

QUEL MONITORAGE CÉRÉBRAL EN PEROPÉRATOIRE ?

Lionel Velly, Pierre Simeone

Service d'Anesthésie-Réanimation I, Pôle Anesthésie-Réanimation,
CHU Timone Adultes, Aix-Marseille Université, Assistance Publique-
Hôpitaux de Marseille, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France.
Email : lionel.velly@ap-hm.fr

INTRODUCTION

La survenue d'une ischémie peropératoire est, toute chirurgie confondue, un événement assez rare (20% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC) péri-opératoires [1]). Cependant, elle est suffisamment grave (mortalité multipliée par un facteur 5 à 10 [2, 3]) pour qu'une attention toute particulière lui soit portée. De plus, la souffrance neurologique péri-opératoire est largement supérieure à l'incidence des AVC péri-opératoires symptomatiques. Le risque réel est largement supérieur à celui recensé dans les études épidémiologiques. Pour exemple, chez les patients souffrant d'un rétrécissement aortique, le simple cathétérisme préopératoire provoque 3 % d'AVC cliniques mais 22 % des patients présentent des embolies uniquement diagnostiquées à l'IRM [4]. Ces ischémies silencieuses pourraient faire le lit à la survenue de dysfonctions cognitives [5].

Certaines spécialités chirurgicales sont particulièrement à risque comme la chirurgie carotidienne ou la chirurgie cardiaque [3]. Les procédures d'implantation de valve aortique par voie percutanée sont d'ailleurs associées à une fréquence très élevée de lésions emboliques cérébrales sur l'IRM, mais le risque d'AVC symptomatique semble similaire à celui de la chirurgie cardiaque [6]. La fréquence élevée de survenue de complications neurologiques patentes (5-6 % des procédures [1]) ainsi que le caractère potentiellement réversible d'une partie de ces épisodes d'hypoperfusion cérébrale s'ils sont correctement diagnostiqués et pris en charge (réalisation d'un shunt, correction de l'hypotension, etc...) supportent l'utilisation au cours de ces procédures d'un monitoring neurophysiologique. La tendance actuelle est au monitoring de la spectroscopie de proche infrarouge (NIRS) même si l'une des méthodes les plus utilisées depuis la fin des années 70 a été l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) spontané.

1. MONITORAGE DE LA SATURATION TISSULAIRE EN OXYGENE

1.1. PRINCIPE DE LA SPECTROPHOTOMETRIE PROCHE DE L'INFRA-ROUGE

La mesure de la saturation tissulaire en oxygène utilise la spectrophotométrie proche de l'infrarouge (Near Infrared Spectroscopy : NIRS). La NIRS est utilisée depuis longtemps dans l'industrie (alimentaire, chimique, pharmaceutique) pour déterminer la composition moléculaire de divers produits. Depuis le milieu des années quatre-vingt, Hamamatsu PhotonicsTM a développé des capteurs permettant la mesure de l'oxygénation tissulaire.

Le principe est basé sur l'absorption d'un faisceau d'ondes électromagnétiques dans le spectre proche de l'infrarouge. Dans ce spectre, les principales molécules qui absorbent la lumière sont les complexes métalliques chromophores : particulièrement l'hémoglobine mais également la bilirubine et les cytochromes. Pour chacune de ces molécules, l'absorption maximale dépend de la longueur d'onde. Pour l'hémoglobine réduite (désoxyhémoglobine), l'absorption est maximale pour des longueurs d'onde entre 650-1000 nm, alors que pour l'oxyhémoglobine, les longueurs d'onde se situent entre 750-1150 nm. Par conséquent, en utilisant au moins deux longueurs d'onde, il est possible de déterminer la fraction d'oxyhémoglobine et de désoxyhémoglobine. L'oxygénation tissulaire (rSO_2) est le rapport de l'oxyhémoglobine sur l'hémoglobine totale (oxy et désoxyhémoglobine cumulée).

