



Université de Paris



Université de Paris

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (158)

Laboratoire : Centre Borelli UMR 9010/Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay, CNRS, SSA, Université de Paris, Inserm

Modélisation sensori-motrice des états de transition

par Clément DUBOST

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par : **Pierre-Paul VIDAL**

co-encadrant : **Nicolas VAYATIS**

présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2021

Devant un jury composé de :

M. Dan Benhamou,	PU-PH, Université Paris Saclay	Rapporteur
M. Pierre-Hervé Luppi,	Professeur, Université Lyon 1	Rapporteur
M. Jean-Pierre Tourtier,	PU-PH, Ecole du val de Grâce	Examineur
M. Eric Meaudre-Desgouttes,	PU-PH, Ecole du val de Grâce	Examineur
M. Nikos Paragios,	Professeur, Université Paris Saclay	Examineur

LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse
faute d'en détenir les droits

Document à intégrer dans la version partielle de la thèse

Illustrations, figures, images...

Légende de l'image	N° de l'image	Page(s) dans la thèse
Mécanismes possibles des modifications de l'excitation des circuits neuronaux induits par les agents anesthésiques. Cette figure montre un interneurone inhibiteur GABAergique (orange) en synapse sur un neurone pyramidal (gris) recevant des entrées excitatrices des voies activatrices ascendantes. D'après Brown <i>et al.</i>	2.1	17
Dynamique du spectrogramme EEG pendant l'induction et l'émergence d'une anesthésie induite par le propofol. (B) Spectrogrammes normalisés à partir d'un canal frontal (Fz) alignés temporellement sur les pertes (LOC) et retours (ROC) de conscience. Le contour blanc circonscrit les régions où la puissance diffère significativement de l'état basal ($P < 0,05$) et indique des augmentations significatives de la puissance couvrant les bandes de basse fréquence (0,1 - 1 Hz) à γ (25 - 35 Hz). (C) Evolution temporelle de la puissance au niveau du groupe des bandes basse fréquence, α (8-12 Hz) et γ alignées par rapport à la LOC et à la ROC. (D) Distribution spatiale de la puissance à basse fréquence, α et γ au niveau du groupe pendant l'inconscience (LOC + 15 min). Ces analyses montrent que les changements de puissance γ/β à large bande coïncident avec les changements de comportement avant la perte de conscience et après le retour de la conscience, tandis que les changements de puissance lente et α coïncident avec la perte et le retour de la conscience. D'après Purdon <i>et al.</i>	2.4	21
Les stades du sommeil ont des signatures EEG distinctes qui résultent de différences dans les circuits neuronaux qui sont impliqués dans leur génération et leur maintien. Le spectrogramme fait apparaître clairement ces différences. Ces signatures sont également visibles dans le signal EEG brut (les tracés noirs représentent les 10 premières secondes de données indiquées dans le spectrogramme). D'après Akeju <i>et al.</i>	2.6	28

Table des matières

Table des matières	iii
1 Introduction	11
1.1 Motivations	12
1.2 Collaborations pour la réalisation des travaux de recherche	12
1.3 Présentation de la thèse	13
1.4 Références	14
2 Introduction bibliographique	15
2.1 Mécanismes connus de l'anesthésie générale	16
2.2 Anesthésie et électroencéphalogramme	19
2.3 Détermination de la profondeur d'anesthésie	24
2.4 Anesthésie et sommeil physiologique	26
2.5 Références	28
3 Prédiction de la profondeur de l'anesthésie	35
3.1 Mise en œuvre d'un enregistrement haute fréquence des variables physiologiques en cours d'anesthésie	36
3.2 Développement d'un algorithme de détermination de la profondeur d'anesthésie sans prendre en compte les données cérébrales	51
3.3 Détermination du ou des canaux nécessaires au monitoring de la profondeur d'anesthésie	65
3.4 Références	79
4 Utilisation de la technique PSR	81
4.1 Utilisation du PSR pour la prédiction de la profondeur d'anesthésie	82
4.2 Article publié dans IEEE	83
5 Emergence de l'anesthésie générale	97
5.1 Réveil de l'anesthésie générale et retour à un état de veille	98
5.2 Modifications EEG dans les heures suivants la fin d'une AG	99
5.3 Références	103
6 Perspectives	105
6.1 Anesthésie	106
6.2 Réanimation	108
6.3 Références	110
A Annexes	I
A.1 Score de fragilité clinique	I
A.2 Score de Ramsay	I
A.3 Echelle de sédation-agitation de Richmond	II

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre-Paul Vidal, depuis notre rencontre en septembre 2015 vous n'avez jamais cessé de me guider dans mon parcours scientifique, au point d'accepter de diriger ma thèse de sciences à partir de septembre 2016. Votre énergie, votre vision de la science moderne et vos idées toujours aussi nombreuses et originales sont une aide inestimable pour le jeune chercheur et médecin que je suis. Merci pour tous les conseils et surtout pour les encouragements répétés à la persévérance. N'ayez crainte, cette soutenance ne marquera pas la fin de notre collaboration scientifique!

A Monsieur le Professeur Dan Benhamou, qui me fait l'honneur de m'aider depuis le début de l'internat. Vous resterez pour moi comme l'une des figures les plus marquantes de mon internat et au-delà comme un modèle d'anesthésiste-réanimateur. Aujourd'hui encore vous continuez de m'aider pour ce nouveau travail scientifique et je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Pierre-Hervé Luppi, dès le début de ma thèse, vous avez accepté d'être rapporteur en assistant à mes comités de suivi de thèse. Votre éclairage original sur nos travaux est précieux et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Tourtier, du Val de Grâce à Bégin, j'ai toujours eu la chance de pouvoir apprendre à vos côtés, tant au niveau clinique que pour la recherche biomédicale. Désormais au quotidien à Bégin, quand nous ne travaillons pas ensemble à coloniser le service de cardiologie pour créer des lits de réanimation "éphémère", nous avons le plaisir de travailler ensemble sur de nombreux projets de recherche. Je sais pouvoir compter sur votre soutien, vos conseils et vos corrections et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Eric Meaudre-Desgouttes, vous me faites l'honneur d'assister à ma soutenance de thèse et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Nikos Paragios, votre présence dans mon jury m'honore. J'espère durant cette soutenance vous rendre intelligibles les problématiques des anesthésistes-réanimateurs et ainsi pouvoir bénéficier de précieux retours de votre part.

A Monsieur le Professeur Nicolas Vayatis, quelle équipe incroyable vous dirigez! C'est un honneur pour moi d'être un des membres de cette équipe que vous animez si efficacement. Chacune de nos sessions de travail restent gravée dans ma mémoire comme d'intenses séances de stimulation intellectuelle. Merci de votre soutien depuis le début et de votre aide pour chacun de nos projets.

A Monsieur le Professeur Damien Ricard, merci de m'avoir soutenu pour intégrer le laboratoire Borelli et pour vos précieux conseils pour mener de front la gestion d'un service clinique et des activités de recherche.

A Monsieur le Professeur Laurent Oudre, merci de tes retours toujours utiles pour la compréhension de nos données et surtout pour leur interprétation. Ton expérience est précieuse pour notre jeune équipe et t'avoir à nos côtés est vraiment source de réconfort. Je me réjouis de continuer l'aventure avec toi au sein de Borelli.

A Monsieur le Dr Pierre Humbert, je n'ai qu'un regret concernant nos travaux de ces 4 dernières années, c'est de ne pas avoir pu passer plus de temps avec toi! J'ai beaucoup appris à ton contact (pas suffisamment de codes Python, je suis toujours dépendant de toi...) et j'ai énormément apprécié notre collaboration. Nous avons efficacement réalisé le "rêve" de la recherche scientifique du 21^e siècle : un médecin chercheur qui inclue des patients en enregistrant des données brutes et un mathématicien qui utilise des outils sophistiqués pour analyser les données. Merci pour tout le travail et surtout pour les projets que nous allons continuer à mener ensemble!

A tous les personnels du labo CognacG - Borelli en particulier ceux que je croise le plus souvent : Christophe Labourdette, Stéphane Buffat, Manouelle Norday, Pascal Renouf, Véronique Almadovar et tous les autres!

A tous les membres de Thalès Training Simulation qui nous ont soutenu dans ce projet au point de nous aider à développer un logiciel qui nous sert maintenant tous les jours : Pierre Coussin, Yannick James, Pascal Peyronnet et Christophe Bruzy.

A tous mes collègues médecins anesthésistes réanimateurs du service de réanimation : Charlotte Beaucreux, Alexandre Salvadori, Antoine Nau, Kévin Kearns, Jérôme Planchon et Amaury Delarge (auxquels j'ajoute Claire Pichereau, Eddy Lebas et Louis Genty). Mes travaux de recherche n'auraient pas été possibles sans votre soutien indéfectible, pour les mener à bien en m'aidant à inclure des malades mais surtout en assurant des soins de qualité aux patients du service pendant que je travaillais sur cette thèse! Diriger un service de réanimation est une tâche ardue mais grâce à vos compétences exceptionnelles, votre entrain et votre bonne humeur, c'est un véritable plaisir!

A tous mes collègues médecins anesthésistes réanimateurs du service d'anesthésie : Audrey Feltz, Sophie Moynot, Delphine Beauvais, Nelly Giraud, Diane Commandeur, Anne Lenoel, Laurent Raynaud, Gael de Rocquigny, Frederik Belot, Emmanuel Bordier et Jean-Pierre Tourtier. Votre aide m'a été précieuse tant pour pouvoir inclure des patients "anesthésiés" par vos soins, que pour les retours critiques et instructifs lors de la présentation de mes travaux.

A tous mes étudiants, passés et en cours : Bryan Berthet-Delteil, Arno Benizri, Na Hou pour les étudiants de master 2 encadrés conjointement avec Pierre Humbert ; Téo Kronovsek, Rémi Duhamel, Cindy Caetano et Maximilien Kersten pour les étudiants de master 1.

A tous les internes qui sont passés dans le service pour votre entrain, votre énergie et votre travail appliqué.

A mes parents, qui ont fait de moi le "grand" que je suis devenu. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, et notamment le plus important : des valeurs qui sont pour moi des guides quotidiens.

A mes enfants, Mattéo, Jade et Raphaël qui sont la source de tellement de joies. Je ne vais pas essayer de vous faire croire qu'une fois cette thèse soutenue, je viendrais plus souvent vous chercher à l'école, vous auriez raison de ne pas y croire! Mais sans vous la vie n'aurait pas la même saveur, merci à vous 3 de tous ces moments inédits.

Et fidèle à l'adage, je garde le meilleur pour la fin, merci à Darling, ma compagne avec qui je partage l'aventure terrestre depuis le début de l'internat. Sans ton soutien indéfectible je n'aurais

jamais réussi à mener à bien tous ces projets. Ni d'ailleurs sans ton aide pour parfois arrêter de travailler et passer plus de temps à d'autres activités...

Abstract

The neural mechanisms underlying states of consciousness have been the subject of research by several generations of researchers and physicians, but they remain largely unexplained. Moreover, anesthesiologists practice daily to modulate these same states of consciousness to allow the performance of surgical procedures. During anesthesia, in addition to the depth of sedation, the homeostasis of the major physiological functions must be monitored because it can be disturbed. Some of these disturbances, such as respiratory arrest, are easily detected by clinical examination. Others must be detected by instrumental monitoring, for example the detection of heart rate variability. Regarding the assessment of the depth of anesthesia, electroencephalography (EEG) is very difficult to use in an operating room because of the multiple interferences generated by the instruments used by the surgical team. In current practice, the monitoring of cardiorespiratory parameters and the doses of anesthetics injected are therefore used to have an indirect reflection of sedation. In this context, the work of our thesis has a double aim : first, to deepen the knowledge of the mechanisms underlying the modulation of vigilance states; second, to search for methods that can follow in real time the level of consciousness of patients during surgery. To this end, we attempted to complement the anesthesiologist's assessment with an algorithm that would allow an objective estimation of the state of consciousness from the monitoring of non-EEG physiological data available during anesthesia in current practice. The conclusions of this algorithm were then compared to those provided by the anesthesiologist and to the data collected simultaneously by a 32-channel EEG.

In practice, the multidisciplinary of the teams in our laboratory has allowed a 4-year collaboration between the mathematics and anesthesia-intensive care teams. This collaboration allowed us to collect several databases during general anesthesia with the objective of applying statistical learning methods on these databases. In order to collect these data, we have developed, in collaboration with Thales, a tool that allows the synchronized recording of numerous signals from different medical monitors used during anesthesia : artificial respirator, cardiopulmonary scope, 32-channel EEG. In addition, these databases are annotated, i.e. the state of the patients as it could be appreciated clinically was known and was carefully recorded.

The exploitation of these databases allowed the development of an algorithm to predict the depth of anesthesia without integrating the EEG data. This method, based on a hidden Markov model, has been the subject of a patent application, an accepted publication and another in the process of submission. The algorithm can determine the state of a patient during surgery with a 75% true positive rate.

To improve this prediction rate, several avenues are possible, including the integration of EEG signals into the data used by the algorithm. But in a clinical practice context, we have already mentioned that the use of a multichannel EEG is not realistic. On the other hand, the analysis of data from 32 EEG channels during general anesthesia allowed us to conclude that the recording of a single channel at the frontal level was sufficient to discriminate the level of depth of anesthesia of a patient, which led to a publication. In the future, the data from this EEG channel could be inte-

grated into the algorithm for predicting the depth of anesthesia in routine practice.

The exploitation of our databases also allowed the development of simulations, both on the behavior of an anesthesiologist during surgery and on the evolution of the physiological variables he controls. This study led to a publication in second author.

The monitoring of the modulation of the states of consciousness of the anesthetized patients that we carried out continued until the third hour after the end of the anesthesia. Our goal was to investigate when the EEG returned to the awake state. Our preliminary results show during the early awakening phase, homogeneous awakening trajectories across the patients' scalp. However, the following 3 hours were marked by major interindividual differences in the disappearance of brain waves characteristic of anesthesia. The significance of these phenomena is not yet clear and is the subject of further work.

In conclusion, collating several databases during anesthesia has allowed us to open new avenues of research and our future work will therefore continue around three axes : i) the improvement of the algorithm that determines the depth of anesthesia, ii) the implementation of a follow-up of patients during several hours after anesthesia, until recovery *ad integrum* and obtaining an EEG trace strictly identical to what it was before anesthesia and iii) the application of the new methodologies for monitoring the depth of sedation in intensive care, where this depth of sedation is even more complex to apprehend because of the severity of the patients' condition and the fluctuation of their states of consciousness.

Résumé

Les mécanismes neuronaux qui sous-tendent les états de vigilance ont fait l'objet de recherche par plusieurs générations de chercheurs et de médecins mais ils restent encore largement inexpliqués. Par ailleurs, les anesthésistes s'exercent quotidiennement à moduler ces mêmes états de vigilance pour permettre la réalisation d'actes chirurgicaux. Au cours de l'anesthésie, outre la profondeur de la sédation, l'homéostasie des grandes fonctions physiologiques doit être monitorée car elle peut être perturbée. Certaines de ces perturbations, tel que l'arrêt respiratoire, sont facilement repérables par l'examen clinique. D'autres doivent être détectées par un monitoring instrumental, par exemple la détection de la variabilité de la fréquence cardiaque. En ce qui concerne l'appréciation de la profondeur de l'anesthésie, l'électroencéphalographie (EEG) est très difficile à utiliser dans un bloc opératoire à cause des multiples interférences générées par les instruments utilisés par l'équipe chirurgicale. En pratique courante, la surveillance des paramètres cardiorespiratoires et les doses d'anesthésiques injectées sont donc utilisées pour avoir un reflet indirect de la sédation. Dans ce contexte, les travaux de notre thèse ont un double but : premièrement, approfondir les connaissances des mécanismes qui sous-tendent la modulation des états de vigilance; deuxièmement, rechercher des méthodes qui puissent suivre en temps réel le niveau de conscience des patients au cours de la chirurgie. Pour ce faire, nous avons tenté de compléter l'évaluation de l'anesthésiste par un algorithme qui permettrait une estimation objective de l'état de conscience à partir du monitoring de données physiologiques hors EEG, à disposition lors des anesthésies en pratique courante. Les conclusions de cet algorithme ont été ensuite comparées à celles fournies par l'anesthésiste et aux données recueillies simultanément par un EEG 32 canaux.

En pratique, la multidisciplinarité des équipes de notre laboratoire a permis une collaboration de 4 ans entre les équipes de mathématiques et d'anesthésie-réanimation. Cette collaboration a permis de colliger plusieurs bases de données au cours d'anesthésies générales avec l'objectif d'appliquer ensuite sur ces bases de données des méthodes d'apprentissage statistiques. Pour colliger ces données, nous avons mis au point, en collaboration avec Thalès, un outil qui permette l'enregistrement de manière synchronisée des nombreux signaux issus de différents moniteurs médicaux utilisés pendant l'anesthésie : respirateur artificiel, scope cardio-pulmonaire, EEG de 32 canaux. En outre, ces bases de données sont annotées, c'est à dire que l'état des patients tel qu'il pouvait être apprécié cliniquement était connu et a été soigneusement consigné.

L'exploitation de ces bases de données a permis le développement d'un algorithme visant à prédire la profondeur de l'anesthésie sans intégrer les données de l'EEG. Cette méthode, basée sur un modèle caché de Markov, a fait l'objet d'un dépôt de brevet, d'une publication acceptée et d'une autre en cours de soumission. L'algorithme permet de déterminer l'état dans lequel se trouve un patient en cours de chirurgie avec un taux de vrai positif de 75%.

Afin d'améliorer ce taux de prédiction, plusieurs voies sont possibles, dont l'intégration de signaux EEG aux données qu'utilisent l'algorithme. Mais dans un contexte de pratique clinique, nous avons déjà mentionné que l'usage d'un EEG multicanaux n'est pas réaliste. Par contre, l'analyse des données issues de 32 canaux EEG au cours d'anesthésies générales, nous a permis de

conclure que l'enregistrement d'un seul canal au niveau frontal était suffisant pour discriminer le niveau de profondeur d'anesthésie d'un patient, ce qui a donné lieu à une publication. Dans le futur, les données issues de ce canal EEG pourront donc être intégrées à l'algorithme visant à prédire la profondeur de l'anesthésie et ce en pratique courante.

L'exploitation de nos bases de données a également permis le développement de simulations, tant sur le comportement d'un anesthésiste au cours d'une chirurgie que sur l'évolution des variables physiologiques qu'il contrôle. Cette étude a donné lieu à une publication en deuxième auteur.

Le suivi de la modulation des états de conscience des patients anesthésiés que nous avons effectué s'est poursuivi jusqu'à la troisième heure après la fin de l'anesthésie. Notre but était de rechercher à quel moment l'EEG revenait à l'état d'éveil. Nos résultats préliminaires montrent pendant la phase de réveil précoce, des trajectoires de réveil homogènes sur l'ensemble du scalp des patients. Par contre, les 3 heures suivantes étaient marquées par des différences interindividuelles majeures dans la disparition des ondes cérébrales caractéristiques de l'anesthésie. La signification de ces phénomènes n'est pas encore éclaircie et fait l'objet de la poursuite de nos travaux.

En conclusion, colliger plusieurs bases de données pendant l'anesthésie nous a permis d'ouvrir de nouvelles voies de recherche et nos futurs travaux futurs se poursuivront donc autour de trois axes : i) l'amélioration de l'algorithme qui détermine la profondeur de l'anesthésie, ii) la mise en place d'un suivi des patients pendant plusieurs heures après une anesthésie, jusqu'à récupération *ad integrum* et obtention d'un tracé EEG strictement identique à ce qu'il était avant l'anesthésie, et iii) l'application des nouvelles méthodologies de monitoring de la profondeur de la sédation à la réanimation où cette profondeur de sédation est encore plus complexe à appréhender du fait de la gravité de l'état des patients et de la fluctuation des leurs états de conscience.

Acronymes

AAFe	Fraction expirée d'Agent d'Anesthésie
AAFi	Fraction Inspirée d'Agent d'Anesthésie
AOL	Anesthésie à Ondes Lentes
ANOL	Anesthésie Non à Ondes Lentes
AG	Anesthésie Générale
AMPA	acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BIS	indice bispectral
CMLA	Centre des Mathématiques et de Leurs Applications
EEG	ElectroEncéphaloGramme
FC	Fréquence Cardiaque
FR	Fréquence Respiratoire
GABA	Acide γ -AminoButyrique
HMM	<i>Hidden Markov Model</i> , traduit par modèle caché de Markov
INSB	Institut des Sciences Biologiques du CNRS
INSMI	Institut National des Sciences Mathématiques et de leurs Interactions
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NREM	Sommeil non REM
NVPO	Nausées et Vomissements Post Opératoires
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PdA	Profondeur de l'Anesthésie
PSD	<i>Power Spectral Density</i> , traduit par densité spectrale de puissance
PSR	<i>Predictive State Representation</i> , traduit par état prédictif de représentation
RASS	<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i> , traduit par échelle de sédation-agitation de Richmond
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> , traduit par sommeil à mouvements oculaires
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
SFC	Score de Fragilité Clinique
SSA	Service de Santé des Armées
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle
TPSR	<i>Transform Predictive State Representation</i> traduit par transformation de l'état prédictif de la représentation

Chapitre 1

Introduction

Sommaire

1.1 Motivations	12
1.2 Collaborations pour la réalisation des travaux de recherche	12
1.3 Présentation de la thèse	13
1.4 Références	14

1.1 Motivations

La cible des médicaments utilisés en pratique clinique de l'anesthésie est le cerveau. Pourtant, et paradoxalement, cet organe est peu surveillé en routine au cours d'une anesthésie (entre 2,8 et 4,3%) [2]. L'amélioration de l'index thérapeutique des médicaments d'anesthésie, couplé à la charge de travail importante d'un anesthésiste au quotidien (plusieurs salles d'opération en même temps avec gestion des flux de patients au bloc opératoire) explique en partie cet état de fait. Si les mécanismes principaux de l'anesthésie générale sont connus, des inconnues persistent notamment concernant la réponse individuelle, les processus de réveil et l'effet à moyen ou long terme des anesthésiques sur le cerveau. L'amélioration du suivi des étapes de l'anesthésie et la compréhension des mécanismes neurophysiologiques sous-jacents sont donc souhaitables. Ce suivi devra être simple et facile à mettre en œuvre au bloc opératoire pour qu'il puisse avoir une utilité clinique.

Le but des travaux de cette thèse, et leurs développements ultérieurs, est donc de participer à l'amélioration des connaissances sur les marqueurs physiologiques qui permettent de comprendre et de suivre les différentes étapes d'une anesthésie. Concrètement parlant, nos études ont porté sur deux types de marqueurs : des marqueurs cardio-respiratoires et des marqueurs électroencéphalographiques.

Pourquoi étudier les marqueurs physiologiques de la fonction cardio-respiratoire ?

Plusieurs études ont montré que le BIS, qui est un paramètre dérivé de l'électroencéphalogramme, peut ne pas refléter précisément l'état clinique d'un patient. Par exemple, Zetterlund a souligné que le BIS n'était pas en mesure de déterminer la perte de conscience clinique (LOC) définie comme la disparition de la commande verbale et du réflexe ciliaire [5]. Avidan *et al* ont constaté que le BIS était faiblement corrélé avec la concentration de gaz halogéné en fin d'expiration et que l'indice bispectral (BIS) n'est pas plus efficace pour réduire l'incidence des réveils peropératoires que la mesure de la concentration de fin d'expiration des agents d'anesthésie [1; 4]. Ces auteurs ont également mis en doute le fait qu'une valeur de BIS de 70 soit corrélée avec une probabilité de 50 % de profondeur d'anesthésie chirurgicale lors d'une anesthésie à base d'isoflurane et que la même valeur soit corrélée avec une probabilité de 15% d'anesthésie chirurgicale en cas d'utilisation du propofol, ce qui confirme les limites de ce système pour détecter la perte de conscience [3]. Dans ce contexte, les variables cardio-pulmonaires, habituellement surveillées au cours d'une AG, pourraient fournir des données complémentaires à l'EEG pour estimer la profondeur de l'anesthésie. En effet, leurs variations sont importantes pendant les différents stades de l'anesthésie. Si cette hypothèse se révèle exacte, il devient possible de combiner des marqueurs électroencéphalographiques et cardio-pulmonaires pour effectuer un suivi de l'anesthésie. C'est un des buts des études de ces quatre dernières années, avec une meilleure compréhension des mécanismes neurophysiologiques de l'anesthésie.

Une autre problématique a émergé au cours de notre thèse. Nous avons pu constater le peu de connaissance sur le suivi des marqueurs physiologiques pendant la période d'émergence de l'anesthésie et pendant la période qui suit cette période jusqu'au retour complet à un état de conscience normale. Ceci nous a amené à débiter deux études sur ce sujet.

1.2 Collaborations pour la réalisation des travaux de recherche

Les travaux de recherche ont eu lieu au sein de l'unité mixte de recherche Cognac-G, qui a fusionné avec le CMLA le 1er janvier 2020 pour former le Centre Giovanni Borelli. Le Centre Borelli est une unité pluridisciplinaire associant mathématiques, neurosciences, et recherche biomédicale avec 5 tutelles : l'école normale supérieure Paris-Saclay, le CNRS, le SSA, l'université de Paris et l'Inserm. Il incarne une collaboration inédite entre les instituts national des sciences mathématiques et de leurs interactions (INSMI) et l'institut des sciences biologiques (INSB). Concrètement, le Centre Giovanni Borelli permet de mettre en relation des mathématiciens spécialisés dans différents domaines avec des chercheurs fondamentaux et des cliniciens de différentes spécialités :

anesthésie-réanimation, neurologie, rééducation fonctionnelle, médecin interne, ... Les travaux présentés dans cette thèse sont le résultat d'une collaboration étroite au cours des quatre dernières années entre un médecin anesthésiste-réanimateur et un étudiant en thèse en mathématiques : M. Pierre HUMBERT. Sans cette collaboration qui a indéniablement évolué en complicité fraternelle, ces travaux n'auraient pas pu voir le jour. En effet, la réalisation de notre thèse était basée sur la collaboration, c'est-à-dire l'élaboration conjointe des questions scientifiques, des projets de recherches et des bases de données à compiler. Ensuite le recueil des données était réalisé par la partie médicale, avec l'aide technique des mathématiciens notamment pour enregistrer des données propres et obtenir une base de données facilement analysable. Finalement l'analyse des données était faite par les mathématiciens, pour répondre aux questions des cliniciens et en discutant ensemble les interprétations des résultats. Cela signifiait que chacun comprenait la partie de l'autre spécialité sans pour autant être capable de la réaliser lui-même. Ainsi, nous sommes capables de comprendre la pertinence de l'utilisation d'un algorithme d'apprentissage statistique pour répondre à une question scientifique mais sans être capable de le réaliser nous-même. Cette « dépendance » à l'autre spécialité, sans nous affaiblir nous semble au contraire être notre force : chacun de nous exécute le domaine dans lequel il est spécialiste, en se faisant aider par un spécialiste d'un autre domaine, afin d'utiliser chaque fois les meilleures méthodes possibles. C'est avec cet état d'esprit que nous avons travaillé pendant ces quatre années et c'est donc humblement que nous présenterons des résultats issus de la collaboration, sans être capable d'entrer dans les détails des méthodologies mathématiques utilisées.

Nous profitons de cette occasion pour remercier à nouveau sincèrement monsieur le désormais Docteur Pierre HUMBERT pour son aide indéfectible pendant ces quatre dernières années, parfois à des heures indues, mais toujours dans la bonne humeur!

1.3 Présentation de la thèse

En pratique, le manuscrit de la thèse débute par une introduction bibliographique qui tente de résumer l'état des connaissances sur le suivi de l'anesthésie. Cette introduction est suivie par l'exposition de nos travaux, qui peuvent être introduits ainsi :

- Nous avons étudié comment les variables cardio-pulmonaires habituellement surveillées au cours d'une AG peuvent fournir des données complémentaires à l'EEG pour estimer la profondeur de l'anesthésie. Pour étudier la complémentarité des variables cardio-pulmonaires et électroencéphalographiques, nous devons d'abord colliger une base de données propres, brutes, synchronisées et indexées, qui comprenaient les données cardio-pulmonaires issues du respirateur et les données issues de l'EEG, du BIS et de l'entropie. Pour ce faire, nous avons réalisé en collaboration avec Thales l'enregistreur nécessaire à cette collecte et nous avons colligé cette base de données. (Etude publiée).
- Nous avons utilisé la base de données ainsi recueillie pour tenter de prédire la profondeur de l'anesthésie sur la base de données cardio-pulmonaires, sans prendre en compte les données EEG. Ceci nous a permis de jauger la valeur heuristique de ces données pour le suivi de l'anesthésie (Étude publiée). L'algorithme qui a découlé de cette étude est maintenant breveté.
- Si on en revient aux variables électroencéphalographiques, le nombre et la nature des dérivations EEG nécessaires et suffisantes pour pouvoir caractériser la profondeur de l'AG n'étaient pas connus. C'est donc une question que nous avons étudiée. (Etude publiée).
- Afin d'envisager à terme la prédiction en temps réel de la profondeur de l'anesthésie, nous avons testé un autre modèle mathématique plus rapide : l'état prédictif de représentation (PSR). Ce modèle plus performant nous a permis de tester la prédiction de l'administration des doses d'anesthésiques (c'est-à-dire de prédire le comportement de l'anesthésiste) tout comme celui des variables cardio-respiratoires étudiées. Ces travaux ont donné lieu à

la publication d'un article en anglais dans la revue IEEE dont le premier auteur est Pierre Humbert.

- Dans la même veine, nous avons étudié l'émergence en fin d'anesthésie car elle a été moins étudiée en termes de signature EEG que l'anesthésie elle-même. En particulier, l'évolution des variables EEG au cours du réveil a bien été décrite sur des canaux frontaux mais aucune étude n'a examiné cette évolution sur l'ensemble du scalp, ce que nous avons donc fait. (Etude en cours de soumission)
- Toujours sur la période immédiatement après la fin de l'AG, le délai du retour à l'état antérieur d'un EEG après une anesthésie n'est pas bien connu, ce qui est surprenant dans un contexte clinique où les chirurgies ambulatoires devront atteindre dans quelques années 70% des actes chirurgicaux. Nous avons donc enregistré l'EEG des patients jusqu'à 3 heures après la fin d'une anesthésie pour comparer ces signaux EEG avec ce qu'ils étaient avant l'induction de l'AG. (Etude en cours de rédaction).
- Enfin, nous présentons les perspectives futures pour nos travaux, tout d'abord dans le domaine de l'anesthésie, puis dans celui de la réanimation où l'abord de la profondeur de la sédation est encore plus complexe car moins bien définissable et beaucoup plus labile.

1.4 Références

- [1] Michael S Avidan, Eric Jacobsohn, David Glick, Beth A Burnside, Lini Zhang, Alex Villafranca, Leah Karl, Saima Kamal, Brian Torres, Michael O'Connor, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *New England Journal of Medicine*, 365(7) :591–600, 2011. [12](#)
- [2] JJ Pandit, J Andrade, DG Bogod, JM Hitchman, WR Jonker, N Lucas, JH Mackay, AF Nimmo, K O'connor, EP O'sullivan, et al. 5th national audit project (nap5) on accidental awareness during general anaesthesia : summary of main findings and risk factors. *British journal of anaesthesia*, 113(4) :549–559, 2014. [12](#)
- [3] JJ Pandit and TM Cook. I. national institute for clinical excellence guidance on measuring depth of anaesthesia : limitations of eeg-based technology, 2013. [12](#)
- [4] Elizabeth L Whitlock, Alexander J Villafranca, Nan Lin, Ben J Palanca, Eric Jacobsohn, Kevin J Finkel, Lini Zhang, Beth A Burnside, Heiko A Kaiser, Alex S Evers, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the b-unaware trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 115(6) :1209–1218, 2011. [12](#)
- [5] Eva-Lena Zetterlund, Henrik Gréen, Anna Oscarsson, Svante Vikingsson, Magnus Vrethem, Maj-Lis Lindholm, and Christina Eintrei. Determination of loss of consciousness : a comparison of clinical assessment, bispectral index and electroencephalogram : an observational study. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*, 33(12) :922–928, 2016. [12](#)

Chapitre 2

Introduction bibliographique

Sommaire

2.1 Mécanismes connus de l'anesthésie générale	16
2.1.1 Agents anesthésiques intra-veineux	17
2.1.2 Agents d'anesthésie inhalés	18
2.1.3 Effets des anesthésiques sur les canaux ioniques	18
2.1.4 Récepteurs GABA _A	18
2.2 Anesthésie et électroencéphalogramme	19
2.2.1 Modifications EEG induites par le propofol	19
2.2.2 Modifications EEG induites par les gaz halogénés, exemple : sevoflurane	20
2.2.3 Modifications EEG induites par les morphiniques, exemple : sufentanil	20
2.2.4 Représentation de l'évolution des ondes au cours d'une anesthésie générale : spectrogramme	22
2.3 Détermination de la profondeur d'anesthésie	24
2.3.1 Monitoring électroencéphalographique (EEG)	24
2.3.2 Monitorages dérivés de l'EEG : avantages et limites	24
2.3.3 Vers un monitoring multimodal	25
2.3.4 Intérêt de l'apprentissage automatique	26
2.4 Anesthésie et sommeil physiologique	26
2.4.1 Signature EEG du sommeil physiologique	27
2.4.2 Différences électroencéphalographiques entre sommeil physiologique et anesthésie	27
2.4.3 L'anesthésie générale est une entité différente du sommeil physiologique	27
2.5 Références	28

2.1 Mécanismes connus de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale (AG) est souvent définie comme un état, induit pharmacologiquement, donc réversible (ce qui la différencie du coma), caractérisé par la perte de conscience et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs (ce qui la différencie du sommeil physiologique) [18]. Cet état repose sur l'association à différents degrés de trois composantes que sont l'hypnose, l'analgésie et le relâchement musculaire.

Les observations issues de la pratique clinique et les avancées de la science fondamentale ont permis de prouver que les médicaments anesthésiques provoquaient une perte de conscience en altérant la neurotransmission au niveau de multiples sites du cortex cérébral, du tronc cérébral et du thalamus [5; 6; 58; 78]. De même, des études en tomographie par émission de positrons chez l'homme sous AG ont révélé une diminution sensible de l'activité métabolique du cortex [4; 21]. Les résultats issus de l'IRM fonctionnelle et de l'étude des champs de potentiel locaux chez l'homme ont fourni des preuves supplémentaires des mécanismes corticaux de la perte de conscience induite par l'AG. Les récepteurs GABA de type A ($GABA_A$) sont des canaux ioniques des membranes des neurones qui sont activés par fixation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Cette fixation entraîne une entrée d'ions Chlore dans la cellule créant une hyperpolarisation rendant plus difficile la création d'un potentiel d'action. Des études pharmacologiques moléculaires *in vivo* et *in vitro* ont identifié les récepteurs $GABA_A$ et N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le cortex, le thalamus, le tronc cérébral et le striatum comme deux des cibles privilégiées des médicaments hypnotiques [28; 63]. Comme un petit nombre d'interneurones inhibiteurs contrôlent un grand nombre de neurones pyramidaux excitateurs, l'inhibition accrue du $GABA_A$ induite par l'AG peut efficacement inactiver de grandes régions du cortex et contribuer à la perte de conscience [9] (Figure 2.1).

De plus, l'injection directe d'un barbiturique dans la zone tegmentale mésopontine induit une hypnose chez le rongeur [16]. Le rôle d'une inactivation pontine dans l'anesthésie a été confirmée par une étude IRM chez des patients après un AVC ischémique du tronc cérébral. Les séquences IRM ont confirmé que les lésions du pont pouvaient provoquer un coma chez l'homme, même en l'absence de dommages au niveau du mésencéphale [55]. Également, l'apnée provoquée par l'anesthésie peut s'expliquer, en partie, par les actions des agents hypnotiques sur les interneurones $GABA_A$ au niveau de la zone responsable du contrôle respiratoire située dans le pont [19].

Des études associant l'IRM fonctionnelle et l'EEG ont montré les modifications profondes de la dynamique temporelle de l'activité cérébrale spontanée à l'état de veille et pendant l'anesthésie, qu'elle soit induite par du propofol [10] ou du sevoflurane [77]. Au repos, l'activité cérébrale est caractérisée par des schémas connectifs fonctionnels spontanés. Quelle est leur origine? Ils pourraient refléter un flux continu de processus cognitifs en cours ou des fluctuations aléatoires façonnées par une matrice de connectivité anatomique fixe. Le groupe de S. Dehaene montre que les deux sources contribuent à la formation de réseaux d'état de repos, mais avec des contributions distinctes pendant la conscience et l'anesthésie. Ils ont mesuré la connectivité fonctionnelle dynamique avec l'IRM fonctionnelle pendant l'état de repos chez des singes éveillés et anesthésiés. Sous anesthésie, les modèles de connectivité fonctionnelle les plus fréquents héritent de la structure de la connectivité anatomique, conduisant à une configuration cérébrale rigide, caractérisée par une perte des corrélations intra-corticales à longue distance et avec peu de corrélations négatives. À l'inverse, l'état de veille est caractérisé par l'exploration séquentielle d'un répertoire plus riche de configurations fonctionnelles, souvent dissemblables de la structure anatomique, et par la compréhension de corrélations positives et négatives entre les régions du cerveau. Ces résultats concilient les théories de la conscience avec les observations de corrélation à long terme dans le cerveau anesthésié et montrent qu'une dynamique fonctionnelle riche pourrait constituer une signature de la conscience, avec des implications cliniques potentielles pour la détection de la conscience chez les patients anesthésiés ou atteints de lésions cérébrales. En résumé, quel que soit le mécanisme moléculaire, l'anesthésie conduirait à une reconfiguration massive du répertoire des états fonctionnels du cerveau, principalement façonnés par l'anatomie du cerveau (grande similitude fonction-structure), donnant lieu à une signature corticale bien définie de la

« élément sous droit, diffusion non autorisée »

FIGURE 2.1 – Mécanismes possibles des modifications de l'excitation des circuits neuronaux induits par les agents anesthésiques. Cette figure montre un interneurone inhibiteur GABAergique (orange) en synapse sur un neurone pyramidal (gris) recevant des entrées excitatrices des voies activatrices ascendantes. D'après Brown *et al.* [11].

perte de conscience induite par l'anesthésie.

2.1.1 Agents anesthésiques intra-veineux

Propofol

Le propofol (diisopropylphénol) est un anesthésique général intraveineux de courte durée d'action. Il a été synthétisé en 1970 par Glenn et est devenu l'anesthésique de référence moderne à partir des années 1990. Une combinaison d'études d'imagerie [4], d'études moléculaires [28] et d'études neurophysiologiques [6] a montré que le propofol agit, en partie, en renforçant l'inhibition exercée par les interneurones des réseaux pyramidaux dans le cortex et les zones sous-corticales, via des récepteurs GABA_A [49]. Des études cliniques ont montré que la perte de conscience induite par le propofol peut être inversée par l'administration de l'agent cholinomimétique physostigmine [45] (Figure 2.1).

Un modèle théorique montre que le propofol modifierait la dynamique des boucles thalamo-corticales, ce qui entraîne une activité α persistante et synchrone. L'activité neuronale synchrone qui s'établit dans le cortex à cause des ondes thalamiques entraverait la réactivité aux stimuli externes, fournissant ainsi un corrélat pour l'état inconscient. Les rythmes α observés sur l'EEG pendant l'anesthésie générale et le sommeil résulteraient de l'activité rythmique soutenue des neurones inhibiteurs de la rétículo thalamique. Ils inhibent fortement les neurones thalamo-corticaux, ce qui s'accompagne de forts rebonds excitateurs à l'origine d'une activité α des neurones thalamo-corticaux [15; 72; 73]. Également, Mhuircheartaigh *et al* en 2010 ont étudié les effets sur l'activité cérébrale spontanée et évoquée en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [46]. Leur étude suggère que la perturbation des systèmes régulateurs sous-corticaux thalamique peut survenir avant, ou même précipiter, la défaillance de la transmission thalamo-corticale avec l'induction de l'inconscience.

Ketamine

La kétamine est le seul antagoniste puissant du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) utilisable en clinique. Elle inhibe donc préférentiellement les entrées glutamatergiques des interneurons GABAergiques, médiées par les récepteurs NMDA. Il en résulte une desinhibition de leurs neurones cibles qui induit une activité excitatrice aberrante dans le cortex, l'hippocampe et le système limbique et finalement la perte de conscience [51; 66]. Des hallucinations peuvent en résulter car l'activation aberrante engendre l'association d'informations incohérentes dans le temps et l'espace. Les hallucinations peuvent être atténuées par l'administration concomitante d'une benzodiazépine, qui agit probablement en renforçant l'activité des interneurons médiée par le GABA_A et conduit donc à la sédation [34]. L'administration de kétamine produit une inhibition des « wide dynamic range neurons » au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière. Ces neurones répondent à des stimuli nociceptifs et non nociceptifs et ils jouent un rôle très important dans le traitement des informations nociceptives, ce qui explique aussi les effets analgésiques spinaux de la kétamine [42; 53; 69].

2.1.2 Agents d'anesthésie inhalés

Au niveau cérébral, les agents inhalés diminuent le débit sanguin cérébral et le métabolisme du glucose et dépriment sélectivement plusieurs régions supraspinales [27]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve définitive que des régions spécifiques du cerveau soient des cibles des anesthésiques inhalés, l'attention s'est portée sur les structures qui contrôlent les principales fonctions modulées par les anesthésiques. La substance réticulaire activatrice ascendante, le thalamus, le pont, l'amygdale et l'hippocampe sont impliqués dans la cognition, la mémoire, l'apprentissage, le sommeil et l'attention [7; 30; 80] et seraient donc des cibles des agents inhalés. La suppression des réponses motrices nociceptives par les anesthésiques inhalés est principalement médiée par la moelle épinière, tandis que l'hypnose et l'amnésie sont médiées au niveau du cerveau [14].

2.1.3 Effets des anesthésiques sur les canaux ioniques

Les canaux ioniques sont des protéines qui régulent le flux d'ions à travers la membrane cytoplasmique. Les canaux ioniques qui sont sensibles aux anesthésiques volatils à des concentrations cliniquement efficaces comprennent à la fois la superfamille des récepteurs de neurotransmetteurs caractérisée par une "boucle à cystéine", (les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, les récepteurs à la sérotonine de type 3, les récepteurs GABA_A, et les récepteurs de la glycine) et les récepteurs du glutamate qui sont activés par le NMDA et l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) [23; 24]. Au sein des synapses, les canaux ioniques peuvent influencer la libération présynaptique de neurotransmetteurs et modifier l'excitabilité postsynaptique en réponse à la libération de neurotransmetteurs. Les canaux sodiques, potassiques et calciques voltage dépendant sont également sensibles à certains anesthésiques inhalés, mais généralement à des concentrations supérieures à celles utilisées cliniquement [23]. Une hypothèse de travail est que les anesthésiques inhalés augmentent l'activité inhibitrice liées à l'activation des récepteurs GABA_A et glycinergiques et diminuent l'activité excitatrice liées à l'activation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, de la sérotonine et du glutamate). Les actions anesthésiques au niveau des récepteurs GABA_A ont reçu le plus d'attention.

2.1.4 Récepteurs GABA_A

Les récepteurs GABA_A sont les récepteurs de neurotransmetteurs inhibiteurs les plus abondants dans le cerveau. Chaque récepteur est un complexe protéique transmembranaire hétéomérique qui ouvre un pore perméable au chlorure en réponse à la liaison GABA_A. A des concentrations cliniquement efficaces, les anesthésiques inhalés augmentent la sensibilité des récepteurs au GABA_A ce qui potentialise l'inhibition GABAergique [32]. De fait, la puissante potentialisation de la fonction des récepteurs GABA_A par les anesthésiques volatils mesurée in vitro prédit leur

capacité à induire une anesthésie générale [85]. La tomographie par émission de positrons chez l'homme démontre également une modulation des récepteurs GABA_A dans le cerveau proportionnelle à la concentration de l'anesthésique [26].

Ces observations confirment le rôle central des récepteurs GABA_A ce qui suggère un mécanisme commun à tous les anesthésiques généraux inhalés. De fait, une étude électroencéphalographique comparant des anesthésies au sévoflurane et au propofol a récemment montré pour les deux drogues des ondes α frontales caractérisées par une puissance maximale et une cohérence similaire se produisant à environ 10 à 12 Hz [3]. Ces similitudes dans la dynamique de l'électroencéphalogramme induite par le sévoflurane et le propofol sont cohérentes avec l'idée que des mécanismes similaires sont en jeu et qu'ils impliqueraient des neurones GABAergiques [11; 14; 63]. Le sévoflurane, comme le propofol, peut également induire des ondes thalamocorticales très structurées qui interfèrent avec le traitement de l'information corticale, ainsi que des ondes lentes qui induisent une fragmentation de l'activité corticale.

2.2 Anesthésie et électroencéphalogramme

La cible principale des anesthésiques étant le cerveau, les enregistrements EEG multicanaux restent la référence pour évaluer la profondeur de l'anesthésie. En effet, l'EEG présente l'avantage d'avoir une très bonne résolution temporelle et d'être relativement aisé à mettre en œuvre, au moins en comparaison avec des techniques comme l'IRM fonctionnelle ou la spectrométrie par émission de positron [13]. En contrepartie, la résolution spatiale de l'EEG est de l'ordre du centimètre et peut être améliorée au prix d'une augmentation du nombre de canaux [20]. Néanmoins, la mise en place de plus de 4 canaux n'est pas réaliste dans un contexte clinique et reste pour l'instant l'apanage de la recherche biomédicale. Les travaux relativement récents ont montré que l'induction d'une AG induisait des modifications dose-dépendantes sur l'EEG [58]. Le schéma le plus classique est une augmentation progressive de l'activité des ondes à basse fréquence et à haute amplitude au fur et à mesure que le niveau d'anesthésie générale s'approfondit. La figure 2.2 illustre ce phénomène en montrant un canal EEG frontal du même patient dans les états d'éveil et d'anesthésie. Nous voyons clairement des changements sur les tracés bruts avec l'apparition d'ondes lentes de grandes amplitudes. Ces changements visuels, présents de manière très constante, entraînent une modification du spectre EEG, visible lors de la décomposition du signal EEG en puissance relative à chacune de ses composantes de fréquence (voir figure 2.3).

Chaque anesthésique va avoir un impact spécifique sur certains récepteurs cérébraux et donc une signature EEG particulière. Grâce aux nombreuses études fondamentales sur le sujet, la signature EEG de chaque agent anesthésique est maintenue bien connue et est rappelée ci-dessous.

2.2.1 Modifications EEG induites par le propofol

Lorsque le propofol est administré en bolus pour l'induction d'une AG, l'EEG passe en 10 à 30 secondes d'un schéma d'éveil avec des oscillations γ et β de haute fréquence et de faible amplitude à des schémas d'oscillations δ de haute amplitude. Les oscillations δ apparaissent dans le spectrogramme sous forme de puissance accrue entre 0,1 et 5 Hz et dans le domaine temporel sous forme d'oscillations de haute amplitude. Le changement de l'EEG est spectaculaire, car les amplitudes des oscillations lentes peuvent être 5 à 20 fois plus importantes que les amplitudes des oscillations γ et β observées dans l'EEG d'un patient éveillé. L'apparition d'oscillations δ dans les secondes qui suivent l'administration du propofol pour l'induction d'une AG coïncide avec une perte de réactivité, une perte du réflexe oculocéphalogyre, une apnée et une atonie. En 2013, Purdon *et al.* ont parfaitement démontré l'antériorisation des ondes α , c'est-à-dire le déplacement frontal des ondes α , comme étant associé à la perte de conscience (Figure 2.4). L'antériorisation commence légèrement avant la perte de conscience et implique des augmentations de puissance dans les bandes α à γ et des augmentations de la cohérence des bandes α au moment de la perte de conscience. Pendant l'émergence, après le retour à la conscience, l'antériorisation s'inverse,

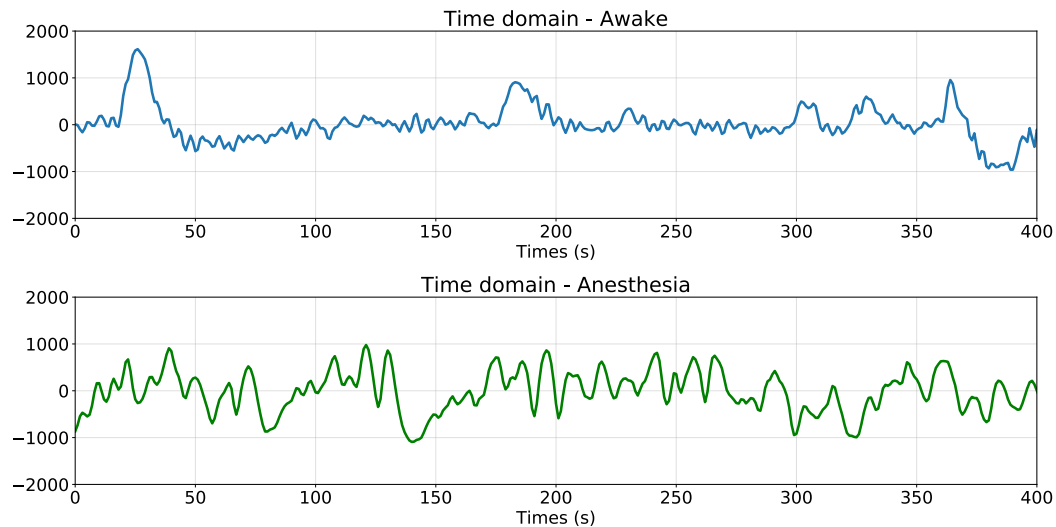


FIGURE 2.2 – En haut, le signal EEG temporel d'un patient en état d'éveil. En-dessous, le signal EEG du même patient en état d'anesthésie chirurgicale.

