]	4 [3,5 – 4]	3,5 [3 – 4]	0,21
Norepinephrine µg/kg/min	0,07 [0,04 – 0,10]	0,05 [0,04 – 0,09]	0,06 [0,05 – 0,10]	0,82
PSI	27 [23-36]	27 [23-35]	27 [22-37]	0,58
SpO2 (%)	99 [97-100]	98 [97-99]	99 [98-100]	0,23
EtCO2 (mmHg)	35 [33-38]	36 [33-39]	35 [33-37]	0,65
HR (bpm)	59 [54 – 61]	60 [57 – 70]	54 [53 – 79]	0,56
MAP (mmHg)	74 [71 – 81]	72 [71 – 80]	76 [72 – 79]	0,72
% reference MAP (%)	87 [80 – 92]	87 [79 – 92]	86 [81 – 91]	0,97

Table 1. Patients and peroperative characteristics

Mean values over intervention

	All (n = 54)		CA + (n = 29)		CA - (n = 25)		p
	Before	After	Before	After	Before	After	
MAP (mmHg)	87 [79 – 93]	65 [62 – 69]	87 [80 – 92]	63 [59 – 66]	88 [78 – 95]	65 [61 – 70]	
dP (mmHg)	24 [19 – 30]		24 [19 – 33]		23 [17 – 32]		0,36
dP (%)	27 [23 – 34]		31 [24 – 35]		26 [22 – 30]		0,19
MCAVm (cm/s)	29 [23 – 36]	26 [21 – 32]	27 [22 – 36]	25 [20 – 31]	32 [25 – 46]	26 [21 – 37]	
dMCAVm (%)	-13 [-19 – -9]		-9 [-13 – -4]		-19 [-26 – -14]		<0,0001
dMCAVm/dP (%/mmHg)	-0,448 [-0,894 – -0,303]		-0,309 [-0,433 – -0,203]		-0,912 [-1,056 – -0,686]		<0,0001
dMCAVm/dP (%/%)	0,477 [-0,523 – 0,698]		0,347 [-0,523 – 0,439]		0,715 [0,359 – 1,007]		
MCAVs (cm/s)	54 [40 – 66]	52 [44 – 67]	50 [39 – 65]	45 [45 – 68]	55 [43 – 70]	52 [43 – 68]	
dMCAVs (%)	+3 [-7 – +10]		+6 [+2 – +14]		-5 [-14 – +8]		0,004
dMCAVs/dP (%/mmHg)	+0,118 [-0,226 – 0,398]		+0,226 [-0,023 – +0,474]		-0,055 [-0,472 – +0,289]		0,007
dMCAVs/dP (%/%)	+0,106 [-0,233 – +1,301]		+0,221 [+0,079 – +0,523]		-0,222 [-0,469 – +0,338]		
MCAVd (cm/s)	19 [13 – 24]	16 [12 – 20]	16 [13 – 22]	16 [12–19]	21 [15 – 31]	17 [13 – 22]	
dMCAVd (%)	-16 [-25 – -7]		-8 [-14 – -2]		-24 [-31 – -18]		<0,0001
dMCAVd/dP (% /mmHg)	-0,716 [-1,062 – -0,291]		-0,310 [-0,681 – -0,042]		-1,055 [-1,282 – -0,841]		<0,0001
dMCAVd/dP (%/%)	-0,569 [-0,852 – -0,236]		-0,245 [-0,551 – -0,128]		-0,906 [-1,176 – -1,831]		
HR (bpm)	59 [54 – 61]	64 [57–72] **	60 [57 – 70]	68 [57–80] *	54 [53 – 79]	58 [57–67]	
dHR (bpm)	5 [3 -11]		8 [0 – 10]		4 [-3 – 6]		0,23
SV (ml)	72 [56 – 74]	74 [67–77]	72 [53 – 74]	71 [51–77]	72 [66 – 98]	74 [71 – 104]	
dSV (ml)	2 [-1 – 6]		-1 [-2 – 5]		2 [1 – 6]		0,28
CO (L/min)	4,4 [4,1 – 5,2]	5,1 [4,2 – 5,8]**	4,4 [4,2 – 4,9]	5 [4,3 -5,3] *	5,3 [4,1 – 6,0]	5,2 [4,1-6,3]	
dCO (L/min)	0,7 [-0,7 – 1,0]		+0,60 [-0,05 – 0,9]		-0,1 [-0,6 – 0,15]		0,25

Table 2. MAP, cerebral velocities, heart rate (HR), stroke volume (SV) and cardiac output (CO) variations

*, **, *** : p < 0,05, < 0,01, < 0,001 between before and after in the same group

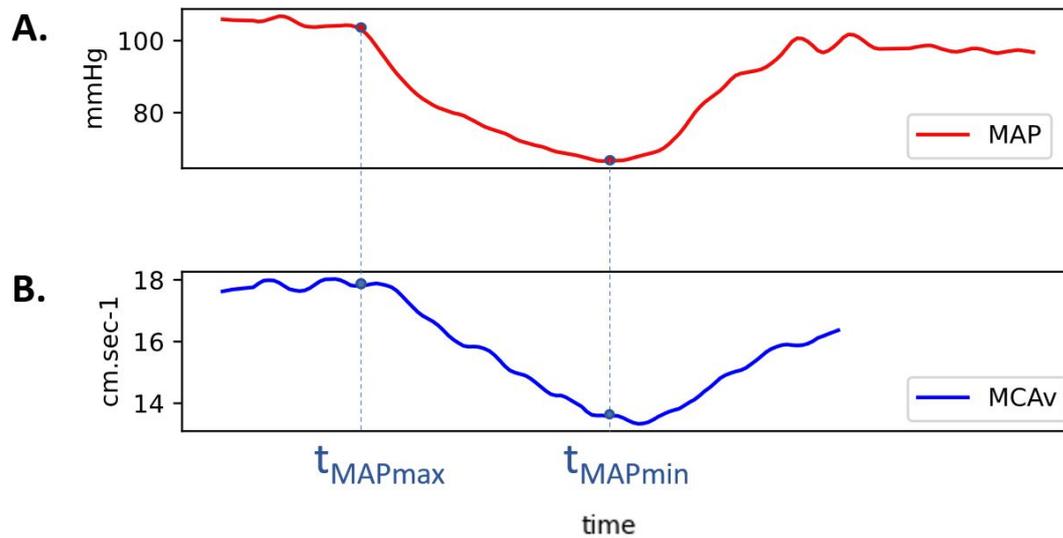


Figure 1: Data processing protocol. **A.** The percentage change in mAP was determined by calculating the difference between the maximum and minimum values observed during stable anesthesia. The times at which the minimal and maximal mAP values occurred are denoted by t_{MAPmin} and t_{MAPmax} , respectively. **B.** These times were then used to compute the percentage change in mean cerebral artery velocity (MCAv), which was defined as follows: $\%MCAv = |MCAv(t_{MAPmax}) - MCAv(t_{MAPmin})| / MCAv(t_{MAPmax}) * 100$.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

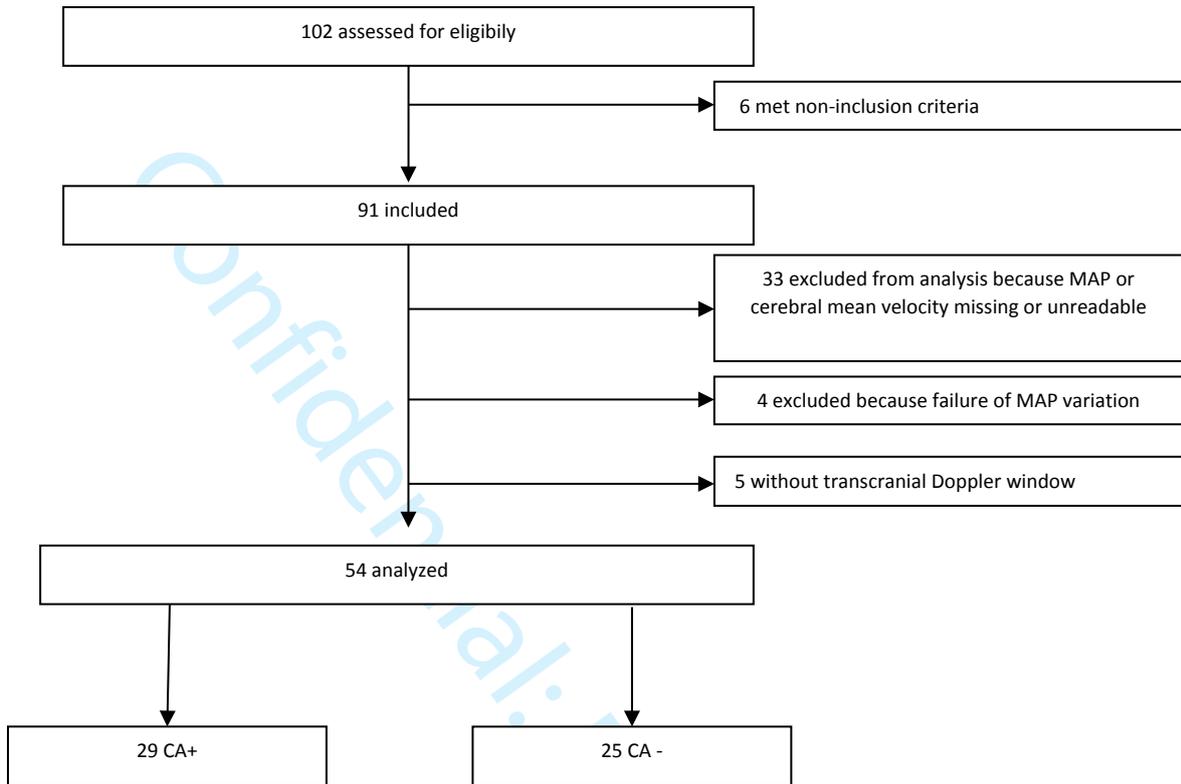
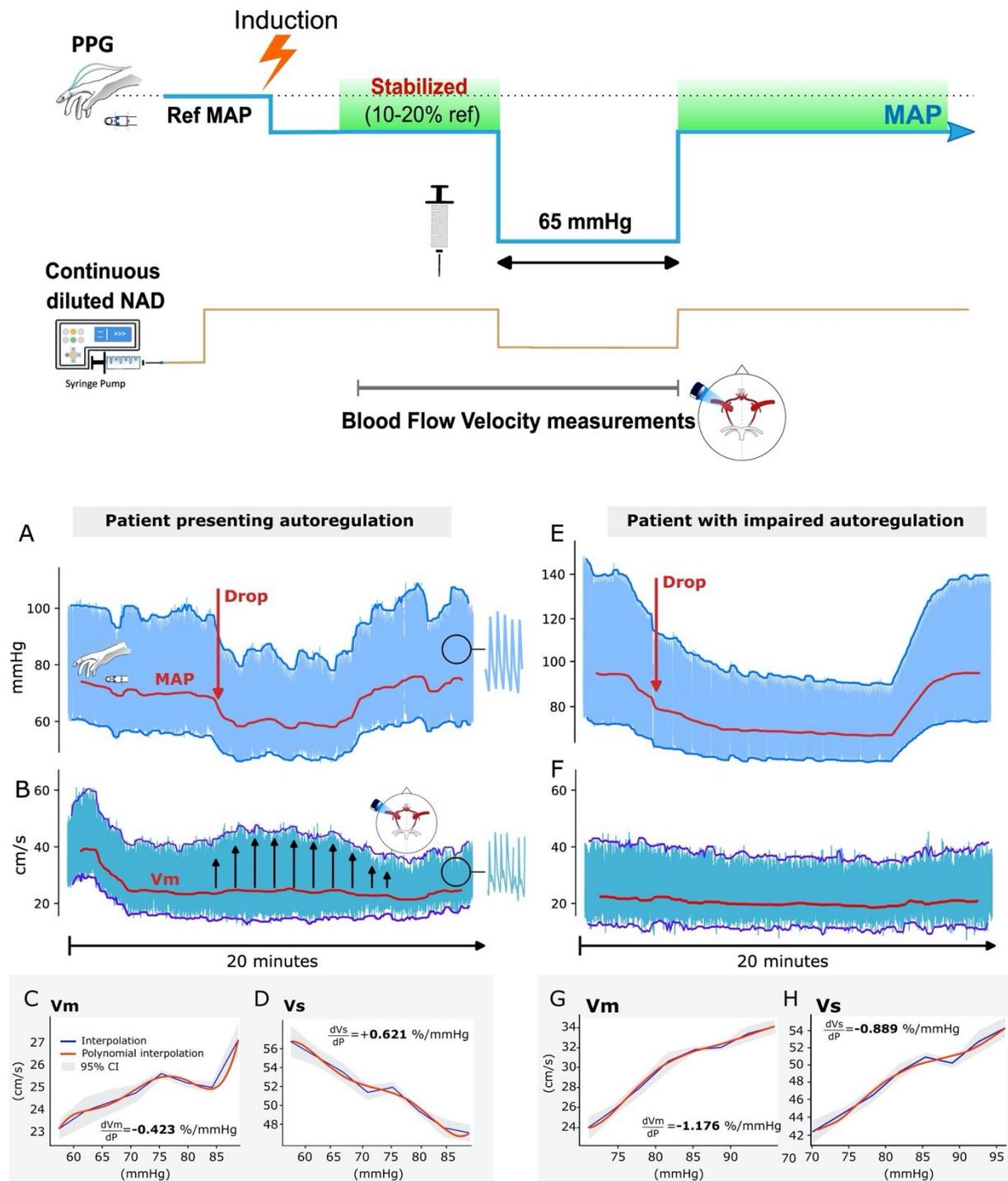