Tous les tissus, y compris le crâne sont relativement transparents dans les longueurs d'onde proche de l'infrarouge. Néanmoins, compte tenu de la faible intensité de la lumière, les dispositifs actuels analysent la lumière réfléchie plutôt que transmise, comme pour l'oxymétrie pulsée. Le récepteur est donc placé à côté de l'émetteur et utilise la propriété des photons réfléchis qui se déplacent sur une trajectoire elliptique tout autour de l'émetteur. La profondeur dépend de la distance entre l'émetteur et le récepteur d'un facteur 1/3. Par exemple, si l'émetteur et le récepteur sont éloignés de 6 cm, les photons analysés seront ceux qui ont pénétré d'environ 2 cm dans les tissus. Ainsi la zone susceptible d'être explorée est située entre l'émetteur et les récepteurs à une profondeur de 2 à 4 centimètres ; elle est donc superficielle et très limitée. Pour obtenir une spectrophotométrie du tissu cérébral, il faut que les photons traversent plusieurs couches de tissus : scalp, table osseuse et enveloppe méningée possédant leur propre vascularisation. L'absorption mesurée au niveau du récepteur n'est donc pas celle du seul tissu cérébral. Afin de palier à cela, un deuxième récepteur a été disposé à proximité de l'émetteur. La mesure à son niveau sera le reflet de ces structures superficielles et un algorithme de soustraction détermine principalement la saturation tissulaire cérébrale en oxygène. L'appareil INVOS 5100 (MedtronicTM) émet via ses optodes sur deux longueurs d'onde rouge (730 nm) et infrarouge (810 nm) et utilise 2 diodes réceptrices situées à 3 et 4 cm de la diode émettrice. Deux autres appareils de nouvelle génération sont disponibles en France : le Fore-Sight Elite (Casmed TM) et l'EQUANOX (Nonin Medical TM), tous deux utilisent 4 à 5 longueurs d'onde et seraient plus précis. Ils limiteraient en partie la contamination du signal par la carotide externe [7, 8], sans toutefois pouvoir l'annuler [9]. D'autres dispositifs sont également commercialisés comme le Cerx ou le NIRO. Ce dernier, fabriqué par Hamamatsu PhotonicsTM, est constitué de capteurs réutilisables et donne un paramètre différent des autres dispositifs : l'index d'oxygénation tissulaire [10].

1.2. LIMITES DE LA TECHNIQUE

Elles doivent être présentes à l'esprit du clinicien pour ne pas mal interpréter les mesures. Tout d'abord, la valeur normale dépend du matériel utilisé qui dépend du type de capteur et de l'algorithme utilisé. Elle est en moyenne d'environ $67 \pm 10\%$ mais est significativement plus basse chez la femme ainsi que chez le sujet âgé. En pratique clinique c'est la variation de valeurs de la rSO_2 au niveau cérébral qui est l'élément déterminant plutôt qu'une valeur absolue. La difficulté d'interprétation de la NIRS repose surtout sur la définition de la diminution tolérable de la valeur de base. Un changement relatif de 20% par rapport à la valeur de base ou une valeur absolue inférieure à 50% est généralement considéré comme des seuils d'intervention [11, 12]. Mais ce seuil n'est corrélé à aucune donnée physiologique et ne prend pas en compte la FiO_2 avec laquelle le patient est ventilé.

On a pu montrer que la répartition entre le sang veineux et artériel au niveau du tissu cérébral était de l'ordre de $70/30\%$ et c'est ce ratio qui est utilisé par les algorithmes des dispositifs de NIRS. Néanmoins, cette répartition est extrêmement variable et le risque d'une mauvaise interprétation des résultats, si l'on considère ce ratio comme stable, n'est pas négligeable. Par exemple, une variation de l'hémoglobininémie (hémodilution, saignement) ou l'hypoxémie peuvent modifier ce ratio et il est probable que d'autres facteurs puissent intervenir également comme la position du patient. Une altération de la ScO_2 affichée est possible sans qu'il y ait de réels effets sur l'oxygénation tissulaire. Mais il est difficile de savoir quel est le retentissement réel de ces modifications d'autant que l'algorithme de calcul utilisé par l'appareil est soumis au secret industriel.

