

Le BIS vingt ans après ? A quoi ça sert ?

Docteur Sylvie Passot- Professeur Serge Molliex

L'index bispectral (BIS) a été commercialisé en 1994 par Aspect Medical Systems, Inc. [1]. Basé sur un algorithme d'analyse de l'électroencéphalogramme intégrant l'électromyogramme, il est alors présenté comme une nouvelle mesure du niveau de conscience susceptible de minimiser l'incidence des phénomènes de mémorisation. En 1996, la US Food and Drug Administration (FDA) valide le BIS comme moniteur d'évaluation de l'effet hypnotique des anesthésiques généraux et des sédatifs. Après quelques années d'utilisation, elle communique en 2003 sur son intérêt: "...A reduction in awareness provides a public health benefit, in that BIS technology can now provide anesthesiologists with a way to reduce this often debilitating, yet preventable medical error". En 2009, Aspect Medical est acquis par Covidien [2]. Depuis sa commercialisation, le BIS a fait l'objet de nombreuses études et publications qui en ont précisé les bénéfices, les écueils et les indications mais n'en ont pas pour autant généralisé l'utilisation. Un questionnaire [3] dont la pertinence est certes discutable, révèle que tous les infirmiers, internes et médecins anesthésistes connaissent l'existence du BIS mais que moins de 10% d'entre eux l'utilisent....

Pourquoi monitorer la profondeur d'anesthésie ?

Les doses d'agents anesthésiques utiles pour garantir perte de conscience, absence de mémorisation, atténuation de la réponse au stress et analgésie varient d'un sujet à l'autre, en fonction de l'âge, du poids, de la sensibilité, des pathologies associées, des traitements en cours et varient aussi en fonction des temps chirurgicaux. La morbidité propre des épisodes de surdosage (hypotension, bradycardie, dépression respiratoire...) et de sous-dosage (mémorisation, mouvements, hypertension, tachycardie, laryngospasme, bronchospasme) rend indispensable l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie pour optimiser son adéquation à l'intensité des stimulations per-opératoires et maintenir chaque patient dans la fenêtre thérapeutique qui lui convient. La surveillance clinique est indispensable mais imparfaite et rétrospective, la surveillance pharmacologique est statistique, basée sur la probabilité de présenter un effet, la surveillance neurophysiologique, en mesurant certains effets des agents anesthésiques sur le système nerveux central concoure à apprécier le niveau d'anesthésie. Parmi les techniques neurophysiologiques, l'analyse bispectrale est actuellement le monitoring le plus utilisable en routine.

Quelles sont les valeurs seuils de BIS ?

Les valeurs seuils de BIS sont définies pour la perte de la réponse à la commande verbale et pour l'absence de mémorisation. Une réponse à la commande verbale n'étant pas toujours associée à un souvenir spontané, elle peut être utilisée comme paramètre « intermédiaire » conservateur du risque de mémorisation explicite [4]. La transition entre inconscience et conscience matérialisée par la récupération de la réponse à la commande verbale survient pour des valeurs de BIS très différentes

d'un patient à l'autre. Toutefois, le risque de mémorisation est faible pour des valeurs de BIS proche de 50 mais augmente considérablement au-delà de 60 [5]. Dans la plupart des études publiées, les intervalles de valeur de BIS le plus souvent utilisés sont 50-60 sans ajustement [6-11] ou 40-60 [12-23] ajusté à la hausse en fin d'intervention [17-21].

Les difficultés d'interprétation de la valeur de BIS

L'EEG de surface explore principalement la composante hypnotique de l'anesthésie et l'éventuelle réaction d'éveil cortical lors de la stimulation nociceptive. Analysé seul, sa performance diagnostique et prédictive est insuffisante pour étudier la complexité de la pharmacologie des médicaments anesthésiques [24]. D'une manière générale, le BIS évalue bien la sédation et la perte de conscience, de façon moins fiable la reprise de conscience, pas du tout la réaction à la stimulation nociceptive, indirectement l'adéquation de l'analgésie à la stimulation et les interactions médicamenteuses. La connaissance des principes et des détails techniques qui président aux algorithmes de calcul des index de BIS (identification des artefacts, signaux physiologiques ou électriques) est nécessaire à l'interprétation clinique de la valeur de BIS. Les tracés EEG bruts et autres paramètres (composante EMG, rapport de suppression) fournis par le moniteur concourent à améliorer le raisonnement médical. Dans tous les cas, en pratique clinique, l'interprétation du chiffre affiché par le moniteur BIS doit toujours tenir compte des spécificités du moniteur et être réalisée en intégrant les paramètres de surveillance clinique de l'anesthésie (pression artérielle, fréquence cardiaque, dilatation pupillaire, larmoiement, vasoconstriction périphérique, clignement des paupières, mouvements...), l'intensité de la stimulation chirurgicale et les spécificités du BIS. Dès lors, la matrice d'interprétation du BIS et de l'hémodynamique en anesthésie, dérivée de la matrice proposée par Gurman avec la SE95, reste d'actualité [25] (cf annexe).

Comment évaluer la fiabilité du chiffre affiché ?

Pour éviter les erreurs d'interprétation des valeurs de BIS, il convient de garder à l'esprit quelques caractéristiques du moniteur BIS.

Le calcul du BIS utilise un traitement mathématique complexe du signal EEG et plusieurs sous- paramètres issus de l'analyse spectrale, de l'analyse temporelle et de l'analyse bispectrale. Le tracé obtenu est comparé à une base de données d'enregistrements EEG constituée en étudiant environ 5000 tracés EEG recueillis au cours d'anesthésies générales réalisées avec des protocoles d'anesthésie différents.

- L'affichage de la valeur de BIS n'est pas instantané. Le délai de réactualisation à l'écran de cette valeur est de 10 secondes, mais le délai total d'affichage, somme de l'intervalle de temps nécessaire à l'acquisition du signal et de celui nécessaire au calcul du paramètre est plus long (30 secondes environ pour les versions antérieures au BIS 4.0). En présence d'artefacts, le moniteur analyse les périodes précédentes (maximum 60

secondes) ce qui retarde l'affichage de la valeur de BIS par rapport à l'événement et peut être préjudiciable, notamment lors des stimulations nociceptives.