Figure 2. Flow chart



1
2
3 Paris,

October 07th, 2023

4
5 To
6 Editor in Chief
7 JCBFM
8
9

10
11
12
13 Dear Editor,

14
15 We are pleased to submit to JCBFM our manuscript entitled "Description of cerebral autoregulation
16 across a mean arterial pressure challenge during stable general anaesthesia"
17
18

19
20 The submitted work described the variations of cerebral blood flow velocities during a decrease in
21 mean arterial pressure in patients under general anesthesia. This work addresses the question of the
22 level of mean arterial pressure that should be maintained during general anaesthesia.
23

24 The paper is not under consideration elsewhere, none of the paper's contents have been previously
25 published, all authors have read and approved the manuscript. All authors declare to have no conflict
26 of interest related to the present work.
27

28
29 Sincerely yours,

30
31 Jihane Souilamas and Fabrice Vallée
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4.5. Article D

Impact of mAP challenge on cerebral blood flow and frontal EEG markers during stable general anesthesia

Manquat E, Vallée F, Gayat E, Sabbagh D, Cartailier J, Gramfort A

British Journal of Anaesthesia 2023 (article en révision)

British Journal of Anaesthesia

Impact of mAP challenge on cerebral blood flow and frontal EEG markers during stable general anesthesia --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BJA-D-23-01420
Full Title:	Impact of mAP challenge on cerebral blood flow and frontal EEG markers during stable general anesthesia
Article Type:	Clinical Investigation
Keywords:	EEG, cerebral perfusion, propofol, monitoring, MAP challenge
Corresponding Author:	Elsa Manquat PARIS, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Elsa Manquat
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Elsa Manquat Fabrice Vallée Etienne Gayat David Sabbagh Jona Joachim Jérôme Cartailier Alexandre Gramfort
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background This study investigated the impact of mean arterial pressure (mAP) challenges on cerebral blood flow velocity (CBFv) and electroencephalography (EEG) during general anesthesia (GA) in neuroradiology procedures, and described the pressure-flow relationship during these challenges. Methods Data were collected from 55 patients (aged 45±15 yo., 71% women) who had EEG, mAP, and CBFv monitored during stabilized GA. CBFv was approximated by the Mean blood velocity in the mean cerebral artery (MCAvmean), measured by transcranial Doppler. We analyzed various EEG markers to find the one most reliably correlating with changes in CBF and intraoperative EEG. It also included an evaluation of response delays. Results Our results show no difference in MCAv dynamics between increasing and decreasing mAP challenges. We found a significant linear relationship between CBF and mAP during both positive and negative blood pressure challenges. A significant linear relationship was also found between CBF changes and two quantitative EEG markers, with the strongest association found for a latency of 380 seconds for delta-band power (1-4Hz) and delta-alpha ratio ($r = 0.52$ and $r = 0.51$, respectively, both $p < 0.001$). Conclusion Delta-band power appears to be a robust marker for studying the relationship between CBFv and intraoperative EEG. Given the rapid changes in blood pressure, we suggest that the common relationship between CBFv and mAP, which assumes that CBFv remains relatively constant within a certain range of mAP, is not a suitable framework for characterizing the pressure-flow dynamics during mAP challenges.</p>
Suggested Reviewers:	Jan Claassen Columbia University

	jc1439@columbia.edu
	Lionel Velly Public Assistance – Hospitals of Marseille lionel.velly@ap-hm.fr
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Date of trial registration (if applicable)	
Date trial initiated (if applicable)	
Date first subject enrolled (if applicable)	

Impact of mAP challenge on cerebral blood flow and frontal EEG markers during stable general anesthesia

Elsa Manquat^{1,2,†} MD ; Fabrice Vallée^{1,4,5‡} MD, PhD ; Etienne Gayat^{1,4} MD, PhD ; David Sabbagh²
Jona Joachim^{1,4} MD, PhD; Jérôme Cartailier^{1,4‡} PhD ; Alexandre Gramfort² PhD

Affiliations : **1.** AP-HP, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France; **2.** Université Paris-Saclay, Inria, CEA, 91120 Palaiseau, France; **3.** Direction des systèmes d'information, Assistance Public Hôpitaux de Paris, France ; **4.** UMR-942, Inserm Délégation Régionale Paris 7, 93176 Bagnole, France; **5.** Equipe M3DISIM, Inria-Saclay, Université Paris Saclay, 91190 Saint-Aubin, France;

Corresponding author¹: Elsa Manquat, elsa.manquat@gmail.com.

Acknowledgments and funding : Bernoulli Lab (Laboratoire commun AP-HP - Inria); Fondation pour la Recherche Assistance Publique des hôpitaux de Paris.

Author contributions:

EM, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript; and critically revised the manuscript for content. FV, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data. EG, Contribution: critically revised the manuscript for content. DS, Contribution: This author contributed to structuring and gathering the data. JJ, Contribution: This author contributed to structuring and gathering the data. JC, Contribution: This author contributed to the analysis and the interpretation of the data, and critically revised the manuscript for content. AG, Contribution: This author contributed to the conception, design, analysis, and interpretation of the data; drafted the manuscript; and critically revised the manuscript for content.

Clinical Trial Registration: NCT 04288869

¹ Département d'anesthésie réanimation, 2 rue Ambroise Paré, elsa.manquat@gmail.com, phone number +33149955392.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract:

Background: This study investigated the impact of mean arterial pressure (mAP) challenges on cerebral blood flow velocity (CBFv) and electroencephalography (EEG) during general anesthesia (GA) in neuroradiology procedures, and described the pressure-flow relationship during these challenges.

Methods: Data were collected from 55 patients (aged 45±15 yo., 71% women) who had EEG, mAP, and CBFv monitored during stabilized GA. CBFv was approximated by the Mean blood velocity in the mean cerebral artery (MCAV_{mean}), measured by transcranial Doppler. We analyzed various EEG markers to find the one most reliably correlating with changes in CBF and intraoperative EEG. It also included an evaluation of response delays.

Results: Our results show no difference in MCAv dynamics between increasing and decreasing mAP challenges. We found a significant linear relationship between CBF and mAP during both positive and negative blood pressure challenges. A significant linear relationship was also found between CBF changes and two quantitative EEG markers, with the strongest association found for a latency of 380 seconds for delta-band power (1-4Hz) and delta-alpha ratio ($r = 0.52$ and $r = 0.51$, respectively, both $p < 0.001$).

Conclusion: Delta-band power appears to be a robust marker for studying the relationship between CBFv and intraoperative EEG. Given the rapid changes in blood pressure, we suggest that the common relationship between CBFv and mAP, which assumes that CBFv remains relatively constant within a certain range of mAP, is not a suitable framework for characterizing the pressure-flow dynamics during mAP challenges.

Ethics: NCT 04288869

Keywords : EEG, cerebral perfusion, propofol, monitoring, MAP challenge

Introduction

During general anesthesia (GA), maintaining optimal organ perfusion is crucial to ensure organ function, especially the brain (1) (2). The conventional practice of setting fixed thresholds for perioperative mean arterial pressure (mAP) has increasingly come under scrutiny, as individualized mAP levels may better preserve cerebral perfusion (3).

A potential strategy for determining individualized mAP levels is to investigate cerebral autoregulation (CA) by analyzing the relationship between mAP and a surrogate marker of cerebral blood flow (CBF). This can be achieved using techniques like transcranial Doppler examination to measure CBF velocity (CBFv), a surrogate CBF value (4).

Historically, studies of CA used gradual changes in arterial blood pressure (ABP) over hours to measure the static CA response to different mean ABP levels (5) (6). According to this traditional view, CBF remains constant within a wide range of ABP values (approximately 60-150 mmHg), though individual differences exist, especially under pathological conditions such as hypertension (7).

In contrast, dynamic CA (dCA) can be assessed by measuring the relationship between ABP and CBF over shorter time scales (seconds to minutes) (8) (9). Under physiological conditions, dCA behaves like a high-pass filter: it dampens the transmission of ABP changes into CBF changes within the very low (0.01-0.07)Hz and low-frequency (0.07-0.2)Hz ranges, and attenuates less effectively the CBF response to high-frequency ABP variations (>0.15 Hz) (10). Deviations from physiological dCA behavior can thus be captured by inducing ABP changes over seconds to minutes. This can be performed in the operating room by pharmacologically induced mAP challenge, which is now recommended by experts for managing traumatic brain injuries (11). However, the relationship between mAP and CBF across a mAP challenge remains largely unexplored in practice.

Tailoring mAP levels to cerebral perfusion requires more extensive neuromonitoring than current practice. Existing methods like near-infrared spectroscopy (NIRS) and transcranial Doppler have limitations (12) (13), hence there is a need for alternatives.