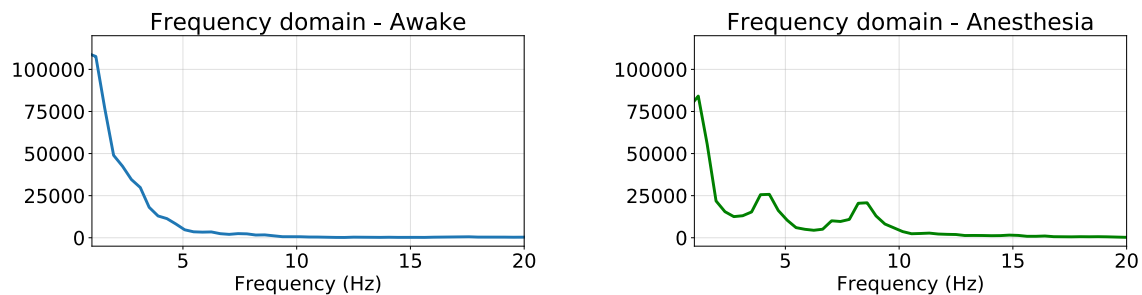


FIGURE 2.3 – On the left, spectrum in Awake state. On the right, spectrum in Anesthesia state.

mais la puissance γ frontale persiste même après le retour des réponses comportementales.

2.2.2 Modifications EEG induites par les gaz halogénés, exemple : sévoflurane

Comme les ondes α frontales induites par le propofol, le sévoflurane est caractérisé par des ondes α cohérentes avec une puissance maximale et une cohérence similaires se produisant à environ 10 à 12 Hz [14] ; également similaire au propofol, le sévoflurane est associé à des ondes lentes à des fréquences <1 Hz [5] ; contrairement au propofol, le sévoflurane est associé à une puissance et une cohérence accrues dans la bande θ . Les ondes cohérentes de la bande θ (environ 5 Hz), caractéristiques de l'anesthésie au sévoflurane, ont été décrites pour la première fois par Akeju *et al.* en 2014 [3]. En spéculant sur l'importance possible de ces ondes θ , nous constatons que des ondes θ en situation pathologique ont été liées à un dysfonctionnement des canaux calciques de type T à bas seuil dans les neurones thalamiques, conduisant à une dysrythmie thalamocorticale. Il a aussi été décrit que les anesthésiques halogénés modulaient les canaux calciques de type T à des concentrations cliniques dans les ganglions de la racine dorsale, l'hippocampe et les neurones relais thalamiques [44; 47; 62; 76]. Ces parallèles nous amènent à émettre l'hypothèse que les oscillations θ induites par le sévoflurane peuvent être révélatrices d'une désafférentation thalamique profonde.

2.2.3 Modifications EEG induites par les morphiniques, exemple : sufentanil

Dans une étude de 1984 sur 49 patients opérés de chirurgie cardiaque, Smith *et al.* ont montré par deux méthodes d'analyse que l'anesthésie par morphiniques à forte dose est associée à un décalage marqué vers la gauche de la fréquence et de l'amplitude de l'EEG [71]. Cette diminution

« élément sous droit, diffusion non autorisée »

FIGURE 2.4 – Dynamique du spectrogramme EEG pendant l'induction et l'émergence d'une anesthésie induite par le propofol. (B) Spectrogrammes normalisés à partir d'un canal frontal (Fz) alignés temporellement sur les pertes (LOC) et retours (ROC) de conscience. Le contour blanc circonscrit les régions où la puissance diffère significativement de l'état basal ($P < 0,05$) et indique des augmentations significatives de la puissance couvrant les bandes de basse fréquence (0,1 - 1 Hz) à γ (25 - 35 Hz). (C) Evolution temporelle de la puissance au niveau du groupe des bandes basse fréquence, α (8-12 Hz) et γ alignées par rapport à la LOC et à la ROC. (D) Distribution spatiale de la puissance à basse fréquence, α et γ au niveau du groupe pendant l'inconscience (LOC + 15 min). Ces analyses montrent que les changements de puissance γ/β à large bande coïncident avec les changements de comportement avant la perte de conscience et après le retour de la conscience, tandis que les changements de puissance lente et α coïncident avec la perte et le retour de la conscience. D'après Purdon *et al.* [59].

en fréquence et en amplitude de l'EEG est conforme à l'hypothèse selon laquelle un narcotique à forte dose produit un état anesthésique. Cette hypothèse est soutenue par le fait que chacun des 49 patients de leur étude n'avait reçu que le narcotique, et qu'aucun d'entre eux ne s'est souvenu de la procédure opératoire.

Pour induire une anesthésie en contexte clinique, le principe qui prévaut aujourd'hui est celui de l'anesthésie balancée qui repose sur l'utilisation de plusieurs médicaments utilisés conjointement afin de potentialiser leurs effets et diminuer la dose de chacun des médicaments [22]. Cette technique permet d'obtenir une anesthésie chirurgicale, c'est à dire suffisamment profonde pour permettre la réalisation d'une intervention chirurgicale, tout en diminuant le risque d'effets secondaires, notamment neurologique et cardiocirculatoire.

2.2.4 Représentation de l'évolution des ondes au cours d'une anesthésie générale : spectrogramme

Au cours d'une AG de niveau chirurgicale, cinq états peuvent être distingués, cliniquement et sur l'EEG (exemple pour une anesthésie induite par propofol / sufentanil et entretenue par sevoflurane) :

- **éveil** : considéré comme l'état basal avant l'induction
- **perte de conscience** : ce stade s'étend de la première injection de médicament d'anesthésie jusqu'au niveau de profondeur d'anesthésie permettant la réalisation de la chirurgie. Sur l'EEG, cela correspond à la période entre l'apparition des ondes δ et α en antérieur et l'apparition des ondes θ .
- **anesthésie chirurgicale** : profondeur de l'anesthésie permettant la réalisation de la chirurgie sans réaction ni mémorisation du patient. Sur l'EEG il coexiste des ondes δ , θ et α .
- **retour de la conscience** : ce stade s'étend de l'arrêt d'administration des médicaments d'anesthésie (sevoflurane dans le cas présent) jusqu'au réveil du patient, habituellement caractérisé par une réponse aux ordres simples. Sur l'EEG cela correspond à la disparition progressive des ondes θ
- **réveil (ou émergence)** : à partir du moment où le patient répond à nouveau aux ordres simples de manière constante. Sur l'EEG les ondes α vont progressivement disparaître puis les ondes δ au profit des ondes de plus haute fréquence.

Une évolution typique de la puissance de chaque fréquence sur un canal antérieur au cours du temps est représentée sur la figure 2.5 par un spectrogramme. L'analyse spectrale repose sur la description des signaux dans le domaine fréquentiel. Elle permet en particulier de représenter un signal comme la somme de sinusoïdes de fréquences définies. L'algorithme le plus utilisé pour trouver cette représentation est appelé Transformée Rapide de Fourier (TRF ou FFT en anglais). Il permet de calculer la Transformation de Fourier Discrète (TFD ou DFT en anglais) et sa variante la Transformation de Fourier à Court Terme (TFCT ou STFT en anglais) rapidement. Cette TFCT permet de tracer un spectrogramme représentant l'échelle de fréquences en Hz (ordonnée) en fonction du temps (abscisse) et dont la palette de couleurs reflète l'amplitude d'une fréquence à un temps donné. Le signal a été filtré avec un filtre passe-bas de 20 Hz. Ce filtrage permet d'éliminer le bruit supérieur à 20 Hz, et de conserver les fréquences caractérisant l'anesthésie générale.

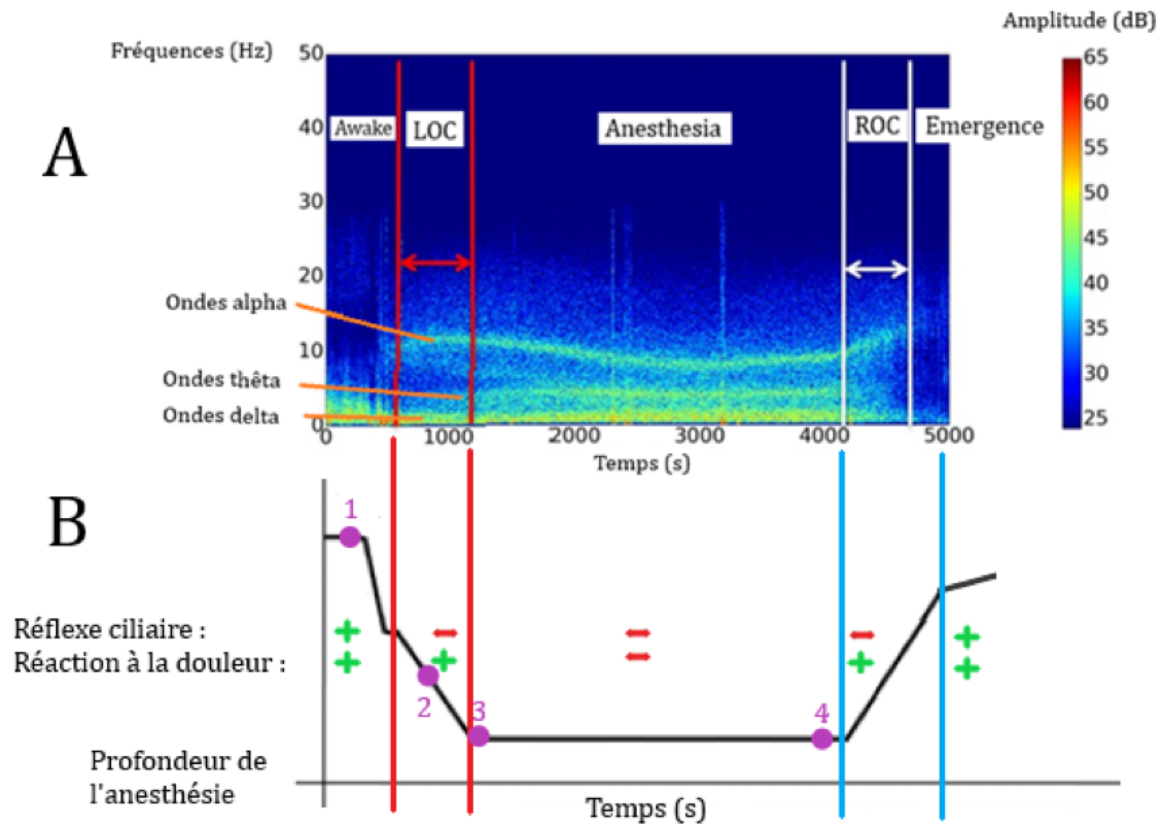


FIGURE 2.5 – A. Spectrogramme d'un canal EEG frontal avec caractérisation visuelle des cinq états d'intérêt :

- Eveil : fréquences variables sans type d'onde dominant
- Perte de conscience : entre l'apparition des ondes α de 8-12 Hz en frontal et l'apparition des ondes θ (4-8 Hz)
- Anesthésie proprement dite : coexistence d'ondes δ , θ et α
- Retour à la conscience : disparition des ondes θ
- Réveil (émergence) : disparition des ondes α puis progressivement des ondes δ

B. Déroulement pratique de l'anesthésie :

- 1. Induction
- 2. Intubation oro-trachéale
- 3. Anesthésie de niveau chirurgical permettant la réalisation de la chirurgie
- 4. Arrêt de l'administration continue des hypnotiques

2.3 Détermination de la profondeur d'anesthésie

La connaissance précise du degré de profondeur de l'hypnose est essentielle pour titrer le plus précisément possible la dose d'anesthésique à administrer à chaque patient au cours d'une intervention. L'objectif final pour le patient est double :

- éviter une narcose trop profonde, associée à une morbi-mortalité plus élevée dans deux méta-analyses récentes d'études observationnelles [40; 86]
- prévenir le sous-dosage, associé à un risque de mémorisation [67] et d'état de stress post-traumatique dans les suites de l'intervention.

L'outil idéal de monitoring doit remplir trois critères fondamentaux [75] :

- Il doit pouvoir dépister la perte et le retour de la conscience et prévenir ainsi le risque de surdosage ou de mémorisation.
- Les modifications observées doivent être corrélées à la concentration des agents anesthésiques, et ceci de façon identique quels que soient l'agent ou les associations utilisés.
- Il doit être sensible aux variations d'intensité du stimulus anesthésique ou chirurgical.

Historiquement, la détermination des doses de produits anesthésiques nécessaires pour l'induction et l'entretien de l'AG a reposé sur la relation entre stimuli nociceptifs et la présence ou l'absence de signes cliniques non spécifiques comme la perte de conscience, les mouvements, les changements de fréquence respiratoire, les modifications du diamètre pupillaire, les mouvements oculaires, les effets cardiovasculaires, la sudation. Cette analyse était purement rétrospective et ne permettait pas d'identifier ou de prévenir un surdosage en hypnotiques. L'estimation de la profondeur de l'anesthésie a ensuite évolué d'une approche directe, basée sur la clinique, à une approche statistique, basée sur la relation habituellement observée entre les concentrations d'hypnotiques et le niveau d'anesthésie. Cependant, ce raisonnement ne tient pas ou peu compte de la grande variabilité inter et intra-individuelle des sujets. Compte tenu de ce contexte, depuis les années 2000 et encore actuellement, la recherche scientifique sur le monitoring de la profondeur de l'anesthésie générale s'est concentrée sur une approche indirecte, utilisant divers paramètres neurophysiologiques.

2.3.1 Monitoring électroencéphalographique (EEG)

Comme nous l'avons vu à la section 2.2, chaque hypnotique possède sa signature électroencéphalographique. Pour résumer, le propofol entraîne l'apparition d'ondes α cohérentes dans les lobes frontaux, ainsi que des ondes δ lentes à moins de 1 Hz. L'anesthésie au sévoflurane est caractérisée par la même bascule frontale d'ondes α associée à des ondes δ (<1 Hz), mais se distingue par la survenue en sus d'ondes θ de basse fréquence (4-8 Hz).

Ces données justifient en pratique clinique que l'analyse de l'EEG cortical frontal soit le plus souvent utilisé seul comme estimateur des effets complexes des agents hypnotiques sur l'ensemble du cerveau. Cependant, son interprétation en temps réel par le clinicien pour ajuster finement la profondeur de l'anesthésie n'est pas réalisable, en dehors de situations caricaturales comme éviter le silence électrique [25; 29].

2.3.2 Monitorages dérivés de l'EEG : avantages et limites

De nombreux dispositifs commerciaux permettent aujourd'hui en pratique courante l'enregistrement et l'analyse de l'EEG pour apprécier l'état de l'activité cérébrale. L'un des systèmes les plus utilisés est l'Indice Bispectral® (BIS; Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA), commercialisé en 1994. Ce moniteur s'appuie sur un algorithme de calcul jamais rendu public, qui utilise des informations obtenues à partir du traitement mathématique du signal EEG frontal. L'analyse bispectrale estime notamment le degré de synchronisation des ondes α et δ entre elles. Le moniteur de BIS produit un nombre sans dimension, supposé être proche de 100 pour un sujet réveillé avec un tracé EEG asynchrone composé d'ondes à hautes fréquences et de basses amplitudes. Ce

nombre décroît au fur et à mesure que l'amplitude du tracé EEG augmente et que sa fréquence baisse, pour atteindre 0 lorsque l'EEG est isoélectrique, ce qui correspond à l'absence d'activité électrique cérébrale [61]. Cet algorithme a été validé statistiquement par des corrélations entre des échelles cliniques de sédation et des concentrations (plasmatiques ou alvéolaires) d'agents hypnotiques intraveineux ou halogénés colligés dans une base de données incluant actuellement un peu plus de 10 000 patients adultes. Les avantages démontrés de ce monitoring sont :

- Une diminution du risque de mémorisation (OR 0.21) lorsque le BIS est maintenu entre 40 et 60 [84].
- Une réduction de consommation d'hypnotiques d'environ 20% [57].
- Une réduction de l'incidence des Nausées et Vomissements Post Opératoires (NVPO), une diminution du temps de réveil post-opératoire et du temps de passage en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (SSPI) [41].

En revanche, la réduction de l'incidence de survenue d'une dysfonction cognitive post-opératoire est moins évidente. Dans l'étude de Wildes *et al.* sur 1232 adultes âgés de 60 ans ou plus opérés de chirurgie majeure sous AG, l'administration des hypnotiques titrée sur l'EEG n'a pas permis de réduire l'incidence de delirium post-opératoire (différence non significative de 26 versus 23 %) en comparaison à une stratégie classique [81]. De même, la récente méta-analyse de Sun *et al.* rassemblant les données de 3612 patients ne montrait pas de bénéfice à l'utilisation de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie dérivés de l'EEG sur la survenue de delirium post-opératoire (risque relatif 0.79; 95%[CI], 0.60-1.05; I = 73%) [74]. Plus largement, une méta-analyse Cochrane regroupant 52 études et 41 331 participants ne retrouvait pas de différence sur la récupération post-opératoire globale (délai avant ouverture des yeux, orientation et sortie de SSPI) entre une anesthésie titrée sur l'indice bispectral ou sur l'analyse des gaz anesthésiques expirés [38].

En 2014, le 5^e projet national d'audit (PNA5) a estimé l'incidence du réveil peropératoire accidentel à environ 1 sur 19 000 patients [54]. Il est important de détecter un tel événement car il expose le patient à des complications comme un syndrome de stress post-opératoire ou la survenue d'une confusion post-opératoire. Pourtant, la même étude a fait état d'une faible fréquence d'utilisation des moniteurs de la profondeur d'anesthésie basés sur l'EEG (entre 2,8 et 4,3 %). Pourquoi? L'amélioration du monitoring cardiorespiratoire au cours d'une AG et l'utilisation de médicaments d'anesthésie avec un index thérapeutique large ont considérablement diminué le risque anesthésique. Si on ajoute la charge de travail des anesthésistes qui ont couramment sous leur responsabilité deux salles d'opération plus la salle de réveil, ceci explique vraisemblablement la faible fréquence d'utilisation des moniteurs dérivés de l'EEG.

2.3.3 Vers un monitoring multimodal

Alors que l'analyse de l'EEG cortical frontal estime la composante hypnose/perte de conscience, le monitoring de l'activité électrique des structures sous-corticales permet d'estimer la réactivité du patient à un stimulus nociceptif [78]. Ces observations expliquent le retour du monitoring de la profondeur de l'anesthésie vers la surveillance clinique de la réactivité aux stimuli nociceptifs, qui dépend de l'équilibre entre système nerveux sympathique et parasympathique, par exemple en suivant la variabilité de la fréquence cardiaque [48; 70], ou celle de l'amplitude de l'onde de photopléthysmographie. En 2014, Schneider *et al.* ont développé l'Indice de conscience multimodale de l'anesthésie (AMIC) [64]. Leur modèle comprend des données démographiques des patients, la nature et la quantité des médicaments injectés et des signaux physiologiques standard tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et les signaux EEG (entropie approximative ou fréquence médiane spectrale pondérée). Dans une étude prospective internationale chez 263 patients opérés sous anesthésie générale, leur indice a démontré une probabilité de prédiction de 0.96 pour distinguer différents niveaux d'anesthésie, meilleure que celle du BIS utilisé seul (de 0.8). Dans cette étude, les taux d'échantillonnage pour l'analyse des signaux physiologiques se situaient entre 10 s et 5 min. En 2012, Liu *et al.* ont mis au point le "University of Queensland Vital

Signs Dataset", visant à enregistrer les valeurs de surveillance continue pendant l'anesthésie [39]. Leur enregistrement était limité à 10 minutes, ceci limite la portée de leurs résultats.

Enfin, même si la situation évolue très vite, les bases de données actuellement disponibles en anesthésie ont principalement pour objectif l'évaluation des risques [8] et l'amélioration de la sécurité des pratiques d'anesthésie [17]. En particulier, peu de bases de données ont une fréquence d'enregistrement comparable à ce que nous avons réalisé, à savoir 1 Hz pour la majorité des paramètres et 100 Hz pour 2 canaux d'EEG synchronisés avec le reste de l'enregistrement. Citons une équipe coréenne qui a publié en 2018 une base de données incluant de nombreux paramètres en cours d'anesthésie, notamment des paramètres cardio-pulmonaires et le BIS [36]. Néanmoins, leur protocole ne prévoyait pas d'enregistrement du signal EEG brut.

Si le monitoring multimodal paraît être une solution d'avenir, il n'en demeure pas moins qu'il est très difficile pour le médecin anesthésiste d'intégrer plusieurs paramètres en temps réel sans aide. L'arrivée de méthodes de calcul nouvelles dans le cadre de l'intelligence artificielle pourrait être une aide précieuse pour parer à ce problème et pour ouvrir la voie à l'ajustement fin de la profondeur de l'anesthésie.

2.3.4 Intérêt de l'apprentissage automatique

L'apprentissage automatique ou statistique (machine learning) est une méthode statistique qui présente un intérêt spécifique dans la prédiction d'un événement. En effet, il s'appuie sur l'analyse de grandes quantités de données. Les programmes qui utilisent la logique floue (fuzzy logic) sont conçus pour imiter un raisonnement humain lors de circonstances complexes, mais plus rapidement. La logique floue est un système dans lequel les valeurs logiques vraies ou fausses ne sont pas nécessairement exactes mais peuvent être affectées d'un certain degré de vérité.

Ces méthodes mathématiques commencent à s'imposer pendant l'anesthésie pour plusieurs raisons. Les canaux EEG qui sont habituellement enregistrés à une fréquence de 100 Hz engendrent rapidement une masse de données importante, sans compter les autres variables susceptibles d'être enregistrées. De plus, pour être pertinente pour le clinicien, l'interprétation des données doit être très rapide et si possible en temps réel. Pour toutes ces raisons, différentes techniques d'intelligence artificielle, qu'il s'agisse de machine learning ou de réseaux de neurones, présentent un intérêt particulier pour la prédiction de la profondeur d'anesthésie. Ainsi, plusieurs études ont démontré l'intérêt de réseaux de neurones analysant les données EEG brutes pour la prédiction de la profondeur de l'anesthésie [31; 35; 52; 68]. De même, en utilisant les principes de la logique floue, Yousefi *et al.* ont réussi à modéliser un système automatisé de contrôle de l'anesthésie générale [83].

2.4 Anesthésie et sommeil physiologique

Les humains passent environ un tiers de leur vie à dormir. Le sommeil, un état d'éveil diminué qui est activement généré par les noyaux de l'hypothalamus, du tronc cérébral et de la partie basale du cerveau, est crucial pour le maintien en bonne santé [33; 43]. Les cycles de sommeil normaux de l'homme comprennent une alternance entre deux états – le sommeil à mouvements oculaires rapides (Rapid Eyes Movements, REM) et les 3 stades du sommeil non REM (NREM) – à des intervalles d'environ 90 minutes. Le sommeil paradoxal (REM) est caractérisé par des mouvements oculaires rapides, des rêves, des irrégularités de la respiration et du rythme cardiaque, une érection du pénis et du clitoris, et une hypotonie des voies respiratoires et des muscles squelettiques [33]. Ces stades REM sont habituellement associés aux rêves, à la mémorisation et à la régulation émotionnelle. Dans le sommeil non REM, l'EEG montre des rythmes actifs à haute fréquence et à faible amplitude. Le sommeil NREM comporte trois stades distincts à l'EEG (notés N1, N2 et N3), avec des rythmes de plus grande amplitude et de plus faible fréquence accompagnés d'un tonus musculaire croissant et décroissant, d'une baisse de la température corporelle et d'une diminution du rythme cardiaque. Ces stades NREM reflètent un ralentissement de l'activité cérébrale et

sont reliés à la plasticité cérébrale et à la mémorisation.

2.4.1 Signature EEG du sommeil physiologique

Le sommeil N1 est caractérisé par la perte des ondes α occipitales (8-12 Hz) qui sont associées à un état de veille détendu, et une diminution de la puissance des ondes β (Figure 2.6 (a)) [12]. Le sommeil N2 est caractérisé par des oscillations lentes δ , des complexes K et des fuseaux (Figure 2.6 (b)) [12; 56]. Les complexes K sont des ondes transitoires à basse fréquence qui reflètent une activité neuronale corticale réduite [12; 56]. Les ondes lentes δ , qui sont plus importantes en amplitude que les ondes lentes du sommeil N2, dominent le sommeil N3 (Figure 2.6 (c)) [12; 56]. Les ondes lentes δ sont le résultat d'une hyperpolarisation corticale et thalamique [12; 56]. Elles résultent probablement d'une diminution des afférences excitatrices du tronc cérébral au thalamus et au cortex en raison de l'inhibition GABAergique et galanergique des noyaux excitateurs du tronc cérébral [65]. Le sommeil paradoxal est associé à un schéma EEG activé qui comprend des fréquences mixtes et l'absence de complexes K ou de fuseaux (Figure 2.6 (d)) [12; 56].

2.4.2 Différences électroencéphalographiques entre sommeil physiologique et anesthésie

Les ondes δ sont communes au sommeil et à l'anesthésie. Les ondes δ du sommeil sont synchrones avec des périodes d'inactivité relativement courtes dans les neurones corticaux [50]. En revanche, les ondes δ observées sous l'effet du propofol sont asynchrones avec des périodes d'inactivité prolongées dans les neurones corticaux.

Les ondes α ne sont pas une caractéristique du sommeil NREM [12]. Bien qu'elles ne fassent pas partie de la caractérisation empirique du sommeil, de courtes bouffées de puissance α , qui reflètent probablement des micro-éveils ou des éveils complets, ont été décrites pendant le sommeil paradoxal [56]. Les ondes α induites par l'AG se produisent dans une gamme de fréquences et une distribution spatiale qui sont similaires aux fuseaux observées dans le sommeil physiologique (12-16 Hz) [2; 79]. Cependant, les fuseaux du sommeil ont une enveloppe transitoire avec une période réfractaire de plusieurs secondes [12; 56], alors que les ondes α induites par l'AG ne présentent pas une telle période réfractaire. En outre, on a constaté que les ondes α de l'AG ne se produisaient qu'avec des ondes δ [2; 79].

2.4.3 L'anesthésie générale est une entité différente du sommeil physiologique

Les signatures EEG du sommeil physiologique et de l'AG sont différentes. Un aspect important est la stabilité des modifications EEG induites lors d'une AG en comparaison avec les cycles du sommeil physiologique [60]. De même, les inducteurs du sommeil et les médicaments d'anesthésie n'ont pas de bénéfice rapporté dans le traitement des troubles du sommeil [82]. En particulier, ils ne permettent pas de produire les effets bénéfiques du sommeil physiologique en termes de mémorisation, régulation hormonale, ou plasticité cérébrale. Il est rapporté qu'environ un tiers des patients se souviennent de leurs rêves après une AG mais ceux-ci interviendraient plutôt en cours de réveil de l'AG, c'est à dire à la toute fin de la procédure [37].

En conclusion le sommeil physiologique et l'anesthésie générale apparaissent comme deux entités distinctes tant dans leurs mécanismes d'induction, d'entretien, que sur leurs conséquences respectives à court terme sur l'activité cérébrale.

« élément sous droit, diffusion non autorisée »

FIGURE 2.6 – Les stades du sommeil ont des signatures EEG distinctes qui résultent de différences dans les circuits neuronaux qui sont impliqués dans leur génération et leur maintien. Le spectrogramme fait apparaître clairement ces différences. Ces signatures sont également visibles dans le signal EEG brut (les tracés noirs représentent les 10 premières secondes de données indiquées dans le spectrogramme). D’après Akeju *et al.* [1].

2.5 Références

- [1] Oluwaseun Akeju and Emery N Brown. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Current opinion in neurobiology*, 44 :178–185, 2017. [28](#)
- [2] Oluwaseun Akeju, Kara J Pavone, M Brandon Westover, Rafael Vazquez, Michael J Prerau, Priscilla G Harrell, Katharine E Hartnack, James Rhee, Aaron L Sampson, Kathleen Habeeb, et al. A comparison of propofol-and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 121(5) :978–989, 2014. [27](#)
- [3] Oluwaseun Akeju, M Brandon Westover, Kara J Pavone, Aaron L Sampson, Katharine E Hartnack, Emery N Brown, and Patrick L Purdon. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 121(5) :990–998, 2014. [19](#), [20](#)
- [4] Michael T Alkire, Richard J Haier, Steven J Barker, Nitin K Shah, Joseph C Wu, and James Y Kao. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 82(2) :393–403, 1995. [16](#), [17](#)
- [5] Michael T Alkire, Anthony G Hudetz, and Giulio Tononi. Consciousness and anesthesia. *Science*, 322(5903) :876–880, 2008. [16](#), [20](#)
- [6] A Angel. The gl brown lecture. adventures in anaesthesia. *Experimental Physiology : Translation and Integration*, 76(1) :1–38, 1991. [16](#), [17](#)

- [7] A Angel. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *BJA : British Journal of Anaesthesia*, 71(1) :148–163, 1993. [18](#)
- [8] Yves Auroy, Dan Benhamou, Laurent Bargues, Claude Ecoffey, Bruno Falissard, Frédéric Mercier, Hervé Bouaziz, and Kamran Samii. Major complications of regional anesthesia in france the sos regional anesthesia hotline service. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97(5) :1274–1280, 2002. [26](#)
- [9] Donglin Bai, Peter S Pennefather, John F MacDonald, and Beverley A Orser. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of gabaa receptors. *Journal of Neuroscience*, 19(24) :10635–10646, 1999. [16](#)
- [10] Pablo Barttfeld, Lynn Uhrig, Jacobo D Sitt, Mariano Sigman, Béchir Jarraya, and Stanislas Dehaene. Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(3) :887–892, 2015. [16](#)
- [11] Emery N Brown, Patrick L Purdon, and Christa J Van Dort. General anesthesia and altered states of arousal : a systems neuroscience analysis. *Annual review of neuroscience*, 34 :601–628, 2011. [17](#), [19](#)
- [12] Ritchie E Brown, Radhika Basheer, James T McKenna, Robert E Strecker, and Robert W McCarley. Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*, 2012. [27](#)
- [13] Boris Burle, Laure Spieser, Clémence Roger, Laurence Casini, Thierry Hasbroucq, and Franck Vidal. Spatial and temporal resolutions of eeg : Is it really black and white? a scalp current density view. *International Journal of Psychophysiology*, 97(3) :210–220, 2015. [19](#)
- [14] JA Campagna, KW Miller, and SA Forman. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics (vol 348, pg 2110, 2003). *New England Journal of Medicine*, 349(9) :910–910, 2003. [18](#), [19](#), [20](#)
- [15] ShiNung Ching, Aylin Cimenser, Patrick L Purdon, Emery N Brown, and Nancy J Kopell. Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(52) :22665–22670, 2010. [17](#)
- [16] Marshall Devor and Vladimir Zalkind. Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. *Pain*, 94(1) :101–112, 2001. [16](#)
- [17] Richard P Dutton. Large databases in anaesthesiology. *Current Opinion in Anesthesiology*, 28(6) :697–702, 2015. [26](#)
- [18] Edmond I Eger and James M Sonner. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 20(1) :23–29, 2006. [16](#)
- [19] Jack L Feldman and Christopher A Del Negro. Looking for inspiration : new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3) :232–241, 2006. [16](#)
- [20] Thomas C Ferree, MT Clay, and Don M Tucker. The spatial resolution of scalp eeg. *Neurocomputing*, 38 :1209–1216, 2001. [19](#)
- [21] Pierre Fiset, Tomás Paus, Thierry Daloze, Gilles Plourde, Pascal Meuret, Vincent Bonhomme, Nadine Hajj-Ali, Steven B Backman, and Alan C Evans. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans : a positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience*, 19(13) :5506–5513, 1999. [16](#)
- [22] Joan W Flacke, Byron C Bloor, Benjamin J Kripke, Werner E Flacke, Christine M Warneck, Aaron P Van Etten, David H Wong, and Ronald L Katz. Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia : a double-blind study. *Anesthesia & Analgesia*, 64(9) :897–910, 1985. [22](#)

- [23] NP Franks and WR Lieb. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 367(6464) :607–614, 1994. [18](#)
- [24] NP Franks and WR Lieb. Which molecular targets are most relevant to general anaesthesia? *Toxicology letters*, 100 :1–8, 1998. [18](#)
- [25] Bradley A Fritz, Philip L Kalarickal, Hannah R Maybrier, Maxwell R Muench, Doug Dearth, Yulong Chen, Krisztina E Escallier, Arbi Ben Abdallah, Nan Lin, and Michael S Avidan. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesthesia and analgesia*, 122(1) :234, 2016. [24](#)
- [26] Ferenc E Gyulai, Mark A Mintun, and Leonard L Firestone. Dose-dependent enhancement of in vivo gabaa–benzodiazepine receptor binding by isoflurane. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 95(3) :585–593, 2001. [19](#)
- [27] W Heinke and C Schwarzbauer. In vivo imaging of anaesthetic action in humans : approaches with positron emission tomography (pet) and functional magnetic resonance imaging (fmri). *British journal of anaesthesia*, 89(1) :112–122, 2002. [18](#)
- [28] Hugh C Hemmings Jr, Myles H Akabas, Peter A Goldstein, James R Trudell, Beverley A Orser, and Neil L Harrison. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends in pharmacological sciences*, 26(10) :503–510, 2005. [16](#), [17](#)
- [29] S Hesse, M Kreuzer, D Hight, A Gaskell, P Devari, D Singh, NB Taylor, MK Whalin, S Lee, JW Sleigh, et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit : an early sign of postoperative complications. *British journal of anaesthesia*, 122(5) :622–634, 2019. [24](#)
- [30] J Allan Hobson, Robert W McCarley, R Tery Pivik, and Robert Freedman. Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *Journal of Neurophysiology*, 37(3) :497–511, 1974. [18](#)
- [31] C Jeleazcov, S Egner, F Bremer, and H Schwilden. Automated eeg preprocessing during anaesthesia : New aspects using artificial neural networks/automatische eeg-präprozessierung während der anästhesie : neue aspekte unter verwendung von künstlichen neuronalen netzen. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, 49(5) :125–131, 2004. [26](#)
- [32] MATHEW V Jones and NEIL L Harrison. Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 70(4) :1339–1349, 1993. [18](#)
- [33] Meir H Kryger, Thomas Roth, and William C Dement. Principles and practice of sleep medicine fifth edition, 2010. [26](#)
- [34] John H Krystal, Laurence P Karper, Alexandre Bennett, D Cyril D’Souza, Anissa Abi-Dargham, Kristen Morrissey, Danielle Abi-Saab, J Douglas Bremner, Malcolm B Bowers Jr, Raymond F Suckow, et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology*, 135(3) :213–229, 1998. [18](#)
- [35] V Lalitha and C Eswaran. Automated detection of anesthetic depth levels using chaotic features with artificial neural networks. *Journal of medical systems*, 31(6) :445–452, 2007. [26](#)
- [36] Hyung-Chul Lee and Chul-Woo Jung. Vital recorder—a free research tool for automatic recording of high-resolution time-synchronised physiological data from multiple anaesthesia devices. *Scientific reports*, 8(1) :1–8, 2018. [26](#)

- [37] Kate Leslie, Jamie Sleigh, Michael J Paech, Logan Voss, Chiew Woon Lim, and Callum Sleigh. Dreaming and electroencephalographic changes during anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 111(3) :547–555, 2009. [27](#)
- [38] Sharon R Lewis, Michael W Pritchard, Lizzy J Fawcett, and Yodying Punjasawadwong. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), 2019. [25](#)
- [39] David Liu, Matthias Görges, and Simon A Jenkins. University of queensland vital signs dataset : development of an accessible repository of anesthesia patient monitoring data for research. *Anesthesia & Analgesia*, 114(3) :584–589, 2012. [26](#)
- [40] Yu-Hua Liu, Dong-Jie Qiu, Li Jia, Jun-Tao Tan, Jin-Meng Kang, Tian Xie, and Hong-Meng Xu. Depth of anesthesia measured by bispectral index and postoperative mortality : A meta-analysis of observational studies. *Journal of clinical anesthesia*, 56 :119–125, 2019. [24](#)
- [41] M Luginbühl, S Wüthrich, S Petersen-Felix, AM Zbinden, and TW Schnider. Different benefit of bispectral index (bis™) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(2) :165–173, 2003. [25](#)
- [42] Ralph Lydic and Helen A Baghdoyan. Ketamine and mk-801 decrease acetylcholine release in the pontine reticular formation, slow breathing, and disrupt sleep. *Sleep*, 25(6) :615–620, 2002. [18](#)
- [43] Robert W McCarley. Neurobiology of rem and nrem sleep. *Sleep medicine*, 8(4) :302–330, 2007. [26](#)
- [44] TS McDowell, JJ Pancrazio, PQ Barrett, and C Lynch 3rd. Volatile anesthetics sensitivity of t type calcium currents in various types. *Anesth Analg*, 88 :167–173, 1999. [20](#)
- [45] Pascal Meuret, Steven B Backman, Vincent Bonhomme, Gilles Plourde, and Pierre Fiset. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(3) :708–717, 2000. [17](#)
- [46] Róisín Ní Mhuircheartaigh, Debbie Rosenorn-Lanng, Richard Wise, Saad Jbabdi, Richard Rogers, and Irene Tracey. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans : a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *Journal of Neuroscience*, 30(27) :9095–9102, 2010. [17](#)
- [47] R Nader, R Forghani, and K Krnjević. In rat hippocampal slices, nmda receptor-mediated epsps are more sensitive to hypoxia than ampa receptor-mediated epsps. *Neuroscience letters*, 245(3) :135–138, 1998. [20](#)
- [48] Itsuo Nakatsuka, Ryoichi Ochiai, and Junzo Takeda. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia : effects of respiration and depth of anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 14(3) :196–200, 2002. [25](#)
- [49] LE Nelson, TZ Guo, J Lu, CB Saper, NP Franks, and M Maze. The sedative component of anesthesia is mediated by gaba a receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature neuroscience*, 5(10) :979–984, 2002. [17](#)
- [50] Yuval Nir, Richard J Staba, Thomas Andrillon, Vladyslav V Vyazovskiy, Chiara Cirelli, Itzhak Fried, and Giulio Tononi. Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*, 70(1) :153–169, 2011. [27](#)

- [51] John W Olney, John W Newcomer, and Nuri B Farber. Nmda receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 33(6) :523–533, 1999. [18](#)
- [52] O Ortolani, A Conti, A Di Filippo, C Adembri, E Moraldi, A Evangelisti, M Maggini, and SJ Roberts. Eeg signal processing in anaesthesia. use of a neural network technique for monitoring depth of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 88(5) :644–648, 2002. [26](#)
- [53] I Oye, Ole Paulsen, and Atle Maurset. Effects of ketamine on sensory perception : evidence for a role of n-methyl-d-aspartate receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 260(3) :1209–1213, 1992. [18](#)
- [54] JJ Pandit, J Andrade, DG Bogod, JM Hitchman, WR Jonker, N Lucas, JH Mackay, AF Nimmo, K O’connor, EP O’sullivan, et al. 5th national audit project (nap5) on accidental awareness during general anaesthesia : summary of main findings and risk factors. *British journal of anaesthesia*, 113(4) :549–559, 2014. [25](#)
- [55] Josef Parvizi and Antonio R Damasio. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 126(7) :1524–1536, 2003. [16](#)
- [56] Michael J Prerau, Ritchie E Brown, Matt T Bianchi, Jeffrey M Ellenbogen, and Patrick L Purdon. Sleep neurophysiological dynamics through the lens of multitaper spectral analysis. *Physiology*, 32(1) :60–92, 2017. [27](#)
- [57] Yodying Punjasawadwong, Aram Phongchiewboon, and Nuchanart Bunchungmongkol. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane database of systematic reviews*, (6), 2014. [25](#)
- [58] Patrick L Purdon, Eric T Pierce, Giorgio Bonmassar, John Walsh, P Grace Harrell, Jean Kwo, Daniel Deschler, Margaret Barlow, Rebecca C Merhar, Camilo Lamus, et al. Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging of general anesthesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1157 :61, 2009. [16](#), [19](#)
- [59] Patrick L Purdon, Eric T Pierce, Eran A Mukamel, Michael J Prerau, John L Walsh, Kin Foon K Wong, Andres F Salazar-Gomez, Priscilla G Harrell, Aaron L Sampson, Aylin Cimenser, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(12) :E1142–E1151, 2013. [21](#)
- [60] Patrick L Purdon, Aaron Sampson, Kara J Pavone, and Emery N Brown. Clinical electroencephalography for anesthesiologists part i : background and basic signatures. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 123(4) :937–960, 2015. [27](#)
- [61] Ira J Rampil. A primer for eeg signal processing in anesthesia. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 89(4) :980–1002, 1998. [25](#)
- [62] Craig R Ries and Ernest Puil. Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of iso-flurane on thalamocortical neurons. *Journal of neurophysiology*, 81(4) :1795–1801, 1999. [20](#)
- [63] Uwe Rudolph and Bernd Antkowiak. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(9) :709–720, 2004. [16](#), [19](#)
- [64] Gerhard Schneider, Denis Jordan, Gerhard Schwarz, Petra Bischoff, Cornelis J Kalkman, Hermann Kuppe, Ingrid Rundshagen, Adem Omerovic, Matthias Kreuzer, Gudrun Stockmanns, et al. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 120(4) :819–828, 2014. [25](#)
- [65] Michael D Schwartz and Thomas S Kilduff. The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatric Clinics*, 38(4) :615–644, 2015. [27](#)

- [66] Jeremy Seamans. Losing inhibition with ketamine. *Nature chemical biology*, 4(2) :91–93, 2008. [18](#)
- [67] Peter S Sebel, T Andrew Bowdle, Mohamed M Ghoneim, Ira J Rampil, Roger E Padilla, Tong Joo Gan, and Karen B Domino. The incidence of awareness during anesthesia : a multicenter united states study. *Anesthesia & Analgesia*, 99(3) :833–839, 2004. [24](#)
- [68] Reza Shalbaf, Hamid Behnam, Jamie W Sleigh, Alistair Steyn-Ross, and Logan J Voss. Monitoring the depth of anesthesia using entropy features and an artificial neural network. *Journal of neuroscience methods*, 218(1) :17–24, 2013. [26](#)
- [69] B Sinner and BM Graf. Ketamine. In *Modern anesthetics*, pages 313–333. Springer, 2008. [18](#)
- [70] JW Sleigh and J Donovan. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the eeg, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 82(5) :666–671, 1999. [25](#)
- [71] N Ty Smith, Holly Dec-Silver, Ted J Sanford, Charles J Westover, Michael L Quinn, Fritz Klein, and DA Davis. Eegs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 63(4) :386–393, 1984. [20](#)
- [72] M Steriade, D Contreras, R Curró Dossi, and A Nunez. The slow (< 1 hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons : scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *Journal of Neuroscience*, 13(8) :3284–3299, 1993. [17](#)
- [73] Mircea Steriade, Angel Nunez, and Florin Amzica. A novel slow (< 1 hz) oscillation of neocortical neurons in vivo : depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of neuroscience*, 13(8) :3252–3265, 1993. [17](#)
- [74] Yi Sun, Fan Ye, Jing Wang, Pan Ai, Changwei Wei, Anshi Wu, and Wuxiang Xie. Electroencephalography-guided anesthetic delivery for preventing postoperative delirium in adults : an updated meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 131(3) :712–719, 2020. [25](#)
- [75] C Thornton and J Gareth Jones. Evaluating depth of anesthesia : review of methods. *International Anesthesiology Clinics*, 31(4) :67–88, 1993. [24](#)
- [76] Slobodan M Todorovic and Christopher J Lingle. Pharmacological properties of t-type ca^{2+} current in adult rat sensory neurons : effects of anticonvulsant and anesthetic agents. *Journal of neurophysiology*, 1998. [20](#)
- [77] Lynn Uhrig, Jacobo D Sitt, Amaury Jacob, Jordy Tasserie, Pablo Barttfeld, Morgan Dupont, Stanislas Dehaene, and Bechir Jarraya. Resting-state dynamics as a cortical signature of anesthesia in monkeys. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 129(5) :942–958, 2018. [16](#)
- [78] Lionel J Velly, Marc F Rey, Nicolas J Bruder, François A Gouvitsos, Tatiana Witjas, Jean Marie Regis, Jean Claude Peragut, and François M Gouin. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 107(2) :202–212, 2007. [16](#), [25](#)
- [79] Sujith Vijayan, ShiNung Ching, Patrick L Purdon, Emery N Brown, and Nancy J Kopell. Thalamocortical mechanisms for the anteriorization of alpha rhythms during propofol-induced unconsciousness. *Journal of Neuroscience*, 33(27) :11070–11075, 2013. [27](#)
- [80] Masahiro Wakasugi, Koki Hirota, Sheldon H Roth, and Yusuke Ito. The effects of general anesthetics on excitatory and inhibitory synaptic transmission in area ca1 of the rat hippocampus in vitro. *Anesthesia & Analgesia*, 88(3) :676–680, 1999. [18](#)

- [81] Troy S Wildes, Angela M Mickle, Arbi Ben Abdallah, Hannah R Maybrier, Jordan Oberhaus, Thaddeus P Budelier, Alex Kronzer, Sherry L McKinnon, Daniel Park, Brian A Torres, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery : the engages randomized clinical trial. *Jama*, 321(5) :473–483, 2019. [25](#)
- [82] John W Winkelman. Insomnia disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(15) :1437–1444, 2015. [27](#)
- [83] Mohammad Reza Yousefi, Nazanin Dehghani Samani, Hossein Hashemi, and Fatemeh Shahlaei. Controlling the depth of anesthesia during operation by vital parameters of the patient's body using a fuzzy controller. In *2018 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, pages 1–6. IEEE, 2018. [26](#)
- [84] Chen Zhang, XU Liang, Yan-xia Sun, Yan-hong LI, Liang Zhang, Chun-sheng Feng, LUO Bing, Zhen-long Zhao, Jian-rong Guo, Yao-jun Jin, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia : a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chinese medical journal*, 124(22) :3664–3669, 2011. [25](#)
- [85] Sheryl A Zimmerman, Mathew V Jones, and Neil L Harrison. Potentiation of gamma-aminobutyric acid receptor cl-current correlates with in vivo anesthetic potency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270(3) :987–991, 1994. [19](#)
- [86] Andres Zorrilla-Vaca, Ryan J Healy, Christopher L Wu, and Michael C Grant. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality : a meta-analysis of observational studies. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 64(6) :597–607, 2017. [24](#)

Chapitre 3

Prédiction de la profondeur de l'anesthésie

Sommaire

3.1 Mise en œuvre d'un enregistrement haute fréquence des variables physiologiques en cours d'anesthésie	36
3.1.1 Raisons de l'abandon des logiciels commerciaux pour notre étude	36
3.1.2 Mise en œuvre d'un logiciel conçu dans le laboratoire	36
3.1.3 Enregistrement d'une première cohorte de patients	36
3.2 Développement d'un algorithme de détermination de la profondeur d'anesthésie sans prendre en compte les données cérébrales	51
3.2.1 Le modèle caché de Markov	51
3.2.2 Discrétisation des variables	51
3.2.3 Choix des variables	53
3.2.4 Evolution envisagée	53
3.2.5 Dépôt de brevet	53
3.2.6 Conclusion et perspectives	53
3.3 Détermination du ou des canaux nécessaires au monitoring de la profondeur d'anesthésie	65
3.4 Références	79

3.1 Mise en œuvre d'un enregistrement haute fréquence des variables physiologiques en cours d'anesthésie

3.1.1 Raisons de l'abandon des logiciels commerciaux pour notre étude

Le monitoring obligatoire au cours d'une AG comprend la surveillance cardiaque (FC et pression artérielle non invasive), la saturation pulsée en oxygène, et un monitoring des gaz expirés : CO₂ et agents d'anesthésie. Dans notre hôpital, ce monitoring est effectué grâce à des moniteurs multimodaux *Carescape moniteur B850*, de General Electrics (GE) Healthcare™ Helsinki, Finlande. Ces moniteurs ont été développés dans le but de présenter des données filtrées et rapidement analysables pour les professionnels de santé tout en permettant l'enregistrement de constantes à basse fréquence, typiquement une donnée toutes les 5 ou 10 minutes. En clair, l'enregistrement en continu de données à haute fréquence ne fait pas partie du cahier des charges lors du développement de tels moniteurs. Au début de ce travail, nous avons donc acquis à cet effet le logiciel *L-COLLECT* commercialisé par la firme GE. Il s'est avéré que le logiciel n'était pas stable et présentait des défaillances aléatoires qui survenaient systématiquement au bout de 4 à 10 minutes de fonctionnement. En outre, il avait une bande passante limitée à 600 Hz et ne permettait pas de choisir la fréquence d'enregistrement. Pour ces raisons, nous avons décidé de développer une solution maison en collaboration avec un de nos partenaires industriels, Thalès (avec qui nous avons maintenant une chaire industrielle ANR).

3.1.2 Mise en œuvre d'un logiciel conçu dans le laboratoire

Le cahier des charges de ce logiciel, baptisé "SMARTREA", a été rédigé par notre équipe de recherche et le logiciel a été réalisé par P. Cousin, Y. James, P. Peyronnet et C. Bruzy, ingénieurs de Thalès. Il s'agit d'un logiciel conçu en langage Jason et qui fonctionne sur un PC sous Windows. L'enregistrement des données est effectué au format "csv" et permet une importation facile dans tous les logiciels de gestion de données. Nous avons ainsi la possibilité d'enregistrer en continu, à haute fréquence les dispositifs suivants :

- Le moniteur Carescape B850
- Le respirateur d'anesthésie Dräger Perseus A500
- Le respirateur de réanimation Dräger Evita V500
- L'EEG 32 canaux BrainVision
- Une webcaméra

Le logiciel est parfaitement stable et a été testé pour des durées d'enregistrement allant jusqu'à 5 jours sans rencontrer de dysfonctionnement, ce qui a permis d'enregistrer plusieurs cohortes de patients.

3.1.3 Enregistrement d'une première cohorte de patients

Notre étude débouche donc sur la mise au point d'une solution complète pour le suivi longitudinal à haute résolution des patients pendant l'anesthésie. Ensuite, nous avons fouillé la base de données que nous avons pu colliger à l'aide de ce dispositif.

Nous avons utilisé un modèle de Markov caché (HMM) afin d'identifier automatiquement les différents états basés sur quatre variables physiologiques qui ont été ajustées au niveau de conscience attesté par l'EEG : la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle moyenne (PAM), la fréquence respiratoire (FR) et la fraction inspirée d'Agent d'Anesthésie (AAFi). Les patients sous anesthésie générale pour une cure de hernie inguinale étaient inclus après avoir donné leur consentement éclairé. Dans ce travail préliminaire, nous présentons les résultats de l'algorithme sur 30 patients. Le pourcentage d'erreur pour identifier l'état réel parmi Réveillé, LOC, Anesthésie, ROC

et Emergence était de 18%.