- Le choix d'une période de lissage des valeurs de BIS de 15 secondes, lors d'une anesthésie à concentrations élevées de morphiniques (puissance relative delta élevée) ou d'hypnotiques (rapport de suppression supérieur à zéro), peut générer des valeurs de BIS très variables d'un instant à l'autre ou une augmentation paradoxale des valeurs de BIS lors des augmentations brutales de concentrations d'hypnotique [26]. En pratique clinique, un lissage à 30 secondes est préférable, il entraîne un certain retard de BIS mais limite sa variabilité instantanée.
- L'index de qualité du signal (IQS) correspond à la mesure de la qualité du signal de l'EEG source et se calcule en fonction de l'impédance, des artefacts et d'autres paramètres. Il permet de valider la qualité de la mesure. Sa valeur est affichée en permanence sur le moniteur, de même que le signal EMG qui reflète les interférences complexes entre l'activité EMG vraie et les autres signaux de haute fréquence. Théoriquement, l'élévation du signal EMG au-delà de 50 dB diminue l'IQS mais cet indicateur ne dispense pas l'utilisateur d'analyser les artefacts du tracé EEG, de la même façon qu'il le fait pour un tracé ECG.
- Le rapport de suppression (RS) est un paramètre calculé indiquant la présence d'une situation isoélectrique (tracé plat). Il correspond au pourcentage du temps, au cours des 63 dernières secondes, pendant lequel le signal est considéré comme supprimé. (Par exemple, si le RS est égal à 12, le tracé est isoélectrique pendant 12% de l'analyse des 63 dernières secondes. Si le RS atteint 100%, le message « EEG isoélectrique détecté » s'affiche). C'est la principale composante du BIS pour des valeurs basses. L'apparition d'un $RS > 0$ signe une anesthésie profonde quelle que soit la valeur de BIS [27].
- Un signal EEG de faible voltage peut donner de faibles valeurs de BIS [28].

Aspect Medical, depuis la première commercialisation du moniteur BIS 1 a enrichi la base de données, amélioré le traitement du signal et la détection des artefacts. La performance de l'algorithme a augmenté dans les versions BIS 2, BIS 2.5, BIS 3 et plus récemment BIS XP (eXtended Performance). Les principaux avantages de cette dernière version sont une meilleure reconnaissance et un meilleur rejet des artefacts de haute fréquence (notamment les signaux non physiologiques) et un raccourcissement du délai de calcul de l'index.

Comment reconnaître les artefacts et les limites ?

Bien que l'algorithme du BIS permette une détection et un filtrage de multiples artefacts, de nombreux signaux physiologiques ou non restent difficiles à distinguer de l'activité EEG.

- Parmi les signaux physiologiques, l'activité électromyographique des muscles du front, des tempes ou des yeux génère un signal électrique dont la fréquence (30-300 Hertz) recouvre partiellement celle de l'EEG (0-50 Hertz). L'activité EMG, présente à l'état d'éveil réapparaît lors de l'allègement de l'anesthésie et du réveil. Dans ce cas, la reprise d'une activité musculaire témoigne du réveil du patient mais l'augmentation du BIS qu'elle génère induit un biais parfois important, expliquant notamment un retour à la conscience retardé de plusieurs minutes par rapport à l'observation d'une valeur de BIS supérieure à 90. L'activité EMG peut aussi affecter la valeur de l'index bispectral en dehors de tout allègement de l'anesthésie comme par exemple lors d'un mouvement réflexe d'origine chirurgicale ou lors de frissons. Ailleurs, l'administration de curare peut abolir le signal EMG et diminuer la valeur de l'index bispectral.
- Les signaux électriques non physiologiques sont causés par les matériels utilisés en salle d'opération ou de réveil. Les appareils les plus souvent mis en cause sont les appareils de circulation extracorporelle, les réchauffeurs à air pulsé et le bistouri électrique.
- Les valeurs de l'index bispectral peuvent être modifiées par tous les facteurs physiopathologiques qui modifient l'EEG.
- L'hypothermie, l'ischémie cérébrale, l'hypoglycémie ralentissent l'EEG, l'activité épileptoïde l'accélère. A dose d'hypnotique constante, l'hypothermie diminue significativement les valeurs de BIS à partir de 32-30°C [29-33], de 1 unité de BIS par degré celsius [34].
- Tous les médicaments interférant avec les effets cérébraux des agents anesthésiques sont susceptibles de complexifier l'interprétation de la valeur de BIS affichée (éphédrine [35], β -bloquants, neuroleptiques...).
- Les curares, par leur action sur le signal EMG frontal, suppriment les artefacts de la composante EMG au sein du signal EEG. Ainsi un BIS élevé chez un patient non curarisé diminuera en cas de curarisation [36].

Le moniteur BIS quantifie et reporte l'activité à haute fréquence comme une activité EMG. Cette information, affichée en permanence sur le moniteur doit être intégrée lors de l'interprétation de la valeur de l'index bispectral. Ainsi, l'association d'une augmentation inattendue du BIS à une augmentation du signal « EMG » doit rendre le clinicien prudent dans l'analyse de l'index fourni.

Quelles sont les relations BIS –hypnotiques ?

Le BIS, basé sur l'analyse de l'EEG cortical, est avant tout un monitoring de la composante hypnotique de l'anesthésie [4 , 37 , 38 , 39]. Ses valeurs, lors de l'administration d'hypnotiques seuls, sont corrélées avec les scores de sédation et la réponse à la commande verbale et diminuent avec l'augmentation de concentration

de la plupart des agents hypnotiques, propofol [40 , 41 , 42], sévoflurane [43], thiopental, midazolam, isoflurane [39], éther [44].

Toutefois, la relation existant entre les concentrations d'hypnotiques et les effets EEG, donc les index qui en sont dérivés, n'est pas linéaire sur toute la plage des concentrations utilisées. A des concentrations téléexpiratoires de sévoflurane inférieures à 0,2% ou supérieures à 1,4%, la relation entre les modifications de concentration et les valeurs de BIS n'est pas linéaire [43], de même qu'à de faibles concentrations de propofol [45]. Des modifications importantes de concentration peuvent alors être associées à de faible variation de l'index bispectral.