Intraoperative frontal electroencephalogram (EEG) monitoring, frequently used to assess depth-of-anesthesia (14), could be a valuable tool for assessing cerebral perfusion during GA. It provides high temporal resolution data, allowing for rapid analysis of brain activity, and its sensitivity to changes in cerebral perfusion is well-established in carotid clamp, cardiac arrest, stroke, and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage (15) (16) (17) (18). In these conditions, a decrease in CBF can affect EEG, initially causing loss of higher frequencies and later increasing lower frequencies as CBF

1 drops (19) (20). Nevertheless, the relationship between CBF and EEG, particularly under rapid CBF
2 variations - over a minute - for instance following a mAP challenge, is not well-understood. Clarifying
3 this relationship is delicate, as a major limitation of EEG concerns the poorly understood delay between
4 CBF and subsequent EEG changes.
5
6

7
8 Our study aims to validate EEG as a tool for monitoring cerebral perfusion by demonstrating a
9 significant link between CBF changes caused by a mAP challenge and intraoperative EEG. Additional
10 goals include determining the lag for maximum CBF and EEG correlation, and using pharmacologically
11 induced mAP changes to explore the relationship between CBFv and mAP under GA. By clarifying the
12 relationship between EEG and cerebral perfusion in the context of anesthesia, we hope to contribute
13 to the development of more individualized, effective and accessible strategies for maintaining cerebral
14 perfusion.
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 **Methods**

25
26
27 **Ethical statement:** This study obtained approval from the institutional board (CE SRLF 11-356) of the
28 Société de Réanimation de Langue Française. Written informed consent was waived by the IRB, and
29 patients were provided with an information letter and gave verbal consent before anesthesia. The
30 study was retrospectively registered on <http://www.ClinicalTrials.gov> (NCT 04288869).
31
32
33
34

35 **Patients:** Between February 2019 and November 2022, patients eligible for interventional
36 neuroradiology surgery under general anesthesia were selected for the “cervo2” cohort, a prospective,
37 observational, mono-centric study conducted at the Lariboisière Hospital in Paris, France.
38
39

40
41 Inclusion criteria were elective surgery, propofol intravenous anesthesia, and being a French-speaking
42 adult (>18yo.). Exclusion criteria encompassed pregnant women, patients with a history of a bleeding
43 aneurysm (incidental finding of aneurysm following either cephalgia or tinnitus complaints), emergency
44 procedures for subarachnoid hemorrhage, and individuals with a Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m²,
45 for whom the Schnider’s model is not validated. Patient demographics were collected during the
46 anesthesia consultation. Doppler signal was measured on the side opposed to the location of the
47 aneurysm. Patients were considered to have cardiovascular risk factors if they presented with any of
48 the following criteria: history of a cardiovascular event, current smoking, diabetes mellitus,
49 dyslipidaemia, or arterial hypertension.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
Anesthesia protocol: Standard monitoring, including monitoring of pulse oxygen saturation (SpO₂), heart rate (HR), systolic (sBP), diastolic (dBP) and mean (mAP) arterial blood pressure, temperature, end-tidal CO₂ (EtCO₂), was conducted alongside electroencephalogram (EEG) monitoring using the Masimo Sedline monitor and metrics including SEF95, Patient State Index (PSI), and burst suppression ratio (BS). Total intravenous anesthesia (TIVA) was administered in a standardized manner, starting with remifentanyl (Minto's model) followed by Propofol (Schnider's model). Atracurium besilate (0.5 mg.kg⁻¹) was used to induce paralysis, after which all patients were intubated and mechanically ventilated with a tidal volume of 6-8 ml.kg⁻¹, respiratory rate adjusted to achieve an EtCO₂ of 35-38 mmHg, and an FiO₂ set at 40%. The temperature was maintained between 36°C and 37°C. Remifentanyl target controlled infusion (TCI) was initially set to 5-6 ng.ml⁻¹ until oral tracheal intubation, then reduced for maintenance to 2.5-3.5 ng.ml⁻¹. However, the anesthesiologist could adjust infusion rates at any time to maintain stable hypnosis, as indicated by the absence of burst suppression and a PSI of 25-50. Stable anesthesia was defined as the period starting after the plasma concentration of propofol remained constant for more than 800 seconds (21) and ending when the plasma concentration of propofol was set to a new level.

27
28
29
30
31
32
33
34
35
mAP challenge: The implementation of a mAP challenge was carried out within the commonly used value ranges, considering the patient's cardiovascular comorbidities. Currently, a mAP greater than 60 mmHg and a reduction of less than 30 to 50% from the value measured before general anesthesia are widely used treatment thresholds to ensure adequate perfusion of all organs (1) (4) (5) (6).

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
In this study, diluted norepinephrine at 5µg/ml was the only vasoconstrictor used, administered either by a 10µg bolus or continuously through intravenous injection using syringe pumps, with a rate set to maintain mAP above the hypotension threshold. Patients who experienced a hypotensive episode following induction were resuscitated with a 10µg bolus of norepinephrine diluted at 5µg/ml, immediately followed by a continuous infusion of norepinephrine diluted at 5µg/ml, at a rate of 40 ml/hour (i.e. 200 µg/hour or 10 µg/10min). If a continuous infusion was already ongoing, an additional increase of 40 ml/hour was added.

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
In cases where mAP was ≥ 90% of the value measured during the anesthesia consultation, the dose of norepinephrine was gradually decreased to reach a mAP ≥ 50-70% of the baseline value, without ever going below 60 mmHg for patients without cardiovascular risk factors and 80 mmHg for patients with cardiovascular risk factors. Only one mAP challenge per patient was analyzed, resulting in two groups of patients: a group for which the impact of an increasing mAP was analyzed (mAP challenge+), and a group for which the impact of a decreasing mAP was analyzed (mAP challenge-).

Data acquisition:

Patients' biometric data was monitored using a Philips IntelliVue MX850 bedside patient monitor (Philips, Eindhoven, The Netherlands). The device was connected to the Data Warehouse Connect storage solution (Philips, Eindhoven, The Netherlands) which enables real-time automated database storage of patient monitor data for offline analysis. Data was recorded at a sampling rate of 1Hz for low frequency data and up to 125Hz for high frequency waveform data.

Blood pressure recording based on photoplethysmography: Intraoperative arterial blood pressure was continuously monitored, starting before anesthesia, from the middle finger using ClearSight® device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) (16). The analog signal was transmitted to the IntelliVue MX850 monitor (Philips, Eindhoven, The Netherlands) at a sampling rate frequency of 125Hz.

Blood flow velocity measured using transcranial Doppler: Cerebral blood flow velocity was measured in the middle cerebral artery using a 1.5MHz ultrasound Doppler probe placed on the side of the head opposite to the intervention site by the same trained physician. The probe was positioned only during anesthesia induction and for the subsequent 30 minutes, but not during the neuroradiology procedure. The probe settings were power at 100mW, gate at 9mm for a depth of 45-60mm, and a gain ranging from 2 to 6. The analog signal was transmitted to the IntelliVue MX850 monitor at a 125Hz sampling rate frequency.

EEG measurements: Bilateral frontal EEG traces (Fp1, Fp2, F7, F8, with a ground electrode Fpz and a Cz reference) were collected from Masimo Root® Sedline® monitor (Masimo Corporation®, Irvine, California, USA) at a recording frequency of 89Hz. PSI was transmitted to IntelliVue MX850 monitor at a 1Hz sampling rate frequency. The traces were first exported in the .edf format, then EEG traces were concatenated and analyzed using SciPy, statsmodels, and MNE Python libraries.

Feature extraction from EEG traces: Although EEG was recorded throughout the whole intervention, EEG features were computed only for periods of stable anesthesia (see anesthesia protocol section). The EEG signal was divided into 10-second non-overlapping epochs. A time series of EEG features was computed for each epoch. To compute the power of the different frequency bands, for each epoch and electrode, the power spectral density (PSD) was calculated using Welch's method with a window of 512 points (approximately 5.75s) and a 50% overlap, applying a Hamming window. The PSD was then averaged over the four EEG electrodes. The power of each band was computed by integrating the PSD over the corresponding frequencies. The total power was obtained by integrating the PSD over the full range of frequencies (0.5-30)Hz. From these powers, we computed the Delta-Alpha ratio (DAR),

1 defined as the ratio of alpha power (α BP) to delta power (δ BP). The alpha peak frequency (α PF) was
2 defined as the frequency with the highest power within the alpha band (8-13)Hz. The alpha peak was
3 estimated for each epoch.
4
5

6 **Feature extraction from other physiological signals :** As for the EEG analysis, we also segmented the
7 other physiological signals in 10-seconds long epochs. These physiological signals included the mean
8 blood velocity in the mean cerebral artery ($MCAv_{mean}$), and the mean arterial pressure (mAP). $MCAv_{mean}$
9 was defined as the per-epoch time-averaged maximum velocity measured using a transcranial
10 Doppler. mAP was defined as the per-epoch time-averaged arterial pressure measured with photo-
11 plethysmography.
12
13
14
15
16

17 **Intraoperative time series pre-processing:** To capture slow physiological trends on a minute scale,
18 mAP, $MCAv_{mean}$, and α PF time series were smoothed by applying two successive rolling means over 50-
19 seconds (5 consecutive epochs). Features, including α BP, δ BP, DAR, and α PF, were low-pass filtered
20 using Locally Weighted Scatterplot Smoothing (LOWESS, with a fraction of 5% of the data used when
21 estimating each y-value) (22).
22
23
24
25
26

27 For each patient (as shown in Fig. 1), percentage changes in mAP were calculated based on the maximal
28 and minimal values measured during stable anesthesia; percentage changes in $MCAv$ were calculated
29 based on the value of $MCAv$ corresponding to the times when mAP reached their maximum and
30 minimum ($tMAP_{max}$, $tMAP_{min}$). Percentage changes in EEG marker values were calculated based on
31 the values of EEG markers corresponding to times $tMAP_{max}$ and $tMAP_{min}$, lagged between 0 and 1200
32 seconds (up to 20 minutes).
33
34
35
36
37
38

39 **Optimal lag identification:** The linear regression parameters (slope, intercept, rvalue, p-value, and
40 stderr) were calculated to assess the relationship between the percentage change in $MCAv_{mean}$ and the
41 percentage change in each EEG marker, with a time lag ranging from 0 to 1200 seconds (up to 20
42 minutes). Optimal population lag was defined as the values of lag with the highest correlation
43 coefficient (rvalue) and significant p-value. Statistical analysis between the two groups was performed
44 with EEG markers lagged according to the optimal lag.
45
46
47
48
49
50

51 **Statistical analysis:** The significance level was set to 0.05. Normally-distributed data (assessed through
52 a Shapiro-Wilk test), were reported as mean and standard deviation, while data following a non-
53 normal distribution (resp. categorical variables) were expressed by the median and interquartile range
54 IQR (resp. as the count and percentage). Covariates were compared with Fisher, t-test or Mann-
55 Whitney tests, as appropriate. Covariate relationships based on linear regression were reported with
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 both the coefficient and the p-value for rejecting the null hypothesis of zero-valued coefficients. We
2 used a mixed-effects model to characterize the relationship between CBF and mAP in our population
3 study, taking into account the hierarchical structure of our data. The mixed-effects model was based
4 on a linear relationship with a fixed 0 intercept and individual-dependent coefficients across all
5 patients. The mixed-effects model was obtained using the statsmodel Python library.
6
7

8
9
10 Finally, correction for multiple comparisons was done to compensate for the testing of many time lags.
11 We used a non-parametric cluster-level permutation test following (23) as implemented in the MNE
12 Python software. Using a cluster-level test, one can leverage the fact that tests for neighboring time-
13 lags are very correlated. Any cluster (continuous segments of significant test statistics) with p-values
14 less than 0.05 was considered statistically significant.
15
16
17

18 **Results**

19 **Patients**

20 In this study we prospectively included 127 patients undergoing non-emergency neuroradiology
21 surgery, out of which 55 (aged 45+/-15 years, 71% women) met the criteria for further analysis (see
22 flow chart). These patients had either a mAP challenge with increasing mAP (mAP+, n=37) or a mAP
23 challenge with decreasing mAP (mAP-, n=18). Clinical and demographic patient characteristics of the
24 patients in both groups are shown in Table 1.
25
26
27

28 **Relationship between mAP and CBF during mAP challenges**

29 We first investigated the relationship between CBFv, as measured by MCAv, and mAP during mAP
30 challenges, which had a median duration of 400[210-535] seconds. As recommended, the lower mAP
31 recorded during the mAP challenges was 64(8) mmHg in the whole cohort and did not differ between
32 groups (Fig. 2A,B). During mAP+ challenges, mAP increased by 40(20)% and MCAv by 13(11)%. In mAP-
33 challenges, mAP decreased by 43(16)% and MCAv by 15(10)% (Fig. 2C). We found a linear relationship
34 between CBF and mAP (one average value per 10-second long epoch, see Material and Methods),
35 except for 4 patients (Fig. 2D, supplementary Table1). Comparing the linear regression coefficients
36 between mAP+ and mAP- challenges, we observed no significant difference between the two groups
37 (0.28[0.12-0.37 and 0.32[0.23-0.42] respectively, p=0.16 Mann-Whitney U test, Fig. 2D, supplementary
38 Table 1). This implies that changes in MCAv did not exhibit asymmetric responses to positive and
39 negative mAP challenges.
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56 Finally, we performed a mixed linear model analysis to explore the potential significant relationship
57 between the mAP and the MCAv. This analysis considers the individual variability of the slopes present
58 within the cohort. We thus pooled the positive and negative mAP challenges, and used a mixed-effect
59
60
61
62
63
64
65