Plusieurs études ont mis en évidence de sérieuses limitations dans la surveillance de l'oxygénation cérébrale par la NIRS [13]. Tout d'abord, le signal d'oxymétrie ne renseigne que sur une région corticale frontale de $1,5\text{ cm}^3$ et certains facteurs anatomiques peuvent fausser cette valeur : anomalies du cuir chevelu, de l'os frontal (kyste osseux) ou des structures sous-durales, de même une ischémie cérébrale dans un territoire adjacent mais différent de la zone interrogée pourrait ne pas être détectée. Deuxièmement, une des principales limitations de la technique réside dans la contamination du signal de la NIRS par la circulation artérielle extra-crânienne [14] et cela quel que soit le dispositif [9]. Par exemple, Ter Minassian et al. en faisant varier la PCO_2 et la pression artérielle avec de la noradrénaline chez des traumatisés crâniens ont mis en évidence que les changements de rSO_2 , lors d'une modification de la PCO_2 , étaient positivement corrélés avec les changements de SjO_2 mais négativement corrélés lors d'une modification de la pression artérielle par des vasopresseurs. Ces résultats suggèrent une forte susceptibilité de la technique à la survenue d'une vasoconstriction extra-cérébrale sur le réseau carotidien externe. Davies et al., ont également montré un effondrement de la rSO_2 mesuré par l'INVOS et le Fore-Sight et dans une moindre mesure l'EQUANOX lors de la réalisation d'un garrot circulaire sur le visage juste au-dessous des optodes [9].

Très récemment, EQUANOX a été comparé à la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($PtiO_2$) [15]. La grande force de cette étude était de monitorer la $PtiO_2$ dans la même région que la rSO_2 . Les résultats étaient sans appel, et comme cela l'avait déjà été démontré avec l'INVOS [16] ou le Ceriox [17], la rSO_2 mesurée par l'EQUANOX ne permettait pas de détecter la grande majorité des épisodes ischémiques détectés par la $PtiO_2$.

Au bloc opératoire, si des petites études ont permis de mettre en avant l'intérêt pronostique de la NIRS en chirurgie cardiaque ou vasculaire, une méta-analyse récente la conteste [18]. Il faudra probablement attendre les résultats de la large étude multicentrique qui est actuellement en cours pour valider l'intérêt de la NIRS en chirurgie cardiaque (ISRCTN : 23557269).

2. MONITORAGE EEG

Le rationnel du recours à l'EEG repose sur l'existence d'une forte corrélation entre la baisse du débit sanguin cérébral (DSC) et la survenue de modifications de l'électrogénèse [19]. Lorsque le DSC est inférieur à 25–35 mL/100g/min, on observe dans les secondes qui suivent des modifications de l'électrogénèse (disparition des ondes rapides α et β) qui sont détectées par une analyse quantitative de l'EEG [20]. À un stade plus avancé, survient un ralentissement important de l'électrogénèse lié à l'apparition d'ondes delta. Quand le DSC est inférieur à 8–10 mL/100g/min, les lésions neuronales sont irréversibles. Des « burst suppression » ou un tracé isoélectrique apparaissent. En per opératoire, une méta-analyse récente, sur plus de 29 études randomisées incluant un total de 4 664 patients bénéficiant d'une endartériectomie vigile sous anesthésie locorégionale (ALR) retrouve une nette supériorité de l'EEG et du Doppler transcrânien (DTC) dans la détection des épisodes d'ischémie clinique au cours du clampage carotidien par rapport à la NIRS ou à la pression carotidienne résiduelle [21]. L'EEG multicanal a une sensibilité de 69-73 % avec une spécificité comprise entre 89-92% dans la détection des déficits neurologiques survenant au cours du clampage carotidien [22, 23]. Une modification EEG significative est retrouvée pour des sténoses > 80 % en moyenne pour 7% des procédures [24]. Cependant, du fait de sa lourdeur de mise en œuvre (multiples électrodes et recours obligatoire à un neurophysiologiste), son utilisation en peropératoire a progressivement diminué au profit de méthodes plus simples.

Parallèlement, le développement de moniteurs de profondeur d'anesthésie, avec comme chef de file le moniteur d'index bispectral (BIS) a, au sein des blocs opératoires, fortement simplifié le recueil de l'électrogénèse corticale (électrodes prémontées) et son analyse. Le moniteur de BIS utilise un algorithme propriétaire pondérant différents paramètres issus de l'analyse fréquentielle (ratio d'ondes rapides β , synchronisation des phases) et temporelle (« burst suppressions ») de l'EEG [25]. Plusieurs cas cliniques et séries de cas rapportent lors de chirurgies carotidiennes une diminution marquée de cet index sans rapport avec l'anesthésie lors d'épisodes d'hypoperfusion cérébrale [26]. Des observations similaires ont été décrites en chirurgie cardiaque au cours de bas DSC [27] ou d'arrêt circulatoire hypovolémique [28] suggérant un potentiel intérêt de cet index dans la détection d'une ischémie cérébrale peropératoire. Cependant, aucune étude ne permet à ce jour d'estimer sa sensibilité et sa spécificité par rapport aux autres techniques de monitoring (DTC, NIRS, EEG multi-canaux) de détection de tels épisodes. Les résultats rapportés dans le cadre de la chirurgie carotidienne vigile sous ALR avec l'examen clinique comme référence sont même contradictoires. D'un côté, certaines études ne retrouvent aucune corrélation entre le chiffre de BIS et la survenue de signes cliniques d'hypoperfusion cérébrale [29]. De l'autre, avec la même méthodologie, d'autres auteurs rapportent une baisse significative du BIS lors de la survenue d'un déficit neurologique [30]. Ces études pointent une des limites majeures de ce moniteur : le caractère unilatéral du recueil de l'électrogénèse. Ainsi, plus de 30% des patients n'ont pas présenté de modification de l'index BIS