La valeur de BIS n'est pas corrélée avec l'effet sédatif de tous les agents hypnotiques, en particulier celui du protoxyde d'azote [46 , 47], et celui de la kétamine [48 , 49 , 50]. L'introduction de protoxyde d'azote lors d'une anesthésie au propofol à concentration inférieure à 5 µg/ml ne modifie pas les valeurs de BIS [51] alors qu'elle potentialise son effet hypnotique. La kétamine génère une activité électrique particulière avec une activation de haute fréquence à un niveau de sommeil profond. Cet aspect n'est pas pris en compte par l'algorithme du BIS, lequel n'est donc pas utilisable pour mesurer l'effet hypnotique de la kétamine [46]. Lors d'une anesthésie associant propofol et kétamine, pour un même degré d'hypnose, la valeur de BIS est plus élevée que sous propofol seul [50]. Sous anesthésie stable au propofol, l'administration de kétamine à la dose de 0,5 mg/kg augmente la valeur de BIS, alors qu'une dose de 0,2 mg/kg ne la modifie pas [52]. Ainsi, en présence de protoxyde d'azote ou de kétamine, conserver une valeur seuil de BIS de 50 expose à un surdosage.

L'effet sédatif des benzodiazépines prescrites en prémédication diminue faiblement (96 versus 93) mais significativement les valeurs de BIS pré-induction [46]. Lors d'anesthésie en chirurgie cardiaque associant midazolam et morphinomimétiques, le monitoring par le BIS permet de réduire la consommation d'agents [53, 54].

La valeur de BIS diminue lorsque la concentration d'hypnotique augmente mais elle ne permet pas de prévoir le mouvement ni les modifications hémodynamiques en réponse à la stimulation douloureuse. Le BIS n'est pas prédictif de la réactivité aux stimulations nociceptives avant que celles-ci soient appliquées.

La connaissance de ces éléments évite à l'utilisateur de BIS un certain nombre d'erreurs d'interprétation des valeurs données.

Quelles sont les relations BIS et analgésiques ?

Administrés seuls à faible dose les morphiniques ne modifient pas l'EEG ni le BIS. Seules de fortes doses de morphiniques ont un effet EEG et entraînent une diminution de la valeur de BIS. Lors d'une anesthésie balancée hypnotique-morphinique, en dehors de toute stimulation douloureuse, le BIS reflète principalement les concentrations d'hypnotique et ne varie pas en fonction des concentrations de morphinique qui lui sont associées [55]. Par contre, pour des concentrations identiques d'hypnotique et des valeurs identiques de BIS avant stimulation nociceptive, l'augmentation de BIS lors de la stimulation est moindre

lorsque la concentration de morphinique augmente [55]. Des concentrations modestes de rémifentanyl suffisent à réduire considérablement les doses de propofol nécessaires à l'abolition des réponses motrice et verbale à la laryngoscopie [56]. Ainsi, l'évaluation de l'effet des morphiniques n'est pas directe mais les variations de BIS lors des stimulations nociceptives traduisent une réaction d'éveil cortical à interpréter comme une insuffisance d'analgésie plutôt qu'un défaut d'hypnose.

Quels sont les avantages documentés du monitoring par le BIS ?

- Consommation des agents hypnotiques

De nombreuses études comparant le monitoring de la profondeur d'anesthésie par le BIS au monitoring clinique standard basé sur les paramètres cliniques, hémodynamiques et ventilatoires rapportent une consommation d'agents hypnotiques moindre dans les groupes monitorés par le BIS [6-10, 12-14, 16-18, 20-23, 38, 57-69].

Lors d'anesthésie au propofol pour différents types de chirurgie, les travaux sont concordants et rapportent une réduction de la consommation variant de 9 [63] à 50% [63, 70]. Seules deux études [21, 69] administrant le propofol à objectif de concentration ne la retrouvent pas. Il est vraisemblable que cette modalité d'administration réduise les surdosages et de ce fait limite l'effet bénéfique du BIS sur la consommation d'hypnotiques.

Les résultats concernant la consommation des anesthésiques volatils sont plus variables, certaines études objectivant une réduction de consommation de 20 à 40% [9, 10, 12, 15, 17, 22, 23, 58, 68], d'autres de 10% [8, 14, 20, 62, 67], d'autres aucune [6, 7, 11, 21, 57, 71] [63, 72]

Les résultats de la métaanalyse de Liu [73] incluant 1380 patients, issus de 11 études en chirurgie ambulatoire retrouvent une diminution globale de la consommation d'hypnotique de 19% (IC 95% : 11-27%). Celle de Punjasawadwong [74] regroupant 4056 patients de 20 études fait état d'une réduction de consommation de propofol de 1,30 mg/kg/h (IC 95% : 0,62-1,97) et des agents volatils (desflurane, isoflurane, sévoflurane) de 0,17 équivalents concentration alvéolaire minimale (CAM) (IC 95% ; 0,07-0,27). Une métaanalyse plus récente, non encore publiée [65], incluant 33 études (propofol=10, desflurane=6, sévoflurane=14, isoflurane=3) rapporte une diminution de consommation d'hypnotique de 20% dans les groupes monitorés.

- Réveil et délai de récupération

Le monitoring par le BIS s'accompagne d'un raccourcissement des délais de réveil dans la plupart des études [8, 9, 13, 15-18, 20, 23, 38, 58, 60, 63, 64, 67, 68, 75, 76] mais certaines ne le retrouvent pas [6, 7, 10-12, 14, 62, 69, 71, 72], malgré une moindre consommation d'agents anesthésiques [10, 12, 14, 62] pouvant atteindre 30% [10, 12]. Les délais d'ouverture des yeux, de réponse à l'ordre simple [8, 9, 13, 15-18, 23, 38, 58, 60, 68], d'extubation [8, 9, 13, 15-18, 23, 38, 58, 60, 68], de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle [9, 18, 20, 64, 67, 75, 76] sont diminués.

Punjasawadwong rapporte un raccourcissement du délai d'ouverture des yeux de 2,4 minutes (mn), de réponse à la commande verbale de 2,3 mn, d'extubation de 3 mn d'orientation de 2,5 mn et de durée de séjour en SSPI de 6,8 mn [74]. En chirurgie ambulatoire, la durée de séjour en SSPI est diminuée de 4 mn [73]. Ces bénéfices ont peu de relevance clinique, aucun retentissement sur l'amélioration de la productivité et ne raccourcissent pas le temps d'hospitalisation [65].

L'optimisation de la quantité d'agents délivrée au patient permettant de diminuer la consommation d'agents hypnotiques en réduit ipso facto leurs effets secondaires, notamment les nausées et vomissements post-opératoires [7, 61, 73]. Liu rapporte une diminution d'incidence des nausées et vomissements post-opératoires lorsque les patients sont monitorés par le BIS (32% versus 38% odd ratio 0,77).