1 model to assess the linear relationship on a population level (see Material and Methods). We found a
2 common slope of 0.289 ± 0.113 ($p < 0.001$) with individual slopes normally distributed with a variance
3 of 0.331 around this value (Fig. 2D).
4

5
6 The differences between the observed MCAv and the values predicted by your model, given the
7 corresponding mAP (e.i. the residuals), are centered around zero and normally distributed (Fig S1,
8 supplementary material), which suggests that our model is adequately capturing the relationship
9 between mAP and MCAv during mAP challenges under propofol. Also, residual vs. fitted plot
10 (supplementary Fig. S2) show no clear pattern for the residuals, suggesting that there is no non-linear
11 pattern in the residuals, as would be the case if the relationship between MCAv and mAP was defined
12 by the Lassen curve (24).
13
14
15
16
17
18

19 **Estimation of optimal lag for examining the relationship between CBF changes and intraoperative** 20 **EEG**

21
22 We investigated the potential relationship between CBF and quantitative intraoperative EEG changes,
23 which were characterized by features derived from PSD analysis (see Material and Methods).
24 Specifically, we tested for a linear relationship between changes in MCAv and changes in EEG markers
25 over time, as indicated by the r-values obtained by estimating correlations for different time lags
26 varying between 0 and 1200 seconds. The optimal latency was estimated with lag maximizing the
27 significant correlation between percentage changes of EEG markers and percentage changes of CBF at
28 the population level (see Material and Methods). DBP and DAR had a negative significant correlation
29 with MCAv (respectively $r = 0.52$ and $r = 0.51$, $p < 0.001$), and the strongest correlation occurred when
30 EEG was lagged by 380 seconds (Fig. 3A,B). ABP had a positive significant correlation with MCAv ($r =$
31 0.43 , $p < 0.001$), and the strongest positive correlation occurred when EEG was lagged also by 380
32 seconds. For APF, there was no significant linear relationship with MCAv for any time lag (Fig. 3B).
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

44 Finally, to determine which EEG markers among DBP, DAR and ABP were the most robust, we
45 performed a permutation test to identify clusters of significant correlation over time (23). Significant
46 clusters were observed for DBP in the time lag interval of [280-640] seconds and for DAR in the time
47 lag interval of [280-630] seconds (Fig. 3B). No significant cluster was observed for ABP nor APF.
48
49
50

51 Consequently, we identified DBP and DAR as the most robust markers of MCAv variations, with an
52 estimated optimal lag of 380 seconds.
53
54
55

56 **Difference in effect of positive and negative mAP challenges on EEG with the estimated optimal lag**

57 Our next objective was to determine if both increasing and decreasing MCAv due to the effect of mAP
58
59
60
61
62
63
64
65

1 challenges had similar effects on EEG variables. We used DAR and DBP as they were the most
2 correlated with patients' hemodynamics (see previous section). We found that during positive and
3 negative mAP challenges, MCAv changes were significant (13(11)%, $p < 0.001$ for mAP+ and -15(10)%,
4 $p < 0.001$ for mAP-, one sample Wilcoxon, Fig. 4A). However, changes in DAR and DBP were significant
5 only during mAP- challenges, with a median increase of 12(18)% for DAR ($p = 0.022$, Fig. 4B) and 5(8)%
6 for DBP ($p = 0.017$, Fig. 4C), respectively. These results suggest that intraoperative delta oscillations are
7 associated with a decrease in CBF during a mAP drop.
8
9

10 **Discussion**

11 In our study, we found that the mAP challenge significantly impacted both MCAv and frontal EEG
12 activity during neuroradiology procedures under GA. MCAv variations were proportional to mAP
13 during mAP challenges, with no asymmetry in MCAv variations to positive or negative mAP challenges.
14 Additionally, we identified two robust EEG markers associated with cerebral perfusion under GA: delta
15 band power and the DAR. Notably, the effect on brain function exhibited a delay, estimated at 380
16 seconds. After adjusting for this delay, contrary to MCAv, changes in EEG markers were significant
17 only in response to a negative mAP challenge. This finding suggests that intraoperative EEG could serve
18 as a simpler and more cost-effective method for assessing perfusion quality, which is typically
19 evaluated using MCAv.
20
21

22 Previous work has shown that even modest dynamic mAP changes influence CBFv (24). Our results
23 align with these findings and confirm that mAP challenge results in an average change of 0.29 cm/s
24 per mmHg. Thus, in clinical situations where cerebral perfusion is at risk, CBF (or a surrogate of CBF
25 such as MCAv or EEG feature) should be closely monitored. Interestingly, in the context of GA, where
26 CO₂ levels are well-controlled and stabilized, we did not find asymmetry in the cerebral pressure-flow
27 relationship during mAP challenges (25).
28
29

30 We observed that induced changes in mAP during GA impacted brain electrical activity, primarily in
31 the delta band, thereby affecting a common EEG marker associated with reduced perfusion: the DAR
32 (26) (27). These results are consistent with recent literature about quantitative EEG and ischemia
33 detection in various pathological conditions (28). Alterations in EEG signal during hypoperfusion are
34 rooted in a well-described neurophysiological rationale, starting with an energy deficit (29) due to
35 reduced CBF, progressing to cortical synaptic failure (30), and culminating in thalamo-cortical
36 dysrhythmia (31). Such description concerns reduced CBF, however, there is limited data of
37 quantitative EEG changes associated with increased cerebral perfusion, except in pathological
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 scenarios like hyperperfusion syndrome with vasogenic oedema (32) (33). Notably, in our study, no
2 distinct EEG indicators were associated with increased cerebral perfusion.
3
4
5

6 The originality of our work lies in its specific context of GA, where the propofol agent was used. We
7 have explored the hypothesis that dCA in healthy patients would respond more significantly to
8 increasing blood pressure than to decreasing pressure. This hypothesis is based on previous animal
9 studies that reported an elevated cerebral sympathetic nerve activity during hypertension, but not
10 during hypotension. Nevertheless, the absence of such asymmetry in our study could be attributed to
11 two factors: 1) the significant reduction in sympathetic nerve activity typically seen under GA with
12 propofol (34), and 2) the meticulous control of CO₂ levels during the procedures.
13
14
15
16
17

18 Furthermore, under GA the EEG displays a unique signature characterized by increased delta activity
19 and DAR. This pattern distinguishes the GA state from the awake state and differentiates it from other
20 hypnotic agents such as sevoflurane (35). Our analysis focused on relative changes in EEG markers to
21 minimize inter-individual variability arising from differences in propofol dosage. Lastly, the delay
22 observed in our cohort differs from studies conducted in carotid surgery conditions, where a
23 dysfunctional Willis polygon leads to a drastic drop in CBF (36) (37). In our case, variations in MCAv
24 were smaller, and cerebral autoregulation was relatively preserved. Additionally, propofol
25 administration reduced the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (38) (39). These factors
26 likely contributed to a longer delay before reaching the point of synaptic failure, compared to carotid
27 surgery conditions.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 Our study has certain limitations that should be acknowledged. Firstly, our focus on neuroradiology
39 procedures and a predominantly young female population may limit the broad applicability of our
40 findings. However, if we notice the effects of the mAP challenge on MCAv and EEG in this relatively
41 healthy population, these effects may be even more significant in a frailer population.
42
43
44

45 Our study shows a moderate correlation between MCAv and the investigated EEG markers. This
46 suggests that other parameters, such as propofol dose (21), noxious stimuli (40), and opiate doses (41),
47 can influence EEG signals. To mitigate these potential confounding factors, we analyzed periods of
48 stable anesthesia devoid of noxious stimuli and with constant concentrations of opiates and propofol.
49 Furthermore, the identification of the estimated optimal lag between changes in MCAv and EEG
50 markers was computed at the population level, not for each individual. This approach was taken due
51 to the non-linear relationship between the variables and the need to model intra-individual variability.
52 Further studies utilizing time-frequency analysis and including more patients could capture this
53 complexity and refine continuous cerebral perfusion monitoring with EEG.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Finally, an estimated delay of 380 seconds for evaluating cerebral perfusion following a mAP challenge could be perceived as lengthy. However, identifying this delay enables us to monitor EEG responses after a decrease in mAP, thereby facilitating the identification of potential individual-specific critical thresholds rather than depending on fixed, population-wide thresholds.

Despite its limitations, our study, to our knowledge, is the first to directly link CBF to EEG during general anesthesia. This novel connection broadens our understanding and supports the potential of using peroperative EEG in monitoring cerebral perfusion.

Implementing comprehensive monitoring that incorporates all parameters influencing EEG signals, including propofol dosage, perfusion, and nociception, may further refine the determination of the appropriate mAP, opioid doses and hypnotics. Our findings provide valuable insights into the relationship between mAP challenges, CBF, and EEG, and reinforce the prospective utility of EEG in cerebral perfusion monitoring during GA.

Acknowledgments

Data analysis were made possible thanks to the scientific Python ecosystem: Matplotlib [Hunter, 2007], Scikit-learn [Pedregosa et al., 2011], Numpy [Harris et al., 2020], Scipy [Virtanen et al., 2020] and MNE [Gramfort et al., 2013]. This work was partially supported by the French ANR-20-CHIA-0016, Bernoulli Lab (Laboratoire commun AP-HP - Inria) and the Fondation pour la Recherche Assistance Publique des hôpitaux de Paris..

Conflict of interests

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest

References

1. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a « triple low » of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. juin 2012;116(6):1195- 203.
2. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 2017;318(14):1346- 57.
3. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of Targeting

- 1 Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral
2 Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized
3 Clinical Trial. *JAMA Surg.* 1 sept 2019;154(9):819.
- 4 4. Manquat E, Ravoux H, Souilamas J, Chamoux T, Joaquim J, Gayat E, et al. Cerebral
5 autoregulation and cerebral blood flow response to mean arterial pressure challenge
6 following induction of general anaesthesia for neuroradiology procedure.
- 7 5. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* avr
8 1959;39(2):183- 238.
- 9 6. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of
10 measurement methods. *Physiol Meas.* 1 août 1998;19(3):305- 38.
- 11 7. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction,
12 and Cognitive Impairment. *Hypertension.* janv 2023;80(1):22- 34.
- 13 8. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in
14 humans. *Stroke.* janv 1989;20(1):45- 52.
- 15 9. Panerai RB, Brassard P, Burma JS, Castro P, Claassen JA, van Lieshout JJ, et al.
16 Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: a CARNet white paper
17 2022 update. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12 août 2022;0271678X221119760.
- 18 10. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood
19 flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 1 oct
20 2021;101(4):1487- 559.
- 21 11. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management
22 algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring:
23 the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC).
24 *Intensive Care Med.* 2020;46(5):919- 29.
- 25 12. Davie SN, Grocott HP. Impact of Extracranial Contamination on Regional Cerebral
26 Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies.
27 *Anesthesiology.* 1 avr 2012;116(4):834- 40.
- 28 13. Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors Affecting the Performance of 5 Cerebral
29 Oximeters During Hypoxia in Healthy Volunteers. *Anesth Analg.* oct 2013;117(4):813- 23.
- 30 14. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for
31 anesthesiologists part I: background and basic signatures. *J Am Soc Anesthesiol.*
32 2015;123(4):937- 60.
- 33 15. Kamitaki BK, Tu B, Wong S, Mendiratta A, Choi H. Quantitative EEG Changes
34 Correlate With Post-Clamp Ischemia During Carotid Endarterectomy. *J Clin Neurophysiol.*
35 mai 2021;38(3):213.
- 36 16. Lee DE, Lee LG, Siu D, Bazrafkan AK, Farahabadi MH, Dinh TJ, et al. Neural
37 Correlates of Consciousness at Near-Electrocerebral Silence in an Asphyxial Cardiac
38 Arrest Model. *Brain Connect.* 1 avr 2017;7(3):172- 81.
- 39 17. Finnigan S, van Putten MJAM. EEG in ischaemic stroke: Quantitative EEG can
40 uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management. *Clin Neurophysiol.* janv
41 2013;124(1):10- 9.
- 42 18. Muniz CF, Shenoy AV, O'Connor KL, Bechek SC, Boyle EJ, Guanci MM, et al.
43 Clinical Development and Implementation of an Institutional Guideline for Prospective
44 EEG Monitoring and Reporting of Delayed Cerebral Ischemia: *J Clin Neurophysiol.* juin
45 2016;33(3):217- 26.
- 46 19. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit*
47 *Care.* 2012;16(2):216.
- 48 20. van Putten MJAM, Hofmeijer J. EEG Monitoring in Cerebral Ischemia: Basic
49 Concepts and Clinical Applications. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr*
50 *Soc.* juin 2016;33(3):203- 10.
- 51 21. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK, et al.
52 Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol.
53 *Proc Natl Acad Sci.* 19 mars 2013;110(12):E1142- 51.
- 54 22. Savitzky A, Golay MJE. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 31
55 juill 2023]. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures.
- 56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/ac60214a047>

23. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*. août 2007;164(1):177- 90.
24. Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, Tymko MM, Caldwell HG, Hoiland RL, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep* [Internet]. août 2021 [cité 17 nov 2021];9(15). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14982>
25. Numan T, Bain AR, Hoiland RL, Smirl JD, Lewis NC, Ainslie PN. Static autoregulation in humans: a review and reanalysis. *Med Eng Phys*. nov 2014;36(11):1487- 95.
26. Finnigan S, Wong A, Read S. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: Delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2016;127(2):1452- 9.
27. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Sander Connolly E, Emerson RG, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*. déc 2004;115(12):2699- 710.
28. Rosenthal ES, Biswal S, Zafar SF, O'Connor KL, Bechek S, Shenoy AV, et al. Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy: EEG Accurately Predicts DCI. *Ann Neurol*. mai 2018;83(5):958- 69.
29. Dienel GA. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiol Rev*. 1 janv 2019;99(1):949- 1045.
30. Hofmeijer J, van Putten MJAM. Ischemic Cerebral Damage: An Appraisal of Synaptic Failure. *Stroke*. févr 2012;43(2):607- 15.
31. van Wijngaarden JBG, Zucca R, Finnigan S, Verschure PFMJ. The Impact of Cortical Lesions on Thalamo-Cortical Network Dynamics after Acute Ischaemic Stroke: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Jbabdi S, éditeur. PLOS Comput Biol*. 10 août 2016;12(8):e1005048.
32. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 1 déc 2005;4(12):877- 88.
33. Di Stasio F, Fanella M, Brienza M, Gentili G, Di Napoli M. Evolution of EEG patterns in cerebral reperfusion syndrome after carotid artery stenting. *Seizure*. janv 2021;84:129- 31.
34. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1539- 58.
35. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, et al. Effects of Sevoflurane and Propofol on Frontal Electroencephalogram Power and Coherence: *Anesthesiology*. nov 2014;121(5):990- 8.
36. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. sept 1974;41(3):310- 20.
37. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1973;4(4):674- 83.
38. Schlünzen L, Juul N, Hansen KV, Cold GE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism during propofol anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 2012;56(2):248- 55.
39. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, et al. Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*. 1 sept 2003;99(3):603- 13.
40. Hight DF, Gaskell AL, Kreuzer M, Voss LJ, García PS, Sleight JW. Transient electroencephalographic alpha power loss during maintenance of general anaesthesia. *Br J Anaesth*. mai 2019;122(5):635- 42.

41. García PS, Kreuzer M, Hight D, Sleight JW. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. Br J Anaesth. févr 2021;126(2):445- 57.

Tables and Figures

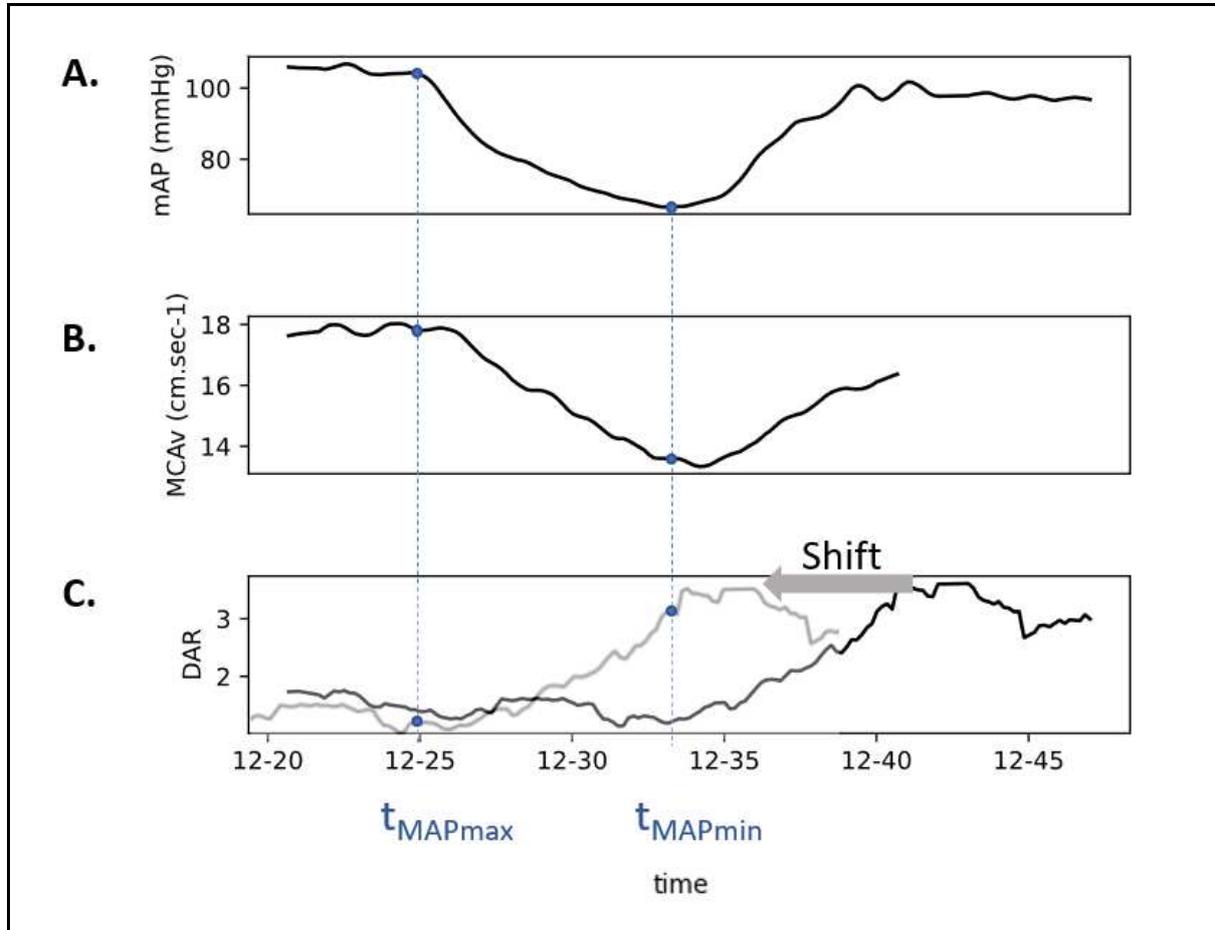


Figure 1: Data processing protocol. **A.** The percentage change in mAP was determined by calculating the difference between the maximum and minimum values observed during stable anaesthesia. The times at which the minimal and maximal mAP values occurred are denoted by t_{MAPmin} and t_{MAPmax}, respectively. **B.** These times were then used to compute the percentage change in mean cerebral artery velocity (MCAV), which was defined as follows: $\%MCAV = |MCAV(t_{MAPmin}) - MCAV(t_{MAPmax})| / MCAV(t_{MAPmin}) * 100$. **C.** We determined the delay between changes in hemodynamics and EEG response by assuming that the EEG response follows changes in mAP. To determine the precise lag time, we tested a range of lags from 0 to 1200 seconds in 10-second intervals. At each step, we calculated the percentage change in the EEG variable by computing the difference in EEG features at the t_{MAPmin} and t_{MAPmax} time points applied to the shifted EEG trace.

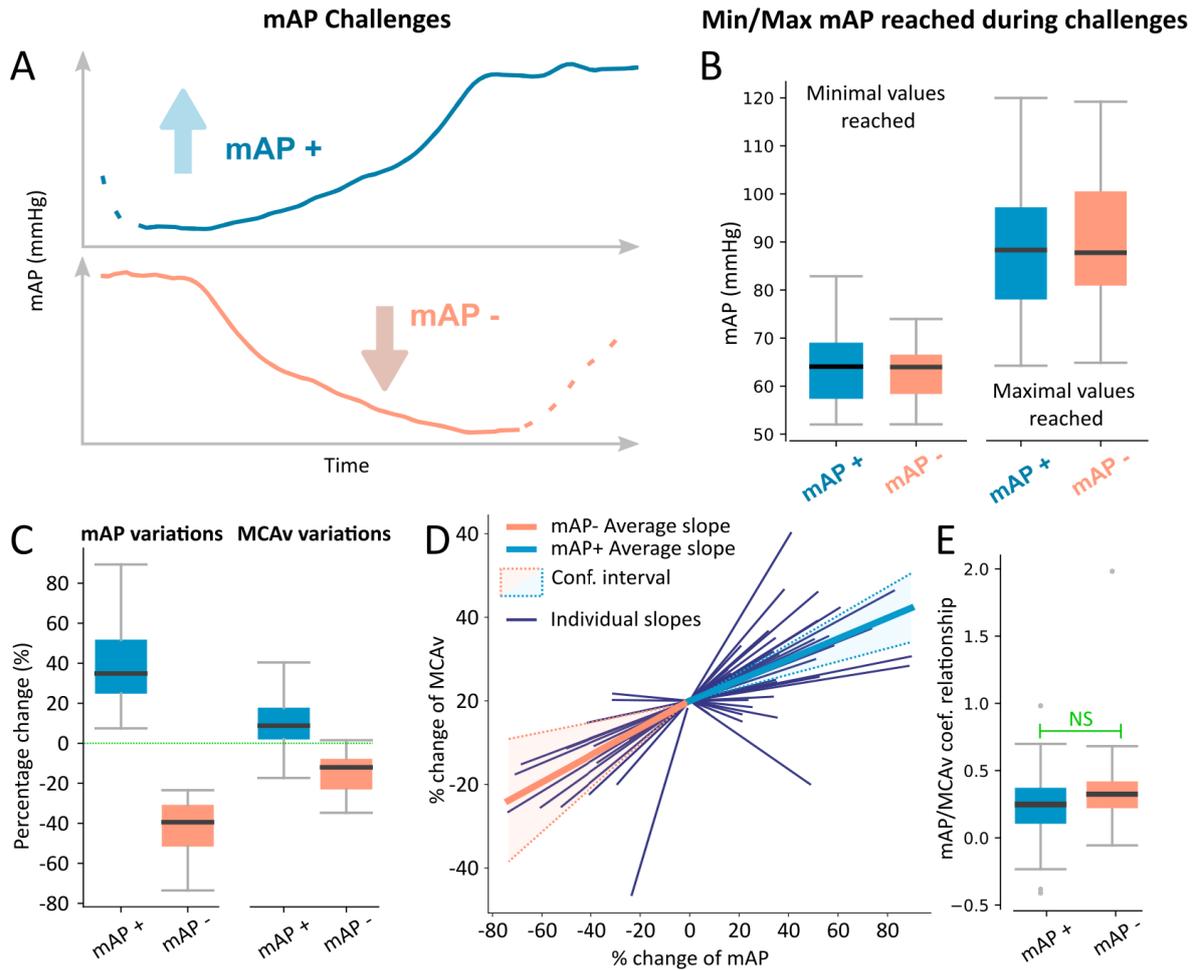


Figure 2: Linear relationship between mAP and MCAv percentage of change. **A.** Examples mAP time series during mAP challenge. **B.** minimal and maximal values of mAP recorded during mAP challenges **C.** mAP and MCAv distribution during positive and negative mAP challenges. **D.** Linear relationships between the percentage changes in mean arterial pressure (mAP) and cerebral blood flow velocity (MCAv) for each patient, color-coded uniquely. Thin lines represent linear models fitted individually for each patient, showcasing the heterogeneity of responses. The overall median trend for the two defined groups is represented by the thicker lines, calculated as the median of the individual regression coefficients within each group. 95% confidence intervals for these median coefficients are shown as the shaded areas around the thicker lines. This allows an appreciation of the variability and the level of certainty around these median linear relationships. The overlapping confidence intervals suggest that the response to positive and negative mAP changes do not significantly differ. **E.** Distribution of coefficient (slopes) of the individual linear model collected from mAP- (blue) and mAP+ challenges (orange). The absence of significant difference suggests a symmetrical MCAv behavior whether mAP increases or decreases.