Cette étude a donné lieu à un article soumis le 13 juin 2019 et accepté le 29 juin 2020 dans le Journal of Clinical Monitoring and Computing. Soulignons qu'il s'agissait principalement d'un article de méthodologie, rédigé afin de ne plus avoir à décrire la méthode de recueil et d'implémentation des données dans les travaux ultérieurs sur l'algorithme de prédiction. Il restait donc à publier un compte rendu détaillé de notre algorithme et à le breveter. C'est l'objet du paragraphe [3.2](#).



Quantitative assessment of consciousness during anesthesia without EEG data

Clément Dubost^{1,2} · Pierre Humbert² · Laurent Oudre^{2,3} · Christophe Labourdette² · Nicolas Vayatis² · Pierre-Paul Vidal^{2,4}

Received: 13 June 2019 / Accepted: 29 June 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract

Assessing the depth of anesthesia (DoA) is a daily challenge for anesthesiologists. The best assessment of the depth of anesthesia is commonly thought to be the one made by the doctor in charge of the patient. This evaluation is based on the integration of several parameters including epidemiological, pharmacological and physiological data. By developing a protocol to record synchronously all these parameters we aim at having this evaluation made by an algorithm. Our hypothesis was that the standard parameters recorded during anesthesia (without EEG) could provide a good insight into the consciousness level of the patient. We developed a complete solution for high-resolution longitudinal follow-up of patients during anesthesia. A Hidden Markov Model (HMM) was trained on the database in order to predict and assess states based on four physiological variables that were adjusted to the consciousness level: Heart Rate (HR), Mean Blood Pressure (MeanBP) Respiratory Rate (RR), and AA Inspiratory Concentration (AAFi) all without using EEG recordings. Patients undergoing general anesthesia for hernial inguinal repair were included after informed consent. The algorithm was tested on 30 patients. The percentage of error to identify the actual state among Awake, LOC, Anesthesia, ROC and Emergence was 18%. This protocol constitutes the very first step on the way towards a multimodal approach of anesthesia. The fact that our first classifier already demonstrated a good predictability is very encouraging for the future. Indeed, this first model was merely a proof of concept to encourage research ways in the field of machine learning and anesthesia.

Keywords Anesthesia · Depth of anesthesia · Data base · Machine learning · Prediction

1 Introduction

The three commonly admitted goals of anesthesia are lack of experience of surgery, nociceptive blockade and immobility for the needs of surgery [1]. Depth of Anesthesia (DoA) has been defined by experts as "the probability of non-response to stimulation, calibrated against the strength of the stimulus, the difficulty of suppressing the response, and the drug-induced probability of non-responsiveness at defined effect

site concentrations" [2]. When consciousness does not disappear totally, the patient may be aware of the intervention and keep memories of the surgery. This condition, named "intraoperative awareness with explicit recall", however rare, may cause post-operative stress disorder [3].

In that context, the gold-standard to quantify brain activity, during anesthesia, remains the electroencephalogram (EEG). Hence, several monitoring systems using EEG-based index have been proposed for DoA assessment, but they all have limitations [4]. Besides, no point-of-care gold standard monitoring prevails for the DoA. The most used index is the Bispectral Index, (BIS, Covidien, Boulder, CO) proposed in the 2000s by an American company as a measure of the effect of anesthetics on the brain [5, 6]. The Bispectral Index provides a numerical value from 0 to 100 (no cerebral activity to awake and responsive) allowing for more accurate tailoring of the anesthetics administered. The usual numerical value for a surgical anesthesia lies between 40 and 60, whereas values < 40 indicate over-dosage of anesthetics and

✉ Clément Dubost
clement.dubost@hotmail.fr

¹ Begin Military Hospital, Saint-Mandé, France

² Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay, CNRS, Centre Borelli, 91190 Gif-sur-Yvette, France

³ L2TI, Université Paris 13, Villetaneuse, France

⁴ Institute of Information and Control, Hangzhou Dianzi University, Zhejiang, China

values > 80 lack of anesthetics. Despite being largely used, mostly in the US, DoA's monitor presents several drawbacks such as high inter-individual variability [7], low performance with volatile anesthetics [8], long latency and interferences with surgical knife, artifacts from movements or from forced air warming therapy [9]. Another EEG-based index is the Sample-entropy introduced by Richman et al. [10]. It is a variant of the approximate entropy that gives information on the complexity of a time series such as an EEG signal. Altogether then, although the EEG remains to these days the gold standard for the evaluation of the DoA it has some limitations and it is time consuming. Additional sensors would be useful. This may explain why, in routine clinical context, the best evaluation of the DoA is often deemed to be the one completed by the anesthesiologist. Therefore, a DoA monitor should ideally provide an evaluation without the help of the EEG signal.

Compulsory monitoring during the anesthesia includes heart rate, blood pressure, respiratory and muscle function, but it does not include the main target of the anesthetics i.e. the brain [11]. To date, only a few teams aimed at evaluating the DoA using multiple parameters analysis. In 2014, Schneider et al. developed the Anesthesia Multimodal Index of Consciousness (AMIC) [12]. Their model included demographic data from the patients, the nature and quantity of the drugs injected and standard physiological signals such as heart rate, mean arterial blood pressure and EEG signals (Approximate entropy or Weighted spectral median frequency). It demonstrated a significantly better predictive value of the DoA compared to BIS values. In this study, the sampling rates for analysis of the physiological signals ranged between 10 s to 5 min. Their results are promising but we believe that increasing the sampling rate is critical in order to develop a real time approach. More recently, two studies have shown that artificial neuron networks fed with several standard parameters recorded during anesthesia could assess the DoA [13, 14]. Sadrawi et al. used values sampled every 5-s on average (0.2 Hz), for both the EEG data and the physiologic parameters. In 2012, Liu et al. developed the University of Queensland Vital Signs Dataset [15], aimed at recording continuous monitoring values during anesthesia. Their recording was limited to 10 min, which does not allow proper recording of anesthesia procedures. Finally, databases have been used for a long time in anesthesiology but mainly to assess risks [16] and improve safety in anesthesia practices [17].

In the present study, we have tried to combine these different approaches. First, we continuously recorded at high frequency the physiologic parameters routinely monitored during anesthesia, including a 2-channel EEG in order to build a database of properly labeled variables. Then using a machine learning approach, we successfully used that

database to create an algorithm aimed at determining the DoA without relying on EEG data.

2 Methods

2.1 Participants

The study was conducted in the Begin military teaching hospital, Saint-Mandé, France. The study has been approved by Pr. JE BAZIN, head of the institutional ethical review board of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254-2016–2018. The patient criteria of inclusions were: 18 years of age minimum, inguinal hernia repair under general anesthesia, acceptance of the patient with low comorbidity score (patient classified ASA 1 or 2) and written informed consent given by the patient.

2.2 Anesthesia protocol

All patients were pre-oxygenated via face-mask by 100% oxygen for at least 3 min before induction. SUFENTANIL 0.3 µg/kg was injected rapidly followed, 3 min later, by 2–4 mg/kg of PROPOFOL in combination with KETAMINE 20 mg. When required for the surgery, patients were paralyzed following induction with a bolus of 0.17 mg/kg of CISATRACURIUM. After tracheal intubation, patients were ventilated with tidal volume of 6 mg/kg ideal-body weight, 5 cmH₂O Positive end-expiratory Pressure (Peep) and a respiratory rate between 10 and 14 to maintain EtCO₂ between 30 and 40 mmHg. Anesthesia was maintained with SEVOFLURANE MAC age-adjusted (e.g. 1.0). Dose adjustments were made by the anesthesiologist in charge of the patient depending on clinical variables available. Once asleep, patients received a transversus abdominis plane block with single bolus dose of ROPIVACAINE 150 mg.

2.3 Equipments

2.3.1 Hardware

Personal computer: Any of the three classics OS: Windows, Macintosh and Linux were accepted.

Monitoring device: In the Begin military teaching hospital, each room in the intensive care unit or in the operating theatre is equipped with a multi parametric monitoring device called a scope and more precisely a Carescape monitor B850, from General Electrics (GE) Healthcare™ Finland Oy, Helsinki, Finland. The common monitoring includes Electrocardiogram (EKG), Arterial Pulse Oxymetry (SpO₂), Non-invasive or Invasive Arterial Blood Pressure. Optional monitoring offers more possibilities, such as gas analysis, EEG, plethysmography, BIS or Entropy.

These variables can be monitored separately and displayed on a touch-screen monitor in real time.

2.3.2 Software

VSCapture: In 2013, John Georges Karippacheril published a letter presenting the open-source VSCapture software [18], a C# program available in SourceForge, an on-line Web-based service. After a slight modification, this software was used to record and save all the data presented in Table 1 at the specified sampling frequencies imposed by the sensors specificities. Importantly, all the recorded variables were synchronized within the GE scope, which allowed for a precise correlation between the different parameters.

Python and Matlab™: Libraries for preprocessing and signal analysis were: for Python—numpy, scipy, matplotlib. for Matlab™—Signal Processing Toolbox.

Table 1 Variables in the acquisition classified by modules

Variables	Units	abbreviation
EKG—300 Hz		EKG
Electrocardiogram 1	V	
E-EEG module—100 Hz		EEG
Electroencephalogram 1 2	V	
Basics module—1 Hz		HR
Heart rate	/min	
Systolic arterial blood pressure	mmHg	SBP
Diastolic arterial blood pressure	mmHg	DBP
Mean arterial blood pressure	mmHg	MBP
Saturated percentage of dioxygen	/100%	SpO ₂
Gas analysis module—1 Hz		Et CO ₂
End tidal carbon dioxide	mmHg	
Anesthesia agent		AA
AA expiratory concentration	/100%	AA Et
AA inspiratory concentration	/100%	AA Fi
Total minimum alveolar concentration	/100%	AA MAC SUM
Fraction inspired of dioxygen	/m	Fi O ₂
Mean alveolar concentration	/m	MAC
Fraction inspired nitrous oxide	/m	Fi N ₂
End tidal nitrous oxide	/m	Et N ₂ O
Respiratory rate	/min	RR
BIS module—1 Hz		BIS
Bispectral index		
BIS burst suppression ratio	%	BIS BSR
BIS electromyography	dB	BIS EMG
BIS signal quality index	%	BIS SQI

2.4 Measurements

In order to perform multimodal analysis, the EKG and all the physiological variables routinely followed up for anesthesia (Table 1) were included in the recording. EEG was added to characterize objectively the state of consciousness [19, 20].

2.4.1 Electroencephalogram (EEG)

EEG signal is the reference measurement for the monitoring of brain electrical activity [21–24]. We used a 2-channel EEG recorded at 100 Hz using the optional module E-EEG sold by GE™. Channels F4-A1 and C4-A1 were selected because of their ease of installation and their appropriate position on the scalp for anesthesia assessment (Fig. 1). Indeed, several studies have demonstrated sustained modifications in the anterior part of the brain under general anesthesia [25, 26]. During a classical intervention involving sevoflurane, the frequencies of interest are below 30 Hz [27]. For this reason, the sampling rate of the EEG—100 Hz—was considered suitable for the present study.

2.4.2 Electrocardiogram (EKG)

The EKG provides a continuous and real time representation of the electrical activity of the heart due to variations of the myocyte cells potential. The technical specifications of the device allow recording all EKG channel at 300 Hz. Monitoring the heart's electrical activity during general anesthesia is a legal requirement and it is recommended by the American Society of Anesthesiologists® (ASA).

2.4.3 Physiological variables

Physiological variables were recorded at 1 Hz in their respective unit. During a general anesthesia for a low-risk patient, the 22 variables presented in Table 1, were chosen as they included all the monitoring recommended by the ASA for anesthesia practice. Other variables were also recorded,

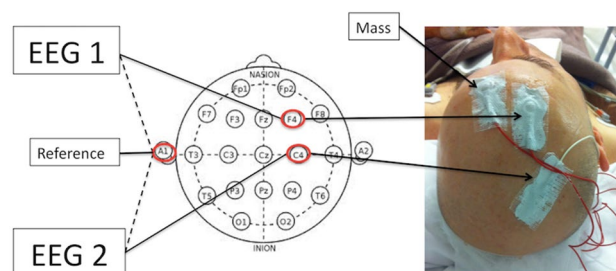


Fig. 1 EEG montage with standard reference and mass positions. EEG 1 thus corresponds to F4-A1 and EEG 2 to C4-A1

such as ST-segment measurement, temperature and entropy. They are presented in Table 1.

2.5 Stepwise procedure

2.5.1 Materials needed

2.5.1.1 GE™ Carescape monitor B850 Different modules added to the GE™ Carescape monitor to record the desirable variables as presented in Table 1.

Four dry electrodes—two for the EEG recording, one for the mass and one for reference—connected to the EEG module.

One computer with the VSCapture software installed. Note that because of C# architecture, the software can run on all OS (Linux, Windows or Macintosh).

2.5.2 Sensors installation

For EEG recording, the scalp of each patient was cleaned with an abrasive cleaning fluid (Reegaponce pasta®; MEL, Toulon, France); low-impedance electrode pasta (Grass EC2 electrode cream®; Astro-Med, Warwick, Rhode Island, USA) was placed under a re-usable Capsulex electrode (Micromed Spa®, Mogliano Veneto, Italy). Electrodes impedance was kept under 2 kohm to ensure a proper EEG recording with minimal noise. The placement of the four electrodes are illustrated in Fig. 1.

2.5.3 Connectivity

The four usb ports of the GE™ Carescape monitor B850 are USB 2.0 ports. The computer was connected to the scope via a VGA/USB cable plugged on the monitor's second or third usb port. The first usb port is often used for the tactile keyboard and therefore should be avoided. The fourth usb port should also be avoided because its data transfer rate is smaller than for the three others.

2.5.4 Acquisition

Once VSCapture was started and the appropriate usb port was selected, recordings began automatically. Four.csv files were created: one for each EEG channel, one for the EKG channel and one for all the physiological variables. Another file, named "AS3Rawoutput1.raw" was automatically created but had no specific utility for our purpose and was deleted at the end of the recording. The first column of data displayed the time sampling and the other columns displayed the values of the recorded variables. All the files were collected in a folder called "Data", which was created at each launch.

2.6 Identification of the brain state without EEG data

2.6.1 Hidden Markov model (Fig. 2)

Formally, a (finite-state) Markov chain is a tuple (S, T, π) where S is a finite set of states, T is the transition matrix such as $T(s, \dot{s}) = P(S_{t+1} = \dot{s} \vee S_t = s)$ and π is the initial distribution. The main property of a Markov chain can be expressed as "The future is independent of the past given the present". In mathematical term, $P(S_{t+1} = \dot{s} \vee S_t) = P(S_{t+1} = \dot{s} \vee S_t, \dots, S_0)$. Thus, a HMM is a more complex Markov chain where states $S_i \in S$ cannot be directly observed. However, the model is supposed to provide observations carrying information about the states. Observations $O_i \in O$ give an assumption on those hidden states via a distribution $P(S_i \vee O_i)$ which is the probability of a state S_i given a particular observation O_i . For instance, the probability to be in state Anesthesia if we observe all the variables equals to 0. Hence, a HMM is a tuple (S, T, O, B, π) where B is a stochastic matrix such as $B(s, x) = P(O_i = x \vee S_i = s)$. Observations were encoded with thresholds obtained by the calculation of the percentiles. This operation discretized the observations to construct

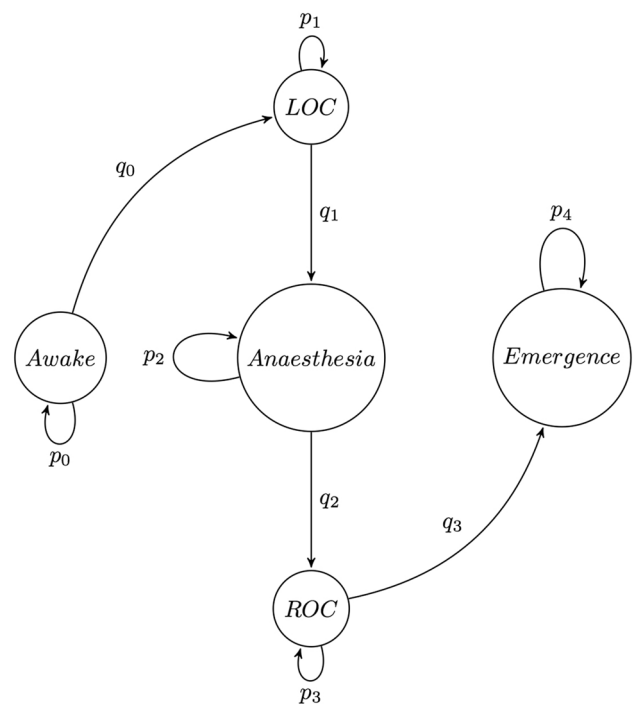


Fig. 2 Diagram of the HMM process. The 5 stages of the consciousness are represented. LOC and ROC are respectively "Loss Of Consciousness" and "Recovery of Consciousness". At each stage i there is a probability p_i to stay in this stage or q_i to go in another one. The HMM model assess the values of (p_i) to predict the most probable sequence of stages of a patient during the surgery

the Belief matrix B . To improve the model given in [28] an additional preprocessing was necessary for optimal results. As each patient was unique, thresholds values needed to be personalized. A low value for a patient could be a high value for another patient. Note that, a tradeoff is necessary between the refinement of the model and the accuracy of the estimate probability. Indeed if the set of observations O is large, learning the probabilities is undermined.

2.6.2 EEG validation

EEG has been widely studied and several tools are validated for its interpretation during anesthesia. In the signal processing landscape, Fourier theory is one of the most popular tools. Another one is the Wavelet theory. It is used for epilepsy detection [29], EEG classification [30] and can help quantifying brain activity [31]. Temporal Series and auto-regressive processes could also provide solutions for an approximation of the frequency domain [32].

EEG analysis should be performed by using appropriated mathematical tools based on time–frequency decomposition (Fig. 3). This implies recognizing actual waves, which are presented in Table 2.

Before any transformations and frequencies extraction of the signal we filtered it with a Butterworth bandpass filter of order 5 between 1 and 20 Hz. This filtering removed the potential drift below 1 Hz, to keep the frequencies characterizing GA and to remove any noise over 20 Hz.

The spectrogram representation is certainly the easiest and fastest way to analyze an EEG and to present the data. Indeed, it is common to use it to visualize the variations in time and frequency of a signal. For instance, let s be a signal, sampled at frequency rate f_s and composed of N samples. Let $s[n]$ be the value of s at sample $n \in \llbracket 0, N - 1 \rrbracket$.

Table 2 Definitions of waves with their names and frequencies

Waves	Frequencies (Hz)
δ - Delta	0–4
θ - Thêta	4–8
α - Alpha	8–14
β - Bêta	> 14

Literature brings several frequency intervals definition for waves. We are presenting the most commonly accepted values for the different waves

Given a window size N_w , and a hop size N_h , we denote by $s^{(i)}$ the sub-signal of length N_w and starting at sample iN_h , i.e.

$$s^{(i)} = s[iN_h : iN_h + N_w - 1],$$

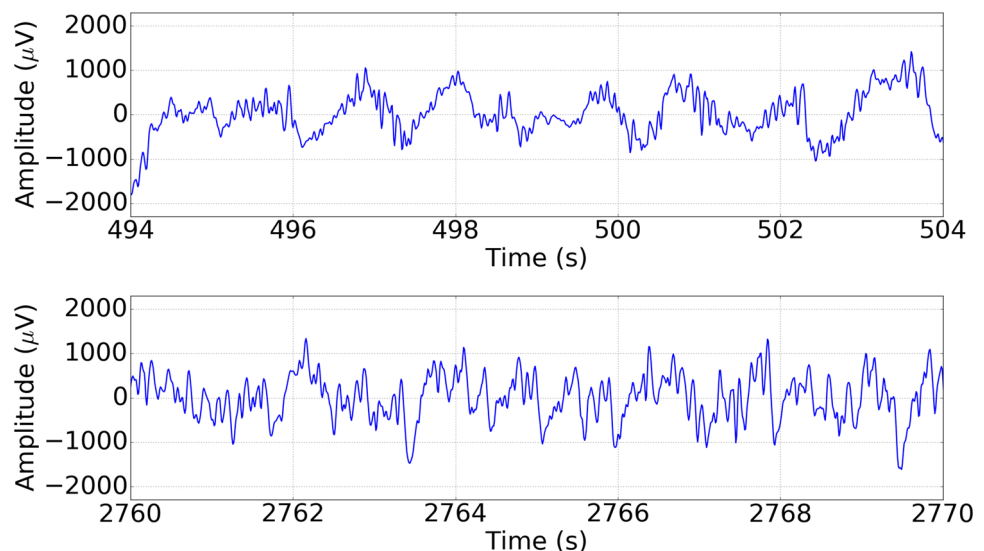
The spectrogram representation is based on the calculation of the squared Discrete Fourier Transform (DFT) on the overlapping sub-signals $s^{(i)}$. It can be represented as a matrix with coefficients equal to

$$\text{spectro}\{s\}[i, k] = \left| \sum_{n=0}^{N_w-1} w[n]s^{(i)}[n]e^{-2i\pi kn} \right|$$

where i is the frame number, k is the frequency bin associated with physical frequency $f = \frac{k}{N_w}f_s$ and w is a window of length N_w . This computation requires the choice of one window w , a window length N_w and a hop size N_h .

In the spectrogram produced in Fig. 4, each stage is easy to characterize. A classical window function called Hanning window or Hann window has been chosen. The window length N_w was set to $2^{10}/100 = 10.24$ s and the overlap to $N_h = N_w/2 = 5.12$ s.

Fig. 3 EEG signal of a patient during two different periods of time. On top, the signal corresponds to an Awake patient while below, it represents a signal during an Anesthesia state



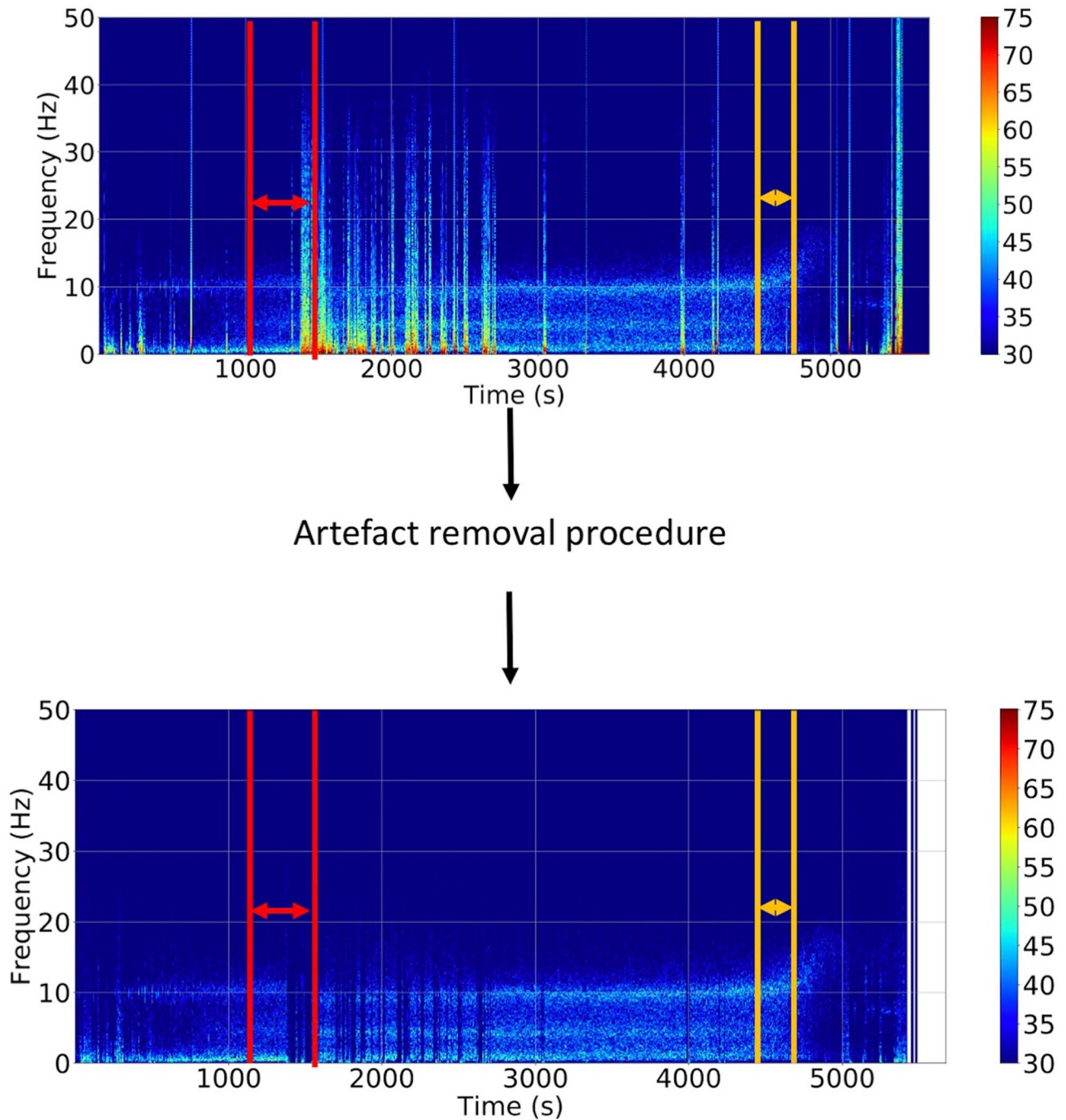


Fig. 4 Upper part: Raw spectrogram of a patient before an artifact removal procedure. Interferences resulted from a saturation of the measuring tools. Lower part: Typical spectrogram under sevoflurane after arteact removal procedure. Units are seconds (s) for the time,

Hertz (Hz) for the frequencies. The Loss of Consciousness (LOC) stage is delimited by the red lines and the Recovery of Consciousness (ROC) stage by the orange ones

The result of the analysis is a sequence, which defined in time three states during the surgery: the Loss of Consciousness (LOC), the anesthesia and the Recovery of Consciousness (ROC). It allows supervised learning and supervised exploration for a better understanding of each stage.

3 Results

From February to May 2017, 43 patients have been included. The demographic data of the patients are presented in Table 3. Only patients with a high-quality EEG recording

Table 3 Demographic description of the population

Measures	Values
Age (year)	60 (24, 92)
Sex F/M	10/20
Weight (kg)	82 (50, 105)
Height (cm)	176 (159, 191)
ASA I/II	12/18
The values presented are medians (minimums, maximums)	

(less than 10% of time with artefacts) were included in the algorithm.

3.1 Identification of depth of anesthesia through brain activities

In our case, the EEG was used as a groundtruth, to objectively confirm the brain states and compare them with the predictions. Below are detailed the analysis of the spectrograms that allow precise definition of the brain state throughout the intervention.

Figure 3 displays the EEG signal of a patient during two different periods of time. On top, the signal corresponds to an Awake patient while below, it represents a signal during an Anesthesia state. This example underlines the fact that identifying the state of anesthesia on the raw EEG signal is very challenging if not impossible.

Figure 5 displays the typical recording of an unremarkable general anesthesia for inguinal hernial repair. Under, the BIS curve was plotted to facilitate the analysis. Power values of interest varies from approximately 35 to 60 dB. As expected, frequencies of interest are under 20 Hz and Band Frequencies are clearly identifiable in the Figure. A visual analysis allows an extraction of the different stages over time. The LOC, referring to the transition from awake to anesthesia, starts at the beginning of the α wave and ends at the beginning of the θ wave (between the red lines). Conversely, the ROC started with the disappearance of the θ wave and finishes when the α band is no longer identifiable (between white lines). The accurate and objective identification of the DoA was possible thanks to the determination of the waves on the spectrogram. The most important parameter are delays of transition which reflect the time for the different compartments of the brain to get into or out of deep

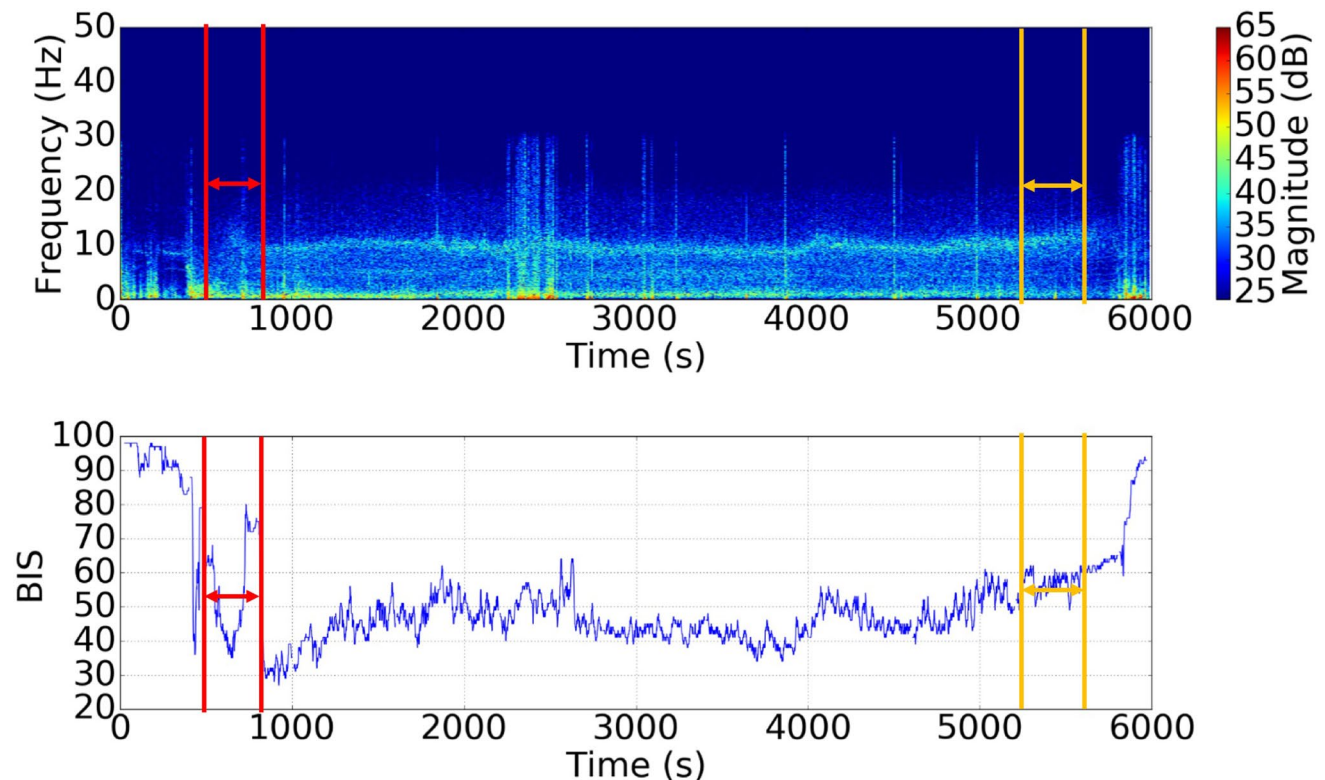


Fig. 5 On top, typical spectrogram during an anesthesia maintained by sevoflurane. Units are second (s) for time, Hertz (Hz) for frequency. The power in each band was then logarithmically transformed so that all spectral power was expressed in decibel (dB).

Under, BIS curve during anesthesia of the same patient. The Loss of Consciousness (LOC) stage is delimited by the red lines and the Recovery of Consciousness (ROC) stage by the orange ones

anesthesia. It should be noticed that such clear spectrograms are possible because EEG was recorded with dedicated EEG electrodes and not extracted from the BIS sensors. This is not trivial as many researches are being performed with values derived from BIS sensor with a lower quality of signal. Figures 3 and 4 show two different ways of analyzing an EEG during an anesthesia for a single patient. In Fig. 3, the upper part presents the raw EEG of an awake patient, contrary to the lower part where the patient is asleep. A precise discrimination between the two states would have been hard if based only on those signals. Nevertheless, the absolute value of the amplitude of the signal during the awake stage is lower than during the anesthesia stage.

It is instructive to compare the BIS curve with our data. They often confirm the diagnosis of the stage determined by the EEG recordings. But sometimes, the BIS values are not well correlated with the stage of consciousness of the patient. It is the case at ' 900 s where values of the BIS became inexplicably high (Fig. 5). Transitions stages LOC and ROC were detected by the BIS with a consequent delay—1 min in our case. More precisely, the estimated probability of good detection of LOC before this delay is less than a 50/50 chance and is equals to 0:455 [33].

3.2 Identification of anesthesia state with physiological variables

3.2.1 Individual discretization process

Each observation consisted of quadruplets HR, MBP, RR, AAet discretized using 3 thresholds and taking their values in the set $\{0, 1, 2, 3\}$ - where 0 represents low values, and 3 high values. The discretization was calculated using Ckmeans, a clustering algorithm based on K-means which has been proven to outperform it in the one-dimensional case [34].

We made an exception for AAet, which was discretized according to common anesthetic heuristics (i.e. with thresholds between 1 and 3%). The purpose of this calibration procedure was (1) to reduce the inter-patient variability while keeping the intra-patient variability by mapping similar physiological states into the same discretized state—a key part of the problem, as incoherent discretization led to contradictory events, (2) to train a model that automatically adapts to the demographic characteristics of patients (e.g. age, height, weight, BMI). An example of discretization is displayed in the Fig. 6.

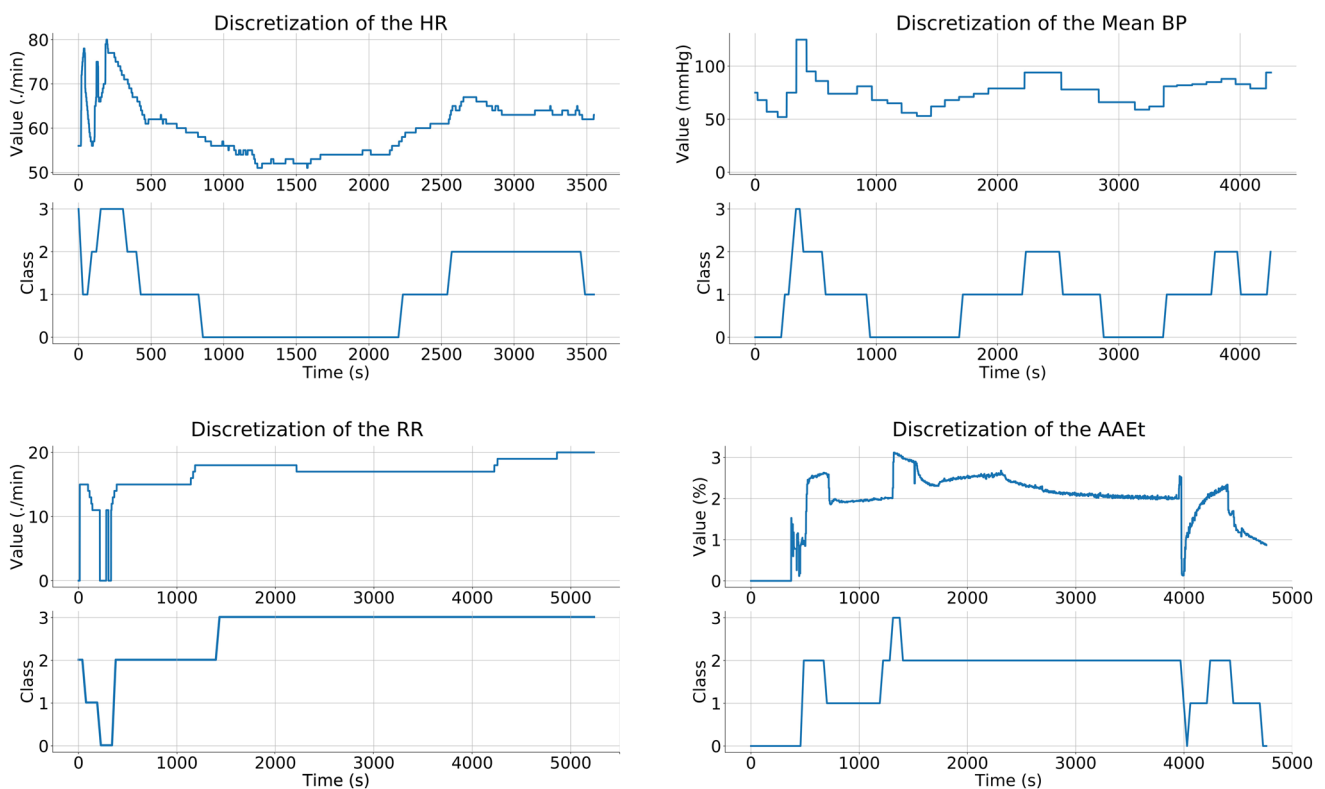


Fig. 6 Example of a discretization on the four variables, HR, MBP, RR and AAet. For each variable, on the top the raw signal recorded by the monitor during the GA. On the bottom, its discretization in four classes via CKmean

3.2.2 Confusion matrix

We evaluated the performance of our algorithm using a confusion matrix. Each row of this matrix represents the predicted class while each column represents the true class. Hence, the value in the row i column j is the number of points predict in class i while they are actually in class j . The Fig. 7 panel A presents the matrix of confusion with the four variables included. The colour ranges from white (low value) to dark blue (high value). We can see that, even if the algorithm failed to predict the true class, its errors are mostly made on close classes. To emphasize that the model is not based only on the variable AAET, this variable has been removed from the model and the confusion matrix is reevaluated (Fig. 7 panel B). We see that even without the AAET variable, the model is able to return accurate predictions.

3.2.3 Performance of the algorithm

To assess the performance of the algorithm, we randomly separated the dataset in train and test sets. We progressively increased the number of patients in the train set and assessed its performance on patients of the test set. We observed that the performance stopped to improve after the inclusion of 20 patients.

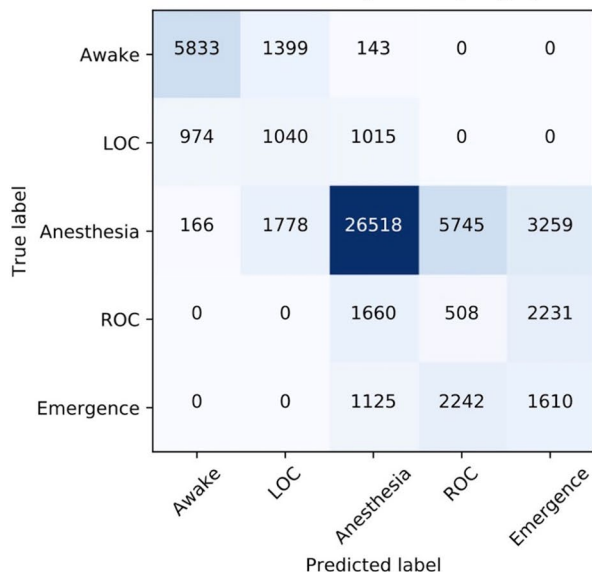
Figure 8 displayed the prediction of the model for one patient. The important information of this figure is the delay

required to anticipate a change of state. One possibility to evaluate this model and its capacity to predict states on new patients is to use a leave-one-out technique. For each evaluation, one patient is put aside and the tuple of the HMM is learned on the others. The error of prediction is calculated on this single patient. Finally, the global error amounts to the average of all the previously computed errors. We used this algorithm on 30 patients under general anesthesia for inguinal hernial repair [35]. The goal was to objectively identify the actual state among Awake, LOC, Anesthesia, ROC and Emergence. Each variable was divided as discussed above. The percentage of error for the prediction was 18%. The good performance obtained by our algorithm should be interpreted cautiously as only 30 patients were analyzed in this preliminary work.

3.3 Electrocardiogram segmentation: automatic QRS complex detection

The Electrocardiogram signal (EKG) is characterized by five mains waves referred as P, QRS complex (three waves) and T. Each one has a specific role during the cardiac cycle and their abnormalities will lead to different diagnoses [36] or arrhythmia [37]. To date, the gold-standard of EKG analysis remains human analysis, except in specific situations such as continuous ST-segment monitoring during anesthesia of high-risk cardiac patients [38]. The PR interval is known to be linked to the autonomic nervous system [39]. Drugs

A. Confusion matrix with Heart Rate, MeanBP, AA_ET, and RR



B. Confusion matrix with Heart Rate, MeanBP, and RR

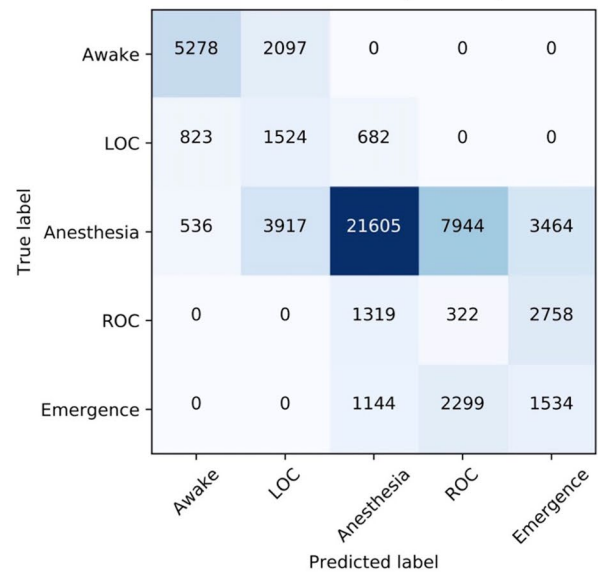


Fig. 7 Panel A: Confusion matrix when considering the four variables HR, MBP, RR and AAET. Panel B: Confusion matrix when considering the three variables HR, MBP, RR. The rows are related to the True label and the columns are related to the predicted ones. The

value in the row i column j is the number of points predict in class i while they are actually in class j . The colour ranges from white (low value) to dark blue (high value)

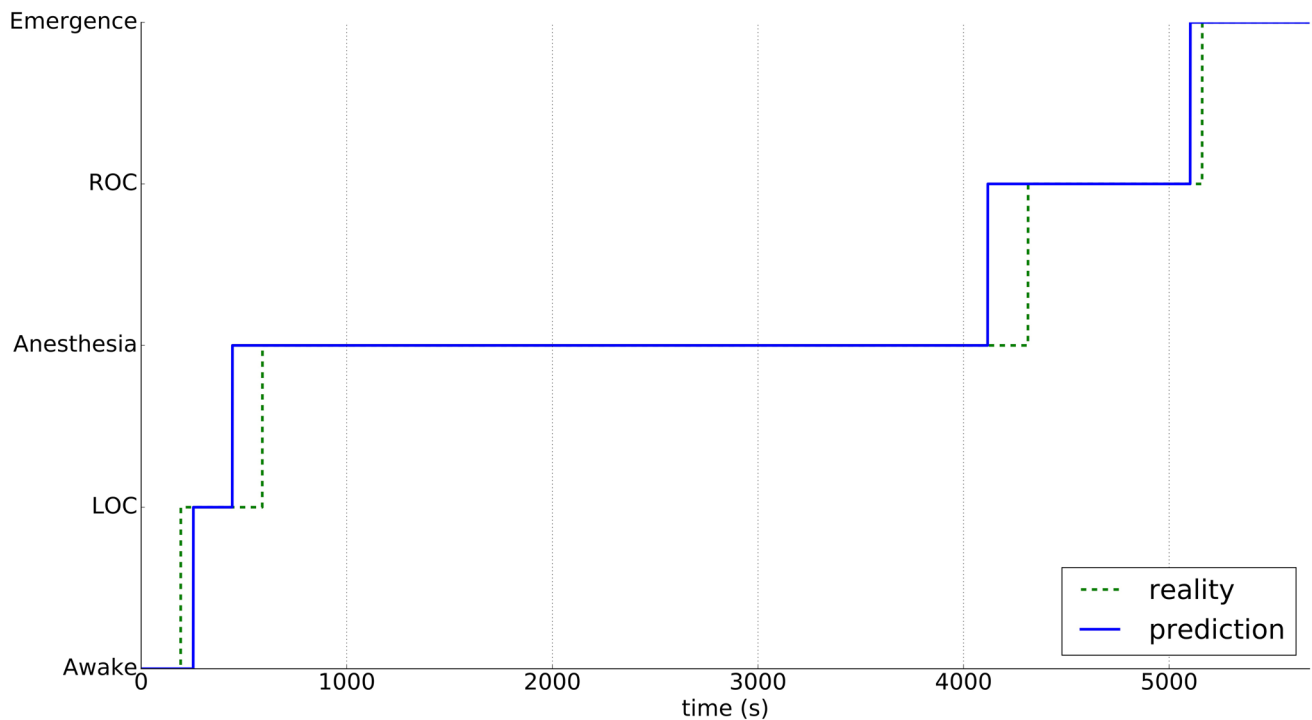


Fig. 8 In green the states of a patient during the surgery. In blue, the prediction of the HMM regarding of the physiological variables

used during anesthesia are blocking the autonomous tone, explaining in a large part the side-effects of anesthesia [40]. An automatic and real time detection of the PR interval appears potentially interesting. We present in Fig. 9 some results of an automatic detection of QRS complex with a Pan and Tompkins filtering [41].

4 Discussion

We proposed here a full protocol for high-resolution monitoring of the anesthetized patient. The three key practices in this work overlapped: the setting of sensors, the installation of all the devices and a solution to extract relevant information from the data. The confrontation with already published data proved the high quality of the recordings.

Our recording channel has proved its use with the predictive model that we developed. Despite being very preliminary, implementation of robust machine learning algorithm, allowed prediction of the DoA in our cohort with a percentage of error of only 18%. This algorithm used commonly monitored variables (HR, MBP, RR, and AAET) and no cerebral variable to identify the DoA, which constitutes an original approach.

This constitutes the very first step on the way towards a multimodal approach of anesthesia. We believe that such a clean way to record high-resolution parameters during anesthesia will help researchers working on multiparametric

approaches. For example, it has been hypothesized that cerebral autoregulation was impaired during general anesthesia [42] with a potential role in Post Operative Cognitive Dysfunction [43]. Thanks to our model, we would be able to test this hypothesis.

For a daily practice of anesthesia, an ideal DoA's monitor would provide a real-time evaluation without EEG and with a short-delay. In [28], where this protocol was used, an Hidden Markov Model (HMM) was trained in order to predict and assess states with only three physiological variables that were modified according to the level of consciousness: Heart Rate (HR), Mean Blood Pressure (MeanBP), and Respiratory Rate (RR). The Hidden Markov chain used can be defined as shown in Fig. 7. It contains the five classical states, Awake, LOC, Anesthesia, ROC and Emergence as hidden states and the probability to go from one state to another. In our model, we assume that transition only occurs between the current state and the next one. This was consistent with observations, since during the learning process, event "going back to previous state" was never identified. The interest of such a model is its ease for training and its simplicity.

Despite huge progresses in anesthesia, particularly in the field of pharmacology, assessment of the DoA remains tricky. DoA is not directly observable and can only be estimated from the knowledge gained from various variables. The most robust way for DoA assessment in clinical practice is based on online EEG analysis, particularly the frontal

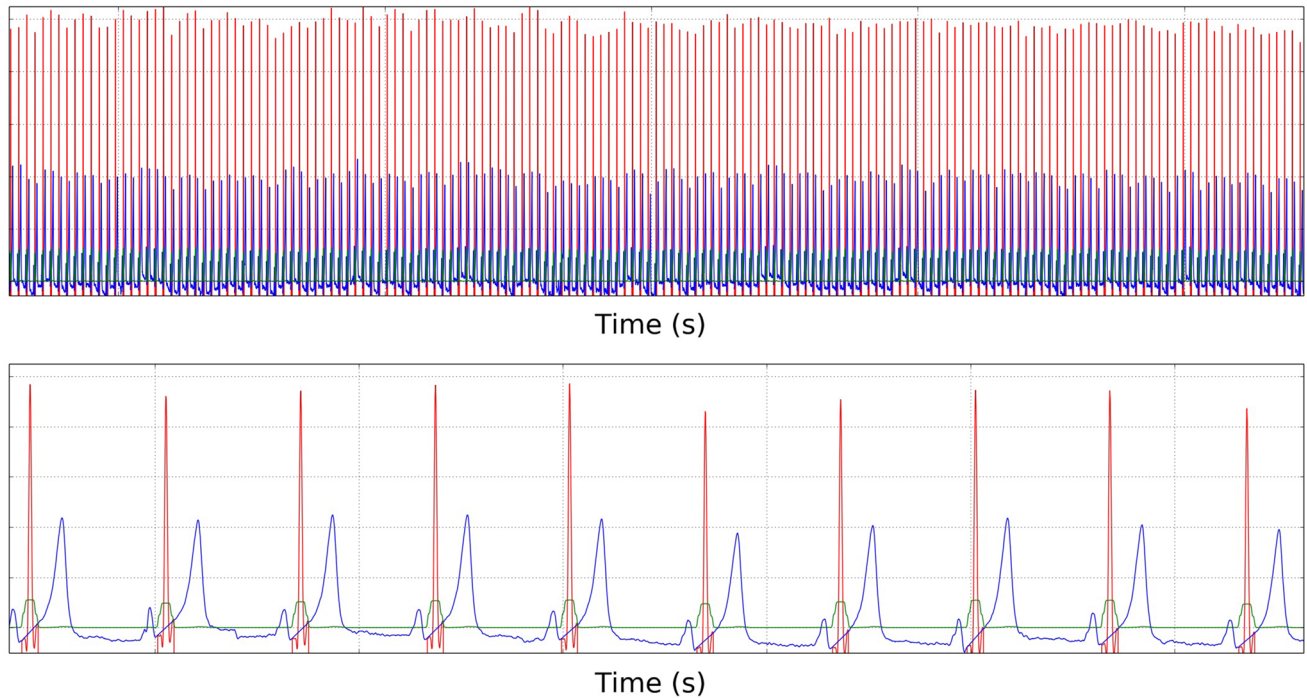


Fig. 9 Typical EKG signal where a Pan and Tompkins filtered was used. On top, a EKG signal on a long time period. In bottom a signal on a short time period. In red, the QRS complex as found by the algo-

rithm. The green line represents the threshold value and the blue one the rest of the signal

channels [26]. For instance, Bennett et al. [44] showed that specific features of the EEG can be recognized and interpreted by anesthesiologists during a procedure. Our results are consistent with published data of spectrogram of patients under sevoflurane [45]. Indeed, extreme situations such as excessive brain activity or burst suppression state can be detected with minimal knowledge [46]. It is similar to the clinical practice of EEG outside of the anesthesia field. Some major clinical abnormalities such as status epilepticus can be detected in real-time [47]. But for other states (Loss of Consciousness (LOC), surgical anesthesia, or Recovery of Consciousness (ROC)) a precise determination is not realistic in clinical practice and remains the prerogative of research.