Le BIS permet-il de diminuer la morbidité et la mortalité ?

Nous ne disposons pas actuellement de critères objectifs concernant l'efficacité du BIS sur la mortalité et la morbidité mais seulement de quelques résultats préliminaires portant sur des paramètres intermédiaires. Le BIS améliorant la conduite de l'anesthésie prévient potentiellement la morbidité en particulier cardiovasculaire, évaluée par un paramètre intermédiaire (hypotension), mais ce bénéfice est peu documenté [65] et non corrélé avec les complications post-opératoires. En raison de la faible mortalité post opératoire immédiate, le bénéfice à cours terme d'une technique est difficile à démontrer.

En 2005, l'étude de Monk (1064 patients) suggère que le temps cumulé d'anesthésie profonde (BIS < 45) soit un facteur prédictif indépendant de mortalité à un an (relative risk=1.244/h; p=0.0121) après chirurgie majeure non cardiaque, et que la conduite de l'anesthésie influe sur l'évolution à long terme des patients [77]. Le rapport de causalité « hypnose-mortalité » alors évoqué, a suscité moult controverses et de nouvelles investigations...

Une étude plus récente [78] portant sur 4087 patients monitorés par le BIS, dont 174 décédés la première année post-opératoire et 92 la seconde, retrouve que le temps cumulé de BIS < 45 est associé à une incidence plus élevée de décès à 1 et 2 ans ([HR] 1.13 [1.01-1.27] et 1.18 [1.08-1.29] respectivement). Ces résultats sont comparables à ceux de Monk, mais en analyse multivariée intégrant les facteurs de co-morbidité comme co-variable la significativité n'est plus atteinte et les plus puissants prédicteurs de mortalité à 2 ans sont un score ASA IV (HR 19.3 [7.31-51.1]), l'âge >80 ans (HR 2.93 [1.79-4.79]), et les co-morbidités pré-existantes (HR 9.30 [6.60-13.1]). En 2010, Leslie et al [79], dans une seconde analyse des données de l'étude B Aware [21] rapportent un meilleur pronostic, un taux de survie plus élevé et une moindre co-morbidité (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les patients n'ayant pas présenté en per-opératoire d'épisodes de plus de 5 minutes de BIS <40. Malheureusement, l'absence de données concernant le statut pré-opératoire des patients ne permet pas d'extrapoler ces résultats. Dans l'étude de Kertai et al, (1473 patients âgés de $57,9 \pm 14,4$ ans) en chirurgie non cardiaque, ni la valeur de BIS < 40-45, ni la dose cumulée d'agents inhalés ne sont prédicteurs de morbi-mortalité [80].

En résumé, aucune donnée à ce jour ne permet d'affirmer avec certitude le bénéfice d'un monitoring par le BIS sur les complications post-opératoires tardives et le devenir à long terme des patients après une anesthésie générale. Les patients ayant un pronostic défavorable associent souvent en per-opératoire une tension artérielle basse, de faibles concentrations utiles d'agents anesthésiques et un BIS peu élevé [81]. Dans ces cas, une valeur basse de BIS peut être indépendante de la dose d'hypnotique administrée. Le surdosage en hypnotique n'explique pas un BIS < 45 qui témoigne alors d'une susceptibilité cérébrale aux agents anesthésiques marqueur de fragilité et mauvaise tolérance de l'organisme ou d'une maladie neurologique sous-jacente associée à un mauvais pronostic [80]. Ainsi, des valeurs basses de BIS peuvent être corrélées à une incidence plus élevée de la morbi-mortalité sans en être prédicteur.

Aucune étude de puissance suffisante n'a été réalisée dans des populations ciblées pour affirmer que le BIS réduit les complications hémodynamiques et les effets délétères de l'anesthésie chez les sujets âgés, fragiles, à risque, ni que celles-ci influent de manière significative sur la morbi-mortalité.

Le BIS permet-il de limiter le risque de mémorisation per-opératoire?

Il est probable que l'utilisation du BIS limite l'incidence des phénomènes de réveil. Toutefois son intérêt pour limiter l'incidence des phénomènes de mémorisation explicite péri-opératoires n'est pas démontré [82] et les études sont discordantes, certaines rapportant des mémorisations pour des valeurs de BIS inférieures à 60.

Parmi les cas de mémorisation sous monitoring recensés par Aspect Medical Systems (incidence de 1/100 000 utilisations) [83], dans 59% des cas, le BIS était supérieur à 65 au moment de la mémorisation, dans 12% l'appareil n'était pas utilisé au moment critique, ailleurs, les valeurs de BIS n'étaient pas connues. Dans la plupart des cas d'épisodes oniriques péri-opératoires rapportés dans la littérature, l'analyse a posteriori des tracés du BIS retrouve des périodes prolongées (plusieurs dizaines de minutes) de BIS supérieur à 65 [84] sans approfondissement de l'anesthésie.

La première étude multicentrique randomisée, étude B-Aware, ayant inclus 2463 patients à risque de mémorisation élevé, rapporte seulement 2 cas de mémorisation dans le groupe BIS versus 11 dans le groupe contrôle ($p=0,022$), soit une réduction du risque de réveil de 82% (95% CI 17-98%) [21]. A l'inverse, dans une même population de patients, les travaux d'Avidan ayant randomisés, entre anesthésie guidée par le BIS et entretien halogéné avec une consigne de Fet entre 0,7 et 1,3 MAC, 1941 [57] puis 5713 [85] patients, ne retrouve pas de différence significative en terme de phénomènes de mémorisation entre les deux groupes. (groupe BIS= 967 patients, groupe ETAC= 974 patients : 2 cas de mémorisation par groupe [57] ; groupe BIS= 2861 patients : 7 cas, groupe ETAC= 2852 patients : 2 cas [85]). La plus récente étude multicentrique publiée, concernant l'anesthésie totale intraveineuse, (BIS 2919 patients, contrôle TIVA 2309 patients ; $40 > \text{BIS} < 60$) confirme que le maintien d'une valeur de BIS dans la fourchette 40-60 diminue le risque de

mémorisation mais ne l'empêche pas, et que les phénomènes de mémorisation sont étroitement corrélés à l'insuffisance d'anesthésie [86].

Le BIS peut dépister certains épisodes de mémorisation explicite, en particulier dans les populations à risque mais il ne constitue pas une garantie absolue [24].