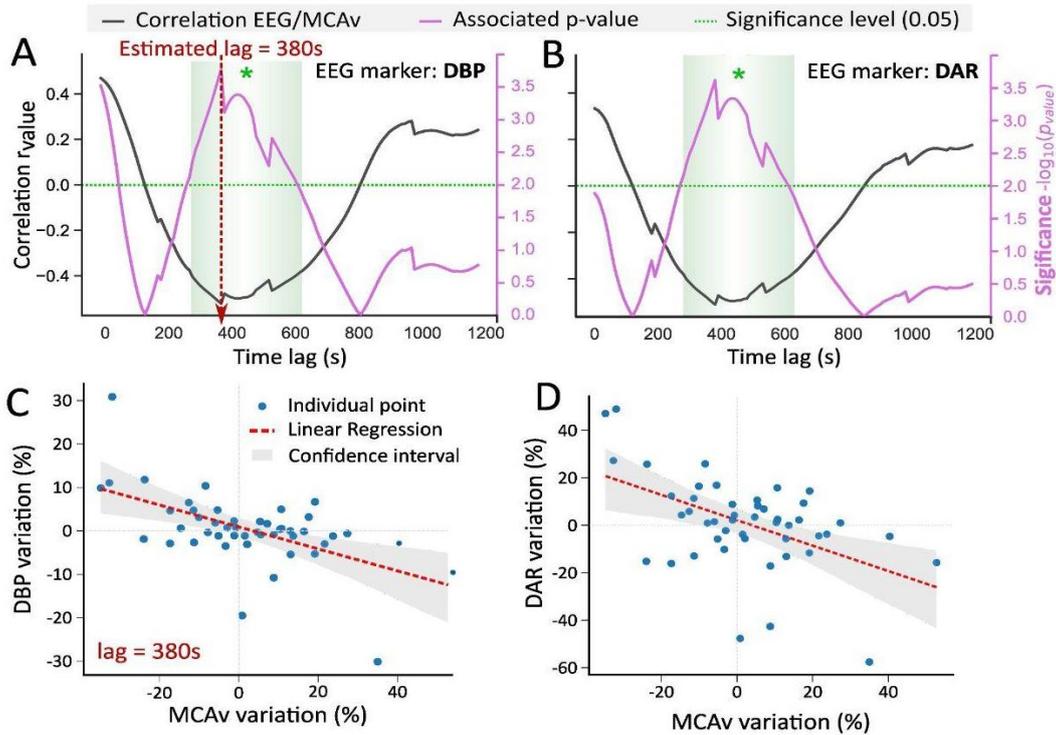


Figure 3: A,B. Correlation between MCAv and two EEG markers over time and clusters of significant correlation over time obtained with permutation test : These panels demonstrate the correlation between MCAv and each marker (DBP, DAR) percentage variation over time. The left y-axis represents the r-value of linear relationship between MCAv and EEG markers. The right y-axis represents the negative logarithm of the p-value at the uncorrected 0.05-level (two-sided). The x-axis denotes time in seconds. The plot reveals how the correlation between MCAv and each marker changes with time, as indicated by the varying r-values. It also reveals how the significance level of the relationship changes over time, as indicated by the varying significance level. Cluster-based non parametric tests of significant correlation are shaded. **C,D. Examples of linear relationship between MCAv and two EEG markers with a lag of 380 seconds.**

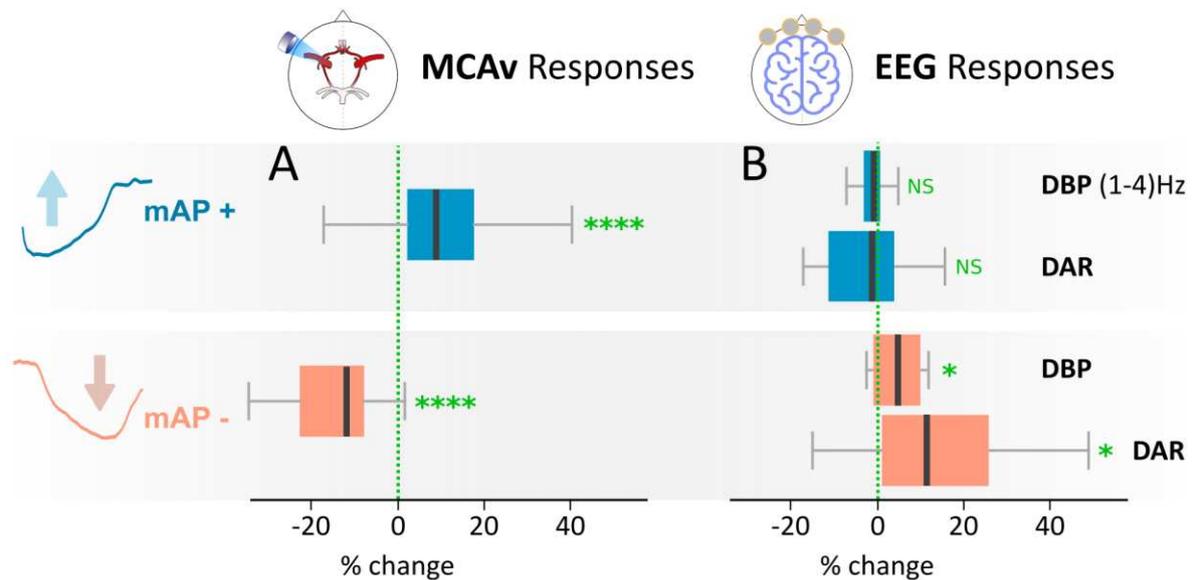


Figure 4: Difference in effect of positive and negative mAP challenge on EEG variables. **A:** significant changes in MCAv during positive (mAP+) and negative (mAP-) mAP challenges. The percentage changes in MCAv were calculated and found to be significant, with an increase of 13(11)% for mAP+ ($p < 0.001$) and a decrease of -15(10)% for mAP- ($p < 0.001$) using one sample Wilcoxon tests. **B:** changes in DAR and δ BP, respectively, during mAP challenges. Interestingly, the changes in DAR and δ BP were significant only during mAP- challenges. For DAR, there was a median increase of 12(18)% ($p = 0.022$), as shown in subplot (b), while for δ BP, there was a median increase of 5(8)% ($p = 0.017$), as presented in subplot (c). These results suggest that intraoperative delta oscillations in EEG variables are associated with a decrease in CBF during a mAP drop. MCAv : Mean blood velocity in the mean cerebral artery; DBP: delta band power; DAR: Delta-to-alpha power; ****: $p < 0.001$, *: $p < 0.05$, NS: non significant.

Supplementary Informations

The percentage change in mAP was determined by calculating the difference between the maximum and minimum values observed during stable anesthesia, with the specific time windows depending on each patient's response. The times at which the minimal and maximal mAP values occurred are denoted by tMAPmin and tMAPmax, respectively. These times were then used to compute the percentage change in mean cerebral artery velocity (MCAv), which was defined as follows depending on the direction of the mAP challenge :

mAP challenge + :

$$\%MCAv = |MCAV(tMAPmax) - MCAV(tMAPmin)| / MCAV(tMAPmin) * 100.$$

mAP challenge - :

$$\%MCAv = |MCAV(tMAPmin) - MCAV(tMAPmax)| / MCAV(tMAPmin) * 100.$$

We also applied the same approach to the time series derived from electroencephalogram (EEG) markers to compute the percentage change of these variables.

We determined the delay between changes in hemodynamics and EEG response by assuming that the EEG response follows changes in mAP. To determine the precise lag time, we tested a range of lags from 0 to 1200 seconds in 10-second intervals. At each step, we calculated the percentage change in the EEG variable by computing the difference in EEG features at the tMAPmin and tMAPmax time points applied to the shifted EEG trace.

4.6. Brevet (Request)

Numéro d'enregistrement : FR2304608

Lieu de dépôt : 92 INPI - Dépôt électronique

Date de la demande : 09/05/2023

Référence client : BRV 227 - FR PRIO

Type de brevet : Brevet français

Demande provisoire : Non

**Rubrique 1 : NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA
CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

Société/Cabinet : BF IP

Nom/Prénom : Monsieur Flesselles Bruno

Adresse :

36 rue Jean de La Fontaine
75016 Paris
France

Rubrique 2 : TITRE DE L'INVENTION

Néant

Rubrique 3 : PRIORITÉS

Néant

Request for grant of a European patent

For official use only

1 Application number:	<input type="text" value="MKEY"/>	
2 Date of receipt (Rule 35(2) EPC):	<input type="text" value="DREC"/>	
3 Date of receipt at EPO (Rule 35(4) EPC):	<input type="text" value="RENA"/>	
4 Date of filing:		

5 Grant of European patent, and examination of the application under Article 94, are hereby requested.

5.1 The applicant waives his right to be asked whether he wishes to proceed further with the application (Rule 70(2))

Procedural language:

Filing Language:

6 Applicant's or representative's reference

Filing Office:

Applicant 1

7-1 Name:

8-1 Address:

10-1 State of residence or of principal place of business:

Applicant 2

7-2 Name:

8-2 Address:

10-1 State of residence or of principal place of business:

14.1 The/Each applicant hereby declares that he is an entity or a natural person under Rule 6(4) EPC.

Representative 1

15-1

Name:

FLESSELLES Bruno

Company:

BF IP

16-1

Address of place of business:

36 rue Jean de La Fontaine
75016 Paris
France

17-1

Telephone:

+33142883466

17-1

E-mail:

bruno.flesselles@bf-ip.com

Inventor(s)

24 Title of invention

Title of invention:

METHOD FOR DETECTING BRAIN
HYPOPERFUSION DURING ANESTHESIA

25 Declaration of priority (Rule 52) and search results under Rule 141(1)

A declaration of priority is hereby made for the following applications

	State	Filing date	Kind	Application number:	Search results under Rule 141(1) are attached
Priority 01	FR	09.05.2023	ap	2304608	<input type="checkbox"/>

25.2 Re-establishment of rights

Re-establishment of rights under Article 122 EPC in respect of the priority period is herewith requested for the following priority/priorities

--

25.3 The EPO is requested to retrieve a certified copy of the following previous application(s) (priority document(s)) via the WIPO Digital Access Service (DAS) using the indicated access code(s):

	Request	Application number:	Access Code
Priority 01	<input type="checkbox"/>	2304608	