As a limitation of our work, we have to mention that the results presented here are drawn from a small population of 30 analyzed patients. The number of patients included has been voluntarily limited in order to carefully study the quality of the data before including more patients. It is important to note that this number of patients, somewhat small, was nevertheless sufficient to encounter the most common clinical situations of anesthesia for low-risk patients. There is no definite data to indicate which variables to include in the algorithm. To prevent overfitting, we produced the confusion matrix without taking into account the sevoflurane concentration (AAEt). Even if the

results are slightly weaker without AAEt, the remaining three variables still had a good prediction. Thus, not all the information is "contained" in AAEt. However, as it improved the results, we chose to keep it in the model. Other limits of the procedure are set by sensors and more specifically by electrodes needed to record EEG signals. For example, all along surgical interventions electronic devices are continually activated and used. One can mention the electric knife to perform surgery. From this cutter, a notable number of electrical waves emanates, causing strong interferences in the recording of EEG signals (Fig. 4). These interferences resulted from a saturation of the measuring tools and not from frequencies present in the electrical waves. The use of two well-known solutions (noise reduction and outliers detection) partially resolved this problem by removing the corrupted signal [48, 49].

The fact that our first classifier already demonstrated a good predictability is very encouraging for the future. Indeed, this first model was merely a proof of concept and was based on a limited population. It is reasonable to imagine that results on a wider population will give better results. Predicting and ensuring an acceptable level of anesthesia could permit to decrease the anesthesia dose to the strict minimum required and therefore decrease the risk of complications.

Compliance with ethical standards

The study has been approved by Pr. JE BAZIN, head of the institutional ethical review board of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254-2016–2018.

References

- Eger EI, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:23–9.
- Shafer S, Stanski D. Defining depth of anesthesia. *Mod Anesth*. 2008;182:409–23.
- Cascella M, Viscardi D, Schiavone V, Mehrabmi-Kermani F, Muzio MR, Forte CA, et al. A 7-year retrospective multisource analysis on the incidence of anesthesia awareness with recall in cancer patients: a chance of collaboration between anesthesiologists and psycho-oncologists for awareness detection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2757.
- Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth*. 2006;97:85–94.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358:1097–108.
- Kissin I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesth Analg*. 2000;90:1114–7.
- Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N, Palanca BJ, Jacobsohn E, Finkel KJ, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22037642.
- George Mychaskiw I, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a bispectral index of 47. *Anesth Analg*. 2001;92:808–9.
- Hemmerling TM, Migneault B. Falsely increased bispectral index during endoscopic shoulder surgery attributed to interferences with the endoscopic shaver device. *Anesth Analg*. 2002;95:1678–9.
- Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2000;278:H2039–H20492049.
- Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH. International standards for a safe practice of anesthesia 2010. *Can J Anesth Can Anesth*. 2010;57:1027–34.
- Schneider G, Jordan D, Schwarz G, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, et al. Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *J Am Soc Anesthesiol*. 2014;120:819–28.
- Liu Q, Chen Y-F, Fan S-Z, Abbod MF, Shieh J-S. EEG signals analysis using multiscale entropy for depth of anesthesia monitoring during surgery through artificial neural networks. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:232381.
- Sadrawi M, Fan S-Z, Abbod MF, Jen K-K, Shieh J-S. Computational depth of anesthesia via multiple vital signs based on artificial neural networks. *BioMed Res Int*. 2015;2015:536863.
- Liu D, Görges M, Jenkins SA. University of Queensland vital signs dataset: development of an accessible repository of anesthesia patient monitoring data for research. *Anesth Analg*. 2012;114:584–9.
- Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, et al. Major complications of regional anesthesia in France the SOS regional anesthesia hotline service. *J Am Soc Anesthesiol*. 2002;97:1274–80.
- Dutton RP. Large databases in anaesthesiology. *Curr Opin Anesthesiol*. 2015;28:697–702.
- Karippacheril JG, Ho TY. Data acquisition from S/5 GE Datex anesthesia monitor using VSCapture: an open source. *NET/Mono tool J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29:423.
- Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:398–403.
- Samuels MA. The brain–heart connection. *Circulation*. 2007;116:77–84.
- Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2006;20:445–72.
- Jeleszcov C, Fechner J, Schwilden H. Electroencephalogram monitoring during anesthesia with propofol and alfentanil: the impact of second order spectral analysis. *Anesth Analg*. 2005;100:1365–9.
- Robert C, Karasinski P, Arreto CD, Gaudy JF. Monitoring anesthesia using neural networks: a survey. *J Clin Monit Comput*. 2002;17:259–67.
- Syroid N, Westenskow D, Bermudez J, Agutter J, Strayer D, Albert R, et al. Method and apparatus for monitoring anesthesia drug dosages, concentrations, and effects using n-dimensional representations of critical functions. Google Patents; 2007.
- Berthomier C, Brandewinder M, Berthomier P, Mattout J, Sagaspe P, Philip P, et al. Analyse automatique du sommeil à partir d'une unique dérivation EEG: validation chez des patients ayant des troubles cognitifs légers. *Médecine Sommeil*. 2016;13:30–1.
- 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*. 2013;110:E1142–E1151151.
- Bartlett MS. Smoothing periodograms from time series with continuous spectra. *Nature*. 1948;161:686–7.
- Humbert P, Dubost C, Audiffren J, Oudre L. Learning from an expert in anesthesia. *Workshop Mach Learn Health Neural Inf Process Syst*. 2016.
- Adeli H, Zhou Z, Dadmehr N. Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform. *J Neurosci Methods*. 2003;123:69–87.
- Subasi A. EEG signal classification using wavelet feature extraction and a mixture of expert model. *Expert Syst Appl*. 2007;32:1084–93.
- Zikov T, Bibian S, Dumont GA, Huzmezan M, Ries CR. Quantifying cortical activity during general anesthesia using wavelet analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53:617–32.
- Anderson CW, Stolz EA, Shamsunder S. Multivariate autoregressive models for classification of spontaneous electroencephalographic signals during mental tasks. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998;45:277–86.
- Laitio RM, Kaskinoro K, Särkelä MO, Kaisti KK, Salmi E, Maksimow A, et al. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *J Am Soc Anesthesiol*. 2008;108:63–70.
- Wang H, Song M. Ckmeans.1d.dp: optimal k-means clustering in one dimension by dynamic programming. *R J*. 2011;3:29–33.
- Dubost C, Humbert P, Oudre L, Buffat S, Ould-Ahmed M. Longitudinal individual follow-up of physiological variables during general anesthesia: development of a mathematical signature of general anesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:28.
- Thakor NV, Zhu Y-S. Applications of adaptive filtering to ECG analysis: noise cancellation and arrhythmia detection. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1991;38:785–94.
- Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m

- sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:69–77.
38. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, Vesselov Y, Weissman C. Perioperative myocardial ischemia and infarction identification by continuous 12-lead electrocardiogram with online ST-segment monitoring. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;96:264–70.
39. Shouldice R, Heneghan C, Nolan P, Nolan P. PR and PP ECG intervals as indicators of autonomic nervous innervation of the cardiac sinoatrial and atrioventricular nodes. *First Int IEEE EMBS Conf Neural Eng.* 2003;2003:261–4.
40. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *J Am Soc Anesthesiol.* 2004;100:434–9.
41. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1985;3:230–6.
42. McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *J Am Soc Anesthesiol.* 2000;93:1205–9.
43. Paredes S, Cortínez L, Contreras V, Silbert B. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:1043–58.
44. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg.* 2009;109:539–50.
45. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists part I: background and basic signatures. *J Am Soc Anesthesiol.* 2015;123:937–60.
46. Bottros MM, Palanca BJA, Mashour GA, Patel A, Butler C, Taylor A, et al. Estimation of the bispectral index by anesthesiologists an inverse turing test. *J Am Soc Anesthesiol.* 2011;114:1093–101.
47. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res.* 1994;18:155–66.
48. Ott HW, Ott HW. Noise reduction techniques in electronic systems. New York: Wiley; 1988.
49. Rousseeuw PJ, Leroy AM. Robust regression and outlier detection. New York: Wiley; 2005.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2 Développement d'un algorithme de détermination de la profondeur d'anesthésie sans prendre en compte les données cérébrales

Le but de l'algorithme est d'évaluer la profondeur de l'anesthésie sans prendre en compte les données électroencéphalographiques, qu'elles soient issues d'un EEG brut ou de leurs traitements par un algorithme protégé par des industriels et donc inaccessibles (BIS ou entropie). Pour ce faire, nous avons enregistré en continu les variables physiologiques au cours d'anesthésies générales. Quatre variables ont été choisies en raison de leurs variabilités entre les états d'éveil et de sédation et de leur facilité de mesure :

- la fréquence cardiaque (FC)
- la pression artérielle moyenne (PAM)
- la fréquence respiratoire (FR)
- la fraction expirée d'agent d'anesthésie (AAFe)

3.2.1 Le modèle caché de Markov

En mathématiques, on appelle processus de Markov l'évolution d'une variable aléatoire dont l'état s_i contient à lui seul l'information utile pour la prédiction de l'état suivant s_j , sans dépendance par rapport aux états antérieurs (système sans « mémoire »). Un modèle caché de Markov (Hidden Markov Model ou HMM) correspond à une séquence inconnue d'états, appelée chemin, qui émettent chacun avec une certaine probabilité des observations visibles. Un HMM est défini par le quadruplet (S, T, O, B) où :

- $S = s_1, \dots, s_n$ est un ensemble d'états parmi lesquels sont distingués un état initial et un état final
- T est un ensemble de probabilités de transition $p(s_i; s_j)$ représentant la probabilité de passer de s_i à s_j .
- O est un ensemble fini de symboles appelés observations ou émissions
- B est un ensemble de probabilité d'émission $p(s_i; e_j)$ représentant la probabilité d'émettre e_j de l'état caché s_i [1]

L'algorithme de Viterbi permet de déterminer le chemin le plus probable associé à une séquence d'émissions $e_1 \dots e_k$ pour un HMM [4]. Cet algorithme se base sur un calcul itératif pour chaque état caché s_1 du chemin le plus probable atteignant cet état à l'étape i de l'exécution d'un processus de Markov. On note par la suite cette probabilité $p(e_1 \dots e_i | s_i)$. Cette itération est effectuée à chaque étape de l'exécution du processus Markovien. L'algorithme est donc de complexité linéaire par rapport la taille de la séquence d'émissions. Nous avons considéré chaque état (Eveil, perte de conscience, anesthésie, retour de la conscience, émergence) comme ceux d'un modèle caché de Markov $S = 0, 1, 2, 3, 4$. Dans notre modèle, l'état initial était fixé comme Eveil et la transition d'un état à l'autre était unidirectionnelle, chaque état ne pouvant qu'évoluer vers l'état suivant ou persister (Figure 3.1). L'observation émise par chaque état consistait en un quadruplet des quatre variables que nous avons sélectionnées (FC, PAM, FR, AAFE).

3.2.2 Discrétisation des variables

Nous avons discrétisé les variables en classes de 0, 1, 2, 3 afin de rassembler les signaux physiologiques similaires au sein de la même classe et de réduire la variabilité intra-individuelle tout en conservant la variabilité inter-individuelle. Pour chaque patient, la classe 0 correspondait aux valeurs les plus basses, la classe 3 aux valeurs les plus élevées. La discrétisation a été effectuée par l'algorithme Ckmeans [5] sauf la variable AAFE qui a été discrétisée en utilisant les seuils de 1% et 3% couramment utilisés en anesthésie. Un exemple de discrétisation est présenté dans la Figure 3.2.

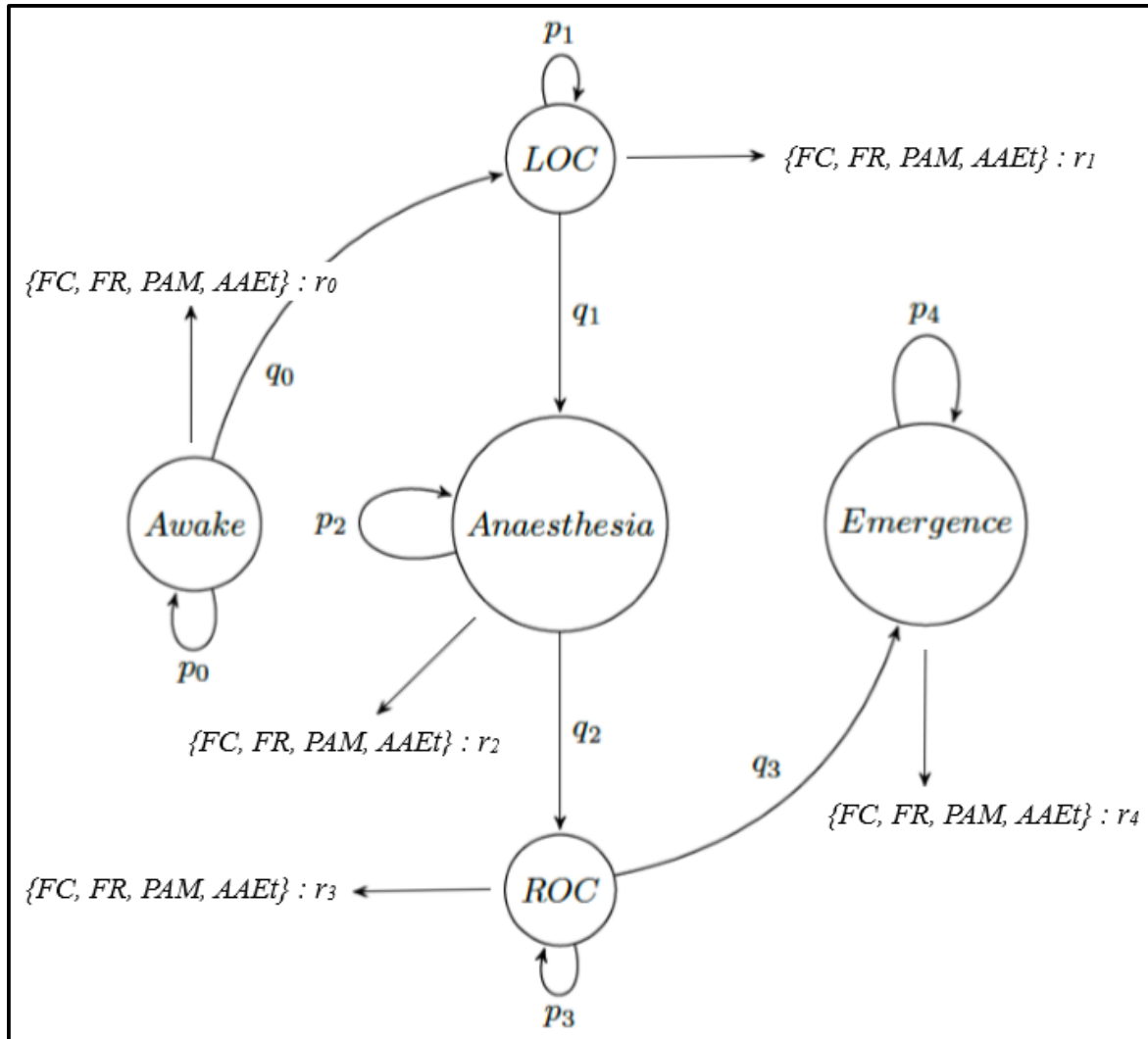


FIGURE 3.1 – Principe du modèle de Markov caché appliqué à notre étude. A chaque état sont associées les probabilités p_i de persister, q_i d'évoluer vers l'état suivant et r_i d'émettre une observation.

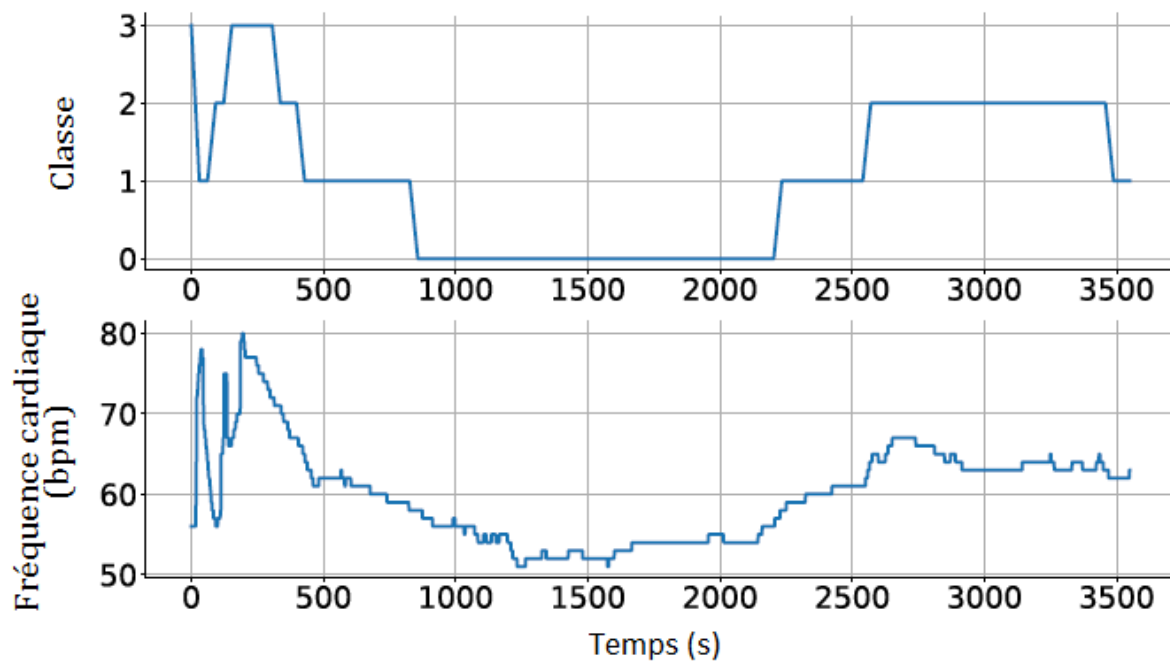


FIGURE 3.2 – Exemple de discrétisation de la fréquence cardiaque d’un patient en fonction de la durée de l’anesthésie. En haut : valeurs discrètes en 4 classes de 0 à 3. En bas : évolution des valeurs réelles au cours du temps.

3.2.3 Choix des variables

Notre choix des quatre variables PAM, FC, FR et AAF_e est avant tout pragmatique : il s’agit de paramètres cliniques simples, enregistrés obligatoirement lors de toute anesthésie générale et familiers au médecin anesthésiste. Il existe une interdépendance entre ces paramètres, mais chacun contient une part d’information qui lui est propre. De toute évidence, d’autres paramètres seraient également pertinents, notamment la variabilité de la fréquence cardiaque qui est le paramètre le plus étudié dans ce domaine [2; 3]. Cependant, l’intégration de ce paramètre induit forcément un décalage temporel (pour le calcul de la variabilité sur une fenêtre donnée) dont nous avons justement voulu nous affranchir.

3.2.4 Evolution envisagée

Dans un travail présenté précédemment, nous avons déterminé qu’un seul canal EEG permettait de discriminer correctement des epochs entre anesthésie et éveil avec une aire sous la courbe de 0.92 ± 0.04 . Aussi, une évolution possible de l’algorithme consistera à inclure un canal EEG en sus des 4 variables afin d’améliorer la précision du modèle. Les localisations préférentielles pour ce canal EEG sont Fp1-A2, Fp2-A1, F4-A1, F3-A2, C4-A1 ou C3-A2.

3.2.5 Dépôt de brevet

Le 6 décembre 2019, une demande de dépôt de brevet a été déposée auprès de l’Office européen des brevets. Cette invention a été enregistrée le 29 janvier 2020. L’invention est actuellement en cours de promotion par l’unité de valorisation Ergané.

3.2.6 Conclusion et perspectives

Suite à nos résultats préliminaires encourageants sur une première cohorte, nous avons enregistré une nouvelle cohorte de 60 patients opérés entre 2016 et 2018 à l’Hôpital d’Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé. La matrice de confusion montrait une bonne performance pour identifier les états Awake, Emergence et surtout Anesthesia avec des valeurs prédictives positives



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY

Questions about this communication ?
Contact Customer Services at www.epo.org/contact



DUBOST, Clément
12 rue Bezout
75014 PARIS
FRANCE

Date
29.01.20

Reference	Application No./Patent No. 19306597.6 - 1132
Applicant/Proprietor École Normale Supérieure Paris-Saclay, et al	

Designation as inventor - communication under Rule 19(3) EPC

You have been designated as inventor in the above-mentioned European patent application. Below you will find the data contained in the designation of inventor and further data mentioned in Rule 143(1) EPC:

DATE OF FILING : 06.12.19
PRIORITY : //
TITLE : SYSTEM AND METHOD FOR PREDICTING DEPTH OF ANESTHESIA
DESIGNATED STATES : AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

INVENTOR (PUBLISHED = 1, NOT PUBLISHED = 0):

1/AUDIFFREN, Julien/2, rue des pépinières/92330 SCEAUX/FR
1/LABOURDETTE, Christophe/67, rue Vergniaud Hall L/75013 PARIS/FR
1/VAYATIS, Nicolas/12, rue de Quatrefages/75005 PARIS/FR
1/VIDAL, Pierre-Paul/rue des plantes/75005 PARIS/FR
1/HUMBERT, Pierre/95 rue de Vaugirard/75006 PARIS/FR
1/DUBOST, Clément/12 rue Bezout/75014 PARIS/FR

DECLARATION UNDER ARTICLE 81 EPC:

The applicant(s) has (have) acquired the right to the European patent as employer(s).

Receiving Section



de respectivement 68%, 58% et 92%. La corrélation avec un monitoring EEG de 2 ou 32 canaux est imparfaite mais fiable pour l'identification des principaux états Eveil, Anesthésie et Emergence avec des valeurs prédictives positives de 68, 92 et 58% respectivement.

Notre algorithme se caractérise par son originalité. A notre connaissance, il s'agit du premier algorithme de prédiction de la profondeur d'anesthésie qui cherche à s'affranchir des données électroencéphalographiques. L'intérêt du dispositif est double : d'abord, simplicité dans sa construction et sa compréhension : il ne repose que sur quatre variables faciles à appréhender par le médecin anesthésiste et enregistrées de manière obligatoire pour toute anesthésie. Ensuite, il permet une économie de matériel. Une publication est en cours de rédaction que nous envisageons de soumettre à la revue Nature Scientific Report.

Assessment of the Depth of Anesthesia with Hidden Markov Model based on cardiopulmonary variables

Clement Dubost^{1,2,*}, Gael de Rocquigny¹, Pierre Humbert², Laurent Oudre³, Christophe Labourdette², Nicolas Vayatis², Jean-Pierre Tourtier¹, and Pierre-Paul Vidal^{4,2}

¹Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Begin military hospital, Saint-Mandé, France

²Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay, CNRS, Centre Borelli, F-94235, Cachan, France

³L2TI, Université Paris 13, Villetaneuse, France

⁴Institute of Information and Control, Hangzhou Dianzi University, Zhejiang, China

*clement.dubost@hotmail.fr

ABSTRACT

Precise monitoring of the Depth of Anesthesia (DoA) is essential to prevent intra-operative awareness (in case of underdosage) or increased post-operative morbi-mortality (in case of overdosage). In this paper, we aimed at predicting the state of anesthesia (Awake, Loss of Consciousness (LOC), Anesthesia, Return of Consciousness (ROC), Emergence) thanks to a Hidden Markov Model (HMM) relying on four common physiologic variables: Mean Blood Pressure (MBP), Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR), and end-expiratory concentration of sevoflurane (AAEt).

After induction by sufentanil and propofol, the anesthesia were maintained by sevoflurane. We recorded the physiological variables at a high frequency during all the procedure (cardiopulmonary variables, AAEt, 2-channel ElectroEncephaloGraphy (EEG) data, and BIS values). In the training phase, the different states (Awake, LOC, Anesthesia, ROC, Emergence) were identified according to the reading of the spectrograms of the two EEG channels. However, the prediction with the HMM were only based on the four physiological variables.

On a dataset consisting of 60 patients under general anaesthesia, results suggested that the HMM had a true positive rate (TPR) for identifying Awake, Anesthesia and Emergence of 88%, 72% and 58%, respectively.

To our knowledge, this is the first application of such a model to identify the DoA without relying on EEG data. We suggest that a HMM can help the anaesthetist monitoring the DoA out of a set of current physiologic variables without necessity of brain monitoring. The model could be improved by increasing the number of patients in the database and accuracy would probably benefit from adding in the model the data of a single EEG channel.

Introduction

Depth of Anesthesia (DoA) has been defined by experts as “the probability of non-response to stimulation, calibrated against the strength of the stimulus, the difficulty of suppressing the response, and the drug-induced probability of non-responsiveness at defined effect site concentrations”¹. Precise knowledge of the DoA is essential to allow accurate titration of the drugs administered. The objective of the tailored anesthesia is twofold: (i) to avoid excessively deep narcosis, associated with a higher risk of post-operative cognitive dysfunction and delayed awakening, (ii) to prevent underdosing, which is associated with a risk of memorization². The determination of the optimal doses of anesthetics necessary for the induction and maintenance of General Anesthesia (GA) is based firstly on pharmacological knowledge of the drugs used and secondly on non-specific clinical signs related to the (generally deleterious) effects of these products. This reasoning takes little or no account of the great inter- and intra-individual variability of patients.

Carrying out the monitoring of DoA in the best possible way implies a tool meeting three fundamental criteria³: (i) the observed changes must be correlated with the concentration of anesthetic agents, and this, in an identical manner whatever the agent or combinations used, (ii) the result of the prediction should be sensitive to changes in the intensity of the anesthetic or surgical stimulus, and (iii) it must be able to detect the loss and return of consciousness to prevent the risk of overdosage or memorisation.

Compulsory monitoring during the anesthesia includes heart rate (HR), blood pressure (BP), respiratory, and muscle function, but it does not include the brain, despite being the main target of the anesthetics⁴. To date, only a few teams aimed at evaluating the DoA using multiple parameters analysis. In 2014, Schneider et al. developed the Anesthesia Multimodal Index of Consciousness (AMIC)⁵. Their model included demographic data from the patients, the nature and quantity of the drugs injected, and standard physiological signals such as HR, mean BP, and ElectroEncephaloGraphy (EEG) features (Approximate entropy or Weighted spectral median frequency). While it demonstrated a significantly better predictive value of the DoA

compared to BIS values, in this study, the sampling rates for analysis of the physiological signals only ranged between 10 seconds to 5 minutes. Their multimodal approach produced promising results but we believe that increasing the sampling rate is critical in order to develop a real time approach.

Another approach of the prediction of the DoA consists in interpreting multiple EEG features. Classification methods developed recently have been proved to be efficient to treat EEG data^{6,7}. For instance, several studies have shown that artificial neural networks fed with several standard EEG parameters recorded during anesthesia could effectively assess the DoA^{8,9}. In both studies, the authors used the BIS as the comparator and required the recording of several EEG channels. Finally, putting together the recording of a high-frequency multimodal monitoring during GA and the capability of classification of the recent techniques should have the potential to improve the prediction of the DoA in a clinical perspective.

In that context, our aim was to improve the assessment of DoA in clinical routine. First, we continuously recorded at high frequency the physiologic parameters routinely monitored during anesthesia. While not used in the final prediction, we included a 2-channel EEG in order to build a database of properly labeled states. Then using a HMM learned on this database, we aimed at predicting the state of anesthesia (classification task) relying only on four common physiologic variables.

Results

Subjects included and demographic data

Between February 2016 and May 2018, 88 subjects have been included and 60 were retained for the final analysis (see Figure 1 for the flow chart).

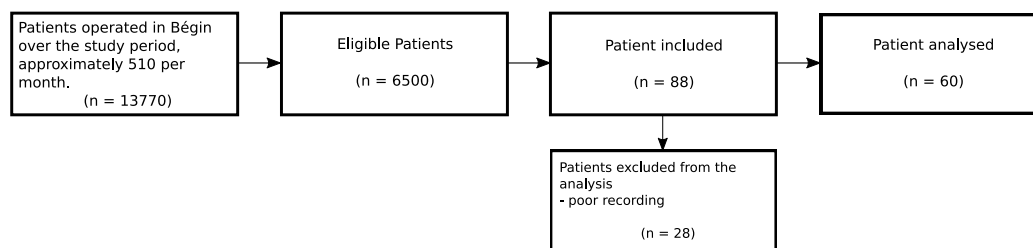


Figure 1. Flow chart.

Demographic data of the population are presented in Table 1. Patients were excluded when more than 20% of the recording was not available, or when the 5 states of anesthesia (*Awake*, *Loss of Consciousness (LOC)*, *Anesthesia*, *Return of Consciousness (ROC)*, *Emergence*) were not clearly identifiable. This mainly occurred due to electrical artefacts on the EEG recordings.

Variable	Median (IQR) or n (%)
Age (years)	52.5 (37.5 – 70.8)
Women	24 (46)
Weight (kg)	74.5 (60 – 86.3)
Height (cm)	172 (165 – 175)
BMI (kg.m ⁻²)	24.3 (23 – 30)
ASA score 1/2/3	30 (34) / 55 (63) / 3 (3)
Duration of surgery	46 (29 – 64.5)
Duration of anesthesia	74 (51.5 – 98)
Propofol at induction (mg.kg ⁻¹)	3.8 (3.1 – 4.5)
Sufentanil at induction (mu g.kg ⁻¹)	0.31 (0.28 – 0.33)

Table 1. Demographic and epidemiologic data.

Result with four observations

We describe the complete performances of the classification obtained by our model with a normalized confusion matrix and several metrics. Results including four variables are presented in the Figure 2a. The rows present the true states identified by the EEG and the columns present the states predicted by the algorithm. In the Table 2, we present four different metrics assessing the performance of our method when four variables were included. The true positive rate (TPR) for the prediction of the *Anesthesia* state was 72%.

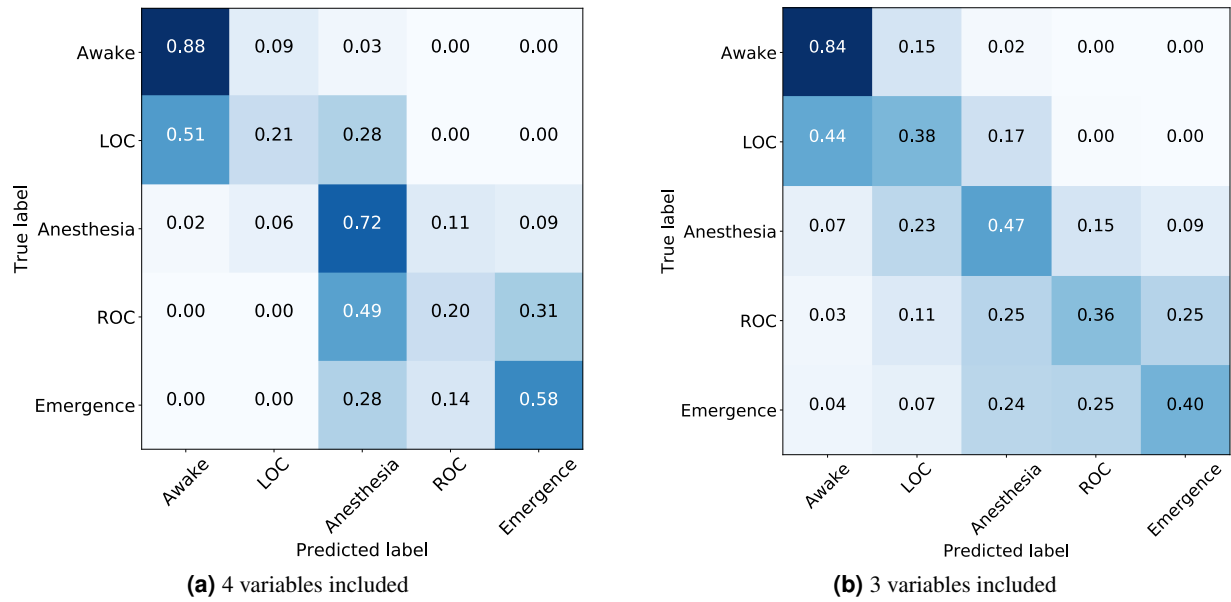


Figure 2. (a) – Average of the 10 normalized confusion matrices obtained when 4 variables are included in the HMM. (b) – Average of the 10 normalized confusion matrices obtained when 3 variables are included in the HMM. For each panel, on the vertical axis: actual state according to the EEG, on the horizontal axis: predicted state by the model. The intensity of the color is correlated with the number.

The LOC state represents 5% of the actual states and 6% of the predicted states. It is identified in only 21% of cases (low sensitivity) and is confused in 9% of cases with the previous state Awake. The model tends to identify the ROC state in excess (10% of predicted states versus 9% of actual states). It is identified in 20% of cases (low sensitivity) and confused in 31% of cases with the next state Emergence. The tendency of the model to predict LOC with delay and ROC with anticipation explains the low negative predictive value of the prediction of the Anesthesia state: when the model predicts that the patient is not in the Anesthesia state, it is wrong in 41% of the cases.

Metrics	Awake	LOC	Anesthesia	ROC	Emergence
True Positive Rate (TPR)	0.88 ± 0.04	0.21 ± 0.08	0.72 ± 0.09	0.20 ± 0.07	0.58 ± 0.10
True Negative Rate (TNR)	0.96 ± 0.01	0.95 ± 0.02	0.73 ± 0.05	0.90 ± 0.05	0.91 ± 0.05
Positive Predictive Value (PPV)	0.67 ± 0.05	0.20 ± 0.07	0.84 ± 0.04	0.20 ± 0.12	0.44 ± 0.11
Negative Predictive Value (NPV)	0.99 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.59 ± 0.10	0.92 ± 0.01	0.95 ± 0.02

Table 2. Intrinsic characteristics (avg ± std) of the model including 4 variables. Abbreviations: Loss Of Consciousness (LOC), and Recovery Of Consciousness (ROC)

Result with only three observations:

To ensure that the classification of our model was not excessively based on the variable AAET, we evaluated the predictions when excluding this variable. Results including only MBP, HR and RR are presented in the Figure 2b. The Table 3 present the intrinsic characteristics of this model. The TPR for the prediction of the *Anesthesia* state was 47%.

The LOC state represents 6% of the actual states and 20% of the predicted states. It is identified in 38% of cases (low sensitivity) and is confused in 23% of cases with the next state Anesthesia. The model tends to identify the ROC state in excess (15% of predicted states versus 9% of actual states). It is identified in 36% of cases (low sensitivity) and confused in 25% of cases with the next state Emergence.

The measurement of the expired fraction of halogenated gas therefore appears to refine the model without containing all the information by itself. The greatest increase in sensitivity is in the prediction of the LOC and ROC states (see Table 3). It is interesting to note that the three-observation model is associated with an increase in TPR for predicting LOC state (from 21 to 38%) and ROC state (from 20 to 36%).

Metrics	Awake	LOC	Anesthesia	ROC	Emergence
True Positive Rate (TPR)	0.84 ± 0.09	0.38 ± 0.11	0.47 ± 0.10	0.36 ± 0.10	0.40 ± 0.13
True Negative Rate (TNR)	0.92 ± 0.05	0.81 ± 0.08	0.83 ± 0.05	0.86 ± 0.09	0.91 ± 0.06
Positive Predictive Value (PPV)	0.55 ± 0.17	0.13 ± 0.08	0.84 ± 0.04	0.25 ± 0.10	0.41 ± 0.18
Negative Predictive Value (NPV)	0.98 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.45 ± 0.06	0.93 ± 0.01	0.93 ± 0.02

Table 3. Intrinsic characteristics (avg $\pm$ std) of the model including 3 variables. Abbreviations: Loss Of Consciousness (LOC), and Recovery Of Consciousness (ROC)

Examples of the results

To better visualize the classification of our method with 4 observations, we present in the Figure 3a the example of one (non-normalized) confusion matrix for one split of the dataset. We did the same with including only 3 variables, and on the same split of the dataset, see Figure 3b.

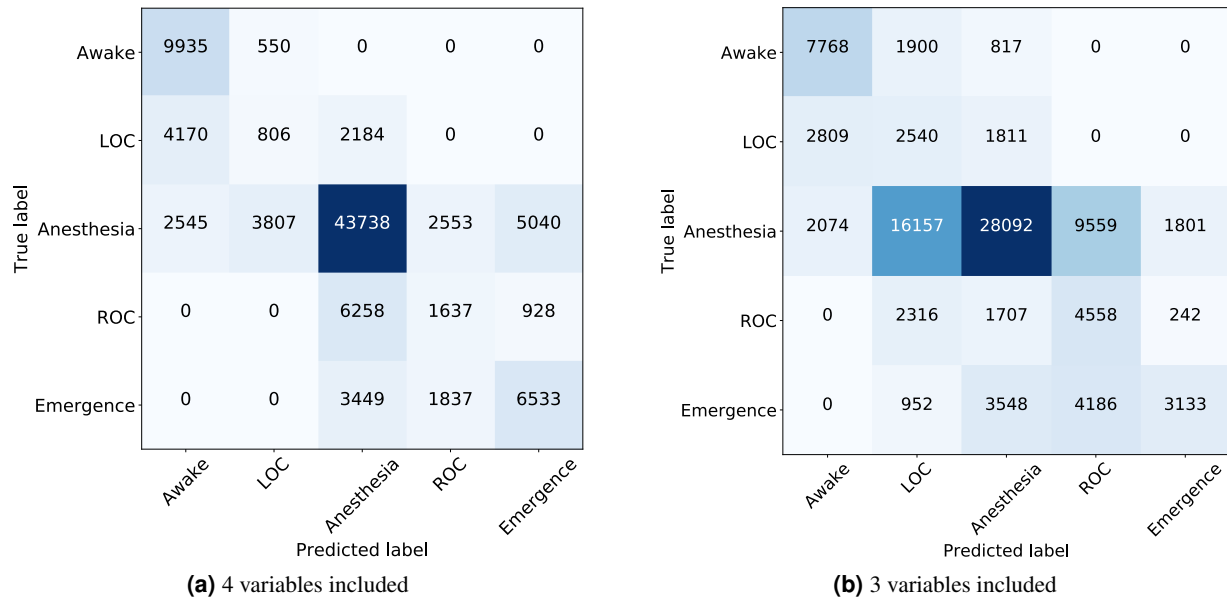


Figure 3. (a) – Confusion matrix obtained on one split of the dataset and when 4 variables are included in the HMM. (b) – Confusion matrix obtained on one split of the dataset and when 3 variables are included in the HMM. For each panel, on the vertical axis: actual state according to the EEG, on the horizontal axis: predicted state by the model. The intensity of the color is correlated with the number.

Figure 4a displays the prediction of the state of consciousness in two patients. Our results showed that the algorithm well predicted anesthesia and never mixed up the LOC and the ROC. However, these transition states were misplaced in time in a few cases. Finally, Figure 4b shows an example where at the end of the anesthesia the BIS failed to detect the beginning of the ROC while our algorithm detected it precisely.

Discussion

Our method demonstrated an acceptable agreement between the prediction of the DoA by a simple model that takes into account only 4 of the variables that must be monitored during any GA (MBP, HR, RR, and AAEt) compared with the actual DoA assessed by the EEG. The TPR of our model for the identification of the Awake, Anesthesia and Emergence states were 88, 72 and 58% respectively.

The main strength of this model lies in the simplicity of its construction. Its originality is the predicting of the DoA without including the EEG data. The interest is twofold: (i) simplicity in its construction and understanding: unlike the multimodal index of consciousness developed by Schneider et al.⁵, our model is based only on four variables that are easy to apprehend by the anesthetist and compulsory monitored for any anesthesia, and (ii) would not require any additional equipment as the data included are all mandatory for the anesthesia practice. It could come as a surprise that an algorithm could efficiently predict

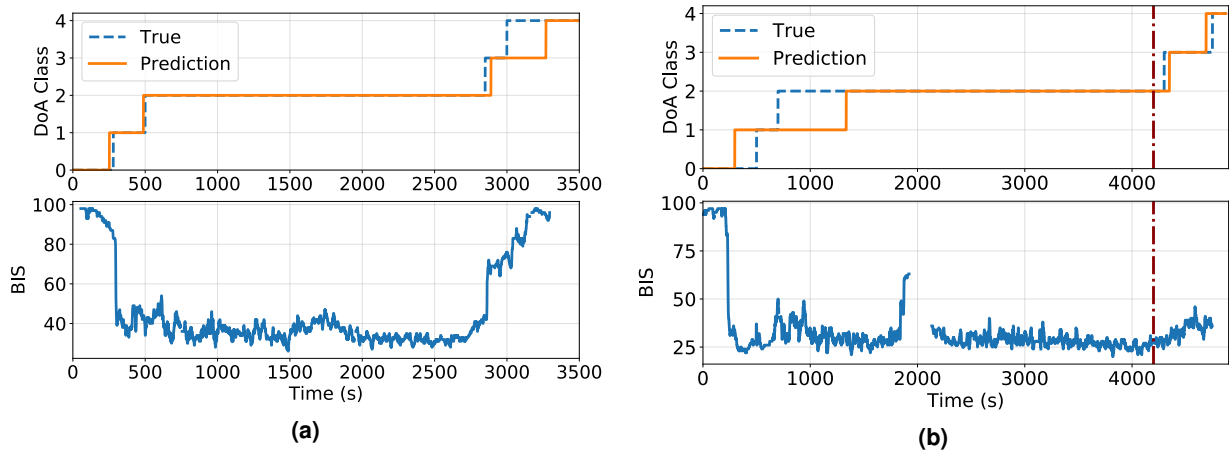


Figure 4. Prediction on two patients (a) and (b). For each subfigure, the upper part corresponds to the states $S = \{0, 1, 2, 3, 4\} = \{\text{Awake, LOC, Anesthesia, ROC, Emergence}\}$ predicted by the algorithm (in orange) compared to the reality (in dash-blue line) as assessed by the EEG. The lower part corresponds to the BIS value between 0 and 100.

the DoA using only non-cerebral physiological variables and anesthetic concentration. However, one must bear in mind that anesthesiologists may memorize the pre-induction, post-induction values of HR, BP, RR and AAEt and monitor them every 10-minute during routine anesthesia. It means that the assessment of the patient's DoA is routinely based on the comparison of a maximum of about 24 values per hour. In contrast, the algorithm processed these variables every second. For a low-risk patient with BP assessed every 5 minutes, it represents 10.820 values every hour.

Our choice of the four variables MBP, HR, RR, and AAEt was pragmatic: they are simple clinical parameters, monitored obligatorily during any GA and familiar to the anesthetist physician. There is an interdependence between these parameters, but each one contains its own part of information. Obviously, other parameters would also be relevant, notably HR variability, which is the most studied parameter in this field^{10,11}. However, the integration of this parameter necessarily induces a time lag (for the calculation of the variability over a given window) which we wanted to get rid of.

Since the DoA is an intrinsically dynamic process, we decided to use a Hidden Markov Model (HMM)¹², which is the simplest form of Bayesian dynamic network. The main advantage of HMMs lies in their probabilistic nature adapted to time dependant signals (such as speech or handwriting). Another motivation to use such model was that, HMMs have already been used successfully for the recognition of various patterns, including language^{13,14} and handwriting recognition¹⁵, analysis of biological sequences¹⁶, and even sleep-wake recognition by EEG analysis^{17,18}.

In the learning phase of the HMM, we need to identify the five hidden states. As these states are defined by the presence or not of specific frequency waves in the EEG signals, we visualized spectrograms and identified each time' stage. We found only one study which identifies like us all the stages of anesthesia in real conditions by reading the spectrogram¹⁹. The subjective and still little validated character of this method represents the main limitation of our study. Other limitations include the relatively small number of patients included, the duration of the study (prolonged on 3 years), and the offline aspect of the current prediction. But these limitations are counterbalanced by several strengths. Our methodology sought to be pragmatic by reproducing the real conditions of medical practice. Balanced anesthesia is the most commonly used protocol in our hospital and in France. It associated an intravenous induction by morphine followed by propofol, then by neuromuscular blockade; the maintenance of the anesthesia is done by inhaled halogen. The immediate impact is to associate in each patient and thus on each spectrogram the signature of propofol (used for induction) and that of sevoflurane (used for maintenance). We have retained the concomitant appearance of δ , α and θ waves as the signature of the state of *Anesthesia* under sevoflurane²⁰. The interest of our model is to integrate the two components of GA: loss of consciousness and reactivity to pain. In a pragmatic way, the objective is to identify the moment when the anesthesia is deep enough to authorize the surgical incision. The difficulty is to characterize LOC and ROC with sufficient precision on the spectrogram for learning HMM. Most studies interested in the identification of LOC and ROC consider these stages as the punctual transition from one stable state to another (Awake to Anesthesia and Anesthesia to Emergence). In the healthy volunteer where hypnotic concentrations are progressively increased before complete arrest and awakening of the subject, LOC and ROC are clinically described by the loss and recovery of the simple order response and thus limit the unconscious phase without prejudging the reactivity to pain. Temporal correlation with

the spectrogram of a frontal EEG channel identifies them by the appearance and disappearance of alpha and delta waves^{21,22}. In these studies, LOC and ROC result in time-symmetrical electroencephalographic changes²¹. We chose to apply this method by symmetrically bounding LOC and ROC by the presence of alpha/delta waves and the absence of theta waves. However, it has been shown in real life that LOC and ROC are not explained by the same neurophysiological processes²³ and that ROC may present different EEG signals depending on age or brain vulnerability^{22,24,25}. This imprecision probably explains in part the disappointing performance of our algorithm for LOC and ROC. Moreover those transition states are less represented with LOC and ROC corresponding to only 5 and 9% of the recordings, respectively.

Our model differs from most other monitoring systems⁵ in that it does not emit a numerical value but the direct identification of a state of interest. The advantage is to translate the DoA in real time and in a concrete way without imposing on the doctor the analysis of a number whose construction he does not know. The disadvantage is the purely qualitative nature of our model which does not allow the detection of overdose. Moreover, we have chosen a unidirectional model considering that the course of a GA is itself a one-way process, with an imposed succession of states. This choice does not make it possible to envisage the transition from LOC to Awake (in the event of stopping or lightening the anesthesia for example) and ROC to Anesthesia (in the event of intra-operative awakening leading to a deepening of the anesthesia).

In conclusion, our method demonstrating promising results for the prediction of the DoA integrating 4 variables compulsory monitored during anesthesia. Future work will focus on adding the data from a single EEG channel in the model, in parallel with the increase of the cohort to improve the accuracy of the model.

Methods

Subjects and anesthesia protocol

The study has been conducted in the Begin military teaching hospital, Saint-Mandé, France. The criteria of inclusions were: age > 18 year old, low-risk surgery under GA, acceptance of the patient with low comorbidity score (patient classified ASA 1 or 2). The protocol has been approved by Pr. JE Bazin, head of the Comité d'éthique of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254 – 2016 – 018.

All the patients were pre-oxygenated by 100% oxygen for at least 3 minutes before induction via face-mask ventilation. Sufentanil 0.3 /kg was injected rapidly followed 3 minutes later by 2 – 4 mg/kg propofol in combination with ketamine 20 mg. When required for the surgery, patients were paralyzed following induction with a bolus of 0.17 mg/kg of cisatracurium. After tracheal intubation, patients were ventilated with tidal volume of 6 ml/kg ideal-body weight, 5 cmH₂O Positive endexpiratory Pressure (Peep) and a respiratory rate between 10 and 14 to maintain EtCO₂ between 30 and 40 mmHg. Anesthesia was maintained with sevoflurane MAC age-adjusted (e.g. 1.0). Dose adjustments were made by the anesthetist in charge of the patient depending on clinical variables available.

Equipments and variables

Patients were continuously monitored with a multi-parameter *Carescape monitor B850*, from General Electrics HealthcareTM Finland Oy, Helsinki, Finland. Monitoring included electrocardiogram (ECG), pulsed oxygen saturation, non-invasive blood pressure, bispectral index or BIS (Quattro Sensor, Covidien), inhaled and exhaled concentrations of halogens, oxygen and CO₂. The continuously recorded EEG has been chosen as the gold standard for evaluating the DoA and testing the reliability of our algorithm. The variables were recorded at a frequency of 1 Hz except for the EEG (see below). For the first two cohorts, we recorded 2 EEG channels at 100 Hz each using the "E-EEG" device from General ElectricsTM. In order to correctly detect the anterior displacement of alpha waves identified under GA, we used electrodes F4 and C4 with electrode A1 (contralateral mastoid) as a reference. The data were collected with the free VSCapture software. Data from patients in the third cohort were recorded by a new software, SmartRéa, allowing 32-channel EEG monitoring using the Brain Vision actiCHamp.

EEG analysis and identification of the depth of anesthesia (training phase)

To preserve the frequencies characteristic of GA, we digitally filtered the EEG signal with a bandpass filter between 1 and 20 Hz. Then, on each channel a short time Fourier transform is used with window size equals to 1024 samples and 50% overlap to compute their respective spectrograms. For all patients, spectrograms were plotted and visually analyzed to characterise the five phases of GA: Awake, LOC, Anesthesia, ROC and Emergence (see Figure 5 for an example). The two transition stages were also clinically validated according to classic clinical signs (loss of ciliary reflex at LOC, motor response to simple order for ROC). In case of disagreement, the subject was excluded.

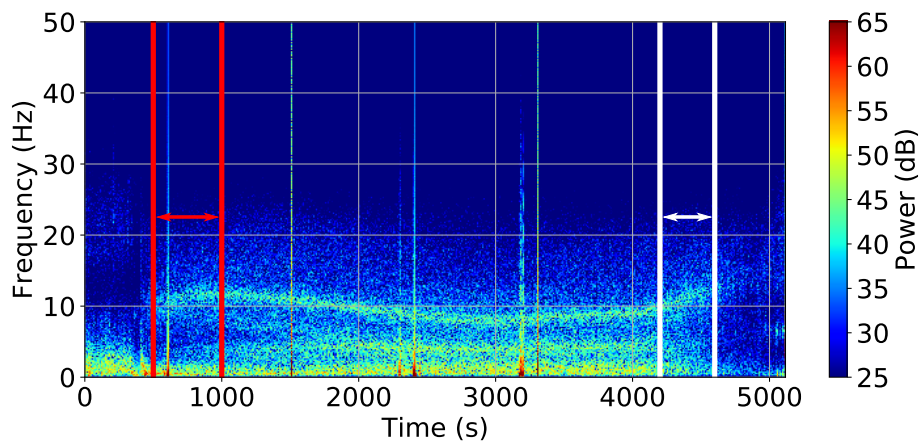


Figure 5. Typical spectrogram with sevoflurane. Units are seconds (s) for the time, Hertz (Hz) for the frequencies. The Loss Of Consciousness (LOC) stage is delimited by the red lines and the Recovery Of Consciousness (ROC) stage by the white ones.

