

Principe technologique

MetroDoloris est le premier acteur industriel en mesure de proposer aux cliniciens une technologie fiable et continue d'évaluation de l'analgésie.

MetroDoloris c'est :

- Une technologie simple de mise en œuvre, continue et non invasive de monitoring de l'analgésie patient.
- Une société issue de l'innovation médicale.



De nombreuses études ont prouvé que l'analyse de l'**arythmie sinusale respiratoire**, reflète le comportement du **Système Nerveux Autonome (SNA)**, lui-même influencé par la **stimulation nociceptive**.

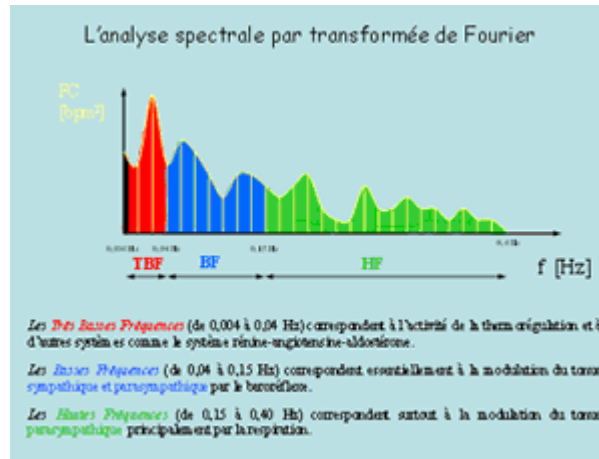
Notre technologie a permis de mettre au point des indices liés à l'effet de la **douleur** sur l'organisme du patient. Les **validations cliniques** se multiplient en **per et post-opératoire** et font état de la **spécificité et sensibilité** de notre indice : **Analgesia Nociception Index®**.

La technologie **ANI** est protégée par **deux brevets internationaux** propriété de la société **MetroDoloris**.

Les **morphiniques / opioïdes** ont une action sous corticale. C'est donc logiquement vers la recherche d'un moyen d'analyse du tonus du **Système Nerveux Autonome (SNA)** que notre recherche s'est orientée. **L'analyse du SNA** semble être, en effet au regard des publications sur le sujet, le meilleur moyen d'obtenir un point de vue sur l'activité sous corticale.

Dans le souci de fournir aux cliniciens un système de **monitorage fiable de l'analgésie patient** répondant aux impératifs de la pratique clinique courante (simple d'utilisation, d'interprétation, fiable et continu), c'est la **voie d'accès au SNA via l'ECG patient** qui attirera notre attention.

De toutes les technologies qui se sont intéressées à cette voie, notre technologie est la seule à prendre le contre-pied des précédentes tentatives. **Basé sur la balance sympatho-vagale**, c'est en effet le **tonus parasympathique** qui nous intéresse et non l'activité sympathique, extrêmement difficile à extraire du spectre ECG, tant, celui-ci se combine à d'autres facteurs dans les mêmes zones fréquentielles.



L'analyse spectrale du signal ECG permet d'identifier plusieurs zones fréquentielles dont les influences sont diverses. La zone « hautes fréquences » ne comporte que des informations relatives au tonus parasympathique. C'est cette zone fréquentielle qui fait l'objet de notre analyse.

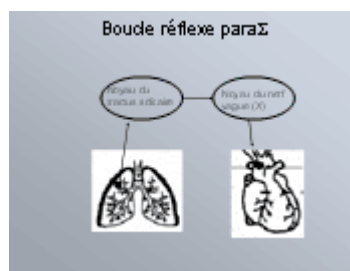
C'est, majoritairement, l'**Arythmie Respiratoire Sinusale (ARS)**, qui possède une influence sur la zone « hautes fréquences »

L'**ARS** résulte de l'influence du **tonus parasympathique** de l'organisme sur le **nœud sinusal cardiaque**. En effet, dans l'unique optique de fournir aux cellules un nécessaire apport en **métabolite** constant l'organisme se doit de préserver un débit cardiaque stable. Or, l'inspiration provoque une surpression pulmonaire, se transmettant au péricarde via le diaphragme et diminuant la capacité de dilatation ventriculaire donc le **volume d'éjection systolique (VES)**. A l'inverse, l'expiration et la dépression pulmonaire qui en résulte permettent alors aux ventricules de se dilater confortablement, assurant ainsi un volume d'éjection systolique maximale.