alors que survenait lors du clampage carotidien une hypoperfusion cérébrale car cette dernière était controlatérale au côté monitoré [31, 32]. La récente mise sur le marché de moniteur (4 canaux EEG) permettant le recueil bilatéral de l'EEG comme le BIS bilatéral (MedtronicTM) ou le SEDline (MasimoTM) offre de nouvelles perspectives. Nebout et al. [33] rapportent dans ce travail une diminution significative du BIS chez tous les patients ayant présenté une mauvaise tolérance clinique ou radiologique lors de l'occlusion endovasculaire temporaire de la carotide interne vigile sans pour autant arriver avec le BIS-bilatéral à identifier le côté hypoperfuser. Ce modèle offre la possibilité d'avoir un comparateur idéal comme l'examen neurologique ou le défaut angiographique d'opacification du parenchyme cérébral en s'affranchissant du potentiel biais lors des endartériectomies sous ALR que peut induire le bloc cervical sur le tonus vasculaire et l'autorégulation cérébrale [34]. Ces résultats encourageants doivent être cependant légèrement nuancés. Tout d'abord, il est nécessaire mais non suffisant que les valeurs du monitoring et l'événement à dépister soient statistiquement corrélés. Ainsi, même si la diminution de l'index Bispectral au cours des mauvaises tolérances (cliniques et/ou radiologiques) était dans cette étude significative, elle ne semble pas pour autant être cliniquement pertinente. La baisse de BIS observée était en moyenne de 20 % avec un large chevauchement des valeurs empêchant toute détermination d'une valeur seuil. Lors d'endartériectomies vigiles, une amplitude de baisse comparable (10 unités de BIS) avait préalablement été retrouvée lors de mauvaise tolérance clinique du clampage [32]. La variabilité intra-individuelle du BIS est en moyenne d'au moins 10 unités de BIS [35] rendant ainsi difficile la détection par le praticien de telles variations dans la « vraie vie ». Pourtant, si on s'intéresse plus spécifiquement aux patients ayant présenté une mauvaise tolérance clinique, la baisse de BIS semble bien plus profonde la rendant facilement détectable. Malheureusement, la faible incidence de survenue de ce type d'événement (3 patients) empêche toute extrapolation ou détermination d'une sensibilité et spécificité. Les auteurs auraient d'ailleurs pu, comme il est classiquement d'usage, sensibiliser le test d'occlusion avec l'utilisation d'agent hypotenseur de courte durée d'action ce qui aurait probablement augmenté dans la cohorte la survenue d'épisodes d'hypoperfusion.

Le second élément important à signaler réside dans le fait que ces résultats ont été obtenus chez des patients vigiles et qu'ils ne sont absolument pas directement extrapolables aux procédures réalisées sous anesthésie générale (AG). L'AG entraîne graduellement les mêmes modifications sur l'EEG que celles observées au cours d'une hypoperfusion cérébrale (ralentissement de l'électrogénèse avec disparition des ondes rapides et apparition d'ondes lentes delta puis de burst suppression) ce qui pourrait diminuer la sensibilité de ces méthodes de détection [36]. C'est pourquoi il est fondamental de ne pas faire varier la profondeur d'anesthésie au cours des différents temps opératoires à risque. De façon surprenante, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence lors des épisodes de mauvaise tolérance entre les deux côtés monitorés [33]. Ces résultats contrastent avec ceux déjà obtenus avec ce moniteur au cours d'endartériectomies [30, 37]. Parmi les particularités du moniteur de BIS-Bilatéral réside sa capacité à afficher l'EEG bilatéral en densité spectrale ainsi qu'à calculer un indicateur d'asymétrie (ASYM) qui compare la puissance totale des deux hémisphères et affiche une représentation graphique de celle-ci si la différence est supérieure à 20 %. Ce type de paramètres serait susceptible d'alerter l'anesthésiste aussi bien lors d'une modification globale que inter-hémisphérique de l'électrogénèse. Asaad et al. [30] rapportent de très