Model and data included

The HMM¹³ includes four simple variables, constantly monitored in the operating room and whose evolution under GA was related to the degree of DoA: : HR, MBP, RR, and AAET. It permits to predict the most likely states (Awake, LOC, Anesthesia, ROC, and Emergence) through the observations (i.e. the physiological variables).

To fit the data under the HMM framework, we proceed as follow: we individually discretized the variables into classes of amplitude 0, 1, 2, 3 in order to group similar physiological signals within the same class and to reduce intra-individual variability while maintaining inter-individual variability. For each patient, class 0 corresponded to the lowest values and class 3 to the highest values. Discretization was performed by the Ckmeans algorithm²⁶ except for the variable AAET which was discretized using the 1% and 3% thresholds commonly used in anesthesia (see an example Figure 6). As each patient is unique, thresholds values for each classes was personalized. Then, as we also recorded the EEG, we knew the ground-truth and we could directly learn the HMM on this preprocessed dataset using classical empirical distribution functions. Each of the five steps Awake, LOC, Anesthesia, ROC, and Emergence was therefore coded as a state of a HMM, $S = 0, 1, 2, 3, 4$. The full protocol used in this experiment has been recently published²⁷.

Dataset and metrics

The algorithm was trained on 40 patients, and then tested on the remaining 20 patients. The patients were randomly affected to each set. We evaluated the performance of the algorithm using confusion matrices and four standard metrics from it: True Positive Rate (TPR), True Negative Rate (TNR), Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV)^{28,29}. We repeated this operation 10 times and thus obtained 10 train/test datasets of 40/20 patients and computed a confusion matrix for each.

References

1. Shafer, S. & Stanski, D. Defining depth of anesthesia. In *Modern Anesthetics*, 409–423 (Springer, 2008).
2. Sebel, P. S. *et al.* The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter united states study. *Anesth. & Analg.* **99**, 833–839 (2004).
3. Thornton, C. & Jones, J. G. Evaluating depth of anesthesia: review of methods. *Int. Anesthesiol. Clin.* **31**, 67–88 (1993).
4. Merry, A. F., Cooper, J. B., Soyannwo, O., Wilson, I. H. & Eichhorn, J. H. International standards for a safe practice of anesthesia 2010. *Can. J. Anesth. canadien d'anesthésie* **57**, 1027–1034 (2010).
5. Schneider, G. *et al.* Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *The J. Am. Soc. Anesthesiol.* **120**, 819–828 (2014).
6. Yan, B. *et al.* An eeg signal classification method based on sparse auto-encoders and support vector machine. In *2016 IEEE/CIC International Conference on Communications in China (ICCC)*, 1–6 (IEEE, 2016).
7. Shin, Y. *et al.* Noise robustness analysis of sparse representation based classification method for non-stationary eeg signal classification. *Biomed. Signal Process. Control.* **21**, 8–18 (2015).

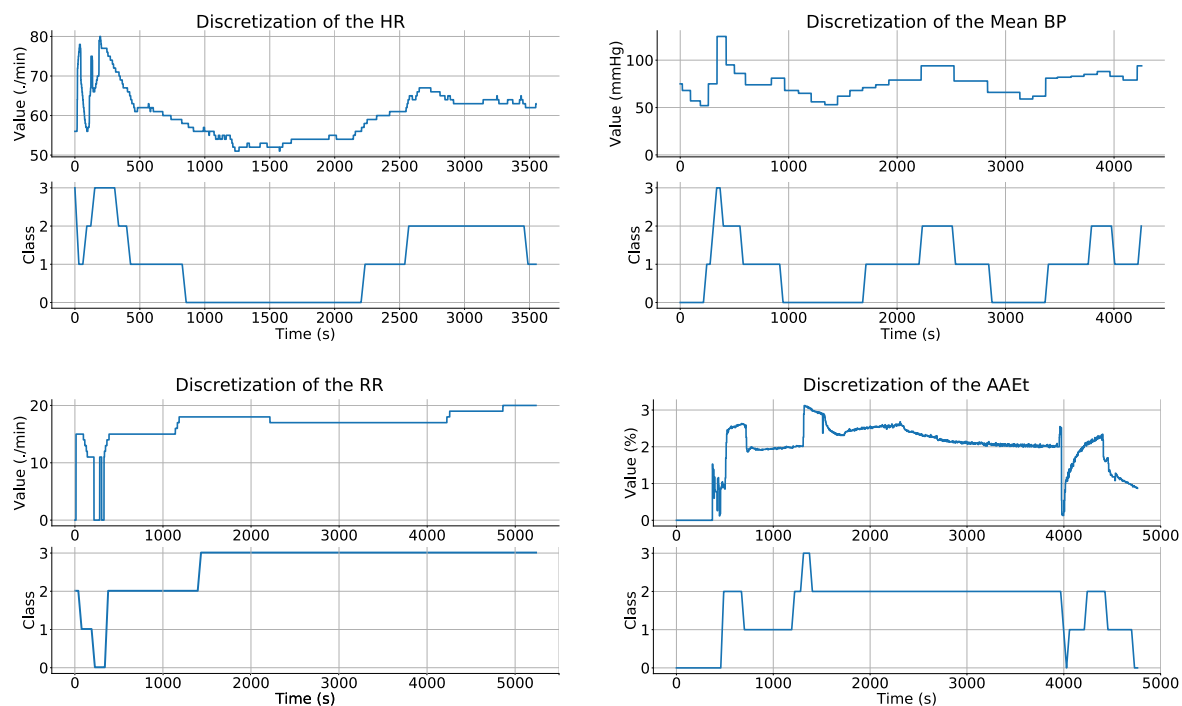


Figure 6. Example of discretization of the 4 variables of a patient as a function of time. For each variable, are represented : Above: discrete values in 4 classes from 0 to 3. Bottom: evolution of actual values over time.

8. Sadrawi, M., Fan, S.-Z., Abbod, M. F., Jen, K.-K. & Shieh, J.-S. Computational depth of anesthesia via multiple vital signs based on artificial neural networks. *BioMed research international* **2015** (2015).
9. Ortolani, O. *et al.* Eeg signal processing in anaesthesia. use of a neural network technique for monitoring depth of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **88**, 644–648 (2002).
10. Nakatsuka, I., Ochiai, R. & Takeda, J. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia: effects of respiration and depth of anesthesia. *J. clinical anesthesia* **14**, 196–200 (2002).
11. Sleight, J. & Donovan, J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br. journal anaesthesia* **82**, 666–671 (1999).
12. Rabiner, L. & Juang, B. An introduction to hidden Markov models. *ieee assp magazine* **3**, 4–16 (1986).
13. Rabiner, L. R. A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proc. IEEE* **77**, 257–286 (1989).
14. Gales, M. & Young, S. *The application of hidden Markov models in speech recognition* (Now Publishers Inc, 2008).
15. Bunke, H., Roth, M. & Schukat-Talamazzini, E. G. Off-line cursive handwriting recognition using hidden Markov models. *Pattern recognition* **28**, 1399–1413 (1995).
16. Yoon, B.-J. Hidden Markov models and their applications in biological sequence analysis. *Curr. genomics* **10**, 402–415 (2009).
17. Riaz, S., Wendler, T. & Pilz, J. Automatic two-channel sleep staging using a predictor–corrector method. *Physiol. measurement* **39**, 014006 (2018).
18. Kim, J. *et al.* Analysis of EEG to quantify depth of anesthesia using hidden Markov model. In *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4575–4578 (IEEE, 2014).
19. Zetterlund, E.-L. *et al.* Determination of loss of consciousness: a comparison of clinical assessment, bispectral index and electroencephalogram: an observational study. *Eur. J. Anaesthesiol. (EJA)* **33**, 922–928 (2016).
20. Akeju, O. *et al.* A comparison of propofol-and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *The J. Am. Soc. Anesthesiol.* **121**, 978–989 (2014).

21. Purdon, P. L. *et al.* Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, E1142–E1151 (2013).
22. Purdon, P. *et al.* The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br. journal anaesthesia* **115**, i46–i57 (2015).
23. Kelz, M. B. *et al.* An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 1309–1314 (2008).
24. Chander, D., García, P. S., MacColl, J. N., Illing, S. & Sleight, J. W. Electroencephalographic variation during end maintenance and emergence from surgical anesthesia. *PLoS one* **9**, e106291 (2014).
25. Liang, Z. *et al.* Emergence EEG pattern classification in sevoflurane anesthesia. *Physiol. measurement* **39**, 045006 (2018).
26. Wang, H. & Song, M. Ckmeans. 1d. dp: optimal k-means clustering in one dimension by dynamic programming. *The R journal* **3**, 29 (2011).
27. Dubost, C. *et al.* Quantitative assessment of consciousness during anesthesia without EEG data. *J. Clin. Monit. Comput.* 1–13 (2020).
28. Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Sekhar, G. C. & Thomas, R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian journal ophthalmology* **56**, 45 (2008).
29. Akobeng, A. K. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta paediatrica* **96**, 338–341 (2007).

Author contributions statement

C.D., C.L., N.V., and PP.V. conceived the experiment, C.D., P.H., G.D.R., and JP.T. conducted the experiment, P.H. and L.O. analysed the results. All authors reviewed the manuscript.

Dans l'optique d'un outil d'aide à la décision pour les anesthésistes, un modèle avec de tels pourcentages d'erreur pourrait sembler acceptable. En revanche, si l'on se place dans l'optique (futuriste à ce stade, mais envisageable à terme) d'un système d'administration automatique de l'anesthésie, notre modèle est trop imprécis. Pour améliorer ses performances, nous avons choisi deux options :

1. Nous souhaitons à terme, procéder à l'ajout d'informations d'origines cérébrales, à savoir les données issues de l'EEG, qui seraient alors prise en compte par l'algorithme. Ceci pose le problème du choix des canaux EEG nécessaires au monitoring de la profondeur d'anesthésie car il est impossible de poser un casque EEG 32 canaux lors de chaque anesthésie. Nous avons tenté de répondre à cette question par une étude exposée au paragraphe suivant.
2. Nous avons testé l'utilisation d'un modèle mathématique de prédiction de la PdA plus adapté que le HMM au suivi en temps réel et à l'utilisation d'un grand nombre de paramètres : un modèle de transformation de l'état prédictif de la représentation (TPSR). Cette étude est exposée au chapitre 4.

3.3 Détermination du ou des canaux nécessaires au monitoring de la profondeur d'anesthésie

Pour déterminer le ou les canaux nécessaires au suivi de la profondeur d'anesthésie nous avons inclus 30 patients programmés pour une chirurgie mineure sous AG et avons utilisé un EEG à 32 canaux pour enregistrer en continu leur activité électrique cérébrale. De plus, nous avons enregistré les paramètres physiologiques des patients, valeurs de BIS incluses. Les données de chaque canal EEG ont été traitées pour tester leur capacité à différencier les différentes étapes de l'anesthésie. En raison des critères de qualité très stricts que nous avons adoptés pour les données EEG et des difficultés liées aux enregistrements au bloc opératoire, seuls les enregistrements de 8 patients ont été pris en compte dans l'analyse finale.

A l'aide de 2 algorithmes de classification, nous avons identifié les canaux optimaux pour différencier les états de sommeil et d'éveil : les canaux frontal et temporel F8 et T7 ont été retenus comme étant les deux meilleurs canaux pour surveiller la PdA. Ensuite, en utilisant uniquement les données du canal F8, nous avons essayé de minimiser le nombre de caractéristiques nécessaires pour discriminer entre l'état de veille et l'état de sommeil. Le meilleur algorithme s'est avéré être le Gaussian Naïve Bayes (GNB) ne nécessitant que 5 caractéristiques (Area Under the ROC Curve – AUC – de 0.93 ± 0.04).

Cet article a été soumis le 31 décembre 2018 et accepté pour publication le 6 septembre 2019 dans la revue *Frontiers in Computational Neurosciences*.



Selection of the Best Electroencephalogram Channel to Predict the Depth of Anesthesia

Clement Dubost^{1,2*}, Pierre Humbert³, Arno Benizri², Jean-Pierre Tourtier¹, Nicolas Vayatis³ and Pierre-Paul Vidal^{2,4}

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Begin Military Hospital, Saint-Mande, France, ² Cognac-G Cognition and Action Group, CNRS, Université Paris Descartes, SSA, Paris, France, ³ Centre de Mathématiques et de Leurs Applications, CNRS, ENS Paris-Saclay, Université Paris-Saclay, Cachan, France, ⁴ Institute of Information and Control, Hangzhou Dianzi University, Zhejiang, China

OPEN ACCESS

Edited by:

Xiaoli Li,
Beijing Normal University, China

Reviewed by:

Zhenhu Liang,
Yanshan University, China
Petia D. Koprinkova-Hristova,
Institute of Information and
Communication Technologies (BAS),
Bulgaria

*Correspondence:

Clement Dubost
clement.dubost@hotmail.fr

Received: 30 December 2018

Accepted: 06 September 2019

Published: 01 October 2019

Citation:

Dubost C, Humbert P, Benizri A, Tourtier J-P, Vayatis N and Vidal P-P (2019) Selection of the Best Electroencephalogram Channel to Predict the Depth of Anesthesia. *Front. Comput. Neurosci.* 13:65. doi: 10.3389/fncom.2019.00065

Precise cerebral dynamics of action of the anesthetics are a challenge for neuroscientists. This explains why there is no gold standard for monitoring the Depth of Anesthesia (DoA) and why experimental studies may use several electroencephalogram (EEG) channels, ranging from 2 to 128 EEG-channels. Our study aimed at finding the scalp area providing valuable information about brain activity under general anesthesia (GA) to select the more optimal EEG channel to characterized the DoA. We included 30 patients undergoing elective, minor surgery under GA and used a 32-channel EEG to record their electrical brain activity. In addition, we recorded their physiological parameters and the BIS monitor. Each individual EEG channel data were processed to test their ability to differentiate awake from asleep states. Due to strict quality criteria adopted for the EEG data and the difficulties of the real-life setting of the study, only 8 patients recordings were taken into consideration in the final analysis. Using 2 classification algorithms, we identified the optimal channels to discriminate between asleep and awake states: the frontal and temporal F8 and T7 were retrieved as being the two bests channels to monitor DoA. Then, using only data from the F8 channel, we tried to minimize the number of features required to discriminate between the awake and asleep state. The best algorithm turned out to be the Gaussian Naïve Bayes (GNB) requiring only 5 features (Area Under the ROC Curve - AUC- of 0.93 ± 0.04). This finding may pave the way to improve the assessment of DoA by combining one EEG channel recordings with a multimodal physiological monitoring of the brain state under GA. Further work is needed to see if these results may be valid to asses the depth of sedation in ICU.

Keywords: consciousness, general anesthesia, electroencephalography, depth of anesthesia, machine learning, brain monitoring

1. INTRODUCTION

An optimal General Anesthesia (GA) state is assessed by the Depth of Anesthesia (DoA) defined by the experts as “the probability of non-response to stimulation, calibrated against the strength of the stimulus, the difficulty of suppressing the response, and the drug-induced probability of non responsiveness at defined effect site concentrations” (Shafer and Stanski, 2008). Ensuring an adequate DoA is important to avoid awareness during the surgery without overdosage of

anesthetics drugs. In 2014, the 5th National Audit Project (NAP5) estimated the incidence of Accidental Awareness during General Anesthesia (AAGA), to be roughly 1/19,000 (Pandit et al., 2014). It is important to detect such event because it exposes the patient to complications like post-operative stress disorder (Pandit et al., 2014) or postoperative delirium (Fritz et al., 2016). An ideal DoA monitor should exhibit high sensitivity, specificity, and positive predictive values as a diagnostic tool. Moreover, its output should relate to the probability of consciousness in real time and should fulfill practical criteria such as being portable, easy to use, cost-effective and safe (Pandit et al., 2014). Such a monitor providing a precise estimation of the DoA remains an unmet need so far.

Currently, DoA is assessed by calculating appropriate drug concentration for each patient and monitoring physiological variables such as heart rate, blood pressure, oxygen concentration, eye lash reflex, patient reactions and Minimal Alveolar Concentration (MAC), which is the concentration of inhaled anesthetic required to suppress movement to a surgical incision in 50% of the patients (Campagna et al., 2003). While these variables give valuable information, ElectroEncephaloGram (EEG) should also be an obvious candidate to monitor DoA because the brain is the targeted organ of anesthesia. However, it is only used in between 2.8 and 4.3% of anesthesia in a clinical setting (Pandit et al., 2014). This is due to the numerous limitations of the available EEG-based DoA monitors (Bruhn et al., 2006). In particular to know which EEG channels would be optimal to monitor anesthesia remains elusive. While several studies and reviews focused on the question of EEG channel reduction (Al-Ani and Al-Sukker, 2006; Arvaneh et al., 2011; Alotaiby et al., 2015) in the context of the control of sleep and wakefulness or motor imagery, they remain scarce in the field of GA. Different pairs of channels had been used to monitor the DoA, mainly located on the frontal and temporal locations [F3-T3 and F4-T4 (Khan et al., 2014), Fp1-Fp2 (Sleigh et al., 2001), AT1, M2, Fz (Schneider et al., 2014)], and it is also the case for the Bispectral (BIS) and Entropy monitors. However, to the best of our knowledge, a study investigating which to the best of our knowledge, a study investigating which subset of EEG channels should be preferentially used to monitor the DoA remains to be done.

Over the last several years, the use of Machine Learning (ML) in neuroscience has been rapidly increasing with a wide range of applications. For instance, recent advances in computer vision using ML are becoming important tools for image-based cancer detection (Hu et al., 2018). Brain-computer interface or close-loop control are also two important areas of research in neuroscience and anesthesia (Dumont, 2012). Another major use of ML in neuroscience is to examine which input variables allows better understanding of the behavior of the brain and the relationship between its areas. There are many methods to establish this feature selection. One of the simplest methods, known as Wrappers, takes advantage of the learning performance of a classifier to assess the quality of selected features (Li et al., 2018). This is the method used in this paper.

In neuroscience, these features most often come from brain EEG signals. These later are widely studied in ML to improve different tasks such as age prediction (Al Zoubi et al., 2018),

EEG classifications and features extractions (Amin et al., 2017; Wang and Veluvolu, 2017). More related to our work, recently Bresch et al. have studied the use of deep neural network for real-time sleep stage classification from single channel EEG (Bresch et al., 2018).

In this paper, we investigated this question by monitoring during GA the physiological variables mentioned above together with the brain activity using 32-channel EEG. Then, we employed a ML-based approach, to determine the optimal EEG channel to assess the DoA.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study Design

This was a single-center observational study of patients undergoing GA with propofol/sufentanil induction and maintenance by sevoflurane. Patients were included if they were scheduled for an outgoing surgery under GA in the Begin military hospital between March and May 2018. The study protocol has been approved by Pr. JE Bazin, head of the ethics committee of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254-2016-018, and the protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

The patients included in this study were (1) American Society of Anesthesia I–III patients (ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists; <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-statusclassification-system>) (2) between 18 and 80 years old, and (3) gave their written informed consent to the study. Patients were excluded if they presented complications during the surgery (cardiac arrhythmias, variation of the blood pressure or cardiac frequency more than 20% compared to the baseline value, or unplanned hospitalization).

2.3. Anesthesia Protocol

All patients were pre-oxygenated via face-mask by 100% oxygen for at least 3 min before induction. Sufentanil 0.3 $\mu\text{g/kg}$ of ideal-body weight was injected rapidly followed, 3 min later, by 2–4 mg/kg of propofol in combination with ketamine 20 mg. When required for the surgery, patients were paralyzed following induction with a bolus of 0.17 mg/kg of cisatracurium. After tracheal intubation, patients were ventilated with tidal volume of 6 mg/kg ideal-body weight, 5 cmH_2O Positive end-expiratory pressure (Peep) and a respiratory rate between 10 and 14/min to maintain EtCO_2 between 30 and 40 mmHg. Anesthesia was maintained with sevoflurane MAC age-adjusted (e.g., 1.0). Dose adjustments were made by the anesthesiologist in charge of the patient depending on clinical variables available. Once asleep, patients received a single bolus of local anesthesia when indicated for the surgery.

2.4. Clinical Assessment of Consciousness

During the present study, the DoA was continuously assessed by the anesthesiologist or by the nurse anesthesiologist, using standard tools and unit protocols. Adequate anesthesia was

defined as a patient having received the anesthetic drugs, being unresponsive to stimulus and to surgery, with a MAC above 0.7. Arousal was defined as a patient being responsive to simple orders. The time points of propofol administration, loss of consciousness assessed clinically (i.e., corresponding to loss of verbal contact and response to simple order, respectively), tracheal intubation, and return of consciousness were recorded. The DoA was continuously monitored both clinically and thanks to the Bispectral Index (BIS).

2.5. Monitoring and Data Collecting

During the surgery, patients were continuously monitored with a multiparametric device, the *Carescape monitor B850*, from General Electrics (GE) Healthcare™ Finland Oy, Helsinki, Finland. The monitoring included electrocardiogram (EKG), arterial pulse oximetry, non-invasive arterial blood pressure, gas analysis and plethysmography. The following variables were recorded with a sampling frequency of 1 Hz during the anesthesia: systolic, diastolic and mean arterial blood pressures, arterial pulse oximetry, end-tidal CO₂, MAC, inspired fraction of sevoflurane, end-tidal sevoflurane, BIS (Quatro Sensor manufactured by Covidien), and inspired fraction of O₂. The heart rate and heart derivation Lead II were recorded at 300 Hz. All the recorded variables are presented in the **Table 1**.

We used SmartRea Monitor, a personal software developed by our lab. During the surgery, the following time-stamps were noted precisely: beginning of the anesthesia (with the different drugs injected), loss of eyelash reflex, mechanical ventilation, intubation of the trachea, beginning of the surgery, end of surgery, answer to basic verbal command (grasping the hand or opening the eyes on command) and tracheal extubation. The monitoring from the multiparametric device was stopped just before leaving the Operating Room (OR) for the Post-Anesthesia Care Unit (PACU) and was then restarted until the patient was transferred to the out-patient ward.

2.6. EEG Acquisition

EEG was recorded using a Brain Vision actiCHamp amplifier with 32 active electrodes. The cap was put on the patient in their room, and a SuperVisc Electrolyte-Gel was applied immediately after. The electrodes were placed following the standard 10–20 system. The reference and the mass were located at Fz and Fpz,

respectively. The EEG electrodes were protected by a disposable cap. We waited until the electrodes reached an impedance between 20 and 400 ohms. Electrodes with impedance over 500 ohms throughout the recording were ignored. The EEG signal was recorded at 250 Hz–24 bits thanks to the same software than for the monitoring (SmartRea). The recording began 10 min before inducing the anesthesia and lasted until 3 h after arousal (**Figure 1**).

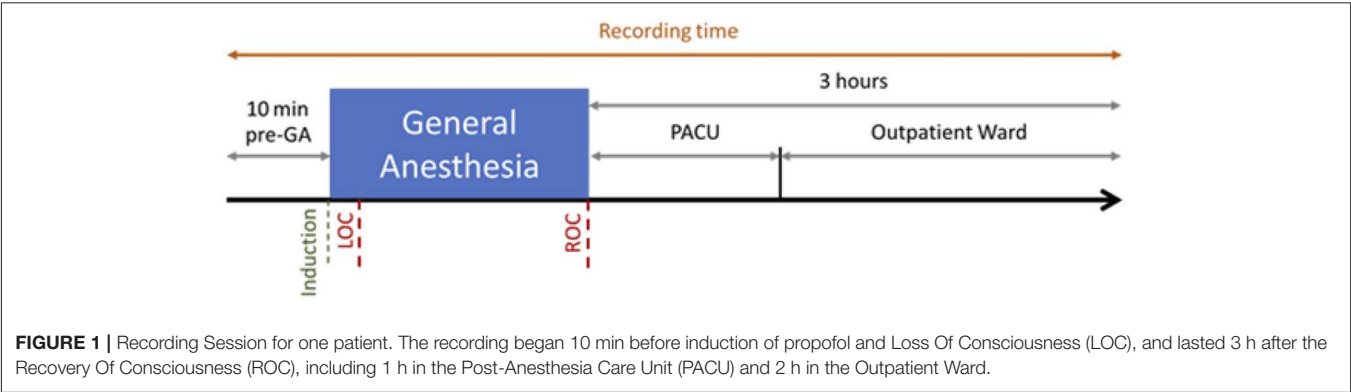
2.7. EEG Data Processing

2.7.1. Preprocessing

The signal was digitally filtered using a Butterworth bandpass filter of order 5 between 1 and 30 Hz to remove the potential drift below 1 Hz, to keep the frequencies characterizing GA and to remove any noise over 30 Hz. The spectrogram of each channel in every recording has been plotted and visually inspected by a couple of a neuroscience engineer and an experienced anesthesiologist. A channel was considered unexploitable when more than 30% of the recording presented artifacts. If too many channels of a recording were classified unexploitable, the patient's data was excluded from the analysis. If only a few channels were

TABLE 1 | List of the variables recorded and their respective frequencies.

Variable	Abbreviation	Frequency of recording	Only during GA
Electroencephalogram	EEG	250 Hz	No
Electrocardiogram Lead II	EKG	300 Hz	No
Heart rate	HR	1 Hz	No
Systolic arterial blood pressure	SBP	1 Hz	No
Diastolic arterial blood pressure	DBP	1 Hz	No
Mean arterial blood pressure	MBP	1 Hz	No
Pulse oxymetry	SpO ₂	1 Hz	No
End tidal carbon dioxide	EtCO ₂	1 Hz	Yes
Mean alveolar concentration	MAC	1 Hz	Yes
Fraction inspired sevoflurane	FiSevo	1 Hz	Yes
End tidal sevoflurane	EtSevo	1 Hz	Yes
Fraction inspired of dioxygen	FiO ₂	1 Hz	Yes
Respiratory rate	RR	1 Hz	Yes
Bispectral index	BIS	1 Hz	Yes



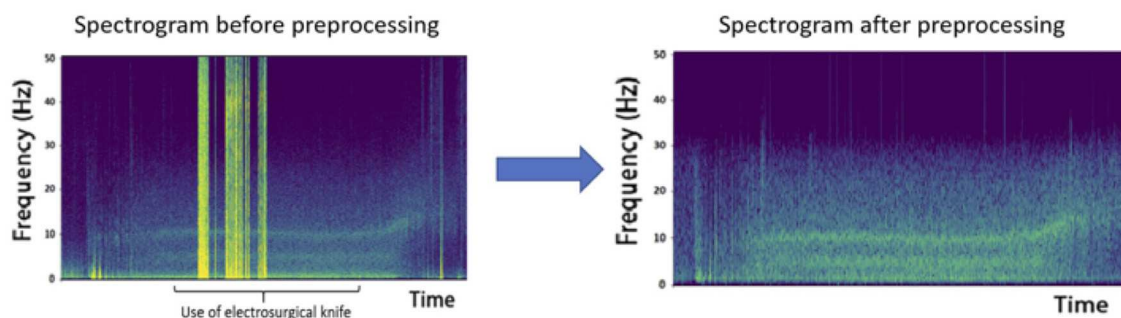


FIGURE 2 | Effect of electrosurgical knife electromagnetic emissions on the recordings. The high amplitude epochs obtained are due to these emissions and represent a heavy artifact that must be removed from analysis, as shown after preprocessing.

considered bad, they were marked as such and were excluded from analysis. The data was segmented into epochs of 2 s. To remove obvious artifacts such as electrosurgical knife emissions (**Figure 2**) or brutal head movements typically characterized by a high amplitude (Nolan et al., 2010), we marked as bad every epoch with an amplitude higher than 0.3 mV.

Independent Component Analysis (ICA) (Makeig et al., 1996) on each recording was used to remove vertical and horizontal ElectroOculoGraphic (EOG) artifacts. ICA is a multivariate method used in several fields such as neuroscience (Makeig et al., 1996; Calhoun et al., 2001; Beckmann and Smith, 2004), or biology (Lee and Batzoglou, 2003; Scholz et al., 2004). One underlying assumption of ICA is that the data are a combination of latent components which are statistically independent. In particular, linear ICA problem addresses the case where latent variables and observations are linked by a linear transformation. Hence, in linear ICA we want to estimate a linear transformation of the input signals into “source signals” which are as independent as possible.

More formally, given N signals $x_1, \dots, x_N$ of length T arranged in a matrix X , linear ICA is based on the model $X = AS$ where A is the unknown mixing matrix, and S is the source matrix with N statistically independent zero-mean rows. For ICA to become a well-posed problem it has been proved that we only required that all sources except one are non-Gaussian and statistically independent (Comon, 1994). The challenge is to recover A and S .

The ICA algorithm is therefore effective for source separation task where (1) the mixing is linear and propagation delays negligible, (2) the time courses of the sources are independent, and (3) the number of sources is the same as the number of sensors.

In the case of EEG, neural activity is instantaneously and linearly spread across channels, due to Maxwell’s equations (Hari and Puce, 2017), hence assumption (1) holds. Assumption (2) is reasonable because the most common artifacts (eye and muscle activity, cardiac signals) are independent from the activity of cortical neurons. Assumption (3) remains unknown since we do not know the effective number of statistically-independent signals contributing to the EEG signals. Fortunately, numerical simulations have confirmed that the ICA algorithm

can accurately identify the time courses of activation and the scalp topographies.

In order to perform ICA, we used the ICA algorithm implemented in the python library MNE. EOG and heart rate artifacts were removed and the data were then recreated without these components (**Figures 3, 4**).

Small head movements may remain undetected by the previous procedure but still contaminate some epochs. To detect those artifacts, we calculated for each channel the standard deviation in three different states: Awake before GA, Asleep, and Awake after GA. Criteria defining an appropriate DoA and arousal have been stated previously (see section 2.4). We then applied an amplitude threshold for each epoch of these states. We often found artifacts resembling very regular sinusoidal waves with high amplitude. To detect these artifacts, we calculated the Fast Fourier Transform (FFT) of the epoch and compared the maximal amplitude with the standard deviation of the FFT, thus detecting relative high amplitude on single frequencies which would be the case for a sine wave. All the steps of the preprocessing are summarized in the **Figure 5**.

2.7.2. Processing

After preprocessing, our dataset contained 9,630 epochs labeled “awake” and 12,665 epochs labeled “asleep.” This represents 43% of awake epochs and 57% of asleep epochs. We considered the labels “asleep” as positive and “awake” as negative. To differentiate awake state from sleeping state, we calculated 10 features, based on the repartition of delta, theta, alpha and beta powers in the EEG signals, on each epoch of every channels and for all the subjects after preprocessing (**Table 2**).

We used features of **Table 2** to train the following ML algorithms:

K-Nearest Neighbors (KNN): the output label is based on the k closest training examples from the feature space.

Decision Tree Learning (DTL): recursive algorithm treating the feature space with a decision tree where each internal node corresponds to a feature and each leaf corresponds to a label.

Quadratic Discriminant Analysis (QDA): draws a quadratic boundary between the dataset to maximize the separation of the class labels.

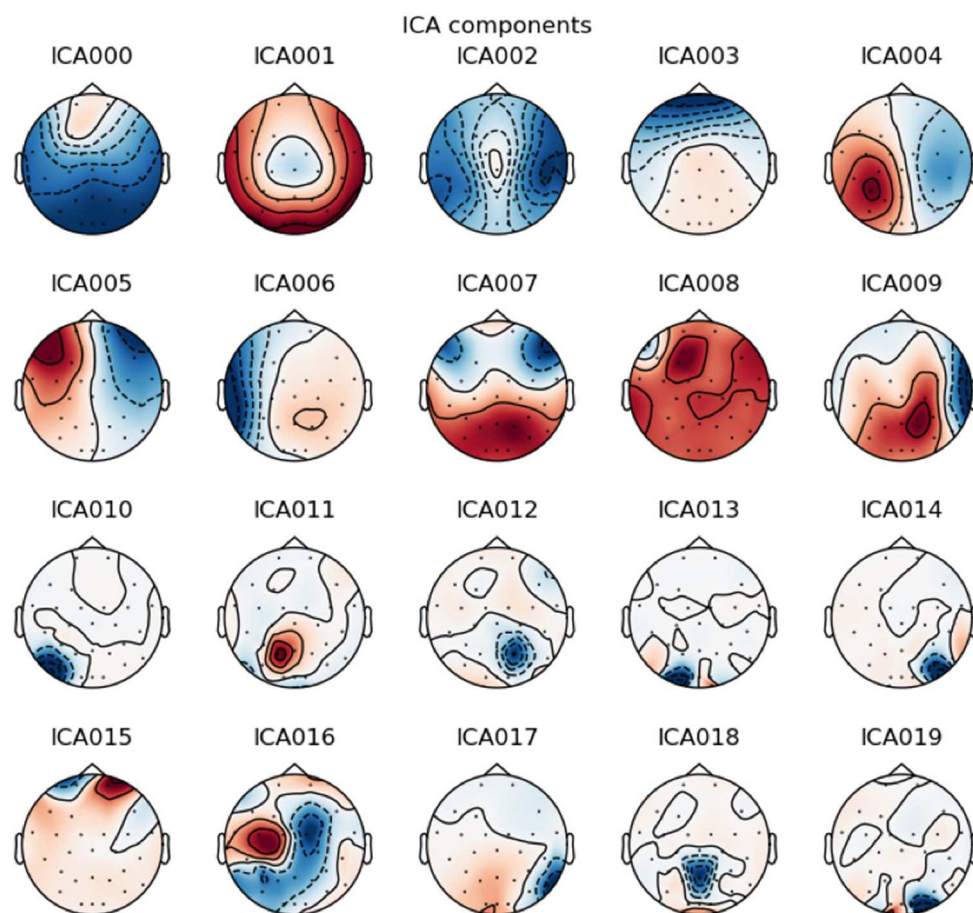


FIGURE 3 | Example of an Independent Component Analysis on one patient. The component 3 is typically vertical eye blink due to the frontal correlated location of the component. The component 5 is typically horizontal eye movement due to the frontal anticorrelation location around each eye. These components have been selected for removal.

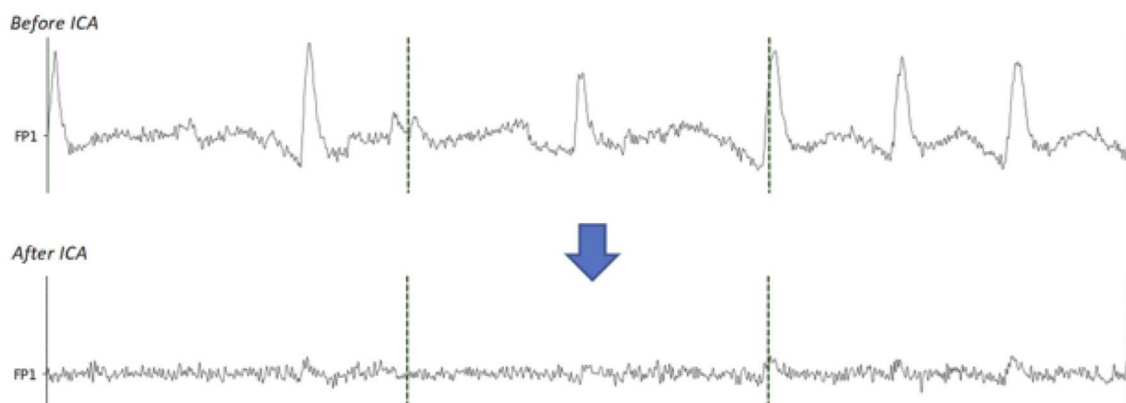


FIGURE 4 | Comparison between before and after the EOG components removal with ICA. On the signal before ICA, the eye blinks are clearly visible. On the signal after removing the EOG components, the eye blinks are extremely reduced.

Let consider some data (X, y) , where X are observations and y is the class variable.

QDA is derived from probabilistic models which model the class conditional distribution of the data $\mathbb{P}(X | y =$

$k)$ for each class k . Prediction is then obtain using the bayes formula

$$\mathbb{P}(y = k|X) = \mathbb{P}(X | y = k)\mathbb{P}(y = k)/\mathbb{P}(X)$$

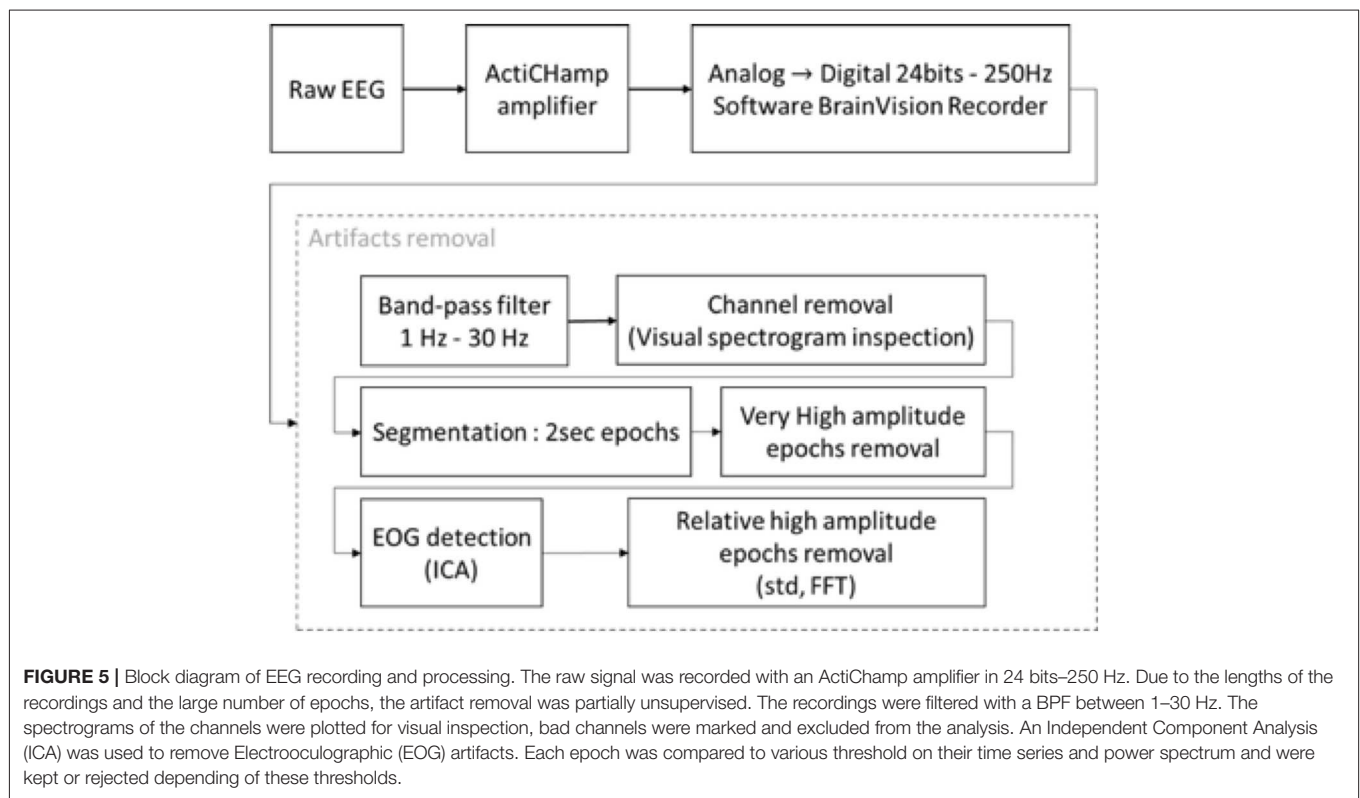


TABLE 2 | List of the features calculated on the dataset.

Nb	Features	Description
1	Standard deviation	Standard deviation in the time domain
2	Sample Entropy	Approximate sample entropy of the epoch
3	Mean Power Spectrum	Mean value of the power spectrum from 0 to 30 Hz
4	Power Spectrum Delta	Mean value of the power spectrum of Delta frequencies (0–4 Hz)
5	Power Spectrum Theta	Mean value of the power spectrum of Theta frequencies (4–8 Hz)
6	Power Spectrum Alpha	Mean value of the power spectrum of Alpha frequencies (8–12 Hz)
7	Power Spectrum Beta	Mean value of the power spectrum of High Beta frequencies (18–30 Hz)
8	Ratio PWS Delta/Beta	Ratio of the mean Power Spectrum Delta frequencies/Beta frequencies
9	Ratio PWS Theta/Beta	Ratio of the mean Power Spectrum Theta frequencies/Beta frequencies
10	Ratio PWS Alpha/Beta	Ratio of the mean Power Spectrum Alpha frequencies/Beta frequencies

and by selecting the class k which maximizes this conditional probability. In QDA, $\mathbb{P}(X | y)$ is modeled as a multivariate gaussian distribution. Notice that, in the case of QDA,

there are no assumptions on the covariance matrices of the Gaussians. In order to perform QDA, we used the QuadraticDiscriminantAnalysis method implemented in the python library sklearn.

Gaussian Naive Bayes (GNB): classification based on the assumption that the value of a particular feature in a class is independent of the value of any other feature, which is why it is called “naive.”

Given a class variable y and feature vectors $x_1, \dots, x_N$,

$$\mathbb{P}(y | x_1, \dots, x_N) = \mathbb{P}(y)\mathbb{P}(x_1, \dots, x_N | y)/\mathbb{P}(x_1, \dots, x_N).$$

Using the naive conditional independence assumption

$$\mathbb{P}(y | x_1, \dots, x_N) = \mathbb{P}(y) \prod_{i=1}^N \mathbb{P}(x_i | y) / \mathbb{P}(x_1, \dots, x_N).$$

The classification rule is given by

$$\arg \max_y \mathbb{P}(y) \prod_{i=1}^N \mathbb{P}(x_i | y).$$

In Gaussian Naive Bayes, the likelihood of the features is assumed to be Gaussian. In order to perform GNB, we used the GaussianNB method implemented in the python library sklearn.

The last two algorithms were used for channel selection (QDA, GNB) whereas the four algorithms were used for features

selection. We used the Wrappers method, one instance of subset selection techniques (Li et al., 2018).

2.7.3. Channel Selection

Considering each channel individually, we computed the previously defined features (see **Table 2**). With these features, we used QDA and GNB algorithms to classify states between Awake and Asleep. These two algorithms do not need hyperparameters which make them suitable for small dataset. Before any computation, we separated our dataset multiple times in 3 subsets: Training, Validation, and Test sets. We used a leave-p-out procedure with $p = 2$. Hence, all possible subsets were tried for a total of 168 tries with 5 patients in the Training set, 2 in the Validation set, and 1 in the Test set. The Training set was used to train the algorithm. The Validation set was used to compute the Area Under the Curve (AUC) of each channel. The numerical integration of the AUC was calculated by the trapezoid method. We then selectionned the channels with the best mean AUC with the smallest standard deviation on these Valid tests. Finally, the Test set was used to expose the AUC of an unknown subject based on the results obtained with the Valid set.

3. RESULTS

From February to May 2018, 30 patients have been included. Demographic and epidemiologic data are presented in **Table 3**. The flow chart of the inclusions is presented in **Figure 6**. Due to the need of a high quality EEG in the remote environment of surgical theater, we kept only 8 patients for the final analysis. To obtain quick visual inspections, we drew the raw spectrograms of every channel for each recording before any preprocessing. On the spectrogram **Figure 7**, we notice drastic changes in the brain wave oscillations during GA, which are the clear apparition of alpha waves and the reduction of frequencies over 20 Hz. These particularities disappeared at the end of the anesthesia.

3.1. Channel Selection

Channels marked as bad in two subjects or more were ignored. With the GNB, the three channels with the best mean AUCs and with a small standard deviation were F8 (AUC = 0.92 ± 0.04), T7 (AUC = 0.91 ± 0.04) and FC5 (AUC = 0.91 ± 0.05). With the QDA, the three channels with the best mean AUCs and with a small standard deviation were F8 (AUC = 0.91 ± 0.04), T7 (AUC = 0.9 ± 0.04) and T8 (AUC = 0.89 ± 0.06). All the values are reported in the **Table 4** and results are displayed in the **Figure 8**. Channel F8 was the best regarding the two algorithms. Hence, we selected it as the best channel. The following computations have been done on the channel F8.

3.2. Validation of the Selected Channel

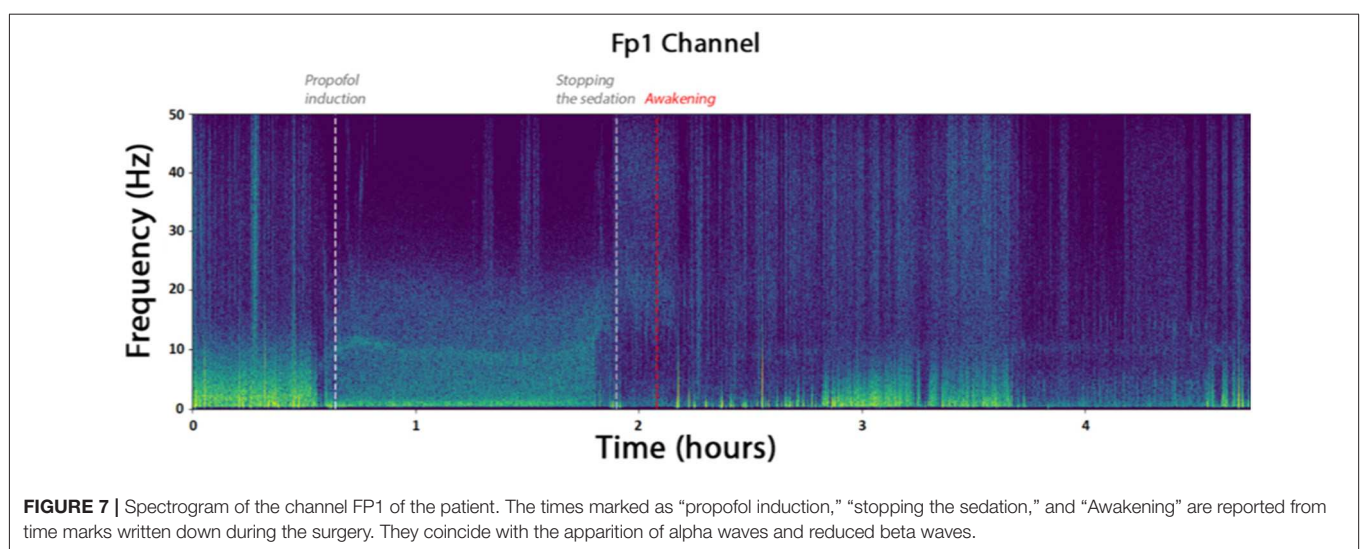
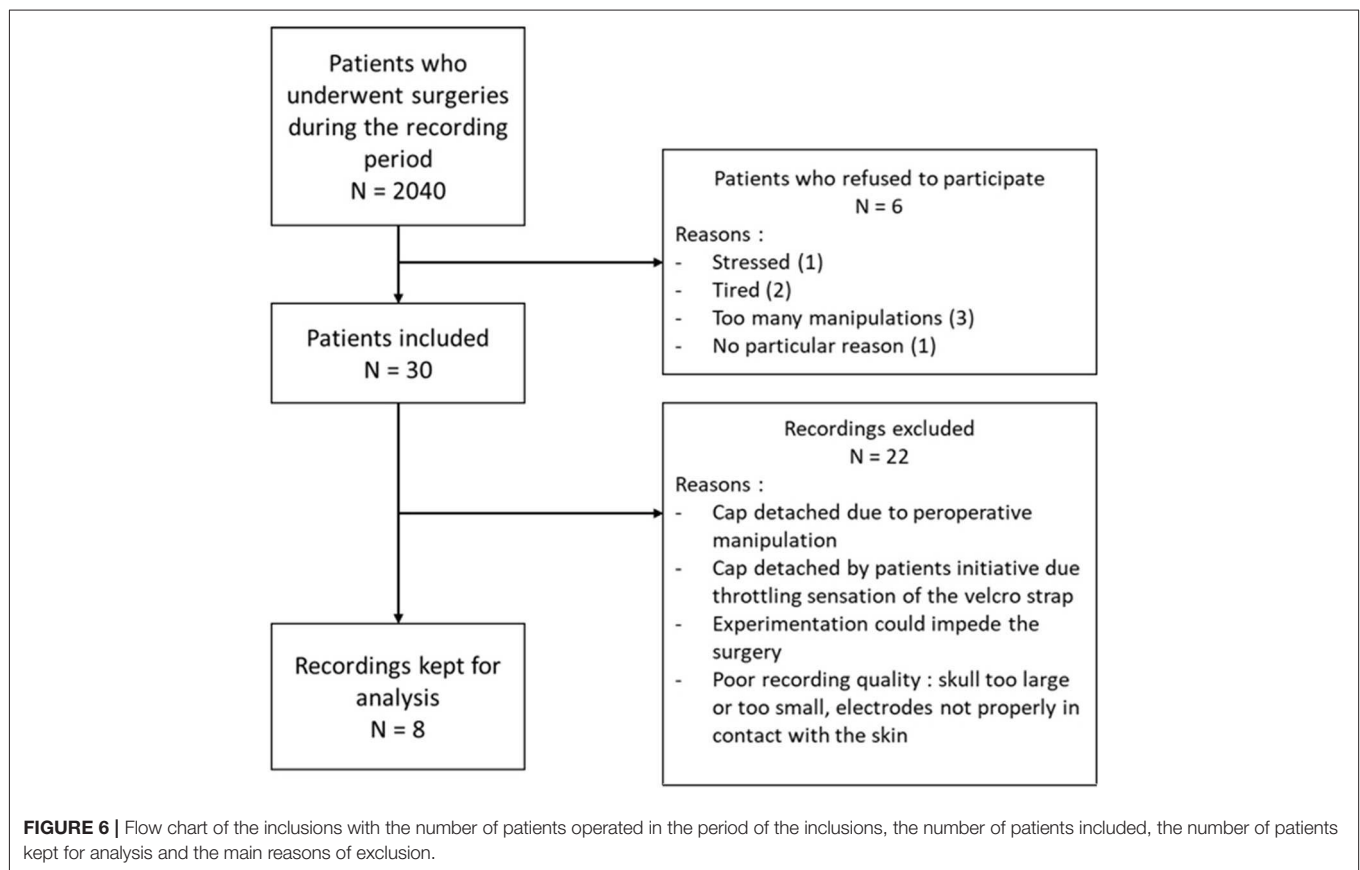
Using only features associated to channel F8, the goal was to classify epokes in Awake or Asleep using less variables possible. We compared the following algorithms: KNN, QDA, DTC, and

TABLE 3 | Patients metadata containing their range of age, weight, height, surgery underwent and ASA score.