Le débit cardiaque (DC) répond à la formule : $DC = Fc \times VES$

On comprend donc pourquoi, pour maintenir un débit constant, l'organisme augmente la fréquence cardiaque à l'inspiration et la diminue à l'expiration. C'est l'**arythmie respiratoire sinusale (ARS)**.

Cette fonction de modérateur est essentiellement assurée par la boucle réflexe parasympathique faisant afférence au sein du nœud pulmonaire du tractus solitaire et fait synapse au niveau du noyau du nerf vague, le nœud sinusal.



La **technologie ANI** fournit ainsi un indice fiable, continu et simple de recueil du tonus parasympathique patient. L'algorithme d'interprétation du tonus parasympathique se présente de la manière suivante :

$$\text{Tonus } p\Sigma = \text{Réaction à la nociception} + \text{stress psychologique}$$

Considérant un **patient inconscient** (per-opératoire et post opératoire « lourd » telle que les patients sous sédation prononcée en réanimation), la composante « stress psychologique » s'annule. L'**indice ANI** fourni doit donc s'interpréter comme un indice objectif de l'**analgésie patient**.

Considérant un **patient conscient**, la composante « stress psychologique » doit être prise en compte. Le clinicien saura en administrant successivement au patient morphiniques puis anxiolytiques, vu les **répercussions sur l'ANI**, laquelle des **deux thérapeutiques** est la plus adaptée au patient en question.

En **per-opératoire** comme pour tout patient non communicant, seule notre technologie est en mesure de fournir au clinicien une **évaluation fiable, continue**, non opérateur dépendante et **simple d'utilisation** de l'analgésie patient. Le principe de fonctionnement en est le suivant :

a) Acquisition du signal ECG :

L'**ECG** est acquis au moyen d'électrodes cutanées reliées à un **dispositif électronique d'amplification et de numérisation (amplificateur ECG)**. Le signal ECG numérisé est ensuite soumis à différents traitements afin de calculer la **fréquence cardiaque instantanée (FCI)**, de construire la série des intervalles RR et d'en extraire les indices liés au niveau de douleur.

b) Construction de la série RR :

Le **signal ECG** est constitué d'une suite d'ondes représentatives de la contraction et décontraction cardiaque. L'**onde P** caractérise la contraction des oreillettes, l'**onde QRS** la contraction des ventricules et l'**onde T** la repolarisation (décontraction) des cellules myocardiques ventriculaires (figure 1).

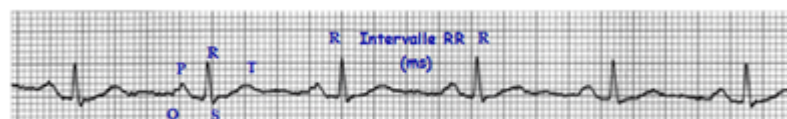


Figure 1 : signal ECG, mesure de l'intervalle RR

L'**onde QRS** est l'onde la plus ample du signal. La détection de son **sommet R** permet une bonne précision sur le calcul des intervalles de temps entre chaque **onde R**, donc entre chaque **contraction ventriculaire**. Le **RR** représente la **période cardiaque instantanée**. La visualisation de la suite des **intervalles RR** permet de suivre l'**évolution temporelle de la période cardiaque instantanée**. Ce sont les variations de cette **série RR** (figure 2), significatives de l'action du **Système Nerveux Autonome (SNA)** sur le rythme cardiaque, qui sont analysées pour extraire les indices liés au **niveau de douleur**.



Figure 2 : série RR, évolution temporelle du rythme cardiaque

c) Filtrage de la série RR (mise en œuvre du Brevet 1) :

Le signal ECG, bien que facilement enregistrable de façon **non invasive**, peut être perturbé par bon nombre d'artéfacts (mouvements du patient, extrasystoles, etc.) qui, en altérant la **série RR**, rendent tout calcul caduque. Ceci constitue un obstacle majeur si l'on souhaite traiter le signal **en temps réel**.