nette asymétrie du BIS au cours des procédures chez les patients présentant des sténoses serrées avec également l'apparition de silence électrique mis en évidence par le classique ratio de suppression (RS). Une partie de l'algorithme du BIS a été découverte, on sait maintenant que le BIS n'évolue pas de façon linéaire. Ainsi, après une phase de stagnation pour qu'il baisse au-dessous de 30, il faut qu'il y ait sur une minute plus de 35 % de tracé plat. A partir de cette valeur, le BIS est égal à $50-RS/2$ [38]. Ainsi, en dehors d'un surdosage anesthésique, plus que le chiffre de BIS, le RS est un paramètre critique à prendre en compte dans la détection d'un événement ischémique sous AG.

CONCLUSION

Pour résumer, malgré le gold-standard que représentait l'EEG, la lourdeur que constituait sa mise en œuvre et son interprétation ont mené à l'émergence d'autres dispositifs basés sur des algorithmes mathématiques et sur d'autres paradigmes tels que l'oxygénation tissulaire. Néanmoins, malgré l'intérêt théorique initial que ceux-ci pouvaient apporter, leur niveau de preuve et les biais de mesures rapportés restent assez décevants, et limitent sérieusement leur application en routine clinique. A l'heure actuelle, l'utilisation d'un dispositif avec analyse de l'index Bispectral bilatéral, en particulier pour le recueil du signal EEG, paraît être intéressante tout en présentant plusieurs limites : l'absence d'un niveau de preuve satisfaisant à ce jour, une absence de recueil exhaustif de l'électrogénèse cérébral, et une limite dans les possibilités d'interprétation du clinicien non initié. Afin de palier les limites de chaque dispositif certaines équipes mettent en avant l'avantage d'un monitoring multimodal permettant le monitoring de la balance apport/consommation en oxygène par la NIRS, le monitoring des changements fonctionnels par la mesure de l'activité synaptique corticale avec l'EEG voir le monitoring du bas débit cérébral et d'embolies par Doppler transcrânien, [39]. Là encore, les limites de cette approche multimodale restent leur évaluation rétrospective sur cohorte.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ng, J.L., M.T. Chan, and A.W. Gelb, Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology*, 2011. 115(4): p. 879-90.
- [2] John, R., et al., Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 2000. 69(1): p. 30-5; discussion 35-6.
- [3] McKhann, G.M., et al., Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke*, 2006. 37(2): p. 562-71.
- [4] Omran, H., et al., Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*, 2003. 361(9365): p. 1241-6.
- [5] Cox, G., et al., Cerebral fat emboli: a trigger of post-operative delirium. *Injury*, 2011. 42 Suppl 4: p. S6-S10.
- [6] Rodes-Cabau, J., et al., Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(1): p. 18-28.
- [7] Hessel, T.W., S. Hyttel-Sorensen, and G. Greisen, Cerebral oxygenation after birth - a comparison of INVOS(R) and FORE-SIGHT near-infrared spectroscopy oximeters. *Acta Paediatr*, 2014. 103(5): p. 488-93.
- [8] Greenberg, S., et al., Extracranial contamination in the INVOS 5100C versus the FORE-SIGHT ELITE cerebral oximeter: a prospective observational crossover study in volunteers. *Can J Anaesth*, 2016. 63(1): p. 24-30.