Patient nb	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Surgery	ASA
1	50–60	115	196	Umbilical hernia repair	1
2	60–70	70	169	Prostate resection	3
3	70–80	60	158	Inguinal hernia repair	2
4	40–50	59	150	Breast tumor	2
5	30–40	97	186	Cholecystectomy	1
6	20–30	50	164	Hallux valgus	2
7	50–60	64	165	Arthroscopy	2
8	40–50	65	178	Hysterectomy	2
9	20–30	76	178	Sacroccocygeal cyst	2
10	30–40	78	175	Varicocele	1
11	50–60	69	158	Ureteroscopy	2
12	40–50	70	172	Pseudarthrosis	1
13	70–80	79	172	Circumcision	2
14	40–50	57	176	Fibrosocopy/Colonoscopy	1
15	20–30	63	162	Hysteroscopy	1
16	70–80	106	163	Coloscopy	3
17	60–70	74	175	Inguinal hernia repair	1
18	30–40	60	168	Urinary lithiasis	2
19	20–30	85	185	Mastectomy	1
20	50–60	76	176	Colonoscopy	2
21	70–80	75	169	Hysteroscopy	2
22	70–80	90	172	Urinary lithiasis	2
23	20–30	60	183	Hydrocele	1
24	30–40	100	190	Knee arthrosis	1
25	40–50	86	173	Circumcision	2
26	70–80	49	159	Ovarietomy by laparoscopy	2
27	40–50	60	165	Ureteral stenting	2
28	50–60	70	170	Inguinal hernia repair	1
29	30–40	97	174	Exploratory Laparoscopy	2
30	60–70	98	166	Cholecystectomy	2

The eight patients kept for analysis are in bold.

GNB. While QDA and GNB do not have hyperparameters, KNN has the amount of neighbor and DTC has the maximum depth. To compare the best algorithms possible applied to our problem, we determined the hyperparameters accordingly with cross-validations. We separated our dataset in Training set (6 patients) and Test set (2 patients) leading to a total of 56 possible combinations. The mean AUC obtained on the Test set with all the combinations was used as a performance measure. We first computed the mean AUC for k neighbors ranging from 1 to 20 (**Figure 9A**). After computing very high k values ($>$



100), the AUC seems to be converging toward 0.84. To limit computational time, we decided to take $k = 20$ for an $AUC = 0.82 \pm 0.061$ which is 0.98% of 0.84. Similarly, we computed the mean AUC for k maximum depths ranging from 1 to 20 (Figure 9B). The best AUC (0.84 ± 0.08) has been obtained for $k = 4$. Our optimal hyperparameters being fixed, we compared

the four different algorithms by computing the mean AUC of every possible subset (512) of the 10 features used. We kept the best one obtained for each algorithm with their respective optimal features (Figure 10). The algorithm with the best AUC is the GNB with an AUC of 0.92 ± 0.04 using the features Standard Deviation, Sample Entropy, Power Spectrum Theta,

TABLE 4 | Mean AUCs ($\pm$ standard deviation) obtained for each channel with each algorithm (GNB and QDA).

Channel names	GNB		QDA	
	AUC validation	AUC test	AUC validation	AUC test
FP1	0.89 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.06
F3	0.85 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.07	0.85 $\pm$ 0.06	0.83 $\pm$ 0.06
F7	0.90 $\pm$ 0.05	0.88 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.06
FT9	0.90 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.06
FC5	0.91 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.06	0.90 $\pm$ 0.05	0.88 $\pm$ 0.05
FC1	0.87 $\pm$ 0.09	0.86 $\pm$ 0.08	0.86 $\pm$ 0.1	0.84 $\pm$ 0.08
C3	0.90 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.07
T7	0.91 $\pm$ 0.04	0.88 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.04	0.87 $\pm$ 0.05
P3	0.89 $\pm$ 0.08	0.87 $\pm$ 0.08	0.86 $\pm$ 0.1	0.85 $\pm$ 0.09
P7	0.88 $\pm$ 0.07	0.85 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.07	0.85 $\pm$ 0.07
O1	0.86 $\pm$ 0.1	0.84 $\pm$ 0.07	0.81 $\pm$ 0.15	0.81 $\pm$ 0.11
Oz	0.87 $\pm$ 0.08	0.85 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.12	0.82 $\pm$ 0.09
P8	0.87 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.07	0.84 $\pm$ 0.12	0.82 $\pm$ 0.09
TP10	0.9 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.06
C4	0.89 $\pm$ 0.07	0.85 $\pm$ 0.08	0.88 $\pm$ 0.08	0.84 $\pm$ 0.08
T8	0.91 $\pm$ 0.05	0.88 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.05
FT10	0.91 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.07	0.88 $\pm$ 0.06
FC6	0.91 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.06	0.89 $\pm$ 0.06	0.86 $\pm$ 0.06
FC2	0.87 $\pm$ 0.08	0.84 $\pm$ 0.08	0.863 $\pm$ 0.09	0.83 $\pm$ 0.08
F4	0.84 $\pm$ 0.14	0.83 $\pm$ 0.1	0.83 $\pm$ 0.15	0.82 $\pm$ 0.1
F8	0.92 $\pm$ 0.04	0.9 $\pm$ 0.05	0.91 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.04
FP2	0.9 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.05	0.88 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.05

The channels faulty on two patients or more were removed from the selection.

Power Spectrum Alpha and Ratio PWS Theta/Beta. An example of prediction on one subject using the GNB method can be seen on **Figure 11**, with awake state on one side and the asleep state on the other side.

4. DISCUSSION

We found that the best channel to monitor the DoA was F8, which corresponds to the frontal brain area. The temporal area, represented by the channel T7, also performed well whereas the central, parietal and posterior EEG channels poorly discriminated the states between Awake and Anesthesia. This result is in accordance with the use of EEG-based DoA monitors, such as BIS and Entropy monitors.

4.1. One Channel May Be Enough to Predict the Depth of Anesthesia

The location that gave the best AUC was the frontal channel F8 with a value of 0.92 ± 0.04 . This could even be improved with more complex features since the ones used here were based on the repartition of delta, theta, alpha, and beta powers in the EEG signals. Analysis was limited to four algorithms selected for their computational time, simplicity and familiarity. Other

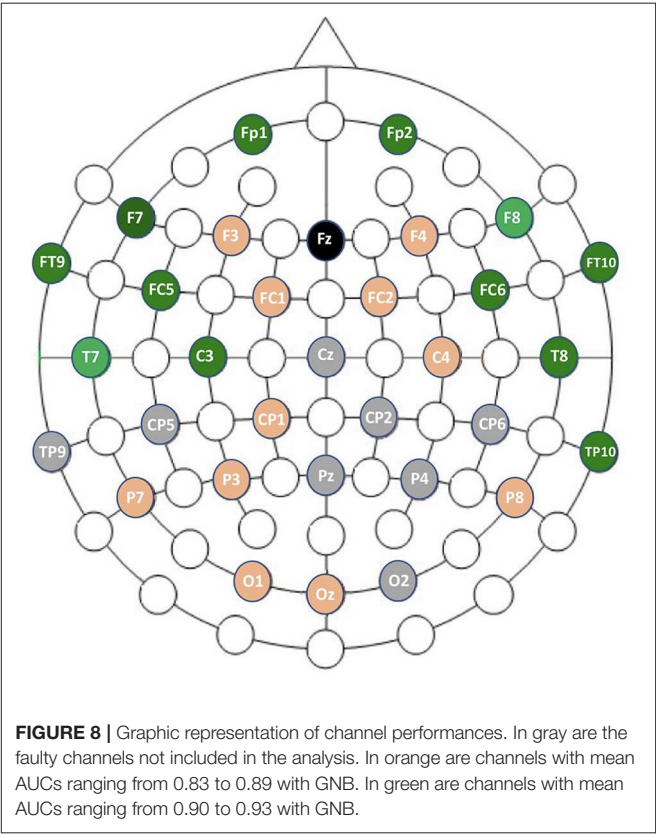
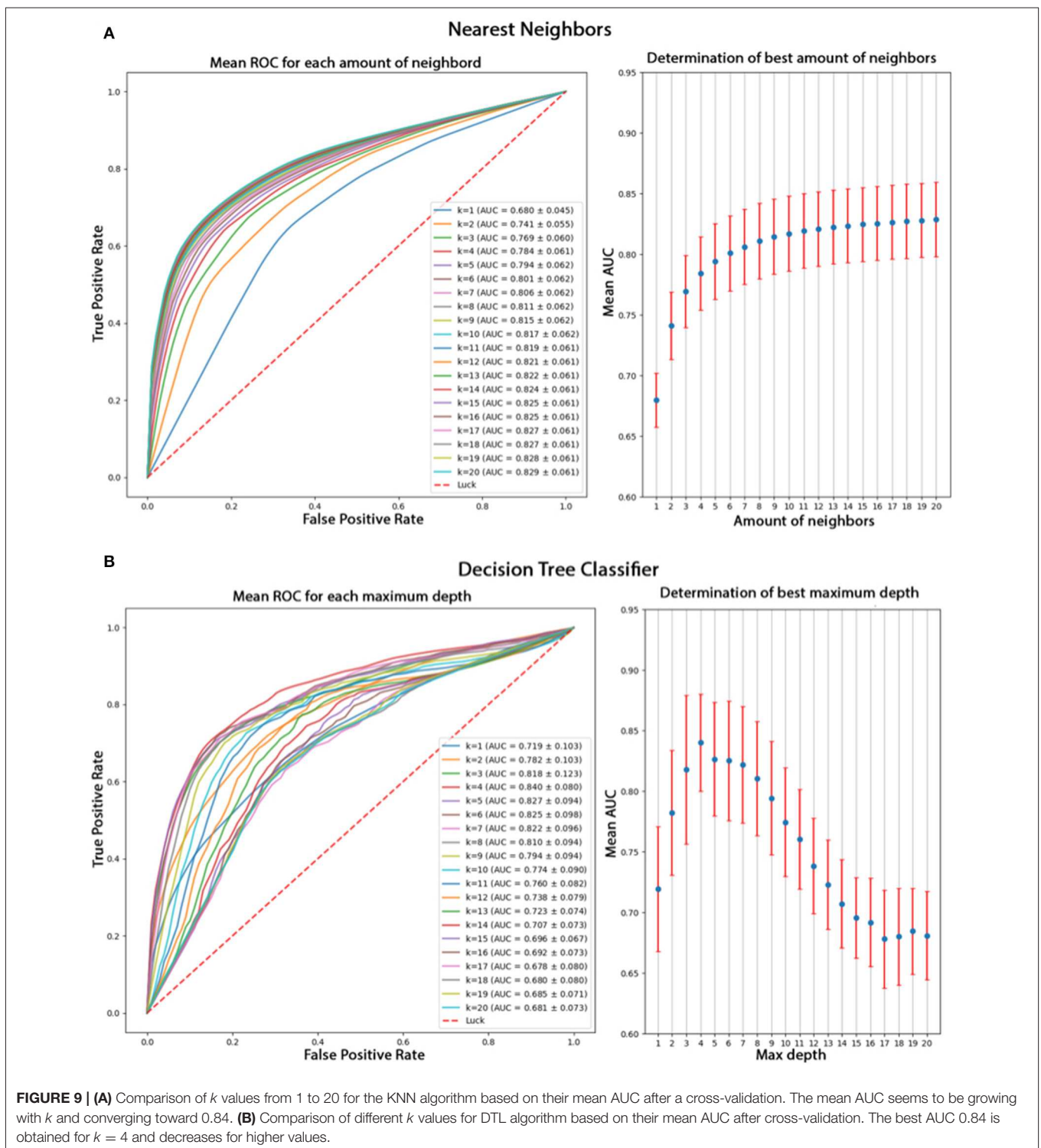


FIGURE 8 | Graphic representation of channel performances. In gray are the faulty channels not included in the analysis. In orange are channels with mean AUCs ranging from 0.83 to 0.89 with GNB. In green are channels with mean AUCs ranging from 0.90 to 0.93 with GNB.

algorithms with optimal parameters may perform better than GNB. Also, using the physiological variables we recorded could be a source of improvement to discriminate the patient state. It would be interesting to establish a parallel between the present results with those of BIS, a commercially available EEG based monitoring system of the DoA. However because the EEG data processing and the algorithm at play are not in the public domain, it precludes comparison. Nevertheless, BIS does have several limitations including high inter-individual variations and low performance with volatile anesthetics (Whitlock et al., 2011), long latency and interferences with surgical knife and artifacts from movements or from forced air warming therapy (Hemmerling and Migneault, 2002). In addition it is not known if BIS can reduce the risk of intraoperative awareness (Avidan et al., 2011). As far as the clinical practice is concerned, less than 3% of the patients are monitored with an EEG during GA (Pandit et al., 2014), and when applied, it is a preprocessed EEG in the majority of the cases (Chander et al., 2014). Experimental studies published in the field of EEG during GA used between 2 and 128 EEG channels. To the best of our knowledge, there is currently no recommendation on the number of channels to use in an experimental protocol. The neuronal substrate of anesthesia remains to be understood. While the distribution of the anesthetics in the brain is thought to be homogeneous (Shyr et al., 1995), Uhrig et al. demonstrated that anesthesia disconnected frontal eye fields and premotor areas from parietal and cingular cortices (Uhrig et al., 2018). It could be related



to the fact that monitoring the frontal area was sufficient to discriminate between Awake and Anesthesia. Finally, using the same methodology, Alotaiby et al. demonstrated that the use of 10–30% of the available channels was enough for emotion classification, motor imagery classification, and seizure detection (Alotaiby et al., 2015).

4.2. Potential Clinical Applications

Our result can have potential implications for clinical practice, as the minimal number of EEG channels needed to discriminate a proper DoA had not been previously studied. The observation of the typical alpha-delta pattern on a single channel appeared to be sufficient to discriminate between Awake and Anesthesia

and thus to objectively assess the DoA. Only a few monitors have been developed and validated to assess the DoA in routine clinical use. Our results suggest that it could be useful to use a single EEG channel to improve the multimodal prediction of the DoA such as the one developed by Schneider et al. (2014). In addition, the prediction of the depth of sedation (DoS) in the ICU is even trickier than under GA. No monitor is currently available and this remains an unmet need for intensivists (Vincent et al., 2016). Indeed BIS is not appropriate due to the variety of drugs used and the number of muscular artifacts (Vivien et al., 2003). In that context, the present results pave the way to monitor the DoS by combining physiological parameters with a single channel EEG monitoring.

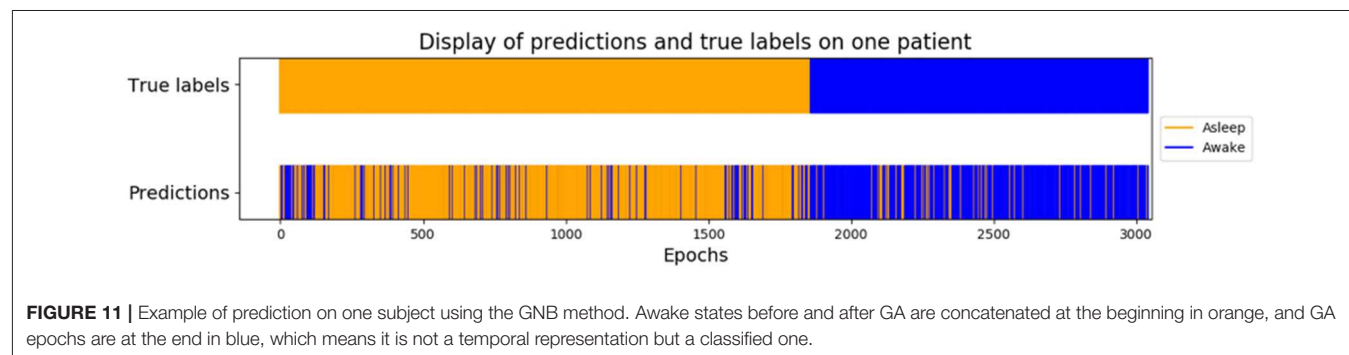
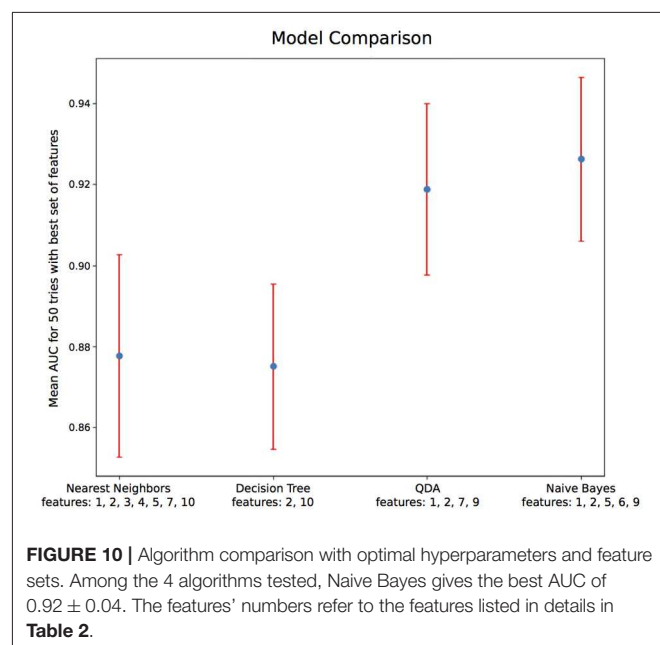
4.3. Limitations and Methodological Considerations

Our study has some limitations due to real life conditions. The impedance tolerated for the electrodes was higher than in laboratory studies due to subject's different skull anatomies

and sometimes important hair density impeding good signal transmission. Despite this hindrance, our spectrograms displayed good recording quality. However, to ensure that the data, which were used for the ML algorithm, were not corrupted by any artifact and had a low level of noise, we excluded 22 patients out of the 30 included. This small sample may be the main limitation of our work, however we used the best suited ML protocols (cross-validation). A larger sample of data should be used to confirm the present results. Our anesthesia protocol was limited to propofol/sufentanil induction and maintenance with sevoflurane/sufentanil. Therefore, we cannot state that our conclusions would stand with other anesthetics. However, based on the recent literature and the strong alpha power in the frontal lobes, it seems reasonable to think that extrapolation would be possible. Moreover, the results could be improved thanks to a larger set of features and algorithms. We applied a binary classification; thus, it would be interesting to compare our algorithm with a BIS-driven DoA using a single EEG channel. Indeed, patient's states were binary classified between awake and asleep, which may lead to errors around LOC and ROC where the separation between awake and asleep is less clear. In these states some features may not be directly related to physiological variations but to environmental stimuli such as the head pressure on the cap. While such factors cannot be discriminated by the algorithms, we are confident that our results have not been biased by these phenomena since LOC and ROC were confirmed clinically and electrophysiologically and the data collected during these states were not used to feed the database.

5. CONCLUSION

The purpose of this study was to determine the best channel to predict the DoA among the 32 EEG channels we recorded. We found that channel F8 gives the most valuable information on single-channel monitoring. More generally, the fronto-temporal region gives good results to monitor GA with a single channel. Our results are consistent with the current use of DoA monitors and with the previous studies demonstrating that anteriorization and high amplitude slow-waves gave decisive information on the patient's vigilance states.



ETHICS STATEMENT

The study protocol has been approved by Pr. JE Bazin, head of the ethics committee of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254-2016-018.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CD, PH, and P-PV conceived of and designed the study. CD and AB acquired EEG data. PH, NV, and AB analyzed data.

REFERENCES

- Al Zoubi, O., Ki Wong, C., Kuplicki, R. T., Yeh, H.-W., Mayeli, A., Refai, H., et al. (2018). Predicting age from brain eeg signals—a machine learning approach. *Front. Aging Neurosci.* 10:184. doi: 10.3389/fnagi.2018.00184
- Al-Ani, A., and Al-Sukker, A. (2006). “Effect of feature and channel selection on eeg classification,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS’06. 28th Annual International Conference of the IEEE* (New-York, NY: IEEE), 2171–2174. doi: 10.1109/IEMBS.2006.259833
- Alotaiby, T., El-Samie, F. E. A., Alshebeili, S. A., and Ahmad, I. (2015). A review of channel selection algorithms for eeg signal processing. *EURASIP J. Adv. Sig. Process.* 2015:66. doi: 10.1186/s13634-015-0251-9
- Amin, H. U., Mumtaz, W., Subhani, A. R., Saad, M. N. M., and Malik, A. S. (2017). Classification of eeg signals based on pattern recognition approach. *Front. Comput. Neurosci.* 11:103. doi: 10.3389/fncom.2017.00103
- Arvaneh, M., Guan, C., Ang, K. K., and Quek, C. (2011). Optimizing the channel selection and classification accuracy in eeg-based bci. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 58, 1865–1873. doi: 10.1109/TBME.2011.2131142
- Avidan, M. S., Jacobsohn, E., Glick, D., Burnside, B. A., Zhang, L., Villafranca, A., et al. (2011). Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N. Engl. J. Med.* 365, 591–600. doi: 10.1056/NEJMoal100403
- Beckmann, C. F., and Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23, 137–152. doi: 10.1109/TMI.2003.822821
- Bresch, E., Großekathöfer, U., and Garcia-Molina, G. (2018). Recurrent deep neural networks for real-time sleep stage classification from single channel EEG. *Front. Comput. Neurosci.* 12:85. doi: 10.3389/fncom.2018.00085
- Bruhn, J., Myles, P. S., Sneyd, R., and Struys, M. M. (2006). Depth of anaesthesia monitoring: what’s available, what’s validated and what’s next? *Brit. J. Anaesth.* 97, 85–94. doi: 10.1093/bja/ael120
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearson, G. D., and Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 14, 140–151. doi: 10.1002/hbm.1048
- Campagna, J. A., Miller, K. W., and Forman, S. A. (2003). Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N. Engl. J. Med.* 348, 2110–2124. doi: 10.1056/NEJMra021261
- Chander, D., García, P. S., MacColl, J. N., Illing, S., and Sleight, J. W. (2014). Electroencephalographic variation during end maintenance and emergence from surgical anesthesia. *PLoS ONE* 9:e106291. doi: 10.1371/journal.pone.0106291
- Comon, P. (1994). Independent component analysis, a new concept? *Sig. Process.* 36, 287–314. doi: 10.1016/0165-1684(94)90029-9
- Dumont, G. A. (2012). Closed-loop control of anesthesia—a review. *IFAC Proc. Vol.* 45, 373–378. doi: 10.3182/20120829-3-HU-2029.00102
- Fritz, B. A., Kalarickal, P. L., Maybrier, H. R., Muench, M. R., Dearth, D., Chen, Y., et al. (2016). Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth. Analg.* 122:234. doi: 10.1213/ANE.0000000000000989
- Hari, R., and Puce, A. (2017). *MEG-EEG Primer*. Oxford University Press.
- Hemmerling, T. M., and Migneault, B. (2002). Falsely increased bispectral index during endoscopic shoulder surgery attributed to interferences with the endoscopic shaver device. *Anesth. Analg.* 95, 1678–1679. doi: 10.1097/0000539-200212000-00038
- Hu, Z., Tang, J., Wang, Z., Zhang, K., Zhang, L., and Sun, Q. (2018). Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis—a survey. *Patt. Recogn.* 83, 134–149. doi: 10.1016/j.patcog.2018.05.014
- Khan, M. S., Zetterlund, E.-L., Gréen, H., Oscarsson, A., Zackrisson, A.-L., Svanborg, E., et al. (2014). Pharmacogenetics, plasma concentrations, clinical signs and eeg during propofol treatment. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 115, 565–570. doi: 10.1111/bcpt.12277
- Lee, S.-I., and Batzoglou, S. (2003). Application of independent component analysis to microarrays. *Genome Biol.* 4:R76. doi: 10.1186/gb-2003-4-11-r76
- Li, J., Cheng, K., Wang, S., Morstatter, F., Trevino, R. P., Tang, J., et al. (2018). Feature selection: a data perspective. *ACM Comput. Surv.* 50:94. doi: 10.1145/3136625
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T.-P., and Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv. Neural Inform. Process. Syst.* 8, 145–151.
- Nolan, H., Whelan, R., and Reilly, R. (2010). Faster: fully automated statistical thresholding for EEG artifact rejection. *J. Neurosci. Methods* 192, 152–162. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.07.015
- Pandit, J. J., Andrade, J., Bogod, D. G., Hitchman, J. M., Jonker, W. R., Lucas, N., et al. (2014). 5th national audit project (nap5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Brit. J. Anaesth.* 113, 549–559. doi: 10.1093/bja/aeu313
- Schneider, G., Jordan, D., Schwarz, G., Bischoff, P., Kalkman, C. J., Kuppe, H., et al. (2014). Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures. *Anesthesiology* 120, 819–828. doi: 10.1097/ALN.0000000000000151
- Scholz, M., Gatzek, S., Sterling, A., Fiehn, O., and Selbig, J. (2004). Metabolite fingerprinting: detecting biological features by independent component analysis. *Bioinformatics* 20, 2447–2454. doi: 10.1093/bioinformatics/bth270
- Shafer, S. L., and Stanski, D. R. (2008). “Defining depth of anesthesia,” in *Modern Anesthetics* (Berlin; Heidelberg: Springer), 409–423.
- Shyr, M.-H., Tsai, T.-H., Tan, P. P., Chen, C.-F., and Chan, S. H. (1995). Concentration and regional distribution of propofol in brain and spinal cord during propofol anesthesia in the rat. *Neurosci. Lett.* 184, 212–215. doi: 10.1016/0304-3940(94)11209-2
- Sleight, J. W., Steyn-Ross, D. A., Steyn-Ross, M. L., Williams, M. L., and Smith, P. (2001). Comparison of changes in electroencephalographic measures during induction of general anaesthesia: influence of the gamma frequency band and electromyogram signal. *Brit. J. Anaesth.* 86, 50–58. doi: 10.1093/bja/86.1.50
- Uhrig, L., Sitt, J. D., Jacob, A., Tasserie, J., Bartfeld, P., Dupont, M., et al. (2018). Resting-state dynamics as a cortical signature of anesthesia in monkeys. *Anesthesiology* 129, 942–958. doi: 10.1097/ALN.0000000000002336
- Vincent, J.-L., Shehabi, Y., Walsh, T. S., Pandharipande, P. P., Ball, J. A., Spronk, P., et al. (2016). Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the ecash concept. *Intens. Care Med.* 42, 962–971. doi: 10.1007/s00134-016-4297-4
- Vivien, B., Di Maria, S., Ouattara, A., Langeron, O., Coriat, P., and Riou, B. (2003). Overestimation of bispectral index in sedated

- intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 99, 9–17. doi: 10.1097/00000542-200307000-00006
- Wang, Y., and Veluvolu, K. C. (2017). Evolutionary algorithm based feature optimization for multi-channel eeg classification. *Front. Neurosci.* 11:28. doi: 10.3389/fnins.2017.00028
- Whitlock, E. L., Villafranca, A. J., Lin, N., Palanca, B. J., Jacobsohn, E., Finkel, K. J., et al. (2011). Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the b-unaware trial. *Anesthesiology* 115, 1209–1218. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182395dcb
- 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.

Copyright © 2019 Dubost, Humbert, Benizri, Tourtier, Vayatis and Vidal. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). 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.

3.4 Références

- [1] Jasleen K Grewal, Martin Krzywinski, and Naomi Altman. Markov models-training and evaluation of hidden markov models. *Nature Methods*, 17(2) :121–122, 2020. [51](#)
- [2] Itsuo Nakatsuka, Ryoichi Ochiai, and Junzo Takeda. Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia : effects of respiration and depth of anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 14(3) :196–200, 2002. [53](#)
- [3] JW Sleigh and J Donovan. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the eeg, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 82(5) :666–671, 1999. [53](#)
- [4] Andrew Viterbi. Error bounds for convolutional codes and an asymptotically optimum decoding algorithm. *IEEE transactions on Information Theory*, 13(2) :260–269, 1967. [51](#)
- [5] Haizhou Wang and Mingzhou Song. Ckmeans. 1d. dp : optimal k-means clustering in one dimension by dynamic programming. *The R journal*, 3(2) :29, 2011. [51](#)

Chapitre 4

Utilisation de la technique PSR

Sommaire

4.1 Utilisation du PSR pour la prédiction de la profondeur d'anesthésie	82
4.1.1 Explications du PSR	82
4.1.2 Différence avec le HMM	82
4.2 Article publié dans IEEE	83

4.1 Utilisation du PSR pour la prédiction de la profondeur d'anesthésie

Comme nous l'avons vu en introduction, la prédiction et le suivi de la profondeur de l'anesthésie permet d'éviter de nombreuses complications. Le modèle basé sur le HMM que nous avons proposé et breveté présente l'avantage de la simplicité, de la robustesse et de la rapidité. Néanmoins, il est basé sur une série d'événements prédéterminés, les états cachés, et variant toujours dans le même sens, c'est à dire notamment qu'il n'est pas possible de revenir vers un état antérieur. Pour s'affranchir de cette limite et s'approcher au plus près du comportement des anesthésistes au cours d'une intervention, nous avons développé un agent, dont le but est de prédire le comportement de l'anesthésiste pendant toute la durée d'une intervention. Les actions que le modèle devait apprendre étaient : diminuer la dose d'anesthésique, ne rien faire, augmenter la dose d'anesthésique à partir d'une séquence passée d'actions et d'observations. Dérivé d'un algorithme de transformation de l'état prédictif de la représentation (TPSR, *Transform Predictive State Representation* en anglais), les paramètres du modèle ont été appris en observant des anesthésistes dans la pratique clinique quotidienne.

4.1.1 Explications du PSR

La technique du PSR est basée sur une approche probabiliste c'est à dire sur la probabilité de survenue d'un événement sachant des séquences d'événement. En partant d'un historique connu, cette méthode permet de déterminer quelle est la probabilité de survenue d'un événement futur. Cet événement futur peut être n'importe lequel, y compris un événement qui n'aurait pas été observé. En théorie il serait possible d'intégrer une séquence infinie d'événements qu'elle soit antérieure ou à prédire mais en pratique et pour des raisons de faisabilité de calcul, l'historique est en général limitée à une séquence finie d'observations. Pour résumer, cette technique pourrait se traduire par "dès que j'observe une séquence je suis capable de prédire la séquence future la plus probable". Dans notre utilisation, notre but était de prédire les actions que l'anesthésiste allait prendre parmi "diminuer la dose d'anesthésique", "ne rien faire", "augmenter la dose d'anesthésique" à partir d'une séquence passée d'actions et d'observations (dans le cas du modèle, les observations correspondaient aux variables enregistrées, à savoir FC, PAM, FR et AAFé). Dans notre cas, l'utilisation du PSR pourrait alors se résumer ainsi : "d'après les actions que l'anesthésiste a fait au préalable et le comportement des variables, quelle sera l'action faite au temps $t+1$ ".

4.1.2 Différence avec le HMM

Le HMM est aussi probabiliste mais n'évalue pas les mêmes éléments et n'a pas le même but. Tout d'abord, le HMM a deux différences majeures avec le PSR :

1. le HMM est un processus Markovien : la prédiction du futur ne dépend que du présent, donc considérant la probabilité de B sachant A et basé sur l'hypothèse que le temps d'après ne dépend que du temps présent
2. le caractère « caché (Hidden) » du HMM correspond aux états que nous voulons prédire sans les observer (les observations étant les variables physiologiques et les états cachés les différents stades d'anesthésie).

Ensuite, les deux techniques ne font pas la même chose. Le HMM présente l'avantage de la simplicité, de la robustesse et de la rapidité. Néanmoins, il est basé sur une série d'événements prédéterminés et variant toujours dans le même sens, c'est à dire notamment qu'il ne lui est pas possible de revenir vers un état antérieur. Le HMM va permettre de prédire l'état caché le plus probable par rapport aux observations. A contrario, le PSR prédit le couple (actions, observations) le plus probable sachant une séquence historique. De plus, il est parfaitement adapté aux prédictions en temps réel. Notre modèle a été appris en observant des anesthésistes dans la pratique clinique quotidienne. Ce cadre, appelé apprentissage par imitation, est particulièrement utile dans le domaine médical car il n'est pas basé sur un processus exploratoire – un comportement non

adapté pour les questions du domaine médical. Comme pour le HMM, le modèle ne s'appuie que sur quatre variables couramment observées : la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle moyenne (PAM), la fréquence respiratoire (FR) et la fraction expirée de médicaments anesthésiques (AAFe).

4.2 Article publié dans IEEE

Comme pour le HMM, le modèle ne s'appuie que sur quatre variables couramment observées : la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle moyenne (PAM), la fréquence respiratoire (FR) et la concentration expirée de médicaments anesthésiques (AAFe). Trente et un patients ont été inclus. Les performances du modèle sont analysées à l'aide de mesures dérivées de la distance de Hamming et de l'entropie croisée. Une confrontation de notre agent à un panel de six anesthésistes a démontré que 95,7% des actions étaient valides. La nouvelle approche proposée pourrait être d'une grande utilité pour les cliniciens en améliorant le réglage fin de la profondeur de l'anesthésie.

Cette étude a été acceptée pour publication en 2019 par la revue IEEE Transactions on Biomedical Engineering et publié en ligne en novembre 2019.

Apprenticeship Learning for a Predictive State Representation of Anesthesia

Pierre Humbert, *Student Member, IEEE*, Clément Dubost,
Julien Audiffren, and Laurent Oudre

Abstract—Objective: In this paper, we present an original decision support algorithm to assist the anesthesiologists delivery of drugs to maintain the optimal Depth of Anesthesia (DoA). **Methods:** Derived from a Transform Predictive State Representation algorithm (TPSR), our model learned by observing anesthesiologists in practice. This framework, known as apprenticeship learning, is particularly useful in the medical field as it is not based on an exploratory process – a prohibitive behavior in healthcare. The model only relied on the four commonly monitored variables: Heart Rate (HR), the Mean Blood Pressure (MBP), the Respiratory Rate (RR) and the concentration of anesthetic drug (AAFi). **Results:** Thirty-one patients have been included. The performances of the model is analyzed with metrics derived from the Hamming distance and cross entropy. They demonstrated that low rank dynamical system had the best performances on both predictions and simulations. Then, a confrontation of our agent to a panel of six real anesthesiologists demonstrated that 95.7 % of the actions were valid. **Conclusion:** These results strongly support the hypothesis that TPSR based models convincingly embed the behavior of anesthesiologists including only four variables that are commonly assessed to predict the DoA. **Significance:** The proposed novel approach could be of great help for clinicians by improving the fine tuning of the DoA. Furthermore, the possibility to predict the evolutions of the variables would help preventing side effects such as low blood pressure. A tool that could autonomously help the anesthesiologist would thus improve safety-level in the surgical room.

Index Terms—predictive state representation, apprenticeship learning, depth of anesthesia, closed-loop control

I. INTRODUCTION

In the early 2010's, the 4th National Audit Project (NAP4) estimated that 2.9 million General Anesthesia (GA) were performed annually in the UK [1]. As this practice carries risks (cardiovascular complication [2], cognitive dysfunction [3] and postoperative delirium [4]), a sustained and intense attention of the anesthesiologists is imperative to evaluate the level of consciousness of the patient, also referred to as the Depth of Anesthesia (DoA). However, its precise estimation remains an open problem and a constant monitoring of many physiological variables such as heart rate or blood pressure is needed to prevent complications. Since this large amount of information is intractable for the human brain, modern monitors provide multiple auditory and visual warnings, to inform and alert anesthesiologists when physiological variables begin to deteriorate. Unfortunately, those additional indications, while originally meant to help, tend to cause information overload [5], and often fail to be fully processed. Moreover, due to the global problematic of cost efficiency and human resource limitations, it has become common for anesthesiologists to

manage two surgical rooms at the same time [6]. In this context, the development of autonomous agents¹ which assist the anesthesiologists managing the delivery of drugs during a GA has become crucial to ease the decision making process, reduce the daily workload and personalize the anesthetic administration, all of this allowing a potentially significant improvement in care.

Several methods have been introduced to fully automate a particular task using closed-loop control models. These methods are used in many fields and cover a wide range of applications [7], [8], [9], [10]. The automation of the delivery of drugs in anesthesia is one of them [11], [12], [13], [14]. Conventional control techniques have been proposed, such as proportional integral-derivative control [15]. However, these methods perform poorly when applied to processes with variable time delays, nonlinearities, and non-negligible process noise [16]. More advanced techniques commonly associated with intelligent systems were studied, including bayesian filtering [17], fuzzy control [18], and reinforcement learning algorithms as markov decision processes [19], [20]. The latter are receiving significant interest in the medical community [21], [22] as they provide efficient models and strong training patterns for autonomous agent that are mathematically sound and have already proven their usefulness in other areas (e.g. robotic programming [23], [24]). However, the definition of a proper and accurate reward function – a mandatory part of reinforcement learning methods – is nearly intractable for complex problems [25]. Moreover, while the free exploration of the policies space is a key part of the learning process in reinforcement learning algorithms, this is a prohibitive behavior in healthcare.

The use of apprenticeship learning (also called learning by watching, imitation learning, learning from demonstration) [26] permits to overcome these drawbacks as the learning process in this framework only need observations of experts without the need for exploration. Moreover, models derived from Predictive State Representations (PSRs) [27], such as Transformed PSRs (TPSRs) [28], rely entirely on observable quantities – an especially desirable property when the underlying latent state (in this case, *consciousness*) is complex and poorly understood. Based on spectral learning algorithms, TPSR increases the compactness of the space of relevant states. From a mathematical perspective, many theoretical results demonstrate the rich expressiveness of these models. For instance, [27] – influenced by [29] – showed that PSRs are as

¹In the paper we define agents as Apprenticeship Learning based models.

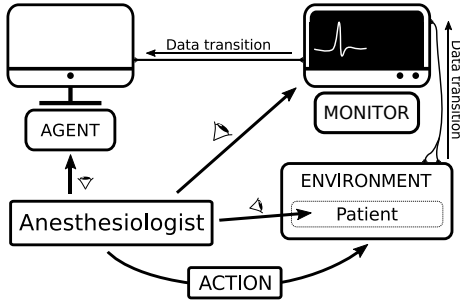


Figure 1: Diagram of the agent and the specific environment. The environment (i.e. the patient) provides observable data (i.e. physiological variables). The monitor records this data and transmits it to the agent. The anesthesiologist chooses an action based on the action suggested by the agent, the values given by the monitor and the behavior of the patient.

flexible and powerful as partially observable markov decision process while providing much more compact representations.

In this study, we introduce a novel decision support tool that predicts in real-time whether anesthesiologists should *reduce the drug dose, do nothing or increase the drug dose* given previous sequences of actions and observations (see Fig. 1 for an illustration). To this end, we combine Apprenticeship Learning principles and TPSR model to solve major problems of control techniques. The resulting approach presents significant advantages, including the fact that the model learns “*how anesthesiologists do*”, instead of trying to learn a complex model of consciousness and deducing “*how anesthesia should work*”. Another major contribution is that our model only relies on a high-resolution recording of the Heart Rate (HR), the Mean Blood Pressure (MBP), the Respiratory Rate (RR) and the concentration of anesthetic drug (AAFi). These four variables are constantly influenced by the drug and are mandatory monitored, making the resulting model suitable for daily use. We also introduce a simple algorithm to homogenize the acquired physiological data and decrease the intra-patient variability. Indeed, the patient’s age and gender, as well as disease and surgical intervention are known to affect response to anesthetics [30]. Finally, models were evaluated 1) quantitatively with metrics derived from the Hamming distance and cross entropy 2) with a confrontation to six real anesthesiologists on three cases. This confrontation provides additional metrics to fully evaluate our model and is a mandatory prerequisite for medical application.

This paper is organized as follows. We recall the PSR model and its learning process in Section II. Then, we introduce our main contribution, the construction of a TPSR-based autonomous agent to assist the anesthesiologists managing the delivery of drugs during a GA. (Section III). We also define and discuss our methodology and preprocessing choices. In Section III-C we assess the performance of the model with respect to multiple different metrics (Section III-D) and with three evaluations done by a panel of experts in anesthesiology (Section III-E). Finally, the performances, advantages and drawbacks of our approach are discussed in the last section (Section V).

II. PREDICTIVE STATE REPRESENTATION

From the angle embraced in this paper we consider a GA as a discrete-time dynamical system where at each time step, the environment (i.e. the patient) generates observable data (i.e. physiological variables) from a set $\mathcal{O}$. Recorded by a medical device, these data are transmitted to the agent which takes an action from a set of possible actions $\mathcal{A} = \{0, 1, 2\} = \{\text{reduce the drug dose, do nothing, increase the drug dose}\}$. Finally, the environment moves to an (unknown) hidden state and produces new observations.

In the present work, we used PSR based models to learn this system. The algorithm of PSR was first introduced by [27]. The authors showed the advantages of this model over Markovian approaches and discussed the improvement brought by possible non-linear models. Following this idea, [31], [32] have focused on improving the learning process of the PSR models. The algorithm used in this paper, called Transformed Predictive State Representations (TPSR), was introduced in [28], where the authors presented the multiple advantages over PSRs, namely removing the problems of local minima in the associated minimization problem and producing a more compact representation. This mathematical model is described below; we refer to [27]–[29], [33] for an in depth presentation.

A. Background on PSR and TPSR

A linear PSR can be seen as a complete description of a dynamical system. Formally, it consists of two infinite countable sets $\overline{\mathcal{H}}$ and $\overline{\mathcal{T}}$ and a system-dynamics matrix $\mathcal{D}$ defined as follows:

- The elements of $\overline{\mathcal{H}}$ (resp. $\overline{\mathcal{T}}$), called *histories* (resp. *tests*) and referring to the past (resp. the future), are defined by

$$\overline{\mathcal{H}} := \{h \in (\mathcal{A} \times \mathcal{O})^k \mid k \in \mathbb{N}\},$$

$$\overline{\mathcal{T}} := \{\tau \in (\mathcal{A} \times \mathcal{O})^\ell \mid \ell \in \mathbb{N}_*\}.$$

In other words, they consist in an ordered *sequences* of action-observations pairs $(a, o) \in \mathcal{A} \times \mathcal{O}$, denoted by $h = a_1 o_1 a_2 o_2 \dots a_k o_k$ (resp. $\tau = a^1 o^1 a^2 o^2 \dots a^\ell o^\ell$).

- The *system-dynamics matrix* $\mathcal{D}$, containing an infinite number of columns and rows, has its elements equal to

$$\mathcal{D}(\tau_i, h_j) = \mathcal{D}_{j,i} := p(\tau_i \mid h_j) = \frac{p(h_j, \tau_i)}{p(h_j)}, \quad (1)$$

where p denotes the probability associated with the law of the dynamical system for all pairs (τ, h) in $(\overline{\mathcal{T}} \times \overline{\mathcal{H}})$ – in other words, $p(\tau_i \mid h_j)$ denotes the probability of observing τ_i in the future given that h_j was observed in the immediate past. If $p(h_j) = 0$ we set $p(\tau_i \mid h_j) = 0$. The rank of $\mathcal{D}$ characterizes the complexity of the system and is commonly referred to as its *linear dimension*.

- Any family $\mathcal{Q} := \{q_1, \dots, q_k\}$, $k \in \mathbb{N}$, of linearly independent columns of $\mathcal{D}$ is called a sufficient set of core tests (core set for short) if $|\mathcal{Q}| = \text{rank}(\mathcal{D})$ ($|\cdot|$ denotes the cardinality of a set). The elements of the core set form a base of the vector space spanned by the columns of $\mathcal{D}$. Therefore,

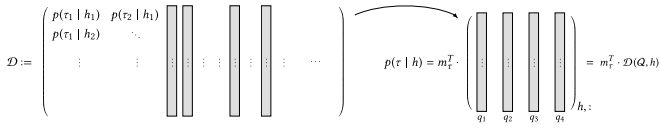


Figure 2: Illustration of the PSR framework. On the left the system-dynamic matrix $\mathcal{D}$. The gray columns involved in the construction of the matrix on the right are core tests.

for any $\tau \in \overline{\mathcal{T}}$, there exists a unique weight vector $\mathbf{m}_\tau$ such that for all h

$$\mathcal{D}(\tau, h) = p(\tau | h) = \mathbf{m}_\tau^T p(\mathcal{Q} | h). \quad (2)$$

In this equation, $p(\mathcal{Q} | h)$ is called the *belief vector* and is defined as

$$\begin{cases} p(\mathcal{Q} | h) := (p(q_1 | h), \dots, p(q_{|\mathcal{Q}|} | h))^T & \text{if } h \neq \emptyset, \\ p(\mathcal{Q} | \emptyset) := \mathbf{m}_0^T & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (3)$$

with $\mathbf{m}_0$ denoting the (unknown) initial condition of the system and $\emptyset$ being the empty history. Similarly, we define $\mathcal{D}(\mathcal{Q})$ as the submatrix of $\mathcal{D}$ that contains the columns relative to the core set i.e. $[\mathcal{D}(\mathcal{Q}, h)^T]_i = [p(\mathcal{Q} | h)^T]_i = p(q_i | h)$ (see Fig. 2).

Discovery problem: Finding a core set is called the *discovery problem*. This is important as for any such $\mathcal{Q}$, the knowledge of $\mathcal{D}(\mathcal{Q})$ – as well as the initial distribution $\mathbf{m}_0$ – is enough to fully describe the dynamical system [34].

There are two main approaches to solve this problem and learn PSRs [35]. The first one is a discovery-based technique (e.g. [36], [37], [38]) leading to an explicit knowledge of $\mathcal{Q}$. The second one is a subspace-based technique which is used in this paper and referred to as Transformed PSRs (TPSRs). The latter uses spectral methods to find a subspace isomorph to the vector space generated by $\mathcal{Q}$ instead of determining $\mathcal{Q}$ exactly. To use TPSR model, we applied the spectral algorithm introduced in [33] which learns several matrices (namely B_{ao} , $\mathbf{b}_\infty$ and $\mathbf{b}_*$, defined below) from sequences of action-observation pairs. This algorithm provides compact and accurate models and permits to predict the most likely future sequences of actions and states efficiently.

We now recall the matrices involved in the algorithm of [33]. For $\mathcal{H} \subset \overline{\mathcal{H}}$ and $\mathcal{T} \subset \overline{\mathcal{T}}$, two finite subsets, let define

- $P_{\mathcal{H}} \in \mathbb{R}^{|\mathcal{H}|}$ that contains the probability of every event in $\mathcal{H}$ i.e. $P_{\mathcal{H}}(h_j) = [P_{\mathcal{H}}]_j := p(h_j)$.
- $P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}} \in \mathbb{R}^{|\mathcal{T}| \times |\mathcal{H}|}$ where entry (i, j) is the joint probability of (h_j, τ_i) i.e. $P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}(\tau_i, h_j) = [P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}]_{i,j} := p(h_j, \tau_i)$.
- $P_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}} \in \mathbb{R}^{|\mathcal{T}| \times |\mathcal{H}|}$ (one matrix for each unique pair ao) where entry (i, j) of $P_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}}$ is the probability of the history h_j , the next action-observation pair ao , and the subsequent test τ_i i.e. $P_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}}(\tau_i, h_j) = [P_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}}]_{i,j} := p(h_j, ao, \tau_i)$.

Let $k \in \mathbb{N}$ and $a_1 o_1 \dots a_k o_k \in (\mathcal{A} \times \mathcal{O})^k$. For any $t \leq k$, let $h_t = a_1 o_1 \dots a_t o_t$ and $\mathbf{b}_t = p(\mathcal{Q} | h_t)$ the associated belief vector. Thus, the belief vector at time $(t+1)$ can be expressed as $\mathbf{b}_{t+1} = p(\mathcal{Q} | h_t a o_t)$. The equation binding $\mathbf{b}_t$ and $\mathbf{b}_{t+1}$ is called the *update rule* and is given by

$$\mathbf{b}_{t+1} = \frac{B_{ao_t} \mathbf{b}_t}{\mathbf{b}_\infty^T B_{ao_t} \mathbf{b}_t}, \quad (4)$$

where

$$\begin{cases} B_{ao_t} = U^T P_{\mathcal{T}, ao_t, \mathcal{H}} (U P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}})^{\dagger} & \text{is a transition matrix,} \\ \mathbf{b}_\infty^T = P_{\mathcal{H}}^T (U^T P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}})^{\dagger} & \text{is a normalizer } (\forall h, \mathbf{b}_\infty^T p(\mathcal{Q} | h) = 1), \\ \mathbf{b}_* = U^T P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}} \mathbf{1}_{|\mathcal{H}|} & \text{is the initial state.} \end{cases} \quad (5)$$

Here, $\mathbf{1}_{|\mathcal{H}|}$ is the ones-vector of length $|\mathcal{H}|$, $\dagger$ denotes the Moore–Penrose pseudo inverse and U contains the left singular vectors of $P_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}$.

Predictions: With the previously defined matrices, for any sequence of u (action, observation) pairs ($u \in \mathbb{N}_*$), we have

$$\begin{cases} p(a_{t+1} o_{t+1} | h_t) = \mathbf{b}_\infty^T B_{ao_{t+1}} \mathbf{b}_t & (\text{for } u = 1), \\ p(a_{t+1} o_{t+1}, \dots, a_{t+u} o_{t+u} | h_t) = \mathbf{b}_\infty^T B_{ao_{t+u}} \dots B_{ao_{t+1}} \mathbf{b}_t. \end{cases} \quad (6)$$

This equation is the key to provide an estimator of the probability $p(\cdot)$.

For further discussion on those equations, we refer the reader to the work of [33] where theoretical aspects and relation to the matrices of PSRs were discussed. The methodology to predict actions and/or observations in GA is discussed Section III.

B. Methodological choices

In this subsection, we present our strategy to adapt the TPSR to the problem of closed-loop control of anesthesia. Namely, the introduction of new variables to control the maximum length of each sequence and the use of specific algorithms to compute the different matrices.