25.4 This application is a complete translation of the previous application

25.5 It is not intended to file a (further) declaration of priority

26 Reference to a previously filed application

27 Divisional application

28 Article 61(1)(b) application

Bibliographie

1. Diemel GA. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiol Rev.* 1 janv 2019;99(1):949-1045.
2. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* juill 1997;77(3):731-58.
3. Nafstad PH, Blackstad TW. Distribution of mitochondria in pyramidal cells and boutons in hippocampal cortex. *Z Zellforsch Mikrosk Anat Vienna Austria* 1948. 1966;73(2):234-45.
4. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and Energy Metabolism of the Brain. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* 6th edition [Internet]. Lippincott-Raven; 1999 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20413/>
5. Uniform distributions of glucose oxidation and oxygen extraction in gray matter of normal human brain: No evidence of regional differences of aerobic glycolysis [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0271678X15625349>
6. Joseph JA, Gibson GE. 4.3 Coupling of Neuronal Function to Oxygen and Glucose Metabolism Through Changes in Neurotransmitter Dynamics as Revealed with Aging, Hypoglycemia, and Hypoxia. In: Lajtha A, Gibson GE, Diemel GA, éditeurs. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Brain Energetics Integration of Molecular and Cellular Processes* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2007 [cité 17 sept 2023]. p. 297-320. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-30411-3_12
7. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, Citerio G, Sandroni C, Sekhon MS. Clinical targeting of the cerebral oxygen cascade to improve brain oxygenation in patients with hypoxic-ischaemic brain injury after cardiac arrest. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 [cité 9 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s00134-023-07165-x>
8. Richardson RS, Noyszewski EA, Kendrick KF, Leigh JS, Wagner PD. Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport. [Internet]. *American Society for Clinical Investigation*; 1995 [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/118237/pdf>
9. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab.* déc 2018;38(12):2192-208.
10. Berwick J, Johnston D, Jones M, Martindale J, Martin C, Kennerley AJ, et al. Fine detail of neurovascular coupling revealed by spatiotemporal analysis of the hemodynamic response to single whisker stimulation in rat barrel cortex. *J Neurophysiol.* févr 2008;99(2):787-98.
11. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect of Propofol Anesthesia on Baroreflex Activity in Humans: *Anesth Analg.* nov 1987;66(11):1115-1120.
12. Skovsted P, Price ML, Price HL. The Effects of Halothane on Arterial Pressure. Preganglionic Sympathetic Activity and Barostatic Reflexes. *Anesthesiology.* 1 déc 1969;31(6):507-14.
13. Klein SP, De Sloovere V, Meyfroidt G, Depreitere B. Differential Hemodynamic Response of Pial Arterioles Contributes to a Quadriphasic Cerebral Autoregulation Physiology. *J Am Heart Assoc.* 4 janv 2022;11(1):e022943.
14. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow: Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 1 mars 2014;592(5):841-59.
15. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, Oue A, Subudhi AW, Miyazawa T, et al. Differential

- blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol*. 15 juill 2012;590(Pt 14):3277-90.
16. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. [cité 18 sept 2023]; Disponible sur:
<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2012.228551>
 17. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. mai 1977;8(3):358-60.
 18. Drummond JC. Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go? 2019;128(4):13.
 19. Finnerty FA, Witkin L, Fazekas JF. Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. *J Clin Invest*. sept 1954;33(9):1227-32.
 20. Moyer JH, Morris G, Smith CP. CEREBRAL HEMODYNAMICS DURING CONTROLLED HYPOTENSION INDUCED BY THE CONTINUOUS INFUSION OF GANGLIONIC BLOCKING AGENTS (HEXAMETHONIUM, PENDIOMIDE AND ARFONAD) 1. *J Clin Invest*. août 1954;33(8):1081-8.
 21. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. avr 1976;53(4):720-7.
 22. Waldemar G, Schmidt JF, Andersen AR, Vorstrup S, Ibsen H, Paulson OB. Angiotensin converting enzyme inhibition and cerebral blood flow autoregulation in normotensive and hypertensive man. *J Hypertens*. mars 1989;7(3):229-35.
 23. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*. oct 1994;25(10):1985-8.
 24. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth*. juill 1995;75(1):51-4.
 25. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, et al. Predicting the Limits of Cerebral Autoregulation During Cardiopulmonary Bypass: *Anesth Analg*. mars 2012;114(3):503-10.
 26. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. déc 1982;57(6):769-74.
 27. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. janv 1989;20(1):45-52.
 28. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiol Meas*. 1 août 1998;19(3):305-38.
 29. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of Static and Dynamic Cerebral Autoregulation Measurements. *Stroke*. juin 1995;26(6):1014-9.
 30. Tan CO. Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol*. 15 oct 2012;113(8):1194-200.
 31. Diehl RR, Linden D, Lücke D, Berlit P. Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. févr 1998;8(1):7-12.
 32. Diehl RR, Linden D, Lücke D, Berlit P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke*. oct 1995;26(10):1801-4.
 33. Panerai RB, Barnes SC, Batterham AP, Robinson TG, Haunton VJ. Directional sensitivity of dynamic cerebral autoregulation during spontaneous fluctuations in arterial blood pressure at rest. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24 nov 2022;0271678X2211425.
 34. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJE, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular Regulation During Transient Hypotension and Hypertension in Humans. *Hypertension*. août 2010;56(2):268-73.
 35. Labrecque L, Smirl JD, Tzeng YC, Brassard P. Point/counterpoint: We should take the direction of blood pressure change into consideration for dynamic cerebral autoregulation quantification. *J Cereb Blood Flow Metab*. 26 mai 2022;0271678X2211048.

36. Numan T, Bain AR, Hoiland RL, Smirl JD, Lewis NC, Ainslie PN. Static autoregulation in humans: a review and reanalysis. *Med Eng Phys.* nov 2014;36(11):1487-95.
37. Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, Langkilde A, Paulson OB, Lange T, et al. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 24 avr 2018;137(17):1770-80.
38. Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, van Diepen S, Weinberger J, Bourke M, et al. Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* sept 2018;129(3):440-7.
39. Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiol Rev.* 10 janv 1999;79(4):1431-568.
40. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981;12(6):723-5.
41. Sviri GE, Aaslid R, Douville CM, Moore A, Newell DW. Time course for autoregulation recovery following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* oct 2009;111(4):695-700.
42. Schramm P, Klein KU, Pape M, Berres M, Werner C, Kochs E, et al. Serial measurement of static and dynamic cerebrovascular autoregulation after brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* janv 2011;23(1):41-4.
43. Strandgaard S, Olesen J, Skinh E, Lassen NA. Autoregulation of Brain Circulation in Severe Arterial Hypertension. *Br Med J.* 1973;4.
44. Alpers BJ, Berry RG. Circle of Willis in cerebral vascular disorders. The anatomical structure. *Arch Neurol.* avr 1963;8:398-402.
45. Macchi C, Lova RM, Miniati B, Gulisano M, Pratesi C, Conti AA, et al. The circle of Willis in healthy older persons. *J Cardiovasc Surg (Torino).* déc 2002;43(6):887-90.
46. Drummond JC, Lee RR, Howell JP. Focal cerebral ischemia after surgery in the « beach chair » position: the role of a congenital variation of circle of Willis anatomy. *Anesth Analg.* juin 2012;114(6):1301-3.
47. Su H, Eleveld DJ, Struys MMRF, Colin PJ. Mechanism-based pharmacodynamic model for propofol haemodynamic effects in healthy volunteers☆. *Br J Anaesth.* mars 2022;S0007091222000319.
48. Doyle PW, Matta BF. Burst suppression or isoelectric encephalogram for cerebral protection: evidence from metabolic suppression studies. *Br J Anaesth.* oct 1999;83(4):580-4.
49. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 27 sept 2017;96(1):17-42.
50. Meng L, Gelb AW, McDonagh DL. Changes in cerebral tissue oxygen saturation during anaesthetic-induced hypotension: an interpretation based on neurovascular coupling and cerebral autoregulation. *Anaesthesia.* juill 2013;68(7):736-41.
51. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 10 2017;318(14):1346-57.
52. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 1 sept 2019;154(9):819.
53. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 20 janv 2009;119(2):229-36.
54. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res.* août 2009;19(4):197-211.
55. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery.* mai 1993;32(5):737-41; discussion 741-742.
56. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and

- velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*. avr 1994;25(4):793-7.
57. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke*. juill 2000;31(7):1672-8.
 58. Brothers RM, Zhang R. CrossTalk opposing view: The middle cerebral artery diameter does not change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol*. 1 août 2016;594(15):4077-9.
 59. Wijnhoud AD, Franckena M, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Dippel EDWJ. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound Med Biol*. juin 2008;34(6):923-9.
 60. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Büttner T. Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(6):857-62.
 61. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 23 déc 1977;198(4323):1264-7.
 62. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt*. 1 juin 2003;42(16):2915-22.
 63. Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. In: Chance B, Alfano RR, Tromberg BJ, éditeurs. San Jose, CA; 1999 [cité 22 sept 2023]. p. 582-92. Disponible sur: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=976520>
 64. Matcher SJ, Elwell CE, Cooper CE, Cope M, Delpy DT. Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem*. 1 mai 1995;227(1):54-68.
 65. Davie SN, Grocott HP. Impact of Extracranial Contamination on Regional Cerebral Oxygen Saturation: A Comparison of Three Cerebral Oximetry Technologies. *Anesthesiology*. 1 avr 2012;116(4):834-40.
 66. McCalden TA, Eidelman BH, Mendelow AD. Barrier and uptake mechanisms in the cerebrovascular response to noradrenaline. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. oct 1977;233(4):H458-65.
 67. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*. oct 2002;57(10):999-1006.
 68. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17 janv 2018 [cité 14 mars 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010947.pub2>
 69. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring Brain Oxygen Saturation During Coronary Bypass Surgery: A Randomized, Prospective Study. *Anesth Analg*. janv 2007;104(1):51-8.
 70. Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*. sept 2010;41(9):1951-6.
 71. Brady KM, Hudson A, Hood R, DeCaria B, Lewis C, Hogue CW. Personalizing the Definition of Hypotension to Protect the Brain. *Anesthesiology*. janv 2020;132(1):170-9.
 72. Schoenberg BS. Richard Caton and the electrical activity of the brain. *Mayo Clin Proc*. juill 1974;49(7):474-81.
 73. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 1 déc 1929;87(1):527-70.
 74. Azevedo FAC, Carvalho LRB, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti REL, Leite REP, et al.

- Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 10 avr 2009;513(5):532-41.
75. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoustics.* juin 1967;15(2):70-3.
 76. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth.* févr 1997;78(2):180-4.
 77. Rampil IJ, Sasse FJ, Smith NT, Hoff BH, Flemming DC. SPECTRAL EDGE FREQUENCY — A NEW CORRELATE OF ANESTHETIC DEPTH. *Anesthesiology.* 1 sept 1980;53(3 Suppl):S12.
 78. Schwilden H, Stoeckel H. QUANTITATIVE EEG ANALYSIS DURING ANAESTHESIA WITH ISOFLURANE IN NITROUS OXIDE AT 1.3 AND 1.5 MAC. *Br J Anaesth.* juin 1987;59(6):738-45.
 79. Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology.* sept 1987;67(3):341-7.
 80. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. Hemmings HC, éditeur. *Br J Anaesth.* juill 2015;115(suppl 1):i46-57.
 81. Guessous K, Touchard C, Glezerson B, Levé C, Sabbagh D, Mebazaa A, et al. Intraoperative Electroencephalography Alpha-Band Power Is a Better Proxy for Preoperative Low MoCA Under Propofol Compared With Sevoflurane. *Anesth Analg.* 3 avr 2023;
 82. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci.* 19 mars 2013;110(12):E1142-51.
 83. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists part I: background and basic signatures. *J Am Soc Anesthesiol.* 2015;123(4):937-60.
 84. Cartailier J, Parutto P, Touchard C, Vallée F, Holcman D. Alpha rhythm collapse predicts iso-electric suppressions during anesthesia. *Commun Biol [Internet].* déc 2019 [cité 2 oct 2019];2(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s42003-019-0575-3>
 85. Soplata AE, McCarthy MM, Sherfey J, Lee S, Purdon PL, Brown EN, et al. Thalamocortical control of propofol phase-amplitude coupling. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(12):e1005879.
 86. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1 janv 1949;1(1):455-73.
 87. Kortelainen J, Jia X, Seppänen T, Thakor N. Increased electroencephalographic gamma activity reveals awakening from isoflurane anaesthesia in rats. *Br J Anaesth.* 1 nov 2012;109(5):782-9.
 88. Röpcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoefft A. Surgical Stimulation Shifts EEG Concentration–Response Relationship of Desflurane. *Anesthesiology.* 1 mars 2001;94(3):390-9.
 89. Sleight JW, Leslie K, Voss L. The effect of skin incision on the electroencephalogram during general anesthesia maintained with propofol or desflurane. *J Clin Monit Comput.* août 2010;24(4):307-18.
 90. Hight DF, Kaiser HA, Sleight JW, Avidan MS. An updated introduction to electroencephalogram-based brain monitoring during intended general anesthesia. *Can J Anesth Can Anesth.* 1 déc 2020;67(12):1858-78.
 91. Xie G, Deschamps A, Backman SB, Fiset P, Chartrand D, Dagher A, et al. Critical involvement of the thalamus and precuneus during restoration of consciousness with physostigmine in humans during propofol anaesthesia: a positron emission tomography