- [9] Davie, S.N. and H.P. Grocott, Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology*, 2012. 116(4): p. 834-40.
- [10] Yoshitani, K., et al., A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectro-photometers. *Anesth Analg*, 2002. 94(3): p. 586-90; table of contents.
- [11] Taillefer, M.C. and A.Y. Denault, Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth*, 2005. 52(1): p. 79-87.
- [12] Yao, F.S., et al., Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. 18(5): p. 552-8.
- [13] Messerer, M., R.T. Daniel, and M. Oddo, Neuromonitoring after major neurosurgical procedures. *Minerva Anestesiol*, 2012. 78(7): p. 810-22.
- [14] Canova, D., et al., Inconsistent detection of changes in cerebral blood volume by near infrared spectroscopy in standard clinical tests. *J Appl Physiol* (1985), 2011. 110(6): p. 1646-55.
- [15] Esnault, P., et al., Assessment of cerebral oxygenation in neurocritical care patients: comparison of a new four wavelengths forehead regional saturation in oxygen sensor (EQUANOX(R)) with brain tissue oxygenation. A prospective observational study. *Minerva Anestesiol*, 2015. 81(8): p. 876-84.
- [16] Leal-Noval, S.R., et al., Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2010. 36(8): p. 1309-17.
- [17] Rosenthal, G., et al., Assessment of a noninvasive cerebral oxygenation monitor in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2014. 120(4): p. 901-7.
- [18] Zheng, F., et al., Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. *Anesth Analg*, 2013. 116(3): p. 663-76.
- [19] Sundt, T.M., Jr., et al., Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc*, 1981. 56(9): p. 533-43.
- [20] Alberto, P., et al., The EEG in lacunar strokes. *Stroke*, 1984. 15(3): p. 579-80.
- [21] Guay, J. and S. Kopp, Cerebral monitors versus regional anesthesia to detect cerebral ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy: a meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2013. 60(3): p. 266-79.
- [22] Evans, W.E., et al., Optimal cerebral monitoring during carotid endarterectomy: neurologic response under local anesthesia. *J Vasc Surg*, 1985. 2(6): p. 775-7.
- [23] Stoughton, J., R.L. Nath, and W.M. Abbott, Comparison of simultaneous electroencephalographic and mental status monitoring during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg*, 1998. 28(6): p. 1014-21; discussion 1021-3.
- [24] Illig, K.A., et al., EEG changes during awake carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*, 2002. 16(1): p. 6-11.
- [25] Rampil, I.J., et al., Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology*, 1998. 89(3): p. 671-7.
- [26] Myles, P.S., Bispectral index monitoring in ischemic-hypoxic brain injury. *J Extra Corpor Technol*, 2009. 41(1): p. P15-9.
- [27] Villacorta, J., et al., Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS. *Anaesth Intensive Care*, 2005. 33(4): p. 514-7.
- [28] England, M.R., The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology*, 1999. 91(6): p. 1947-9.
- [29] Deogaonkar, A., et al., Bispectral index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*, 2005. 94(6): p. 800-4.
- [30] Asaad, O., Bilateral Bispectral Index (BIS)-VISTA monitoring of cerebral hypoperfusion in patients with carotid artery stenosis undergoing coronary artery bypass surgery. *Egyptian Journal of Anesthesia*, 2011. 27: p. 233-240.
- [31] Estruch-Perez, M.J., et al., Bispectral index changes in carotid surgery. *Ann Vasc Surg*, 2010. 24(3): p. 393-9.
- [32] Estruch-Perez, M.J., et al., Bispectral index variations in patients with neurological deficits during awake carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2010. 27(4): p. 359-63.
- [33] Nebout, S., et al., [Usefulness of Bispectral Index (BIS) monitoring for early detection of cerebral hypoperfusions]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013. 32(10): p. 653-8.

- [34] Gupta, M.M., et al., Effects of stellate ganglion block on cerebral haemodynamics as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *Br J Anaesth*, 2005. 95(5): p. 669-73.
- [35] Niedhart, D.J., et al., Inpatient reproducibility of the BISxp monitor. *Anesthesiology*, 2006. 104(2): p. 242-8.
- [36] Dahaba, A.A., et al., The utility of using the bispectral index-Vista for detecting cross-clamping decline in cerebral blood flow velocity. *Neurosurgery*, 2010. 67(3 Suppl Operative): p. ons102-7; discussion ons107.
- [37] Estruch-Perez, M.J., et al., Bilateral bispectral index differences in asymptomatic internal carotid stenosis. *Eur J Anaesthesiol*, 2012. 29(5): p. 247-9.
- [38] Bruhn, J., T.W. Bouillon, and S.L. Shafer, Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index. *Br J Anaesth*, 2001. 87(3): p. 505-7.
- [39] Zanatta, P., et al., Multimodal brain monitoring reduces major neurologic complications in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011. 25(6): p. 1076-85.