Maximal length of a sequence: The computation of the matrices $\overline{\mathcal{T}}$ and $\overline{\mathcal{H}}$ is intractable in practice as they are indexed over an infinite set. To circumvent this problem, we introduced $M_{\mathcal{H}} \in \mathbb{N}_*$ (resp. $M_{\mathcal{T}} \in \mathbb{N}_*$) the maximal length of each history (resp. each test) and restricted ourselves to the learning of $\mathcal{H}_{M_{\mathcal{H}}} := \{h \in (\mathcal{A} \times \mathcal{O})^k \mid k \in \mathbb{N}_{\leq M_{\mathcal{H}}}\}$ and $\mathcal{T}_{M_{\mathcal{T}}} := \{\tau \in (\mathcal{A} \times \mathcal{O})^\ell \mid \ell \in \mathbb{N}_{\leq M_{\mathcal{T}}} \setminus \{0\}\}$. With such a restriction we assumed that $\mathcal{H}_{M_{\mathcal{H}}}$ was sufficient i.e. it allowed to solve the discovery problem – this hypothesis was validated by our experimental results (Section III-C). In the following, we referred those two sets by $\mathcal{H}$ and $\mathcal{T}$ to simplify the notation. It is worth noting that

$$|\mathcal{H}| \approx ((n_{th} + 1)^4 |\mathcal{A}|)^{M_{\mathcal{H}}},$$

and that the same can be stated for $\mathcal{T}$. Consequently, both sets grow exponentially with $M_{\mathcal{H}}$ and $M_{\mathcal{T}}$. The two numbers $M_{\mathcal{H}}$ and $M_{\mathcal{T}}$ were considered as parameters of the problem.

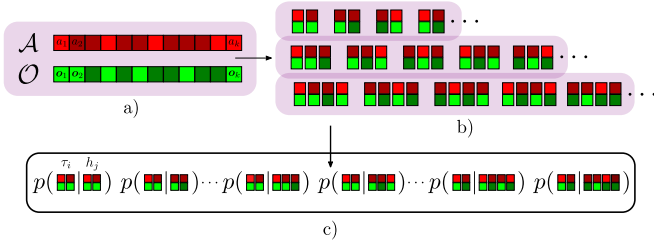


Figure 3: a) Sequence of action in $\mathcal{A}$ and sequence of observations in $\mathcal{O}$. Each shade of red (resp. green) represent a different action (resp. observation). b) Extraction of unique tuples of (actions, observations) of size 2, 3 and 4. c) Example of estimation of the probability of a test of size 2 given all possible histories.

Algorithm 1 Learning problem

```

1: Input :  $M$  preprocessed trajectories  $(\widehat{S}_1, \dots, \widehat{S}_M)$ , integers  $M_{\mathcal{H}}, M_{\mathcal{T}}, R$ 
2: Output :  $\widehat{\mathbf{b}}_{\infty}^T, \widehat{\mathbf{b}}_*$  and  $(\widehat{B}_{ao})_{ao}$ 
3:  $N \leftarrow \sum_{m=1}^M \sum_{\ell=1}^{M_{\mathcal{H}} |\widehat{S}_m| - \ell} \sum_{k=1}^{|\widehat{S}_m| - \ell} 1$ 
4: for  $j \in \{1, \dots, |\mathcal{H}|\}$  do
5:    $\widehat{p}(h_j) \leftarrow \frac{1}{N} \sum_{m=1}^M \sum_{\ell=1}^{M_{\mathcal{H}} |\widehat{S}_m| - \ell} \sum_{k=1}^{|\widehat{S}_m| - \ell} \mathbb{1}_{\{\widehat{S}_m(k:k+\ell)=h_j\}}$ 
6:    $[\widehat{P}_{\mathcal{H}}]_j \leftarrow \widehat{p}(h_j)$ 
7: end for
8: for  $(i, j) \in \{1, \dots, |\mathcal{T}|\} \times \{1, \dots, |\mathcal{H}|\}$  do
9:    $[\widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}]_{i,j} \leftarrow \widehat{p}(h_j, \tau_i)$ 
10:  for all  $ao$  do
11:     $[\widehat{P}_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}}]_{i,j} \leftarrow \widehat{p}(h_j, ao, \tau_i)$ 
12:  end for
13: end for
14:  $\widehat{U} \leftarrow \text{randomize-SVD}(\widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}, R)$ 
15:  $\widehat{\mathbf{b}}_{\infty}^T \leftarrow \widehat{P}_{\mathcal{H}}^T (\widehat{U}^T \widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}})^{\dagger}$ 
16:  $\widehat{\mathbf{b}}_* \leftarrow \widehat{U}^T \widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}} \mathbf{1}_{|\mathcal{H}|}$ 
17: for all  $ao$  do
18:    $\widehat{B}_{ao} \leftarrow \widehat{U}^T \widehat{P}_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}} (\widehat{U} \widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}})^{\dagger}$ 
19: end for

```

Learning problem: We computed the estimators $\widehat{P}_{\mathcal{H}}, \widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}$ and $(\widehat{P}_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}})_{ao}$ of the true TPSR matrices using the entire training set (in other words, all observed combinations were processed). Then, we used a randomized SVD algorithm SVD [39] to compute the Singular Value Decomposition (SVD) of $\widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}$ and obtain its left singular vectors $\widehat{U}$. Algorithm 1 summarizes the learning problem and an illustration is provided in Fig. 3.

The agent predictions were made using a maximum likelihood approach on the distribution given by equation (6).

$$\begin{cases} \arg \max p(a_{t+1} \mathbf{o}_{t+1} | h_t) & (\text{for } u = 1), \\ \arg \max p(a_{t+1} \mathbf{o}_{t+1}, \dots, a_{t+u} \mathbf{o}_{t+u} | h_t). \end{cases} \quad (7)$$

Ties were broken at random.

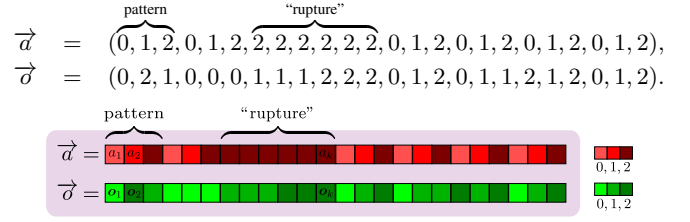


Figure 4: Sequence of actions and of observations constituting the dataset. At each color is associated 0, 1 or 2.

C. Toy example

Here, we give some intuition of the inner working of the TPSR on a simple toy example². The dataset consisted on a sequence of actions $\vec{a}$ and a sequence of observations $\vec{o}$ display in Fig. 4.

The sequence of action $\vec{a}$ presents two interesting features. First, the pattern (0, 1, 2) is repeated almost all the way. Moreover 0 are always followed by 1 i.e $p(1 | 0) = 1$. On the contrary, 1 are never followed by 0 i.e $p(0 | 1) = 0$. Second, there is a “breakpoint” in the repetition of the pattern with six “2”. A visualization of these two sequences is displayed in blue Fig. 5 b).

To emphasize the importance of the observations sequence $\vec{o}$, we considered two distinct datasets.

- model (A) – Dataset was composed of $\vec{a}$ and a sequence of observations uniquely composed of 0 which does not bring any information (Fig. 5 (a)),
- model (B) – Dataset was composed of $\vec{a}$ and $\vec{o}$ (Fig. 5 (b)).

In both cases, we considered history and test with a maximal size of 2 (i.e. $M_{\mathcal{H}} = M_{\mathcal{T}} = 2$) and computed estimators of the different matrices $\widehat{P}_{\mathcal{H}}, \widehat{P}_{\mathcal{T}, \mathcal{H}}$ and $(\widehat{P}_{\mathcal{T}, ao, \mathcal{H}})_{ao}$ (learning part of the algorithm). Then, the core test was found via an SVD (discovery problem). Finally, at any given time t , the agent provided the most probable pair (action, observation) at time $t + 1$ using equation (6) and a maximum likelihood approach.

On Fig. 5, we displayed in red the results of the prediction. For the model (A), we observe that the TPSR learned to predict the pattern (0, 1, 2), but cannot anticipate the “breakpoint” sequence of “2” – as no information is brought by the observation in this model. On the other hand, in model (B), we see that the TPSR used the observation information to predict the “breakpoint”. Note that since the most present action in the dataset is “2” this is the action predicted at $t = 0$. This underlines the importance of observations for acute prediction of actions.

²The source-code is accessible on https://reine.cmla.ens-cachan.fr/p.humbert/TPSR_implementation.

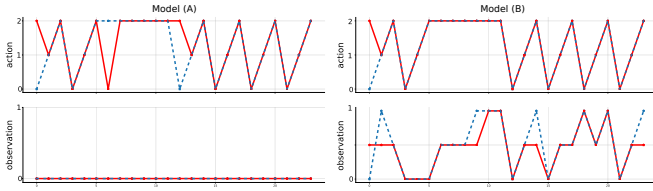


Figure 5: For each figure, on the top are represented the actions and on the bottom the observations. Figures on the left: Resulting curves when considering model (A). Figures on the right: Resulting curves when considering model (B). The blue dot curves are the true sequences. The red curves are predicted by the TPSR model.

Table I

Demographic description of the participants

Sex (F/M)	Age (year)	Weight (kg)	Height (cm)
10/21	60 ± 20	82 ± 14	176 ± 7

The values presented are means and standard deviations.

III. METHODS

The goal of our model is to maintain the patient under a deep anesthesia state qualified as “surgical anesthesia”. The anesthesia usually requires the use of two types of drugs: morphinomimetic in order to control the pain and hypnotic drugs to ensure that the patient remains asleep. In our model we only focused on the administration of the hypnotic agent (which is made continuously under general anesthesia), in this case the gas sevoflurane. This gas is administered to the patient thanks to the endotracheal tube and rapidly reaches the brain. It is the actions to do on the gas administration that we aimed at modeling, among the three possibilities: decrease, do nothing, or increase the gas concentration.

A. Dataset

Study participants: The study has been approved by the ethics committee of the French society of anesthesiology (SFAR) under the number IRB 00010254-2016-018. Patients were included from March to May 2017 in a single observational center, the Begin military teaching hospital, Saint-Mandé, France. They were included if they were scheduled for an outgoing surgery for inguinal hernia repair under GA, if they gave their consent to the study and if their comorbidity score was low (classified ASA 1 or 2 [40]). They were excluded if they presented complications during the surgery (cardiac arrhythmias, variation of the blood pressure or cardiac frequency more than 20 % compared to the baseline value, or unplanned hospitalization). A summary on the 31 participants is available in Table I.

Anesthesia protocol: The anesthesia protocol was in accordance with the declaration of Helsinki. Four anesthesiologists were included in the study. All the patients were pre-oxygenated via face-mask by 100% oxygen for at least 3 minutes before induction. Sufentanil 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of ideal-body weight was injected rapidly followed 3

Table II

Selected variables classified by modules

Variables	Units	abbreviation
Basics Module – 1 Hz		
Heart Rate	/min	HR
Mean arterial blood pressure	mmHg	MBP
Gaz Analysis Module – 1 Hz		
Respiratory Rate	/min	RR
AA Inspiratory Concentration	/100 %	AA FI

For each of the variables, sampling frequency, unit and abbreviation are provided.

minutes later by 2 – 4 mg/kg propofol in combination with ketamine 20 mg . When required for the surgery, patients were paralyzed following induction with a bolus of 0.17 mg/kg of cisatracurium. After tracheal intubation, patients were ventilated with tidal volume of 6 ml/kg ideal-body weight, 5 cmH_2O Positive end-expiratory Pressure (Peep) and a respiratory rate between 10 and 14 to maintain EtCO_2 between 30 and 40 mmHg . Anesthesia was maintained with sevoflurane MAC age-adjusted (e.g. 1.0), a volatile anesthetic agent [41]. Dose adjustments were made by the anesthesiologist in charge of the patient depending on clinical variables available. Once asleep, patients received a single bolus of local anesthesia when indicated for the surgery.

Data: During the surgery, patients were continuously monitored with a multiparametric device, the Carescape monitor B850, from General Electrics (GE) HealthcareTM Finland Oy, Helsinki, Finland. Variables were recorded synchronously with a sampling frequency of 1Hz during the anesthesia. We selected 4 standard physiological variables (listed in Table II) providing a dataset of 4 trajectories for each patient. The anesthetics drugs influence all the organs and especially the cardiopulmonary system. Therefore, the four variables that we selected are all constantly influenced by the drug [42]. Moreover, they are mandatory monitored, making the resulting model suitable for daily use since no additional sensors are needed. All these variables are in accordance with the recommendation of the American Society of Anesthesiologists [43], [44]. This choice was also motivated by our aim to provide a decision support tool. Additionally, it should be noticed that the dimension of the system-dynamics matrix $\mathcal{D}$ from the TPSR increases exponentially with the number of variables considered. Therefore, the choice of a restricted number of variables reduce the complexity of the learning problem, acting as an additional regularization.

B. Preprocessing

To homogenize the data, noise and trend of all trajectories were removed via a Simple Moving Average filter (SMA) with a windows size n of $\{5, 15, 30\}$ seconds and no overlap. The random process underlying each physiological variable

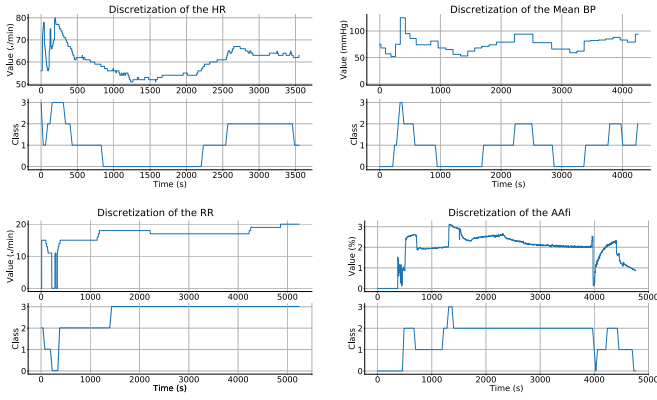


Figure 6: Example of a discretization on the four variables, HR, MBP, RR and AAFi with $n_{th} = 3$. For each variable, on the top the raw signal recorded by the monitor during the GA. On the bottom, its discretization in four classes via CKmean.

was assumed to be locally stationary, as their variations were relatively slow, which justified the use of SMA for small values of n .

Observations: Each observation $o \in \mathcal{O}$ consisted of quadruplets (HR, MBP, RR, AAFi) discretized using n_{th} thresholds ($n_{th} \in \mathbb{N}_{>2}$) and taking their values in the set $\{0, 1, \dots, n_{th}\}$ – where 0 represents low values, and n_{th} high values. The discretization was calculated using Ckmeans, a clustering algorithm based on K-means which has been proven to outperform it in the one-dimensional case [45]. We made an exception for AAFi, which was discretized according to common anesthetic heuristics (i.e. with thresholds between 1% and 3%). The purpose of this calibration procedure was 1) to reduce the inter-patient variability while keeping the intra-patient variability by mapping similar physiological states into the same discretized state – a key part of the problem, as incoherent discretization led to contradictory events, 2) to train a model that automatically adapts to the demographic characteristics of patients (e.g. age, height, weight, BMI). The number of thresholds used in the discretization is a parameter of the model and is evaluated in our experiments. To allow real-time use of the model, preprocessing parameters were estimated during a calibration phase. An example of discretization is displayed Fig. 6.

Actions: The actions were derived from the AAFi variable which represents the amount of drug administrated to a patient. The considered set of possible actions was $\mathcal{A} = \{0, 1, 2\} = \{\text{Reduce drug dose}, \text{Do nothing}, \text{Increase drug dose}\}$ formally defined by

- action 0 (Reduce drug dose) – Significant decrease of the AAFi (by at least 10%),
- action 1 (Do nothing) – No significant increase or decrease of the AAFi,
- action 2 (Increase drug dose) – Significant increase of the AAFi (by at least 10%).

More precisely, actions are labeled as follows. Between two regularly spaced sampling points (distant by e.g. 30 s), the action is labeled 2 (resp 0) if the AAFi has increased by at least 10% (resp decreasing by at least 10%). Otherwise, the

Table III
Summary of the adjustable parameters

Names	Symbols
Window of the SMA	n
Number of thresholds	n_{th}
Prior on the rank of $\mathcal{D}$	R
Maximal length of a history	$M_{\mathcal{H}}$
Maximal length of a test	$M_{\mathcal{T}}$

Name and symbol of each parameters necessary in the model.

action is labelled 1.

The data pipeline we used for our model is illustrated in Fig. 7.

C. Evaluation process

We now present the different experiments made to evaluate the performances of our model. First, we conducted an extensive analysis of the different parameters and their respective influence to identify the best set of parameters, using cross-validation and multiple metrics (see Section III-D). Second, we compared the performance of the resulting model with a Spectral Hidden Markov Model (SHMM) [46], another popular algorithm for learning hidden state based problem. Finally, our model and its associated agent were confronted to a panel of six anesthesiologists assessing three cases.

D. Quantitative Analysis Setup

Prior to any evaluations, the dataset was randomly split into a Training-set (60%), a Validation-set (20%) and a Test-set (20%). We repeated this procedure five times, and average the results over the five random splits.

Classical metrics: In the first experiment, we evaluated the discrepancy between actions predicted by the agent and actions of the experts. The agent predictions were selected using a maximum likelihood approach on the distribution given by equation (6) – ties were broken at random. The metric used in this experiment was the averaged Hamming Distance (HD) between two sequences $(\tau, \hat{\tau})$ of length μ – a classical metric for PSRs, closely related to the One-Step Prediction Accuracy [47] – (Equation 8).

$$\text{HD}(\tau, \hat{\tau}) = \frac{1}{\mu} \sum_{i=1}^{\mu} \mathbf{1}_{\tau[i] \neq \hat{\tau}[i]}. \quad (8)$$

We also computed the distance of actions or observations sequences separately. Let $\tau|_a$ be the sequence of actions provided by the dataset and $\hat{\tau}|_a$ the one found with the algorithm e.g. $\tau|_a = (a^1 a^2 a^3 a^4 a^5 a^6 a^7 a^8 a^9) = (1, 1, 1, 2, 1, 1, 1, 0, 1)$. We defined the HD of Actions (HD-A) by

$$\text{HD-A}(\tau, \hat{\tau}) := \text{HD}(\tau|_a, \hat{\tau}|_a).$$

The HD of Observations (HD-O) is defined similarly. Finally, we used the cross entropy measure in Action 0 –Reduce drug dose– or 2 –Increase drug dose– and referred it by CE-A_{0,2}.

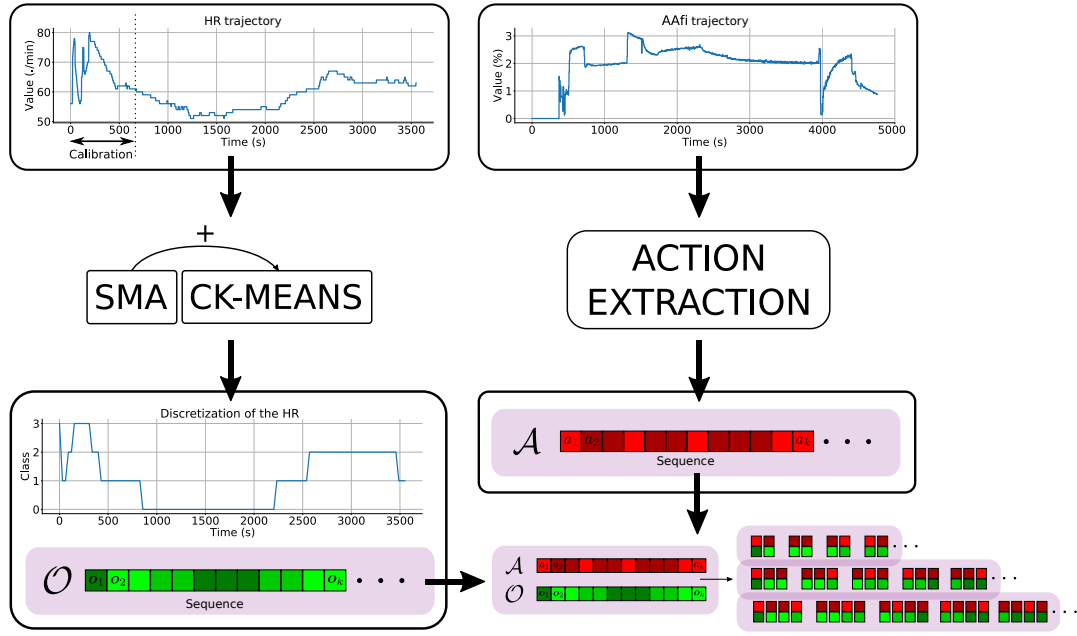


Figure 7: On the left: Preprocessing and discretization procedure for the HR variable. The raw signal (trajectory) is filtered and discretized via the combination of the SMA and CKmean to obtain a sequence of observations. On the right: Extraction of the action from the AAFi variable. The raw signal (trajectory) is filtered and actions are extracted to obtain a sequence of actions. Then, a sequence actions/observations is made in order to fit in the TPSR framework.

This metric is defined as follows. Suppose that at time t the expert takes the action $i \in \{0, 2\}$, then

$$\text{CE-A}_{0,2}(t, i) = -\log \left(p(\hat{\tau}|_a(t) = i \in \{0, 2\}) \right). \quad (9)$$

Metric taking into account a delay: Due to anesthetics latency, the action of an anesthesiologist will only be noticed on the recorded variables after a short time delay. Indeed, the time to reach equilibrium point after a modification of the concentration of sevoflurane is approximately 1 minute (considering a supply of fresh gas of 0.4 L/mn) [48]. This phenomenon is not captured by HD-A, HD-0 or CE-A_{0,2}. We introduce here a new metric called Sliding Cross Entropy on Action 0 –Reduce drug dose– or 2 –Increase drug dose– (SCE-A_{0,2}^(δ)) to address this problem. SCE-A_{0,2}^(δ) is defined as follows. Suppose that at time t the expert takes the action $i \in \{0, 2\}$, then let

$$p_{t,i,\delta} = p \left(\exists s \in [t - \delta, t + \delta] \quad \text{s.t.} \quad \forall s' > s' \geq t - \delta, \right. \\ \left. \hat{\tau}|_a(s') = 1 \text{ and } \hat{\tau}|_a(s) = i \in \{0, 2\} \right).$$

In other words, $p_{t,i,\delta}$ represents the probability of the event where the agent takes the correct action, but with a possible time latency of δ – and that the agent only do neutral action (i.e. action 1) before this. Then SCE-A_{0,2} is simply defined as

$$\text{SCE-A}_{0,2}^{(\delta)}(t, i) = -\log(p_{t,i,\delta}). \quad (10)$$

When no delay is considered ($\delta = 0$), SCE-A_{0,2} is CE-A_{0,2}. During experiments, the delay was set to 1 minute.

SHMM comparison: In a third step, we compared our TPSR model with the best set of parameters to a tuned SHMM [46] (another family of potent Machine learning algorithms generally used in time series). We used the same metrics as in the previous experiments.

E. Real Expert Evaluation Method

For an exhaustive evaluation of the method, we confronted the best model of the quantitative analysis and its corresponding agent with a panel of six anesthesiologists from the anesthesia-intensive care department of the Begin military teaching hospital. This experiment provides additional metrics to fully evaluate a generative model and is a mandatory prerequisite for medical application. The evaluation was conducted as follows. To begin the confrontation, each anesthesiologist was presented with sequences where only the previous actions and the four discretized selected variables were displayed. Then, the three following experiments were conducted and results collected.

- **Experiment 1** – At each time, and given the real previous sequences, the anesthesiologist chose an action in $\mathcal{A} = \{\text{Reduce drug dose, Do nothing, Increase drug dose}\}$. Those actions were recorded and we measured the disagreement rate between the actions taken by the anesthesiologist and the actions predicted by the agent. This experiment quantifies the capacity of the agent to make the right decisions at the right time.
- **Experiment 2** – At each time, and given the real previous sequences, the agent predicted an action in $\mathcal{A} = \{\text{Reduce drug dose, Do nothing, Increase drug dose}\}$ and the anesthesiologist labeled it as

Table IV
Results of the quantitative analysis

Metrics	TPSR			SHMM		
	$n = 30$	$n = 15$	$n = 5$	$n = 30$	$n = 15$	$n = 5$
HD-A	0.416 (± 0.022)	0.438(± 0.042)	0.458(± 0.016)	0.592(± 0.064)	0.542(± 0.122)	0.599(± 0.057)
CE-A_{0,2}	1.087 (± 0.129)	1.407(± 0.141)	1.595(± 0.054)	–	–	–
SCE-A_{0,2}	0.628 (± 0.056)	0.782(± 0.153)	1.108(± 0.095)	–	–	–
HD-O						
<i>HR</i>	0.390 (± 0.032)	0.445(± 0.070)	0.479(± 0.070)	0.759(± 0.049)	0.741(± 0.057)	0.820(± 0.034)
<i>Mean BP</i>	0.342 (± 0.041)	0.345(± 0.026)	0.526(± 0.082)	0.799(± 0.052)	0.735(± 0.106)	0.741(± 0.081)
<i>RR</i>	0.199 (± 0.008)	0.293(± 0.038)	0.389(± 0.085)	0.729(± 0.085)	0.712(± 0.120)	0.732(± 0.060)
<i>AAFi</i>	0.197(± 0.051)	0.174(± 0.034)	0.156 (± 0.041)	0.688(± 0.089)	0.787(± 0.093)	0.797(± 0.040)
Mean HD-O	0.271 (± 0.024)	0.284(± 0.031)	0.377(± 0.054)	0.717(± 0.021)	0.757(± 0.035)	0.734(± 0.016)

Results of the quantitative analysis with respect to the n parameter – all the other parameters were optimized with cross validation. For every metrics, the best values were the smallest ones. Metrics reported are the Hamming Distance of Action (HD-A) and Observation (HD-O), the Mean HD-O, the Cross Entropy of Action 0 and 2 (CE-A_{0,2}) and the Sliding Cross Entropy of Action 0, 2 (SCE-A_{0,2}). On the left, results for our TPSR model, on the right, results for the SHMM. For more details on the metrics, see Subsection III-D

- good: the action is the best choice,
- acceptable: the action is not optimal but still a good choice,
- dangerous: the action may lead to future complications.

We measured the frequency of each label. This experiment provides a qualitative evaluation of the actions of the agent, even if they differ from the real anesthesiologist. Indeed, due to anesthetic latency and the nature of our problem, actions that differ from the anesthesiologist might still be valid choices.

- **Experiment 3** – At each time, and given the previous generated sequences, the anesthesiologist chose an action in $\mathcal{A} = \{\text{Reduce drug dose, Do nothing, Increase drug dose}\}$ and predicted the evolutions of each variables.

For each variable, we measured the agreement rate between the prediction made by the anesthesiologist to the one made by the agent. This experiment qualitatively evaluate the capacity of our trained model to predict a plausible evolution of the dynamical system given an action.

It should be noted that agreement with human experts in experiment 2 may have been influenced by the lack of a *blind* evaluation. That is why the other two experiments were carefully design to avoid this problem, and their results are in concordance with experiment 2.

IV. RESULTS

A. Quantitative analysis

Results of the quantitative analysis: We evaluated the ability of each set of parameters to predict the right pairs (action, observations) with the metrics defined in Section III-D. For each parameter, the following values were compared: $n \in \{5, 15, 30\}$, $n_{th} \in \{3, 4, 5\}$, $M_H \in \{2, 3, 6\}$, $M_T \in \{2, 3, 6\}$ and R was set to $\{50, 100, 300, 400\}$. It is important to note that n played a very crucial role in our model as it significantly modified the data during the preprocessing. Results of the best

set of parameters for each value of n are displayed in Table IV.

The best result was obtained for ($n = 30, n_{th} = 3, M_H = 6, M_T = 3, R = 400$) (an example of agent sequence is displayed in Fig. 8). This model was used for the confrontation with anesthesiologists. It is interesting to note that the agent tended to predict action and observation with a slight time delay. This aspect was emphasized by the evaluation with the SCE-A_{0,2}. Furthermore, the curves of Fig. 8 illustrate that the prediction of physiological variables was accurate and generally differed because of a slight delay.

Contribution of the variables:

- **Contribution of AAFi** – The AAFi variable is used both as an observation and for the computation of the actions. Hence, the question of whether AAFi influences the model by making the prediction obvious is crucial. To highlight the fact that our model is able to predict the action without simply relying on previous AAFi levels, we conducted additional experiments where AAFi was not included in the model. As a baseline, we also computed the results when no variables were included in the model. These results are presented in Table V. These additional experiments showed that the removal of the AAFi variable in the model only mildly reduced out model performance in term of the SCE-A_{0,2} metric: around 0.722 instead of 0.628 for the original model (with AAFi). In comparison, removing all observations (i.e only relying on actions) leads to a SCE-A_{0,2} of 0.913. This additional experiment suggests that while AAFi is an important variable for the prediction, it does not trivially contain all the required information. The good results obtained by the agent are therefore not explained by the presence of the AAFi variable in the observations.
- **Contribution of RR** – The RR is an important variable for monitoring the patient's state. However, in our protocol,

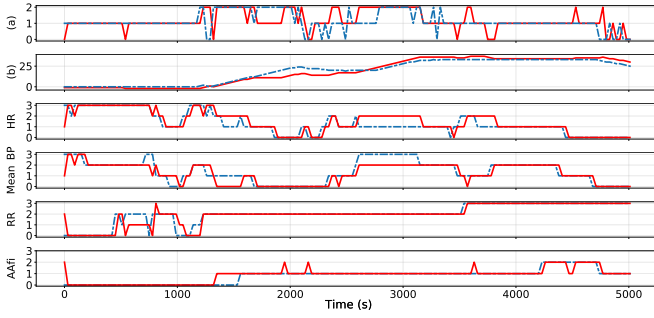


Figure 8: Result of the model with the most promising parameters on one patient. At the top, the two graphs show the results of the prediction of actions. (a) – comparison of the real actions (blue dotted line) with those predicted by our agent (red line); (b) – cumulative sum of the real sequence of actions (blue dotted line) and of the predicted (red line). The next four graphs are the results of the prediction of physiological variables. For each graph, in blue dotted line the real sequences and in red line the predictions.

the patient is artificially ventilated, i.e. RR is regulated to maintain EtCO_2 at a certain level. To study the importance of this variable, we have computed extra results without the RR variable in the model (see Table IV). It turns out that for $n = 30$, $\text{SCE-A}_{0,2}$ was equal to 0.635 (against 0.628 when RR is in the model and 0.722 when AAFi is not in the model). This shows that the importance of this variable in our model remains limited. However, we believe that the presence of this variable still makes sense in a clinical setting, especially in critical situations. Indeed, under general anesthesia when the depth of anesthesia is appropriate to perform surgery, patients stop breathing spontaneously. The breathing is thus performed artificially by a ventilator, where the RR is set by the anesthesiologist. In such a condition, the stability of the RR represents the good tolerance of the patient towards the mechanical ventilation and becomes an important indicator of under dosage of anesthesia when the variability increases. In our current experiment, the dataset does not contain any critical situations as every surgery have been unremarkable as regard as the anesthesia. Hence, the RR does not significantly contribute to the model performance at this time. However, we anticipate that this is an important indicator of awakening. Thus, RR can be considered an alert variable, which could be used to introduce hard coded behavior in the model: for instance, when it exceeds a certain threshold, the algorithm could send an alarm and exit the closed-loop system, handing the matter back to the anesthesiologist. This is classical approach to closed-loop system.

SHMM: We evaluated the performances of the SHMM for each of our discretization size and for a maximal rank of 400. The results were reported in Table IV (As the results on classical metrics are unsatisfactory, we do not go deeper with more complex metrics.). We also present in Fig. 9 the prediction of the best SHMM model on the same patient as Fig. 8. Fig. 8 c) is a good representation of the performance of models – the closer the two curves are, the better the model

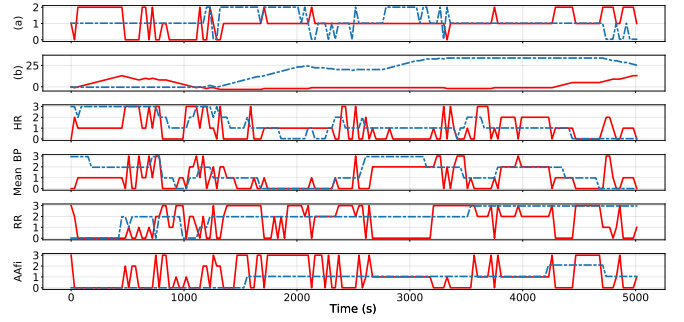


Figure 9: Result of the best SHMM model on the same patient of Fig. 8. At the top, the two graphs show the results of the prediction of actions. (a) – comparison of the real actions (blue dotted line) with those predicted by our agent (red line); (b) – cumulative sum of the real sequence of actions (blue dotted line) and of the predicted (red line). The next four graphs are the results of the prediction of physiological variables. For each graph, in blue dotted line the real sequences and in red line the predictions.

is. It appears that TPSR significantly outperformed SHMM in all the experiments.

B. Real Expert Evaluation

We asked six consultants anesthesiologists to evaluate our best model. Results from the three experiments introduced in Subsection III-E are presented in the Table VI. The results were in accordance with those of the paragraph IV-A.

- Experiment 1 showed an accuracy rate close to the one found in the quantitative evaluation section.
- Experiment 2 showed that 95.7 % of the actions were considered valid by the experts. This high rate of concordance was expected due to the long-latency of the anesthetics drugs.
- Experiment 3 demonstrated that the agent can predict the evolution of the variables in the upcoming minutes secondary to any given action.

V. DISCUSSION AND FUTURE WORKS

Linear dimension: Interestingly, the distribution of the singular values of $\hat{P}_{T,H}$ (which is linked to the linear dimension of the TPSR) was found to be similar regardless of the number of included patients. Furthermore, the number of singular values close to zero was significant for several values of horizons, justifying the low rank approximation of the matrix $P_{T,H}$. Our experiments revealed that models with low rank dynamical system demonstrate strong performances on both predictions and simulations. These results justify the choice of TPSRs over regular PSRs. Moreover, they may have significant consequences in the medical field as the evaluation of DoA through physiological variables could require much less information than presumed i.e. the space of latent states relative to a patient under GA could actually be relatively small.

Table V
Additional results of the quantitative analysis

Metrics	TPSR with AAFi $n = 30$	TPSR without AAFi $n = 30$	TPSR without RR $n = 30$	TPSR with no obs. $n = 30$
HD-A	0.416 (± 0.022)	0.439(± 0.012)	0.419(± 0.001)	0.456(± 0.012)
CE-A_{0,2}	1.087 (± 0.129)	1.145(± 0.071)	1.124(± 0.018)	1.161(± 0.015)
SCE-A_{0,2}	0.628 (± 0.056)	0.722(± 0.029)	0.635(± 0.021)	0.913(± 0.013)

Additional results of the quantitative analysis. For every metrics, the best values were the smallest ones. Metrics reported are the Hamming Distance of Action (HD-A), the Cross Entropy of Action 0 and 2 (CE-A_{0,2}) and the Sliding Cross Entropy of Action 0, 2 (SCE-A_{0,2}). For more details on the metrics, see Subsection III-D

Table VI

Evaluation of the model by a panel of anesthesiologists

Exp-1	Exp-2	Exp-3
0.371	<i>Good</i>	0.632 <i>HR</i>
	<i>Acceptable</i>	0.325 <i>Mean BP</i>
	<i>Dangerous</i>	0.043 <i>RR</i>
		AAFi 0.828

Results of the simulation with the best models ($n = 30, n_{th} = 3, M_H = 6, M_T = 3, R = 400$). Exp-1 : Rate of disagreement between agent and anesthesiologist actions. Exp-2 : rate on actions classify as (good/acceptable/dangerous). Exp-3 : Rate of agreement between agent and anesthesiologists observations. See Section III-E for more details on the three experiments.

Influence of parameters: Throughout our experiments, we observed that different values of M_H and M_T yield similar performances. There might be four possible explanations for this phenomenon.

- 1) The dynamic system does not have a very long memory. This hypothesis is reasonable, as generally, anesthesiologists do not concentrate on a long period of time, partly because of all the simultaneous tasks required.
- 2) The population included is homogeneous as we only included patients undergoing inguinal hernia repair under GA. No patient in the population had any significant past medical history nor underwent any side-effect during the GA.
- 3) Values of the horizon parameters that have a significant impact are large, and thus require significantly larger dataset to observe.
- 4) The discretization process and the values of the parameter n reduce the long time range dependency of the dynamic system.

Future works might try to evaluate each of these hypotheses.

Additionally, the experiments showed that $n_{th} = 3$ is the best choice for this parameter as it achieve the best trade-off between a) the generalization of the discretization which reduces the inter-patient variability and b) the accuracy of the physiological variable trajectories. Recall that the research of the best set of parameters is more indicative on the behavior of the algorithm than on which parameters need to be actually set

for a clinical use. Indeed, the number of patients included is not large enough to properly optimize all the hyperparameters of the models, and current values may change on a larger cohort.

Action and observation prediction: In our experiments, the agent was able to accurately predict the evolution over time of the physiological variables. This performance was expected for discrete AAFi and RR, which exhibit very small variations. However, the small errors on all the observations imply that the agent has learned the complete dynamic system properly. Conversely, predictions were slightly less accurate on actions. This might be explained by the multiplicity of the strategy (policy) exhibited by the experts. Nevertheless, simulations have shown that the actions taken by the agent were validated by the experts. Furthermore, in the first experiments, a significant part of the error was due to small time latency – the agent taking action a few seconds before or after the expert. This behavior was highlighted by the SCE-A_{0,2}, a specific metric relevant in our GA scenario. Since those actions would have produced similar results, the good results of the SCE-A_{0,2} demonstrated that the HD metric artificially under estimated the global performance of the agent. The labels of the actions in our model may be seen as relatively inaccurate, since they are restricted to three basics action and that the exact dose of AAFi to be added if necessary is not predicted. Such precision, while theoretically possible by using the continuous extension of the TPSR model [49] would require a significantly larger cohort of patient to be properly calibrated.

SHMM comparison: These experiments highlighted the advantage of our approach over the SHMM. This observation was in line with previous results (see e.g. [34], [50]). One explanation is that, contrary to TPSR, SHMM tends to scale poorly with the complexity of the system to be modeled. However, the implementation of PSRs requires more computational power.

Anesthesiologists feedback: The confrontation with the experts in anesthesiology showed that our agent was coherent and followed an expected policy most of the time. Moreover, all the experts agreed that $n = 30$ appears to be the most realistic value for this parameter. Nevertheless, they also highlighted that there was a latency of the AAFi variable in

some situations, particularly when using low flow of fresh gas.

Clinical relevance: The interest of our agent is double: helping at maintaining a patient at the optimal DoA and predict the occurrence of cardiovascular side-effects (with the idea to avoid them). The workload in the surgical theater imposes that an anesthesiologist is often in charge of two surgery rooms plus the post-anesthesia care unit. A tool that could autonomously help the anesthesiologist would thus improve the safety-level in the surgical room. With such a workload, for a low-risk patient undergoing a low-risk surgery, the anesthesiologist in charge may eventually remember a few characteristics of the patient and usually the pre-induction values of HR and MBP. Once anesthesia level is stabilized and surgery has started, it seems reasonable to consider that the anesthesiologist will leave the patient under the nurse-anesthetist care and will only watch the patient every 10-minute. If we consider that the anesthesiologist will remember the pre-induction, post-induction HR, MBP, RR and AAFi, for one patient we end with: 4 values, every 10-minute meaning 24 values every hour to assess the DoA and status of the patient. As opposed, our agent will take into account all the variables available every second. For a low-risk patient with MBP assesses every 5 minutes this will represent 10.820 values every hour.

Limitations: Despite the strong performances of our model during our experimental evaluations, the PSR approach of the GA setting suffer several drawbacks. First, the model is very dependent on the discretization. Indeed, it is a key component that influences the entire learning process as a too fine or too wide discretization leads to an incorrect estimation of the matrices involved in the model. Second, the lack of a preexisting efficient simulator, as well as a gold-standard for the DoA, greatly limit the possibility to improve the performances above what is observed in the expert trajectories. In its current state, our method is merely a proof of concept for the feasibility of maintaining the anesthesia using carefully trained multimodal algorithm. More experiments and recordings including patients in multiple settings and hospitals will be needed before considering this method as fully valid. It is the authors' belief that the clinical staff will be likely to accept this new approach, as automatic closed-loop anesthesia protocols are already existing, based on the bispectral index [51]. Our method can be seen as an improvement over the exiting protocols, as it takes into account multiple physiological signals as input.

Future works: Beyond the influence of the horizon parameter, we believe that the recording of other relevant physiological variables with additional sensors (e.g. electroencephalogram, muscular sensors, galvanic skin response, ...) could improve the performance of the model. Moreover, a wider range of surgery type in the dataset could bring valuable information on the behavior of the agent. The next step will aim at increasing the population in order to test the generalization of our algorithm in other settings such as in intensive care unit.

VI. CONCLUSION

In the present paper, we combined apprenticeship learning techniques and model derived from existing PSR, known as TPSR. The resulting agent learned a policy of maintaining the optimal DoA using expert trajectories. The use of machine learning models based on observable variables during GA is pertinent due to the high number of information intractable for the human brain. The performances of the resulting model are promising and convincingly embedded the general behavior of an anesthesiologist. These preliminary results are very encouraging and demonstrate that cardio-pulmonary changes induced by GA can relatively easily be predicted by apprenticeship-learning based algorithm allowing a potentially significant improvement in care.

REFERENCES

- [1] N. Woodall and T. Cook, "National census of airway management techniques used for anaesthesia in the uk: first phase of the fourth national audit project at the royal college of anaesthetists," *British journal of anaesthesia*, vol. 106, no. 2, pp. 266–271, 2010.
- [2] M. Golubovic, D. Stanojevic, M. Lazarevic, V. Peric, T. Kostic, M. Djordjevic, S. Zivic, and D. J. Milic, "A risk stratification model for cardiovascular complications during the 3-month period after major elective vascular surgery," *BioMed research international*, vol. 2018, 2018.
- [3] Y. Punjasawadwong, W. Chau-in, M. Laopaiboon, S. Punjasawadwong, and P. Pin-on, "Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5, 2018.
- [4] B. A. Fritz, P. L. Kalarickal, H. R. Maybrier, M. R. Muench, D. Dearth, Y. Chen, K. E. Escallier, B. Abdallah, N. Lin, and M. S. Avidan, "Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium," *Anesthesia and analgesia*, vol. 122, no. 1, pp. 234–242, 2016.
- [5] R. A. Stevenson, J. J. Schlesinger, and M. T. Wallace, "Effects of divided attention and operating room noise on perception of pulse oximeter pitch changes: a laboratory study," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 118, no. 2, pp. 376–381, 2013.
- [6] A. F. Merry, J. B. Cooper, O. Soyannwo, I. H. Wilson, and J. H. Eichhorn, "International standards for a safe practice of anesthesia 2010," *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 57, no. 11, pp. 1027–1034, 2010.
- [7] P. Herrero, T. M. Rawson, A. Philip, L. S. P. Moore, A. H. Holmes, and P. Georgiou, "Closed-loop control for precision antimicrobial delivery: An in silico proof-of-concept," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 65, no. 10, pp. 2231–2236, 2018.
- [8] H. M. Romero-Ugalde, V. Le Rolle, J.-L. Bonnet, C. Henry, P. Mabo, G. Carraut, and A. I. Hernández, "Closed-loop vagus nerve stimulation based on state transition models," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 65, no. 7, pp. 1630–1638, 2018.
- [9] Y. Wang, E. Dassau, and I. F. J. Doyle, "Closed-loop control of artificial pancreatic β -cell in type 1 diabetes mellitus using model predictive iterative learning control," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, no. 2, pp. 211–219, Feb 2010.
- [10] X. Zhang, J. A. Ashton-Miller, and C. S. Stohler, "A closed-loop system for maintaining constant experimental muscle pain in man," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, no. 4, pp. 344–352, April 1993.
- [11] A. Gentilini, M. Rossoni-Gerosa, C. W. Frei, R. Wymann, M. Morari, A. M. Zbinden, and T. W. Schnider, "Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (bis) with isoflurane," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 48, no. 8, pp. 874–889, 2001.
- [12] C. M. Ionescu, R. De Keyser, B. C. Torrico, T. De Smet, M. M. Struys, and J. E. Normey-Rico, "Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using bis as a controlled variable during anesthesia," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 55, no. 9, pp. 2161–2170, 2008.

- [13] Y. Sawaguchi, E. Furutani, G. Shirakami, M. Araki, and K. Fukuda, "A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 55, no. 3, pp. 874–887, 2008.
- [14] G. A. Dumont, "Closed-loop control of anesthesia-a review," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 45, no. 18, pp. 373–378, 2012.
- [15] D. A. O'hara, G. J. Derbyshire, F. J. Overdyk, D. K. Bogen, and B. E. Marshall, "Closed-loop infusion of atracurium with four different anesthetic techniques," *Anesthesiology*, vol. 74, no. 2, pp. 258–263, 1991.
- [16] K.-S. Tang, K. F. Man, G. Chen, and S. Kwong, "An optimal fuzzy pid controller," *IEEE transactions on industrial electronics*, vol. 48, no. 4, pp. 757–765, 2001.
- [17] S. Ching, M. Y. Liberman, J. J. Chemali, M. B. Westover, J. D. Kenny, K. Solt, P. L. Purdon, and E. N. Brown, "Real-time closed-loop control in a rodent model of medically induced coma using burst suppression," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 119, no. 4, pp. 848–860, 2013.
- [18] B. L. Moore, L. D. Pyeatt, and A. G. Doufas, "Fuzzy control for closed-loop, patient-specific hypnosis in intraoperative patients: A simulation study," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2009. EMBC 2009. Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2009, pp. 3083–3086.
- [19] E. C. Borera, B. L. Moore, and L. D. Pyeatt, "Partially observable markov decision process for closed-loop anesthesia control," in *Proceedings of the 20th European Conference on Artificial Intelligence*. IOS Press, 2012, pp. 949–954.
- [20] B. L. Moore, L. D. Pyeatt, V. Kulkarni, P. Panousis, K. Padrez, and A. G. Doufas, "Reinforcement learning for closed-loop propofol anesthesia: a study in human volunteers," *The Journal of Machine Learning Research*, vol. 15, no. 1, pp. 655–696, 2014.
- [21] N. Prasad, L.-F. Cheng, C. Chivers, M. Draugelis, and B. E. Engelhardt, "A reinforcement learning approach to weaning of mechanical ventilation in intensive care units," *arXiv preprint arXiv:1704.06300*, 2017.
- [22] B. L. Moore, A. G. Doufas, and L. D. Pyeatt, "Reinforcement learning: a novel method for optimal control of propofol-induced hypnosis," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 112, no. 2, pp. 360–367, 2011.
- [23] L. P. Kaelbling, M. L. Littman, and A. W. Moore, "Reinforcement learning: A survey," *Journal of artificial intelligence research*, vol. 4, pp. 237–285, 1996.
- [24] J. Kober, J. A. Bagnell, and J. Peters, "Reinforcement learning in robotics: A survey," *The International Journal of Robotics Research*, vol. 32, no. 11, pp. 1238–1274, 2013.
- [25] M. Kuderer, S. Gulati, and W. Burgard, "Learning driving styles for autonomous vehicles from demonstration," in *Robotics and Automation (ICRA), 2015 IEEE International Conference on*. IEEE, 2015, pp. 2641–2646.
- [26] P. Abbeel and A. Y. Ng, "Apprenticeship learning via inverse reinforcement learning," in *Proceedings of the twenty-first international conference on Machine learning*. ACM, 2004, p. 1.
- [27] M. L. Littman and R. S. Sutton, "Predictive representations of state," in *Advances in neural information processing systems*, 2002, pp. 1555–1561.
- [28] M. Rosencrantz, G. Gordon, and S. Thrun, "Learning low dimensional predictive representations," in *Proceedings of the twenty-first international conference on Machine learning*. ACM, 2004, p. 88.
- [29] R. L. Rivest and R. E. Schapire, "Diversity-based inference of finite automata," *Journal of the ACM (JACM)*, vol. 41, no. 3, pp. 555–589, 1994.
- [30] T. W. Schnider, C. F. Minto, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, S. L. Shafer, and E. J. Youngs, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 88, no. 5, pp. 1170–1182, 1998.
- [31] S. P. Singh, M. L. Littman, N. K. Jong, D. Pardoe, and P. Stone, "Learning predictive state representations," in *Proceedings of the 20th International Conference on Machine Learning (ICML-03)*, 2003, pp. 712–719.
- [32] M. R. Rudary and S. P. Singh, "A nonlinear predictive state representation," in *Advances in neural information processing systems*, 2004, pp. 855–862.
- [33] B. Boots, S. M. Siddiqi, and G. J. Gordon, "Closing the learning-planning loop with predictive state representations," *The International Journal of Robotics Research*, vol. 30, no. 7, pp. 954–966, 2011.
- [34] S. Singh, M. R. James, and M. R. Rudary, "Predictive state representations: A new theory for modeling dynamical systems," in *Proceedings of the 20th conference on Uncertainty in artificial intelligence*. AUAI Press, 2004, pp. 512–519.
- [35] W. Hamilton, M. M. Fard, and J. Pineau, "Efficient learning and planning with compressed predictive states," *The Journal of Machine Learning Research*, vol. 15, no. 1, pp. 3395–3439, 2014.
- [36] B. Wolfe, M. R. James, and S. Singh, "Learning predictive state representations in dynamical systems without reset," in *Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning*. ACM, 2005, pp. 980–987.
- [37] M. R. James and S. Singh, "Learning and discovery of predictive state representations in dynamical systems with reset," in *Proceedings of the twenty-first international conference on Machine learning*. ACM, 2004, p. 53.
- [38] M. R. James, B. Wolfe, and S. P. Singh, "Combining memory and landmarks with predictive state representations," in *IJCAI*, 2005, pp. 734–739.
- [39] N. Halko, P.-G. Martinsson, and J. A. Tropp, "Finding structure with randomness: Probabilistic algorithms for constructing approximate matrix decompositions," *SIAM review*, vol. 53, no. 2, pp. 217–288, 2011.
- [40] M. Daabiss, "American society of anaesthesiologists physical status classification," *Indian journal of anaesthesia*, vol. 55, no. 2, p. 111, 2011.
- [41] S. Patel and K. L. Goa, "Sevoflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia," vol. 51, pp. 658–700, 04 1996.
- [42] S. De Hert and A. Moerman, "Sevoflurane," *F1000Research*, vol. 4, no. F1000 Faculty Rev, 2015.
- [43] T. A. S. of Anesthesiologists, "Standards for basic anesthetic monitoring,"
- [44] G. Schneider, D. Jordan, G. Schwarz, P. Bischoff, C. J. Kalkman, H. Kuppe, I. Rundshagen, A. Omerovic, M. Kreuzer, G. Stockmanns *et al.*, "Monitoring depth of anesthesia utilizing a combination of electroencephalographic and standard measures," *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 120, no. 4, pp. 819–828, 2014.
- [45] H. Wang and M. Song, "Ckmeans. 1d.dp: optimal k-means clustering in one dimension by dynamic programming," *The R journal*, vol. 3, no. 2, p. 29, 2011.
- [46] D. Hsu, S. M. Kakade, and T. Zhang, "A spectral algorithm for learning hidden markov models," *Journal of Computer and System Sciences*, vol. 78, no. 5, pp. 1460–1480, 2012.
- [47] C. Downey, A. Hefny, and G. Gordon, "Practical learning of predictive state representations," *arXiv preprint arXiv:1702.04121*, 2017.
- [48] J. H. Philip, B. K. Philip, and S. Leeson, "Paper no: 1306.0 gas man version 4. 1 teaches inhalation kinetics," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 108, no. suppl_2, pp. ii215–ii277, 2012.
- [49] A. Hefny, W. Sun, S. Srinivasa, and G. J. Gordon, "Predictive state models for prediction and control in partially observable environments."
- [50] B. Boots, G. Gordon, and A. Gretton, "Hilbert space embeddings of predictive state representations," *arXiv preprint arXiv:1309.6819*, 2013.
- [51] N. Liu and J. Rinehart, "Closed-loop propofol administration: routine care or a research tool? what impact in the future?" 2016.