Quelles sont les indications du BIS en 2012 ?

L'utilisation du BIS revêt une importance particulière pour les patients dont la relation dose-concentration-effet s'éloigne de la population standard, du fait de leurs caractéristiques propres ou lorsqu'existe une dissociation entre hémodynamique et niveau d'anesthésie.

1) Marge thérapeutique étroite

Chez le sujet âgé, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques imposent une réduction des doses d'agents anesthésiques d'évaluation difficile en raison de la grande variabilité interindividuelle liée à l'âge. Les effets hémodynamiques sont retardés avec la plupart des agents en particulier le propofol [87] et souvent modifiés par les traitements et pathologies associées.

Dans cette population, où tout surdosage, même minime expose à des conséquences délétères majeures en raison de l'incapacité d'adaptation liée à l'âge, le BIS autorise une adaptation de la concentration à l'effet plus fine, un meilleur contrôle de la profondeur du sommeil et le maintien dans la fenêtre thérapeutique.

Le risque d'accumulation est réduit, le réveil plus rapide et de meilleure qualité. Ces bénéfices cliniques sont précisément ceux qui sont recherchés chez le sujet âgé et ont été rapportés dans la littérature [10, 88-90]. Une étude pilote [90] évaluant le délai d'introduction de l'agent halogéné après induction intraveineuse par étomidate chez le sujet âgé rapporte une grande dispersion de ces délais dans le groupe BIS et une grande homogénéité dans le groupe contrôle. Ces résultats témoignent d'une grande variabilité inter-individuelle qui rend difficile l'évaluation de la fin de l'effet hypnotique en l'absence de monitoring. Un relai hypnotique adapté évite un surdosage initial et ses effets hémodynamiques délétères et contribue à l'amélioration du profil hémodynamique global.

De même, les sujets fragiles avec altérations des fonctions cardio-vasculaires (rétrécissement aortique serré, FEVG<30%, IC<2l/mn/m², faible tolérance à l'effort, HTAP) rénales, respiratoires, hépatiques, doivent bénéficier d'une titration précise, seule garante de la préservation maximale des fonctions altérées.

Lorsque le sous-dosage en hypnotiques expose à des conséquences psychologiques et médico-légales importantes le BIS doit être utilisé, en particulier chez les patients ayant présenté aux décours d'anesthésies antérieures des phénomènes de mémorisation, surtout en cas de chirurgie à risque important (césarienne, chirurgie cardiaque) ou d'anesthésies à concentration élevée de morphinique ou de curare.

Au cours de la chirurgie de longue durée, le BIS permet en monitorant l'hypnose, d'optimiser les interactions hypnotique-morphinique, d'adapter le temps anesthésique au temps chirurgical, d'éviter les phénomènes d'accumulation et

d'optimiser la qualité du réveil. Dans cette indication, la réduction de la consommation d'agents qu'il génère pourrait en réduire le coût.

2) Dissociation entre hémodynamique et niveau d'anesthésie

Une profondeur d'anesthésie adéquate peut être associée à une pression artérielle élevée ou basse, la pression artérielle peut être basse alors que l'anesthésie est insuffisante, la pression artérielle peut être haute alors que l'anesthésie est trop profonde. Le BIS permet de détecter une dissociation entre hémodynamique et niveau d'anesthésie et de guider le praticien dans sa démarche thérapeutique.

Phéochromocytome, hyperproduction de catécholamines :

Les temps stressants ou douloureux comme l'intubation peuvent induire des réponses exagérées même chez les patients parfaitement anesthésiés. Cette réponse est provoquée par le relargage de catécholamines aux extrémités axonales où elles ont été stockées lors des processus de recaptation. De tels types de stress entraînent chez le sujet normal des taux de catécholamines entre 200 et 2.000 pg/ml. Chez les patients porteurs de phéochromocytome, même un stress simple peut générer des taux de 2.000 à 20.000 pg/ml. Lors d'un infarctus tumoral avec relargage intra-péritonéal ou au cours de l'acte chirurgical, les taux sanguins de catécholamines peuvent atteindre 200.000 à 1.000.000 pg/ml. Bien que l'introduction des α bloquants en pré-opératoire ait permis de diminuer la mortalité associée à la résection de phéochromocytome en réduisant les complications des crises hypertensives, les grandes variations de pression lors des manipulations des tumeurs (en particulier avant clampage veineux), et la dysfonction myocardique, il n'en demeure pas moins que les variations de pression artérielle per-opératoires ne sont pas corrélées avec la profondeur d'anesthésie. Le monitoring par le BIS permet d'identifier la cause des variations tensionnelles et de les traiter en fonction de leur étiologie (administration d'esmolol ou de nicardipine).

Dans tous les cas de dysautonomie : hypovolémie, déficit des barorécepteurs (maladie de la carotide, anomalies du système nerveux central), déficit de stockage neuronal de noradrénaline (hypotension orthostatique, diabète), déficit du relargage de noradrénaline (section traumatique de la moëlle), l'évaluation du volume plasmatique est difficile. Le risque d'hypotension artérielle, maximal à l'induction, ne doit pas être majoré par une administration excessive d'agents anesthésiques. En per-opératoire, les variations tensionnelles ne sont pas corrélées à la profondeur d'anesthésie. Dans ce contexte, le BIS se justifie d'autant plus que la sensibilité aux agents anesthésiques est souvent augmentée.

En coelochirurgie, lors de l'insufflation intra-péritonéale de CO₂, l'augmentation de pression artérielle associée à une remontée de la valeur de BIS, est traitée en première intention par administration de morphinique [91]. Sans variation de la valeur de BIS, elle témoigne d'une réaction sympathique végétative et non d'un défaut d'hypnose ou d'analgésie.

En chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC), le risque de mémorisation, l'impossibilité d'évaluer la profondeur d'anesthésie avec les signes cliniques, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à la

CEC justifie l'utilisation du BIS. Il permet de diminuer la consommation d'hypnotiques [59, 70] et l'incidence des événements hémodynamiques [54, 66].

L'apport du BIS a également été rapporté dans un cas clinique publié de tumeur carcinoïde digestive avec métastases hépatiques et syndrome carcinoïde pré-opératoire [92].