- study. *Br J Anaesth.* avr 2011;106(4):548-57.
92. García PS, Kreuzer M, Hight D, Sleight JW. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *Br J Anaesth.* févr 2021;126(2):445-57.
 93. Symon L, Branston NM, Strong AJ, Hope TD. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1977;11:149-54.
 94. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral Blood Flow Threshold of Ischemic Penumbra and Infarct Core in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke.* mai 2006;37(5):1334-9.
 95. Lipton P, Whittingham TS. Reduced ATP concentration as a basis for synaptic transmission failure during hypoxia in the in vitro guinea-pig hippocampus. *J Physiol.* 1982;325:51-65.
 96. Attwell D, Laughlin SB. An Energy Budget for Signaling in the Grey Matter of the Brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* oct 2001;21(10):1133-45.
 97. Hofmeijer J, van Putten MJAM. Ischemic Cerebral Damage: An Appraisal of Synaptic Failure. *Stroke.* févr 2012;43(2):607-15.
 98. Hochachka PW. *Muscles as Molecular and Metabolic Machines.* Boca Raton: CRC Press; 2019. 176 p.
 99. van Putten MJAM, Hofmeijer J. EEG Monitoring in Cerebral Ischemia: Basic Concepts and Clinical Applications. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* juin 2016;33(3):203-10.
 100. Finnigan SP, Rose SE, Walsh M, Griffin M, Janke AL, McMahon KL, et al. Correlation of Quantitative EEG in Acute Ischemic Stroke With 30-Day NIHSS Score: Comparison With Diffusion and Perfusion MRI. *Stroke.* avr 2004;35(4):899-903.
 101. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care.* 2012;16(2):216.
 102. Rungta RL, Choi HB, Tyson JR, Malik A, Dissing-Olesen L, Lin PJC, et al. The cellular mechanisms of neuronal swelling underlying cytotoxic edema. *Cell.* 23 avr 2015;161(3):610-21.
 103. Zandt BJ, Ten Haken B, Van Dijk JG, Van Putten MJAM. Neural Dynamics during Anoxia and the “Wave of Death”. *Baud O, éditeur. PLoS ONE.* 13 juill 2011;6(7):e22127.
 104. Laman DM, Wieneke GH, van Duijn H, Veldhuizen RJ, van Huffelen AC. QEEG Changes During Carotid Clamping in Carotid Endarterectomy: Spectral Edge Frequency Parameters and Relative Band Power Parameters: *J Clin Neurophysiol.* août 2005;22(4):244-52.
 105. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke.* 1973;4(4):674-83.
 106. Tolonen U, Sulg IA. Comparison of quantitative EEG parameters from four different analysis techniques in evaluation of relationships between EEG and CBF in brain infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1 févr 1981;51(2):177-85.
 107. Finnigan SP, Rose SE, Chalk JB. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death. *Clin Neurophysiol.* 1 juill 2008;119(7):1690-4.
 108. Finnigan SP, Walsh M, Rose SE, Chalk JB. Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clin Neurophysiol.* 1 nov 2007;118(11):2525-32.
 109. van Wijngaarden JBG, Zucca R, Finnigan S, Verschure PFMJ. The Impact of Cortical Lesions on Thalamo-Cortical Network Dynamics after Acute Ischaemic Stroke: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Jbabdi S, éditeur. PLOS Comput Biol.* 10 août 2016;12(8):e1005048.
 110. Finnigan S, van Putten MJAM. EEG in ischaemic stroke: Quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management. *Clin Neurophysiol.* janv 2013;124(1):10-9.

111. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJE, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol.* avr 2012;259(4):679-83.
112. Rosenthal ES, Biswal S, Zafar SF, O'Connor KL, Bechek S, Shenoy AV, et al. Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy: EEG Accurately Predicts DCI. *Ann Neurol.* mai 2018;83(5):958-69.
113. Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, Alexander M, Nenov V, Martin N, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1 déc 1997;103(6):607-15.
114. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care.* juin 2015;22(3):450-61.
115. Suarez JI, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med.* juin 2002;30(6):1348-55.
116. Di Stasio F, Fanella M, Brienza M, Gentili G, Di Napoli M. Evolution of EEG patterns in cerebral reperfusion syndrome after carotid artery stenting. *Seizure.* janv 2021;84:129-31.
117. Lieb M, Shah U, Hines GL. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Intervention: A Review. *Cardiol Rev.* avr 2012;20(2):84.
118. Marino D, Vatti G, Rufa A, Malandrini A, Rocchi R, Bracco S, et al. Transient periodic lateralised epileptiform discharges (PLEDs) following internal carotid artery stenting. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* mars 2012;14(1):85-9.
119. Connor CW. Open Reimplementation of the BIS Algorithms for Depth of Anesthesia. *Anesth Analg.* oct 2022;135(4):855-64.
120. Morimoto Y, Monden Y, Ohtake K, Sakabe T, Hagihira S. The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia. *Anesth Analg.* janv 2005;100(1):158-61.
121. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a « triple low » of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* juin 2012;116(6):1195-203.
122. Maheshwari A, McCormick PJ, Sessler DI, Reich DL, You J, Mascha EJ, et al. Prolonged concurrent hypotension and low bispectral index ('double low') are associated with mortality, serious complications, and prolonged hospitalization after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* juill 2017;119(1):40-9.
123. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* oct 2011;29(10):1847-53.
124. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of Cerebral Autoregulation in Head-Injured Patients. *Stroke.* 1 oct 1996;27(10):1829-34.
125. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Continuous Time-Domain Analysis of Cerebrovascular Autoregulation Using Near-Infrared Spectroscopy. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2007;38(10):2818-25.
126. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery.* juill 1997;41(1):11-7; discussion 17-19.
127. Sorrentino E, Budohoski KP, Kasprovicz M, Smielewski P, Matta B, Pickard JD, et al. Critical Thresholds for Transcranial Doppler Indices of Cerebral Autoregulation in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* avr 2011;14(2):188-93.
128. Lang E, Mehdorn H, Dorsch N, Czosnyka M. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation: a validation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2002;72(5):583-6.
129. Kreuzer M, Stern MA, Hight D, Berger S, Schneider G, Sleigh JW, et al. Spectral and

- Entropic Features Are Altered by Age in the Electroencephalogram in Patients under Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 mai 2020;132(5):1003-16.
130. Ni K, Cooter M, Gupta DK, Thomas J, Hopkins TJ, Miller TE, et al. Paradox of age: older patients receive higher age-adjusted minimum alveolar concentration fractions of volatile anaesthetics yet display higher bispectral index values. *Br J Anaesth*. sept 2019;123(3):288-97.
 131. Olsen MH, Riberholt CG, Mehlsen J, Berg RM, Møller K. Reliability and validity of the mean flow index (Mx) for assessing cerebral autoregulation in humans: A systematic review of the methodology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1 janv 2022;42(1):27-38.
 132. Olsen MH, Riberholt CG, Plovsing RR, Møller K, Berg RMG. Reliability of the mean flow index (Mx) for assessing cerebral autoregulation in healthy volunteers. *Physiol Rep* [Internet]. juin 2021 [cité 13 sept 2022];9(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14923>
 133. Beqiri E, Ercole A, Aries MJH, Placek MM, Tas J, Czosnyka M, et al. Towards autoregulation-oriented management after traumatic brain injury: increasing the reliability and stability of the CPPopt algorithm. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 29 avr 2023 [cité 18 juin 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10877-023-01009-1>
 134. Liu X, Czosnyka M, Donnelly J, Budohoski KP, Varsos GV, Nasr N, et al. Comparison of frequency and time domain methods of assessment of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. févr 2015;35(2):248-56.
 135. Tas J, Beqiri E, van Kaam RC, Czosnyka M, Donnelly J, Haeren RH, et al. Targeting Autoregulation-Guided Cerebral Perfusion Pressure after Traumatic Brain Injury (COGiTATE): A Feasibility Randomized Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma*. 15 oct 2021;38(20):2790-800.
 136. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex Regulation of Arterial Pressure during Sleep in Man: A Quantitative Method of Assessing Baroreflex Sensitivity. *Circ Res*. janv 1969;24(1):109-21.
 137. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):919-29.
 138. Greenfield JC, Tindall GT. Effect of norepinephrine, epinephrine, and angiotensin on blood flow in the internal carotid artery of man. *J Clin Invest*. juill 1968;47(7):1672-84.
 139. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res*. juill 1976;39(1):33-41.
 140. Strebel S, Lam A, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and Static Cerebral Autoregulation during Isoflurane, Desflurane, and Propofol Anesthesia. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 juill 1995;83(1):66-76.
 141. Barak M, Yoav L, Abu el-Naaj I. Hypotensive anesthesia versus normotensive anesthesia during major maxillofacial surgery: a review of the literature. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:480728.
 142. Ruslan MA, Baharuddin KA, Noor NM, Yazid MB, Noh AYM, Rahman A. Norepinephrine in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med*. 16 févr 2021;22(2):196-203.
 143. Rosengarten B, Kaps M. Peak Systolic Velocity Doppler Index Reflects Most Appropriately the Dynamic Time Course of Intact Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(4):230-4.
 144. Morelli A, Backer DD. The ten principles behind arterial pressure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 [cité 9 oct 2023];44(6). Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s00134-017-4888-8>
 145. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. déc 2014;64(22):2373-405.

146. Nguyen M, Nowolbiski N, Martin A, Bartamian L, Guinot PG. Contrôle périopératoire de la pression artérielle. *Anesth Réanimation*. nov 2019;5(6):485-91.
147. Savitzky A, Golay MJE. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 31 juill 2023]. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/ac60214a047>
148. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*. août 2007;164(1):177-90.
149. Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, Tymko MM, Caldwell HG, Hoiland RL, et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep* [Internet]. août 2021 [cité 17 nov 2021];9(15). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14982>
150. Finnigan S, Wong A, Read S. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: Delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2016;127(2):1452-9.
151. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1539-58.
152. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, et al. Effects of Sevoflurane and Propofol on Frontal Electroencephalogram Power and Coherence: Anesthesiology. nov 2014;121(5):990-8.
153. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. sept 1974;41(3):310-20.
154. Schlünzen L, Juul N, Hansen KV, Cold GE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism during propofol anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 2012;56(2):248-55.
155. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, et al. Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*. 1 sept 2003;99(3):603-13.
156. Hight DF, Gaskell AL, Kreuzer M, Voss LJ, García PS, Sleight JW. Transient electroencephalographic alpha power loss during maintenance of general anaesthesia. *Br J Anaesth*. mai 2019;122(5):635-42.
157. Bienert A, Sobczyński P, Młodawska K, Hartmann-Sobczyńska R, Grześkowiak E, Wiczling P. The influence of cardiac output on propofol and fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients undergoing abdominal aortic surgery. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(6):583-96.
158. Vallée F, Passouant O, Le Gall A, Joachim J, Mateo J, Mebazaa A, et al. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand*. juill 2017;61(6):590-600.
159. Banville H, Chehab O, Hyvarinen A, Engemann D, Gramfort A. Uncovering the structure of clinical EEG signals with self-supervised learning. *J Neural Eng* [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2021]; Disponible sur: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/abca18>