Chapitre 5

Emergence de l'anesthésie générale

Sommaire

5.1 Réveil de l'anesthésie générale et retour à un état de veille	98
5.1.1 La fin de l'anesthésie générale : des trajectoires d'émergence hétérogènes .	98
5.1.2 La fin de l'anesthésie générale : notre étude	98
5.1.3 Article en cours de rédaction	99
5.2 Modifications EEG dans les heures suivants la fin d'une AG	99
5.2.1 De la fin de l'anesthésie au retour à l'état antérieur, état des connaissances	100
5.2.2 De la fin de l'anesthésie au retour à l'état antérieur, notre étude	100
5.2.3 Communication orale en congrès	101
5.2.4 Article en cours de rédaction	101
5.3 Références	103

5.1 Réveil de l'anesthésie générale et retour à un état de veille

Il est important pour la suite de cet exposé de distinguer deux phases dans la fin d'une anesthésie générale : la fin de l'anesthésie chirurgicale proprement dite, ou émergence, qui se termine avec le réveil du patient. Il peut alors répondre de manière adaptée aux questions des cliniciens. S'ensuit le retour à un état antérieur de conscience stricto sensu, qui va prendre plusieurs heures de plus après la phase d'émergence. Chacune de ces phases ont fait l'objet d'une étude.

5.1.1 La fin de l'anesthésie générale : des trajectoires d'émergence hétérogènes

Les mécanismes permettant de comprendre l'installation et l'entretien d'une AG sont de mieux en mieux compris, tandis que l'émergence de l'AG reste moins explorée. Le réveil a longtemps été approché comme un mécanisme pharmacocinétique, où l'émergence se ferait via une réactivation des circuits neuronaux en miroir de leur inactivation [2]. Néanmoins, le peu d'études qui se focalisent sur cette période indique qu'il s'agirait plutôt d'un mécanisme pharmacodynamique. Par exemple, il a été démontré que le recours à de la dextroamphétamine chez les rats induisait une émergence bien avant que les hypnotiques n'aient été éliminés [6]. Les auteurs ont interprété ce résultat comme une indication que la noradrénaline et la dopamine joueraient un rôle actif dans le phénomène d'émergence. Par ailleurs, l'influence de l'âge semble également suggérer que le mécanisme tient plus de la pharmacodynamie que de la pharmacocinétique [11], et soulignerait une importance prépondérante des mécanismes d'excitabilité.

Dans leur étude publiée en 2014, Chander *et al.* [3] sont les premiers à avoir créé une nomenclature de l'émergence. Ces auteurs constatent que les patients présentent une grande hétérogénéité électroencéphalographique après l'arrêt des perfusions d'anesthésiques. De plus, ces schémas d'émergence pourraient être classés en prenant en compte la durée et la rapidité des transitions entre les états du cerveau dominés par les ondes lentes qui précèdent l'éveil. La plupart des patients passent progressivement d'un schéma caractérisé par de fortes pics de puissance δ (0,5-4 Hz) et α /spindle (8-14 Hz) ("Anesthésie à ondes lentes" AOL) à un état marqué par une faible puissance delta-spindle ("Anesthésie non à ondes lentes" ANOL) avant l'éveil. Cependant, 31% des patients passent directement de l'anesthésie à ondes lentes au réveil. Ce sont ces patients qui étaient également les plus susceptibles d'exprimer une douleur dans la période post-opératoire. Certains patients enfin sont passés directement de l'anesthésie à ondes rapides au réveil. Ces résultats, basés sur la classification des stades du sommeil, fournissent la première nomenclature systématisée pour suivre les états du cerveau sous anesthésie générale, du maintien à l'émergence, et suggèrent que ces transitions peuvent être corrélées avec des résultats postopératoires tels que la douleur. Il est intéressant de noter que l'étude de Chander et al (2014), et les études qui ont suivi sur le même sujet [4; 5; 8], sont basées sur l'étude des signaux EEG issus d'électrodes frontales. On ne peut donc pas affirmer que les trajectoires décrites par Chander sont identiques sur la totalité du cortex.

5.1.2 La fin de l'anesthésie générale : notre étude

Pour répondre à cette question, nous avons eu recours à un EEG 32 canaux afin d'étudier la période d'émergence et procéder à une investigation concernant les trajectoires d'éveil sur la totalité du scalp.

L'étude a été effectuée sur une cohorte de 28 patients sous anesthésie générale pour une chirurgie réalisée en ambulatoire. Tous les patients se sont vus proposés, en plus du monitoring classique, un enregistrement par EEG 32 canaux pendant toute la durée de l'intervention. Les objectifs secondaires de cette étude étaient de classer les différentes trajectoires en respectant la classification initiée par Chander et d'identifier des potentiels facteurs cliniques associés aux différentes trajectoires. Les patients ont été inclus de février à mai 2018, et 13 enregistrements ont été conservés pour l'analyse finale. Au total 337 électrodes, soit 337 trajectoires ont été analysées.

Premier résultat, chaque patient présente 100% de trajectoires similaires sur l'ensemble du cortex.

Second résultat, nous avons retrouvé 3 des 4 trajectoires rapportées par Chander. Il s'agit des trajectoires :

- 10 AOL → réveil
- 2 AOL → ANOL - réveil
- 1 ANOL → réveil

On aurait pu s'attendre à ce que la trajectoire soit influencée par la localisation de l'électrode. En effet, l'onde α décrit une trajectoire allant du cortex occipital vers le cortex frontal lors de la phase d'induction de l'AG et cette dernière décrit une trajectoire inverse lors de l'émergence [10]. On aurait pu aussi s'attendre à ce que les ondes δ présentent des trajectoires variées entre les différentes électrodes. En effet, si elles présentent une augmentation diffuse de leur puissance sur l'ensemble du cortex, elles sont maximales au niveau du cortex frontal, elles décroissent au niveau du cortex temporo-occipital et sont minimales au niveau du cortex pariétal [9]. Néanmoins, les variations de l'amplitude de ces ondes ne se font pas à des ordres de grandeurs suffisants pour changer leur trajectoire durant l'émergence. En effet, sur l'ensemble des patients, on constate des variations de l'ordre de 5,5 dB en moyenne pour les trajectoires des ondes δ , et seulement des variations de 1,4 dB $\pm$ 0.9 pour les trajectoires des fuseaux. Finalement, étant donné la faible variation d'amplitude des fuseaux, il est probable que ce soient les ondes δ qui structure la taxonomie de la phase d'émergence.

Ces résultats très stéréotypés observés sur toutes les 32 électrodes confirment le caractère éminemment artificiel de l'AG. La principale signature de l'anesthésie générale est l'antériorisation des ondes α associée à une augmentation diffuse de la puissance des ondes. Nos données soulignent donc que les électrodes frontales sont suffisantes pour le suivi de l'anesthésie, taxonomie des phases d'émergence comprise, et que le reste du scalp n'apporte que peu d'informations supplémentaires.

Si l'on compare nos résultats avec la littérature, nous retrouvons toutes les trajectoires rapportées dans l'étude princeps mais avec des proportions différentes.

En effet, nous avons enregistré :

- 10 AOL → réveil, soit 77% (contre 31% dans l'étude originale)
- 2 AOL → ANOL, soit 16% (contre 23%)
- 1 ANOL → réveil 7% (contre 16%)
- 0 AOL → ANOL, réveil progressif (contre 20%)

Ces différences pourraient être expliquées par des différences dans les phénomènes algiques éprouvée au réveil par les patients de notre étude et ceux inclus par Chander *et al.*

5.1.3 Article en cours de rédaction

Un article qui présente l'ensemble des résultats est actuellement en cours de rédaction pour une soumission à la revue de langue anglaise *Frontiers in Computational Medicine*.

5.2 Modifications EEG dans les heures suivants la fin d'une AG

En post-opératoire, l'identification des patients susceptibles de bénéficier, d'une part d'une hospitalisation conventionnelle ou d'autre part d'un retour immédiat au domicile, est nécessaire afin d'utiliser au mieux les ressources disponibles. Dans cette optique, la recherche du délai nécessaire et suffisant pour le retour à la normale du tracé électroencéphalographique en postopératoire est important pour permettre d'identifier des facteurs de risque de complications, notamment neurologiques.

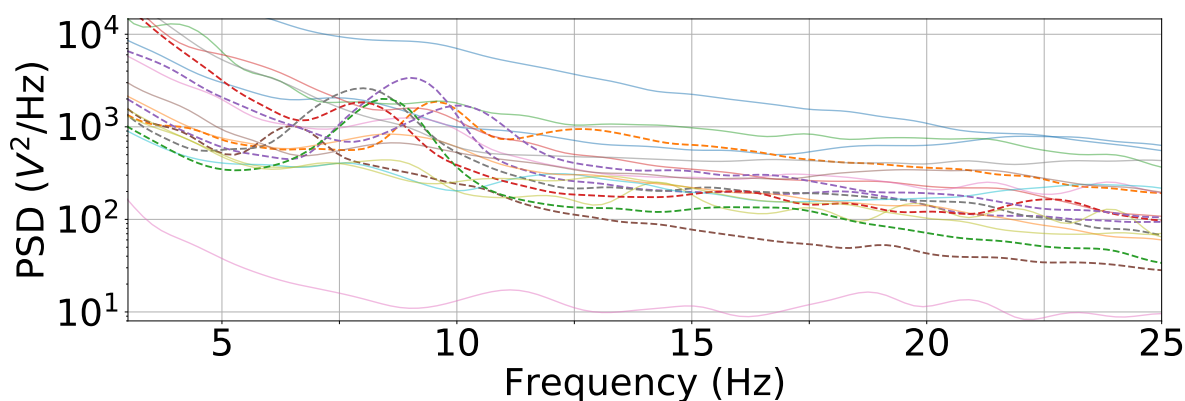


FIGURE 5.1 – Représentation de la PSD avec une échelle de Y semilog pour tous les patients 3 heures après la fin de l’anesthésie. Notez la persistance de l’onde α chez 7 patients représentés en traits pointillés.

5.2.1 De la fin de l’anesthésie au retour à l’état antérieur, état des connaissances

L’évolution des modifications électroencéphalographiques dans les heures suivant la fin d’une AG a fait l’objet de peu de publications. Pourtant cette question est importante dans le contexte des soins ambulatoires, ce d’autant que la pratique ambulatoire est désormais fortement encouragée partant du principe que les risques de complications liées à la chirurgie et à l’anesthésie sont minimales. Par exemple, en France, 51% de toutes les procédures chirurgicales sont effectuées en ambulatoire et l’objectif à terme est qu’elle passe à 70%. Les recommandations soulignent que le patient doit toujours être accompagné, ne doit pas conduire pendant les 12 heures qui suivent l’anesthésie et doit éviter de prendre des décisions importantes [7]. En 2018, Blain-Moraes *et al.* ont montré chez 8 volontaires sains que la puissance α dans le lobe postérieur, significativement diminuée pendant l’anesthésie, ne revenait que très progressivement en 3 heures à son niveau de base au cours de la période d’émergence [1]. Hormis cette publication peu de données sont actuellement disponibles concernant l’évolution des modifications électroencéphalographiques après une anesthésie générale.

5.2.2 De la fin de l’anesthésie au retour à l’état antérieur, notre étude

Afin de rechercher le délai nécessaire pour permettre un retour à l’état antérieur de l’EEG, nous avons enregistré chez vingt patients au cours d’une anesthésie générale pour chirurgie digestive mineur, les paramètres habituels de surveillance ainsi que 2 canaux EEG frontaux. Un nouvel enregistrement EEG a été réalisé 3 heures après la fin de la chirurgie, alors que le patient était dans le service de chirurgie ambulatoire.

Une fois le niveau d’AG stabilisé et l’opération commencée, une période de 5 minutes a été enregistrée (Epoque 1). Trois heures après la fin de l’AG, un EEG d’époque de 5 minutes a été ensuite effectué (Epoque 2). Une analyse de la densité spectrale de puissance a été effectuée pour comparer les tracés électroencéphalographiques des 2 époques.

Cette comparaison a révélé sur les tracés d’EEG frontal et central une onde α persistante de forte puissance 3 heures après une AG chez 35% des patients que nous avons enregistrés. Tous les patients de ce groupe avaient subi une anesthésie sans incident. Aucun patient n’a déclaré d’effet secondaire pouvant être lié aux conséquences de l’AG. Bref, aucun facteur durant l’anesthésie n’a pu être identifié pour prédire la persistance de l’onde α 3 heures après la fin de l’AG. L’analyse visuelle et individuelle de la PSD de Welch des époques 2 pour chaque patient a également révélé une augmentation persistante de la bande (8-12 Hz) pour 7 patients sur 19 (figure 5.1 les patients avec persistance d’une augmentation de l’onde α sont représentés en traits pointillés).

La figure 5.2 illustre un exemple typique de spectrogramme. Elle montre la persistance d’une bande de puissance α et le PSD (Power Spectral Density) pour un patient. Elle illustre surtout la

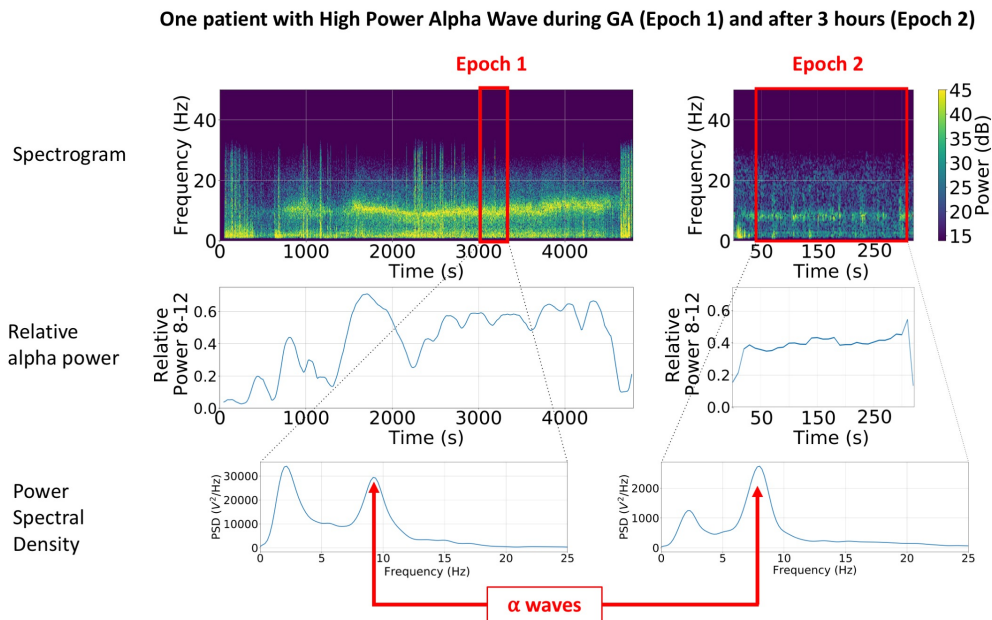


FIGURE 5.2 – Évolution du spectrogramme, de la puissance α relative et du PSD de Welch entre les 2 époques réalisées pendant et 3 heures après une AG pour un patient avec une persistance de l'onde α de forte puissance.

persistance de cette bande alpha 3 heures après la fin de l'AG (indiquée par la flèche rouge sur la figure).

5.2.3 Communication orale en congrès

Les données recueillies sur la cohorte de 20 patients ont été présentées au Congrès Annuel de la European Society of Anaesthesiologists à Copenhague du 2 au 4 juin 2018.

5.2.4 Article en cours de rédaction

Les résultats obtenus sur la cohorte préliminaire de 20 patients ont été confirmés sur une seconde cohorte de 30 patients chez lesquels un enregistrement par EEG 32 canaux a été réalisé pendant toute la durée de l'AG. L'analyse des résultats a permis de confirmer la même fréquence de persistance des ondes α chez un tiers de la population 3 heures après la fin d'une AG sans conséquence particulière à l'examen clinique. Les données sont actuellement en cours d'analyse afin de rédiger un article pour soumission à la revue *Anesthesiology*. Nous comptons ensuite effectuer une analyse plus poussée de la sensorimotricité des patients après la fin d'anesthésie sur une nouvelle cohorte.



01AP04-10

Electroencephalogram 3 hours after general anaesthesia (GA) is still not back to normal for all the patients

Recovery, postoperative, Brain, electroencephalography,
Anaesthesia, general

C. Dubost¹, P. Humbert², B. Berthet-Delteil³, L. Oudre⁴, N. Vayatis², P. P. Vidal⁵

¹Begin military hospital & Cognac-G, CNRS, Université Paris Descartes - Saint-Mande (France), ²CMLA, ENS Cachan, CNRS, Université Paris-Saclay - Cachan (France), ³Cognac-G, CNRS, Université Paris Descartes - Paris (France), ⁴L2TI, Université Paris 13 & Cognac-G, CNRS, Université Paris Descartes - Paris (France), ⁵Institute of Information and Control, Hangzhou Dianzi University, Zhejiang & Cognac-G, CNRS, Université Paris Descartes - Paris (France)

Background and Goal of Study: Recovery from GA was perceived as a passive pharmacokinetic process but it may not be so simple¹. We tested the hypothesis that 3 hours after an uneventful GA for inguinal hernia repair, frontal EEG is not back to normal in all the patients.

Materials and Methods: Anaesthesia was induced by sufentanil, ketamine, propofol and cisatracurium and maintained by sevoflurane. During the surgery, patients were continuously monitored and a 2-channel EEG was added (channels F4 & C4, 100 Hz each). Three hours after the GA, a new EEG was performed at the bedside. The three-hour delay was chosen based on the pharmacokinetic of the sevoflurane (half-life of 50 minutes). The Wilcoxon-Mann-Whitney test was used and P values less than 0.05 were deemed significant. All data processing was performed off-line using a commercial software package MATLAB®. A clustering was made using the K-Means algorithm in order to extract relevant group from the data. After, a logistic regression was performed to construct a classification task.

Results and Discussion: From March to May 2017, 20 patients have been included. Several EEG parameters were compared before and after GA. Individual analysis of the Power Spectral Density (using the Welch's method), are presented in the Figure 1. Individual analysis of the results revealed a higher power in the 8-12 Hz for 6 patients (see figure 1, panel B) representing one third of the sample. Using an unsupervised algorithm (K-means clustering analysis), we identified the following risk factors for sustained alpha power: man, high blood pressure (HBP), significant post-operative pain, non-smoker, who underwent an anaesthesia longer than 90 minutes.

Conclusion: one third of the out-patients operated for inguinal hernia repair presented a sustained increase in power in the α band 3 hours after a GA. Attention on patient who presents the typical profile of HPAW (man with HBP, post-operative pain, non-smoker, who went through a longer anaesthesia) should be reinforced as the clinical impact is still unknown.

Reference:

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND: General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med 2010; 363:2638–2650

5.3 Références

- [1] Stefanie Blain-Moraes, Vijay Tarnal, Giancarlo Vanini, Tarik Bel-Behar, Ellen Janke, Paul Picton, Goodarz Golmirzaie, Ben JA Palanca, Michael S Avidan, Max B Kelz, et al. Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia : a high-density electroencephalography study in healthy volunteers. *Frontiers in human neuroscience*, 11 :328, 2017. [100](#)
- [2] Emery N. Brown, Ralph Lydic, and Nicholas D. Schiff. General Anesthesia, Sleep, and Coma. *The New England journal of medicine*, 363(27) :2638–2650, December 2010. [98](#)
- [3] Divya Chander, Paul S. García, Jono N. MacColl, Sam Illing, and Jamie W. Sleigh. Electroencephalographic Variation during End Maintenance and Emergence from Surgical Anesthesia. *PLoS ONE*, 9(9), September 2014. [98](#)
- [4] A. L. Gaskell, D. F. Hight, J. Winders, G. Tran, A. Defresne, V. Bonhomme, A. Raz, J. W. Sleigh, and R. D. Sanders. Frontal alpha-delta EEG does not preclude volitional response during anaesthesia : prospective cohort study of the isolated forearm technique. *British Journal of Anaesthesia*, 119(4) :664–673, October 2017. [98](#)
- [5] S. Hesse, M. Kreuzer, D. Hight, A. Gaskell, P. Devari, D. Singh, N. B. Taylor, M. K. Whalin, S. Lee, J. W. Sleigh, and P. S. García. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the post-anaesthesia care unit : an early sign of post-operative complications. *British Journal of Anaesthesia*, 0(0), October 2018. [98](#)
- [6] Jonathan D. Kenny, Norman E. Taylor, Emery N. Brown, and Ken Solt. Dextroamphetamine (but Not Atomoxetine) Induces Reanimation from General Anesthesia : Implications for the Roles of Dopamine and Norepinephrine in Active Emergence. *PLoS ONE*, 10(7), July 2015. [98](#)
- [7] Kari Korttila. Recovery from outpatient anaesthesia : factors affecting outcome. *Anaesthesia*, 50 :22–28, 1995. [100](#)
- [8] Zhenhu Liang, Cheng Huang, Yongwang Li, Darren F. Hight, Logan J. Voss, Jamie W. Sleigh, Xiaoli Li, and Yang Bai. Emergence EEG pattern classification in sevoflurane anesthesia. *Physiological Measurement*, 39(4) :045006, 2018. [98](#)
- [9] Róisín Ní Mhuirheartaigh, Catherine Warnaby, Richard Rogers, Saad Jbabdi, and Irene Tracey. Slow-Wave Activity Saturation and Thalamocortical Isolation During Propofol Anesthesia in Humans. *Science Translational Medicine*, 5(208) :208ra148–208ra148, October 2013. [99](#)
- [10] Patrick L. Purdon, Eric T. Pierce, Eran A. Mukamel, Michael J. Prerau, John L. Walsh, Kin Foon K. Wong, Andres F. Salazar-Gomez, Priscilla G. Harrell, Aaron L. Sampson, Aylin Cimenser, ShiNung Ching, Nancy J. Kopell, Casie Tavares-Stoeckel, Kathleen Habeeb, Rebecca Merhar, and Emery N. Brown. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(12) :E1142–E1151, March 2013. [99](#)
- [11] Anna L Stern and Nirinjini Naidoo. Wake-active neurons across aging and neurodegeneration : a potential role for sleep disturbances in promoting disease. *SpringerPlus*, 4, January 2015. [98](#)

Chapitre 6

Perspectives

Sommaire

6.1 Anesthésie	106
6.1.1 Intégration de nouveaux signaux pour l'estimation de la PdA	106
6.1.2 Passage en temps réel et administration automatique de l'anesthésie	106
6.1.3 Récupération après une anesthésie générale	106
6.1.4 Fragilité et anesthésie	107
6.1.5 Vers un parcours de l'anesthésie	107
6.2 Réanimation	108
6.2.1 Monitoring multimodal en réanimation : intérêts et projets	108
6.2.2 Prédiction de la profondeur de la sédation en réanimation	108
6.2.3 Voies de recherche	110
6.3 Références	110

6.1 Anesthésie

6.1.1 Intégration de nouveaux signaux pour l'estimation de la PdA

Les résultats préliminaires de notre algorithme sont suffisants pour en faire un outil d'aide à la décision à l'anesthésiste, mais sa sensibilité et sa spécificité méritent d'être augmentées. Dans cette optique l'intégration d'un canal EEG à l'algorithme est une voie prometteuse. En effet, dans un de nos travaux, nous avons montré que les résultats obtenus sur un canal EEG permettaient de discriminer l'état d'anesthésie versus l'état de réveil dans plus de 94% des cas. L'intégration de ce paramètre facultatif a d'ailleurs été pris en compte dans le brevet déposé, ce qui nous amène au concept de monitoring multimodal de la PdA que nous avons baptisé « TRIS ».

Actuellement les moniteurs développés pour déterminer la PdA sont principalement basés sur un type de variable, dans la grande majorité des cas basé sur l'EEG. Les informations issues de l'EEG sont filtrées puis analysées par l'intermédiaire d'un algorithme non adaptatif et produisent ensuite un chiffre, représentant le stade de PdA du patient. De tels moniteurs sont exposés aux perturbations électromagnétiques qui engendrent des artefacts voire des pertes de signal EEG et ont forcément une latence de quelques secondes à quelques dizaines de secondes. En l'absence de curarisation du patient (comme cela peut être le cas pour certaines AG, ou au moins certaines parties de l'AG) le signal peut être très perturbé et donc impossible à utiliser.

Le même raisonnement peut tout à fait s'appliquer à des variables non cérébrales, comme celles que nous utilisons dans notre modèle : fréquence respiratoire, pression artérielle, ... C'est la raison pour laquelle nous pensons qu'un système multimodal, prenant en compte à la fois des variables électroencéphalographiques et des variables cardio-pulmonaires, serait plus stable en termes de prédiction au cours d'une AG. Dans le cas idéal où toutes les variables seraient disponibles avec une bonne qualité de signal, l'algorithme les prendrait toutes en compte pour effectuer sa prédiction. En revanche, en cas de perte d'un ou plusieurs signaux, l'algorithme poursuivrait sa prédiction uniquement basée sur les signaux disponibles. Cette prédiction pourra s'accompagner de la production d'un indicateur de fiabilité prenant en compte le nombre de variables disponibles au moment de la prédiction (comme c'est actuellement le cas sur la plupart des moniteurs, le BIS produisant par exemple un index de qualité en pourcentage).

Une étape suivante sera, dans l'esprit de ce qu'a réalisé l'équipe de Schneider, d'intégrer des données démographiques, notamment l'âge du patient et ses comorbidités. L'algorithme pourrait alors utiliser les données disponibles des patients présentant le même âge et les mêmes caractéristiques pour affiner la prédiction du modèle. Le principal écueil de cette dernière étape consiste en la taille de la base de données nécessaire pour avoir des groupes de patients d'une même classe d'âge suffisamment importants. Un brevet récemment déposé avec Thales, le PAL, pour l'aide à la décision des pilotes permet d'être optimiste sur l'application de ce concept aux anesthésistes.

6.1.2 Passage en temps réel et administration automatique de l'anesthésie

Une autre étape sera donc le traitement du signal EEG en temps réel pour en extraire les informations pertinentes à utiliser par l'algorithme. Dans cette optique, des méthodes mathématiques différentes du HMM pourraient être pertinentes. Il s'agit par exemple du PSR pour prédire les actions ou bien de la segmentation de signaux pour la prédiction de la profondeur de l'anesthésie en incluant les signaux EEG. Par analogie avec l'administration automatisée de propofol suivant les valeurs du BIS en cours d'AG, nous pouvons tout à fait espérer parvenir à un niveau de développement du moniteur qui permettrait d'administrer de manière autonome la quantité suffisante et nécessaire d'agent d'anesthésie. Le but d'un tel dispositif serait d'éviter les surdosages en anesthésiques qui peuvent survenir, en particulier en l'absence de monitoring cérébral dédié.

6.1.3 Récupération après une anesthésie générale

Comme nous l'avons montré dans la partie 5.2, les patients peuvent métaboliser différemment les médicaments d'anesthésie et ainsi revenir plus ou moins rapidement à un état de conscience

strictement superposable à ce qu'il était avant l'anesthésie. Sur deux cohortes de 20 puis 30 patients, nous avons retrouvé de manière reproductible la persistance dans le territoire antérieur d'ondes α 3 heures après la fin de l'AG sans pour autant pouvoir les relier à une quelconque complication. Nous continuons de penser que la persistance de ces ondes α dans le territoire antérieur n'est pas anodine et mérite d'être explorée de manière plus poussée. Pour cette raison, nous allons répéter l'expérimentation en sensibilisant l'examen clinique réalisé 3 heures après la fin de l'AG et en ajoutant notamment des examens de type "double tâche" qui seront à priori plus discriminants pour identifier la signification clinique de la persistance des ondes α . En outre, notre protocole expérimental sera adapté pour permettre de surveiller plus longtemps les patients qui présentent une persistance des ondes α 3 heures après la fin de l'anesthésie, en prévoyant notamment de répéter l'EEG le lendemain matin.

6.1.4 Fragilité et anesthésie

La notion de fragilité (ou «frailty» des Anglo-saxons) est un concept gériatrique récent qui s'est développé dans les années 80 en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) [4; 12]. Le concept de fragilité peut se concevoir comme un vieillissement intermédiaire entre le vieillissement habituel et le vieillissement pathologique. Ce terme suggère un état d'instabilité avec risque de perte fonctionnelle ou de majoration de la perte fonctionnelle existante. L'incapacité du sujet n'est pas installée, mais peut survenir à l'occasion d'une pathologie aiguë ou d'événements extérieurs, telles qu'une infection ou une fracture. On peut considérer que 10 à 20% des personnes âgées de 65 ans et plus sont fragiles. Cette proportion augmente rapidement avec l'âge, pour atteindre 46% chez les plus de 85 ans [17]. En ce qui concerne la période per-opératoire, la fragilité entraîne un risque au moins deux fois plus élevé de morbidité, de mortalité et de réadmission [5; 6]. Même après des chirurgies ambulatoires telles que la hernie inguinale, la chirurgie du sein ou de la thyroïde, la fragilité est associée à un risque de complications 3 fois plus élevé [16].

L'évaluation de la fragilité est recommandée par de nombreuses sociétés savantes mais se heurte à la multiplicité des outils disponibles et surtout à l'interprétation des résultats. Plusieurs dimensions méritent en effet d'être prises en compte dans l'évaluation de la fragilité : la performance physique, l'état nutritionnel, les fonctions cognitives et l'état psychologique au minimum. Une évaluation précise de l'état de fragilité requiert une consultation gériatrique et n'est pas réaliste dans le contexte péri-opératoire, en particulier en cas d'urgence. C'est certainement la raison du succès du "score de fragilité clinique", SFC [13] qui a récemment été traduit en français [1] et est présenté en annexe A.1. Dans le contexte péri-opératoire, la mise en oeuvre chez des patients identifiés comme fragiles d'un programme nutritionnel spécifique en pré-opératoire a permis de montrer : une diminution de la durée d'hospitalisation après chirurgie bilio-pancréatique majeure [10], ou après chirurgie colo-rectale [2]. De la même manière, la "pré-habilitation" qui vise à augmenter la tolérance à l'effort des sujets a montré une diminution de l'amaigrissement en post-opératoire [3] et une diminution de la durée d'hospitalisation [10]. A contrario, la fragilité est associée à un risque accru de confusion post-opératoire sans majorer le risque de trouble cognitif [7] et nous n'avons pas trouvé d'intervention ayant permis de diminuer ce risque en post-opératoire.

La fragilité apparaît donc comme un élément clef de la période péri-opératoire mais se heurte à la faisabilité en pratique clinique quotidienne, tant pour l'évaluation et l'identification des patients à risque que pour la réalisation des interventions destinées à optimiser les patients. Dans ce contexte, notre équipe se propose de poursuivre les travaux du laboratoire dans le domaine, en utilisant les outils d'évaluation automatique de la fragilité développés pour les patients en péri-opératoire.

6.1.5 Vers un parcours de l'anesthésie

A terme, c'est un véritable "parcours de l'anesthésie" que nous espérons pouvoir mettre en place, qui comporterait :

1. Une évaluation pré-opératoire automatisée de la fragilité

2. La mise en place éventuelle d'un programme de pré-habilitation avec de manière concomitante un suivi longitudinal individuel permettant de s'assurer de l'efficacité des mesures mises en œuvre sur la fragilité du sujet
3. Le suivi per-opératoire du sujet par notre chaîne de mesure, avec pour objectif un ajustement fin du niveau de profondeur d'anesthésie puis la détection d'éventuels facteurs de risque qui conduiraient à la mise en œuvre d'un suivi plus rapproché en post-opératoire, voire l'hospitalisation dans une unité dédiée de réhabilitation intensive au lieu d'un retour au domicile
4. Enfin, le suivi en post-opératoire, pour s'assurer de l'absence de complications ou bien de leur détection précoce

Ce parcours, qui pourra sembler futuriste, représente à ce jour l'idéal que nous nous faisons de l'aide apportée par les nouvelles technologies, en particulier l'internet de l'objet, au défi du vieillissement d'une population de plus en plus nombreuse. Il est d'ores et déjà certain que ce parcours, s'il voit le jour, sera ajusté pour tenir compte des avancées de la science intervenues entre temps tout comme de nos propres résultats dans le domaine.

6.2 Réanimation

6.2.1 Monitoring multimodal en réanimation : intérêts et projets

Nous avons abordé nos travaux de recherche sur le monitoring de la conscience par l'anesthésie car elle représente un état "caricatural" avec un retour supposé à l'état antérieur, de manière rapide. La situation est radicalement différente en réanimation où l'état du patient va interférer en permanence avec l'administration des drogues, pour maintenir un état de sédation bien plus difficile à appréhender. Dans ce contexte, nous pensons que le monitoring multimodal est particulièrement adapté puisqu'il permet de multiplier les sources d'informations. Ainsi, nous avons déployé 10 chaînes de mesure qui nous permettent, grâce à la collaboration avec Thalès Training Simulation d'enregistrer en continu et à haute fréquence les variables issues des scopes, des respirateurs ainsi que des canaux EEG et une webcam. Nous sommes actuellement en cours de constitution d'une cohorte de patients admis pour une forme sévère de pneumonie à Covid-19, réalisée dans le but de détecter des facteurs pronostiques.

6.2.2 Prédiction de la profondeur de la sédation en réanimation

Problématique et défis

Les patients admis en réanimation ont au moins une défaillance d'organes, ce qui nécessite le recours à une technique de suppléance d'organes. Plus de la moitié des patients de réanimation vont nécessiter au cours de leur séjour une ventilation mécanique. La bonne mise en œuvre de la ventilation mécanique, tout comme le maintien du patient sur son lit et la réalisation de certains soins, nécessitent également une adaptation de l'état neurologique du patient. Dans certains cas, notamment en cas d'hypoxémie majeure chez les patients présentant un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), la bonne mise en œuvre de la respiration artificielle va nécessiter une sédation profonde, proche du niveau atteint lors d'une anesthésie chirurgicale. En revanche, pour les autres cas, le niveau de sédation à trouver est moins bien défini, car non mesurable objectivement à ce jour. Cette absence de données est due principalement à deux facteurs :

- des facteurs liés au patient et à la maladie : la réaction individuelle du patient à un niveau de suppléance donnée est imprévisible, de même que la réaction du patient à une dose de drogue et à une agression.
- des facteurs liés au monitoring : en l'absence de curarisation, les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ne sont pas fiables en réanimation [15].

Au final, il n'existe pas à l'heure actuelle de moniteur qui aie démontré son efficacité pour l'adaptation du niveau de sédation chez les patients de réanimation.

Etat des lieux de la sédation en réanimation

Pour ces raisons, l'adaptation du niveau de sédation en réanimation est actuellement basée sur des échelles comportementales, qui présentent l'intérêt d'adapter de manière dynamique un certain niveau de sédation par rapport aux soins à réaliser au patient. Deux échelles sont principalement utilisées :

- le score de Ramsay (voir annexe A.2) est l'échelle de sédation la plus utilisée. Ce score décrit la façon dont un patient est réveillable. Il comporte 6 stades cotés de 1 (patient agité) à 6 (patient non réveillable). Il ne prend en compte ni la douleur, ni le confort du patient, et repose sur la capacité de celui-ci à répondre à un stimulus auditif ou tactile.
- l'échelle de sédation-agitation de Richmond (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS, voir annexe A.3). C'est une échelle de cotation symétrique, avec des valeurs positives pour l'agitation, et des valeurs négatives pour le niveau de conscience autour d'un point 0 correspondant à un patient calme et éveillé, qui rend cette échelle beaucoup plus précise dans l'évaluation du patient. Son utilisation clinique nécessite 20 secondes chez des équipes entraînées, avec une bonne reproductibilité inter-observateur.

A ce jour, il n'existe donc pas de gold-standard pour le monitoring de la profondeur de la sédation en réanimation. Outre les modifications pharmacodynamiques induites par les dysfonctions d'organe, la variabilité inter-individuelle est un obstacle important à la prédiction de la réponse individuelle à une dose de sédatifs donnée. Ainsi, une étude récente a montré l'absence de corrélation entre la concentration sanguine des différents sédatifs utilisés et la réponse comportementale observée chez le patient [11].

Dans ce contexte compliqué, différentes techniques ont été proposées pour pallier ce problème, mais leur complexité de mise en oeuvre limite pour l'instant leur utilisation en pratique clinique quotidienne. La mesure en continu du réflexe photomoteur par pupillométrie vidéo donne des résultats analogues à ceux du RASS ou du BIS sur une population de 31 patients de réanimation [14]. Mais la mise en place de cette technique nécessite un appareillage spécifique et le fait de pouvoir filmer en continu la pupille est une contrainte forte. Plus près de notre approche, en 2016, l'équipe de Nagaraj *et al.* a montré, en utilisant une classification automatique par machine learning, l'intérêt à l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque pour prédire le niveau de sédation des patients en réanimation [8]. En 2018, la même équipe a montré l'intérêt d'un modèle de classification binaire appliquée aux données issues de 2 canaux EEG frontaux pour apprécier l'état de sédation des patients en réanimation [9].

Les résultats publiés par cette équipe confirment donc la pertinence qu'il y aurait à transposer notre approche pour l'anesthésie à la réanimation, c'est-à-dire d'intégrer simultanément les signaux cardio-pulmonaires et électroencéphalographiques pour déterminer en temps réel la profondeur de la sédation des patients. De fait, le monitoring idéal du niveau de sédation en réanimation doit prendre en compte à la fois la profondeur de sédation requise, les stimulus ou soins douloureux à réaliser au patient ainsi que les médicaments sédatifs en cours d'administration. Ceci rend la définition du niveau de sédation à atteindre difficile et compte tenu de l'existence de nombreux états intermédiaires entre une conscience normale et l'anesthésie chirurgicale, il semble obligatoire dans le cas de la réanimation d'utiliser un monitoring cérébral en sus de celui des variables cardio-pulmonaire.

Résultats préliminaires de notre méthode

En première intention, nous avons donc voulu tester l'algorithme développé pour l'anesthésie générale à une cohorte de 10 patients admis en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une sédation. Ces 10 patients ont été enregistré par notre chaîne de mesure,

en incluant 3 des 4 paramètres intégrés dans notre algorithme (pour mémoire : fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne et fréquence respiratoire). La fraction expirée des gaz d'anesthésie n'est pas utilisable dans ce cas de figure car non utilisée en routine pour la sédation des patients en réanimation. Le niveau de sédation obtenu était enregistré toutes les 4 heures par l'infirmier en charge du patient selon le protocole habituel du service, par mesure du score de Ramsay. Les enregistrements étaient de bonne qualité pour les 10 patients, tant en termes de qualité du signal que de pérennité de l'enregistrement sur plusieurs jours. Sans surprise, notre algorithme a été incapable de détecter le niveau de sédation des patients. Ce résultat était attendu dans la mesure où l'algorithme a été développé en apprenant des enregistrements de patients sous AG et dans le but de maintenir le patient dans un état d'anesthésie chirurgicale, c'est à dire suffisamment profonde pour réaliser un acte chirurgical. Cette première étape nous a néanmoins permis de confirmer la faisabilité de l'enregistrement des données physiologiques des patients de réanimation en continu, sur une longue durée, dans l'objectif de développer un nouvel algorithme pour la réanimation.

6.2.3 Voies de recherche

Afin d'adapter au mieux le niveau de sédation des patients en réanimation, nous souhaitons enregistrer une cohorte significative de patients nécessitant différents niveaux de sédation, de la plus profonde à la plus légère, en parallèle avec une annotation précise des enregistrements par le score habituellement utilisé dans notre service, à savoir le score de Ramsay. Une fois cette base de données obtenue, nous envisageons ensuite d'appliquer la même méthode que pour la profondeur de l'anesthésie. L'intérêt d'un tel monitoring serait d'adapter en continu la quantité de médicaments sédatifs à administrer au patient et de diminuer le risque d'effets secondaires liés à un défaut ou au contraire à un excès de sédation.

6.3 Références

- [1] Paul Abraham, Delphine S Courvoisier, Cedric Annweiler, Cliff Lenoir, Thomas Millien, Francoise Dalmaz, Hans Flaatten, Rui Moreno, Steffen Christensen, Dylan W de Lange, et al. Validation of the clinical frailty score (cfs) in french language. *BMC geriatrics*, 19(1) :322, 2019. [107](#)
- [2] Chelsia Gillis, Katherine Buhler, Lauren Bresee, Francesco Carli, Leah Gramlich, Nicole Culos-Reed, Tolulope T Sajobi, and Tanis R Fenton. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 155(2) :391–410, 2018. [107](#)
- [3] Chelsia Gillis, Tanis R Fenton, Tolulope T Sajobi, Enrico Maria Minnella, Rashami Awasthi, Sarah-Ève Loiselle, A Sender Liberman, Barry Stein, Patrick Charlebois, and Francesco Carli. Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass : a pooled analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 38(3) :1053–1060, 2019. [107](#)
- [4] William R Hazzard. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Companies, 1990. [107](#)
- [5] Dae Hyun Kim, Caroline A Kim, Sebastian Placide, Lewis A Lipsitz, and Edward R Marcantonio. Preoperative frailty assessment and outcomes at 6 months or later in older adults undergoing cardiac surgical procedures : a systematic review. *Annals of internal medicine*, 165(9) :650–660, 2016. [107](#)
- [6] Hui-Shan Lin, JN Watts, NM Peel, and RE Hubbard. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients : a systematic review. *BMC geriatrics*, 16(1) :157, 2016. [107](#)

- [7] Elizabeth Mahanna-Gabrielli, Kathy Zhang, Frederick E Sieber, Hung Mo Lin, Xiaoyu Liu, Margaret Sewell, Stacie G Deiner, and Kenneth S Boockvar. Frailty is associated with post-operative delirium but not with postoperative cognitive decline in older noncardiac surgery patients. *Anesthesia & Analgesia*, 130(6) :1516–1523, 2019. [107](#)
- [8] Sunil B Nagaraj, Lauren M McClain, David W Zhou, Siddharth Biswal, Eric S Rosenthal, Patrick L Purdon, and M Brandon Westover. Automatic classification of sedation levels in icu patients using heart rate variability. *Critical care medicine*, 44(9) :e782, 2016. [109](#)
- [9] Sunil Belur Nagaraj, Lauren M McClain, Emily J Boyle, David W Zhou, Sowmya M Ramaswamy, Siddharth Biswal, Oluwaseun Akeju, Patrick L Purdon, and M Brandon Westover. Electroencephalogram based detection of deep sedation in icu patients using atomic decomposition. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(12) :2684–2691, 2018. [109](#)
- [10] Hiroki Nakajima, Yukihiro Yokoyama, Takayuki Inoue, Motoki Nagaya, Yota Mizuno, Izumi Kadono, Kimitoshi Nishiwaki, Yoshihiro Nishida, and Masato Nagino. Clinical benefit of preoperative exercise and nutritional therapy for patients undergoing hepato-pancreato-biliary surgeries for malignancy. *Annals of Surgical Oncology*, 26(1) :264–272, 2019. [107](#)
- [11] Richard J Nies, Carsten Müller, Roman Pfister, Philipp S Binder, Nicole Nosseir, Felix S Nettersheim, Kathrin Kuhr, Martin HJ Wiesen, Matthias Kochanek, and Guido Michels. Monitoring of sedation depth in intensive care unit by therapeutic drug monitoring? a prospective observation study of medical intensive care patients. *Journal of intensive care*, 6(1) :1–8, 2018. [109](#)
- [12] Kenneth Rockwood, Roy A Fox, Paul Stolee, Duncan Robertson, and B Lynn Beattie. Frailty in elderly people : an evolving concept. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 150(4) :489, 1994. [107](#)
- [13] Kenneth Rockwood, Xiaowei Song, Chris MacKnight, Howard Bergman, David B Hogan, Ian McDowell, and Arnold Mitnitski. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 173(5) :489–495, 2005. [107](#)
- [14] Ouri Rouche, Aurore Wolak-Thierry, Quentin Destoop, Lucas Milloncourt, Thierry Floch, Pascal Raclot, Damien Jolly, and Joël Cousson. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Annals of Intensive Care*, 3(1) :5, 2013. [109](#)
- [15] PV Sackey, PJ Radell, F Granath, and CR Martling. Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in icu patients. *Anaesthesia and intensive care*, 35(3) :348–356, 2007. [108](#)
- [16] Carolyn D Seib, Holly Rochefort, Kathryn Chomsky-Higgins, Jessica E Gosnell, Insoo Suh, Wen T Shen, Quan-Yang Duh, and Emily Finlayson. Association of patient frailty with increased morbidity after common ambulatory general surgery operations. *JAMA surgery*, 153(2) :160–168, 2018. [107](#)
- [17] Carol Hutner Winograd, Meghan B Gerety, Maria Chung, Mary K Goldstein, Frank Dominguez Jr, and Robert Vallone. Screening for frailty : criteria and predictors of outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(8) :778–784, 1991. [107](#)

Annexe A

Annexes

A.1 Score de fragilité clinique

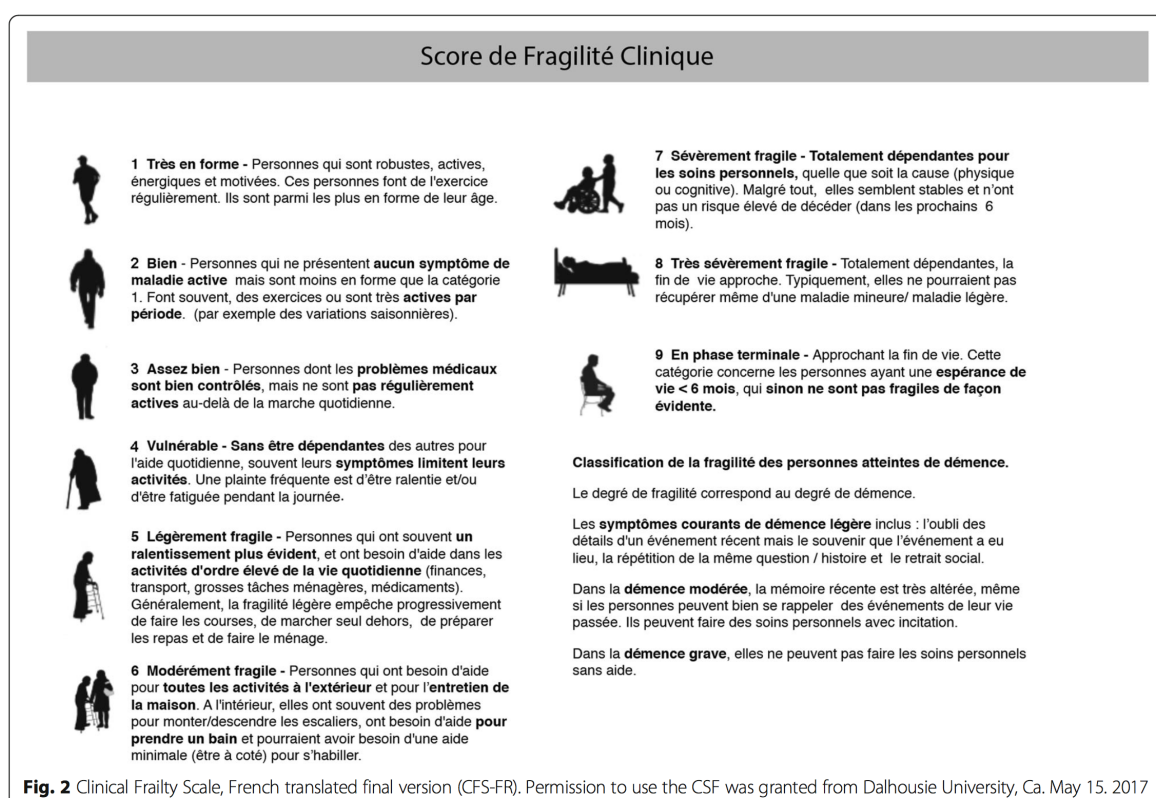


FIGURE A.1 – Le score de fragilité clinique permet une évaluation rapide du risque de fragilité d'un patient.

A.2 Score de Ramsay

1	Anxieux, agité
2	Coopérant, orienté et calme
3	Répondant aux ordres
4	Endormi, mais réponse nette à la stimulation
5	Endormi, réponse faible à la stimulation
6	Pas de réponse aux stimulations

A.3 Echelle de sédation-agitation de Richmond

+4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe.
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe.
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+1	Ne tiens pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif.
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s).
-2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s).
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel.
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).
-5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).