3) Cas particulier du polytraumatisé :

Le patient polytraumatisé instable est exposé aux conséquences délétères du surdosage et du sous dosage et son niveau d'anesthésie est difficile à apprécier sur l'hémodynamique. En cas de choc hypovolémique, la pression artérielle peut être basse alors que l'anesthésie est trop légère. En cas de lésion médullaire siégeant au dessous du dermatome T7, 60 à 70% des patients présentent une instabilité hémodynamique majeure. Dans ces cas, le BIS améliore la prise en charge. Dans d'autres situations, il pourrait avoir une valeur pronostique [93]. Dans tous les cas, ses valeurs doivent être interprétées en tenant compte des lésions existantes.

4) Autres cas :

Au cours des césariennes où le risque de dépression respiratoire fœtale en cas d'anesthésie trop profonde expose à un risque de mémorisation explicite par défaut d'anesthésie, le BIS permet d'optimiser la prise en charge anesthésique.

Lors de traitements chroniques prolongés par anti-épileptiques, morphiniques, benzodiazépines, inhibiteurs de protéases, toxicomanie à la cocaïne, consommation quotidienne d'alcool.

Dans différentes situations cliniques faisant l'objet de publications : traumatisme cérébral grave [93], enfant inconscient [94], embol gazeux [95, 96], activité EEG épileptiforme [97], accidents ischémiques [98], indicateur de perfusion cérébrale [99], le BIS a été utilisé mais aucune donnée n'est actuellement validée.

En réanimation, le BIS est utilisé pour monitorer la sédation [100], en particulier chez les patients curarisés, pour détecter mort encéphalique, convulsions [101], état comateux persistant [93], conduire un coma barbiturique [27], mais son intérêt reste à prouver. Lors du locked-in syndrome, le BIS améliore la qualité de sédation [102].

Chez l'enfant, la pertinence du BIS est suggérée dans diverses études mais le calcul du BIS a été fait par extrapolation de l'algorithme validé chez l'adulte sans création de données pédiatriques et n'est probablement pas applicable à l'enfant de moins de 2 ans.

Conclusion

La mesure de la profondeur de l'anesthésie est indispensable pour optimiser son adéquation à l'intensité des stimulations nociceptives et administrer les justes doses.

Bien que tous les bénéfices potentiels du BIS n'aient pas été validés à ce jour, son utilisation a modifié la conduite pratique de l'anesthésie. Elle a permis d'optimiser l'administration des agents anesthésiques intraveineux et halogénés en intégrant les variations interindividuelles de la relation dose-concentration-effet. Aussi, en l'absence de contraintes médico-économiques, tous les patients pourraient-ils en bénéficier. Le monitoring de l'oxymétrie de pouls en per opératoire a été généralisé et rendu obligatoire (article D 712-44) sans que son efficacité sur la morbidité et la mortalité soit documentée. Malheureusement, le BIS génère sans nul doute un surcoût qui en limite les indications aux patients chez qui la relation dose-concentration-effet est éloignée de celle moyenne de la population standard ou en cas de dissociation entre hémodynamique et niveau d'anesthésie. Dans ces indications, l'interprétation de la valeur de BIS doit être faite dans le cadre d'un monitoring multimodal intégrant les paramètres cliniques (hémodynamique, mouvements,...) et pharmacologiques (concentrations des agents, AIVOC, AIOC, interactions hypnotiques/morphiniques). Il est alors probable qu'un couplage BIS-prise en charge hémodynamique infléchirait l'incidence des complications et la morbi-mortalité mais la littérature n'est pas informative à ce sujet. Des études complémentaires de puissance suffisante dans des populations ciblées seraient nécessaires pour évaluer cet éventuel bénéfice.

Annexe : Matrice proposée par Gurman

BIS \ PAM	↑ PAM (> 20% PAM)		PAM habituelle du patient		↓ PAM (> 20% PAM)	
	SD+	SD-	SD+	SD-	SD+	SD-
>60 (>1min) ou ΔBIS>10 + BIS >60 (>1min)	arrêt SD ↑ M ± ↑ H	↑H ± ↑M	arrêt SD ↑ M ± ↑ H	↑H	TTT hypotension arrêt SD ↑H ↑ M ± ↑M ± ↑ H	
40-60	arrêt SD vérif. M anti-HTA	anti-HTA	IDEAL		TTT hypotension ± ↓ H ou M	
< 40 (>1min)	vérification M ↓ H anti-HTA		↓ H		↓ H et ± ↓ M TTT hypotension	

Bibliographie

1. Sigl, J.C. and N.G. Chamoun, *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. J Clin Monit, 1994. **10**(6): p. 392-404.
2. <http://investor.covidien.com/phoenix.zhtml?c=207592&p=irol-newsArticle&ID=1352467&highlight=>.
3. Mangars, C., *Le monitoring de la profondeur d'anesthésie: "L'Index Bispectral"*.
4. Drummond, J.C., *Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall*. Anesthesiology, 2000. **93**(3): p. 876-82.
5. Lubke, G.H., et al., *Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections*. Anesthesiology, 2000. **92**(4): p. 1029-34.
6. Ahmad, S., et al., *Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery*. Anesthesiology, 2003. **98**(4): p. 849-52.
7. Nelskyla, K.A., et al., *Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery*. Anesth Analg, 2001. **93**(5): p. 1165-9.
8. Pavlin, D.J., et al., *The effect of bispectral index monitoring on end-tidal gas concentration and recovery duration after outpatient anesthesia*. Anesth Analg, 2001. **93**(3): p. 613-9.
9. White, P.F., et al., *Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting?* Anesthesiology, 2004. **100**(4): p. 811-7.
10. Wong, J., et al., *Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries*. Can J Anaesth, 2002. **49**(1): p. 13-8.
11. Zohar, E., et al., *Bispectral index monitoring does not improve early recovery of geriatric outpatients undergoing brief surgical procedures*. Can J Anaesth, 2006. **53**(1): p. 20-5.
12. Aime, I., et al., *Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use?* Anesth Analg, 2006. **103**(6): p. 1469-77.
13. Anez, C., et al., *[The effect of encephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anesthesia with propofol in outpatient surgery]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2001. **48**(6): p. 264-9.
14. Basar, H., et al., *Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption*. Eur J Anaesthesiol, 2003. **20**(5): p. 396-400.
15. Boztug, N., et al., *Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery?* J Neurosurg Anesthesiol, 2006. **18**(1): p. 1-4.
16. Hachero, A., et al., *[Influence of bispectral index monitoring on fentanyl requirements during total intravenous anesthesia for major gynecological surgery]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2001. **48**(8): p. 364-9.
17. Ibraheim, O., et al., *Effect of bispectral index (BIS) monitoring on postoperative recovery and sevoflurane consumption among morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric banding*. Middle East J Anesthesiol, 2008. **19**(4): p. 819-30.

18. Leslie, K., et al., *Recovery from bispectral index-guided anaesthesia in a large randomized controlled trial of patients at high risk of awareness*. *Anaesth Intensive Care*, 2005. **33**(4): p. 443-51.
19. Masuda, T., et al., [*Bispectral index monitoring is useful to reduce total amount of propofol and to obtain immediate recovery after propofol anesthesia*]. *Masui*, 2002. **51**(4): p. 394-9.
20. Morimoto, Y., et al., [*Efficacy of bispectral index monitoring in improving anesthetic management, economics, and use of the operating theater*]. *Masui*, 2002. **51**(8): p. 862-8.
21. Myles, P.S., et al., *Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial*. *Lancet*, 2004. **363**(9423): p. 1757-63.
22. Paventi, S., et al., *Bispectral index monitoring in sevoflurane and remifentanyl anesthesia. Analysis of drugs management and immediate recovery*. *Minerva Anesthesiol*, 2001. **67**(6): p. 435-9.
23. Tufano, R., et al., [*The utility of bispectral index monitoring in general anesthesia*]. *Minerva Anesthesiol*, 2000. **66**(5): p. 389-93.
24. Molliex, S., M. Fischler, and N. Nathan, *Monitoring de l'adéquation/ profondeur de l'anesthésie à partir de l'analyse de l'EEG cortical SFAR- Recommandations Formalisées d'Experts*, 2010.
25. Gurman, G.M., *Assessment of depth of general anesthesia. Observations on processed EEG and spectral edge frequency*. *Int J Clin Monit Comput*, 1994. **11**(3): p. 185-9.
26. Detsch, O., et al., *Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients*. *Br J Anaesth*, 2000. **84**(1): p. 33-7.
27. Cottenceau, V., et al., *The use of bispectral index to monitor barbiturate coma in severely brain-injured patients with refractory intracranial hypertension*. *Anesth Analg*, 2008. **107**(5): p. 1676-82.
28. Bruder, N., L. Velly, and M. Rey, *A low voltage EEG signal may give low bispectral index values*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(3): p. 873; author reply 871-2.
29. Bein, B. and P.H. Tonner, *Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: the influence of temperature changes should be considered*. *Eur J Anaesthesiol*, 2004. **21**(4): p. 330-1; author reply 331-3.
30. Dewandre, P.Y., et al., *Effects of mild hypothermic cardiopulmonary bypass on EEG bispectral index*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2000. **51**(3): p. 187-90.
31. Hayashida, M., et al., *Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007. **21**(1): p. 61-7.
32. Honan, D., D. Doherty, and H. Frizelle, *A comparison of the effects on bispectral index of mild vs. moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass*. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. **23**(5): p. 385-90.
33. Liu, E.H. and S.S. Dhara, *Monitoring oxygenator expiratory isoflurane concentrations and the bispectral index to guide isoflurane requirements during cardiopulmonary bypass*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. **19**(4): p. 485-7.
34. Mathew, J.P., et al., *Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state*. *J Clin Anesth*, 2001. **13**(4): p. 301-5.

35. Ishiyama, T., et al., *Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia*. *Anesth Analg*, 2003. **97**(3): p. 780-4.
36. Vivien, B., et al., *Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant*. *Anesthesiology*, 2003. **99**(1): p. 9-17.
37. Kissin, I., *Depth of anesthesia and bispectral index monitoring*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(5): p. 1114-7.
38. Gan, T.J., et al., *Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group*. *Anesthesiology*, 1997. **87**(4): p. 808-15.
39. Glass, P.S., et al., *Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers*. *Anesthesiology*, 1997. **86**(4): p. 836-47.
40. Leslie, K., et al., *Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators*. *Anesthesiology*, 1996. **84**(1): p. 52-63.
41. Kearse, L.A., Jr., et al., *Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia*. *Anesthesiology*, 1994. **81**(6): p. 1365-70.
42. Kearse, L.A., Jr., et al., *Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(1): p. 25-34.
43. Katoh, T., A. Suzuki, and K. Ikeda, *Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(3): p. 642-50.
44. Bhargava, A.K., R. Setlur, and D. Sreevastava, *Correlation of bispectral index and Guedel's stages of ether anesthesia*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(1): p. 132-4, table of contents.
45. Hoymork, S.C., et al., *Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery*. *Br J Anaesth*, 2003. **91**(6): p. 773-80.
46. Hirota, K., et al., *The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia*. *Eur J Anaesthesiol*, 1999. **16**(11): p. 779-83.
47. Rampil, I.J., et al., *Bispectral EEG index during nitrous oxide administration*. *Anesthesiology*, 1998. **89**(3): p. 671-7.
48. Wu, C.C., et al., *EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia*. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001. **39**(1): p. 11-5.
49. Suzuki, M., et al., *Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation*. *J Clin Monit Comput*, 1998. **14**(5): p. 373.
50. Sakai, T., et al., *The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. **43**(2): p. 212-6.
51. Koitabashi, T., T. Ouchi, and N. Umemura, *[The effect of nitrous oxide on the central nervous system evaluated by the bispectral index under various levels of propofol anesthesia]*. *Masui*, 2004. **53**(6): p. 650-3.

52. Sengupta, S., et al., *Effect of ketamine on bispectral index during propofol--fentanyl anesthesia: a randomized controlled study*. Middle East J Anesthesiol. **21**(3): p. 391-5.
53. Lehmann, A., et al., *Bispectral index-guided anesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting*. Anesth Analg, 2003. **96**(2): p. 336-43, table of contents.
54. Lehmann, A., et al., *Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting*. Eur J Anaesthesiol, 2007. **24**(9): p. 751-60.
55. Guignard, B., et al., *The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation*. Anesth Analg, 2000. **90**(1): p. 161-7.
56. Bouillon, T.W., et al., *Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy*. Anesthesiology, 2004. **100**(6): p. 1353-72.
57. Avidan, M.S., et al., *Anesthesia awareness and the bispectral index*. N Engl J Med, 2008. **358**(11): p. 1097-108.
58. Bannister, C.F., et al., *The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide*. Anesth Analg, 2001. **92**(4): p. 877-81.
59. Bauer, M., et al., *Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Anesthesiology, 2004. **101**(5): p. 1096-104.
60. Gan, T.J., et al., *Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men*. Anesthesiology, 1999. **90**(5): p. 1283-7.
61. Gurses, E., et al., *Assessing propofol induction of anesthesia dose using bispectral index analysis*. Anesth Analg, 2004. **98**(1): p. 128-31, table of contents.
62. Kreuer, S., et al., *Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol*. Anesth Analg, 2005. **101**(2): p. 427-34, table of contents.
63. Luginbuhl, M., et al., *Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. **47**(2): p. 165-73.
64. Messieha, Z.S., et al., *Bispectral Index System (BIS) monitoring reduces time to discharge in children requiring intramuscular sedation and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation*. Pediatr Dent, 2004. **26**(3): p. 256-60.
65. Pelletier, N., et al., *Benefit of EEG guided anaesthesia: A Meta-analysis*. ASA 2011, 2011.
66. Puri, G.D. and S.S. Murthy, *Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass*. Eur J Anaesthesiol, 2003. **20**(6): p. 451-6.
67. Recart, A., et al., *The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice*. Anesth Analg, 2003. **97**(6): p. 1667-74.
68. Song, D., G.P. Joshi, and P.F. White, *Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia*. Anesthesiology, 1997. **87**(4): p. 842-8.

69. Struys, M., et al., *Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration*. *Anaesthesia*, 1998. **53**(1): p. 4-12.
70. Chiu, C.L., G. Ong, and A.A. Majid, *Impact of bispectral index monitoring on propofol administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. *Anaesth Intensive Care*, 2007. **35**(3): p. 342-7.
71. Bruhn, J., et al., *Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study*. *Br J Anaesth*, 2005. **94**(1): p. 63-9.
72. Alvarez, J.C., et al., *[Utility of bispectral vs auditory evoked potential monitoring during anesthetic maintenance in combined sevoflurane-regional anesthesia in pediatric patients: comparison with standard practice]*. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2008. **55**(9): p. 527-34.
73. Liu, S.S., *Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(2): p. 311-5.
74. Punjasawadwong, Y., N. Boonjeungmonkol, and A. Phongchiewboon, *Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD003843.
75. Mayer, J., et al., *Bispectral index-guided general anesthesia in combination with thoracic epidural analgesia reduces recovery time in fast-track colon surgery*. *Anesth Analg*, 2007. **104**(5): p. 1145-9, tables of contents.
76. Messieha, Z.S., et al., *Bispectral index system (BIS) monitoring reduces time to extubation and discharge in children requiring oral premedication and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation*. *Pediatr Dent*, 2005. **27**(6): p. 500-4.
77. Monk, T.G., et al., *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(1): p. 4-10.
78. Lindholm, M.L., et al., *Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease*. *Anesth Analg*, 2009. **108**(2): p. 508-12.
79. Leslie, K., et al., *The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(3): p. 816-22.
80. Kertai, M.D., et al., *Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial*. *Anesthesiology*, 2011. **114**(3): p. 545-56.
81. Sessler, D.I., 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): p. 1195-203.
82. O'Connor, M.F., et al., *BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia*. *Anesthesiology*, 2001. **94**(3): p. 520-2.
83. Koitabashi, T., J.W. Johansen, and P.S. Sebel, *Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(6): p. 1530-3, table of contents.
84. Mychaskiw, G., 2nd, et al., *Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47*. *Anesth Analg*, 2001. **92**(4): p. 808-9.
85. Avidan, M.S., et al., *Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(7): p. 591-600.

86. Zhang, C., et al., *Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial*. Chin Med J (Engl), 2011. **124**(22): p. 3664-9.
87. Kazama, T., et al., *Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients*. Anesthesiology, 1999. **90**(6): p. 1517-27.
88. Leonard, I.E. and P.S. Myles, *Target-controlled intravenous anaesthesia with bispectral index monitoring for thoracotomy in a patient with severely impaired left ventricular function*. Anaesth Intensive Care, 2000. **28**(3): p. 318-21.
89. Passot, S. and S. Molliex, *[Which doses of anaesthetic agents in centenarian patients? Interest of BIS monitoring]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24**(7): p. 814-7.
90. Varvat, C., et al., *[Optimization of anesthesia for emergency abdominal surgery in the elderly]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2009. **28**(7-8): p. 634-9.
91. Mavoungou, P., et al., *[The value of monitoring the bispectral index of the EEG for the management of hypertension during laparoscopic surgery]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2000. **19**(8): p. 582-7.
92. Capron, F., et al., *[Perianesthetic management of carcinoid syndrome: contribution of the bispectral EEG index]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2000. **19**(7): p. 552-5.
93. Fabregas, N., et al., *Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury?* Anesthesiology, 2004. **101**(1): p. 43-51.
94. Hsia, S.H., et al., *The use of bispectral index to monitor unconscious children*. Pediatr Neurol, 2004. **31**(1): p. 20-3.
95. Chazot, T., et al., *Detection of gas embolism by bispectral index and entropy monitoring in two cases*. Anesthesiology, 2004. **101**(4): p. 1053-4.
96. Kin, N., et al., *Reduction of bispectral index value associated with clinically significant cerebral air embolism*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(1): p. 82-4.
97. Chinzei, M., et al., *Change in bispectral index during epileptiform electrical activity under sevoflurane anesthesia in a patient with epilepsy*. Anesth Analg, 2004. **98**(6): p. 1734-6, table of contents.
98. Myles, P.S. and S. Cairo, *Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury*. Anesth Analg, 2004. **98**(3): p. 706-7, table of contents.
99. Chakravarthy, M., et al., *Bispectral index is an indicator of adequate cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. **17**(4): p. 506-8.
100. Weinberger, S.E., M. Rosenblatt, and H.Y. Kressel, *The effect of managed care on medical education*. N Engl J Med, 2000. **342**(15): p. 1140-1.
101. White, P.F., et al., *Can the bispectral index be used to predict seizure time and awakening after electroconvulsive therapy?* Anesth Analg, 2003. **96**(6): p. 1636-9, table of contents.
102. Quraishi, S.A., S.A. Blosser, and R.A. Cherry, *Bispectral index monitoring in the management of sedation in an intensive care unit patient with locked-in syndrome*. Am J Crit Care. **20**(6): p. 487-90.