Pour remédier à ce problème nous avons mis au point un procédé intelligent qui a pour objet de **filtrer** en temps réel, la **série RR** (Brevet 1). Le principe repose sur la **détection** et le **remplacement**, dans la série RR, des **échantillons erronés**. Les échantillons erronés sont remplacés par des **échantillons corrigés**. Ainsi, les zones perturbées de la série RR sont reconstituées de façon vraisemblable tout en gardant l'**information temporelle** de l'enregistrement. La figure 3 illustre l'effet de ce filtre sur un enregistrement perturbé.



Figure 3a : série RR brute



Figure 3b : série RR après filtrage

d) Calcul des indices liés à la douleur (mise en œuvre du Brevet 2) :

En dehors de toute influence extérieure, le cœur possède son propre rythme, très régulier, insufflé par son pacemaker naturel, le **nœud sinusal**, véritable horloge biologique. Mais ce nœud sinusal, situé au niveau des tissus de l'oreillette droite, n'est pas isolé. Il est relié au **Système Nerveux Autonome (SNA)** par sa **branche sympathique** (voie accélératrice) et sa **branche parasympathique** (voie modératrice). Ce sont ces actions du SNA qui induisent les **modulations de rythme cardiaque**. Il est donc évident que l'analyse mathématique de ces variations instantanées donne une image de l'activité du SNA.

De nombreuses observations de séries RR enregistrées lors d'anesthésies générales ont montré des **modifications morphologiques** de l'enregistrement de la série RR au cours d'**épisodes douloureux** tels que, par exemple, l'incision chirurgicale. La figure 4a montre une série RR chez un patient anesthésié en état **stable**. On remarque des **modulations respiratoires régulières** et de **grande amplitude**. A contrario, la figure 4b, enregistrée lors d'une stimulation chirurgicale, montre une série RR plus **chaotique** et de **faible amplitude**.

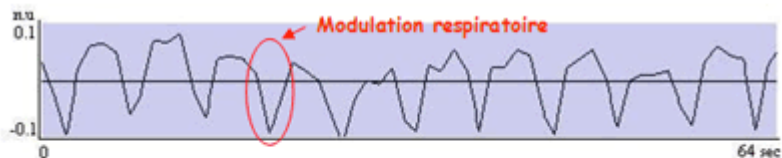


Figure 4a : série RR lors d'une anesthésie stabilisée

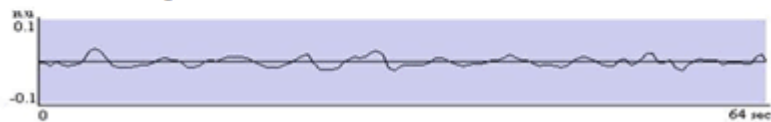


Figure 4b : série RR lors d'un épisode douloureux sous anesthésie

e) Calcul des indices :

Nous avons développé des algorithmes de calcul basés sur la **mesure d'amplitude des modulations respiratoires de la série RR**. Mais pour tenir compte à la fois des variations d'amplitude et de période des modulations respiratoires, nous avons adopté le **principe de mesure de surfaces sous la courbes de la série RR** (figure 5) dit AUCmin (Minima of the Areas Under the Curve).

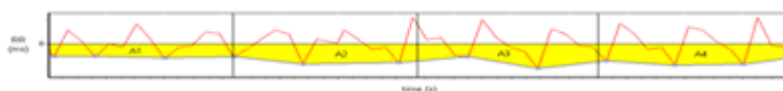


Figure 5 : principe du calcul des indices

Nous sommes alors en mesure de fournir une **évaluation continue** (recalculée toute les 4 secondes) de **l'analgésie patient**.

Nous avons d'abord testé ces indices dans le cadre de l'**anesthésie générale** lors de protocoles cliniques dont l'objectif était d'évaluer la **composante analgésique de l'anesthésie**. Puis nous avons évalué les mêmes indices dans le cadre de l'**analgésie péridurale** chez la parturiente, avant et après installation de l'analgésie péridurale. Ces tests ont montré la pertinence de nos paramètres dans l'**évaluation du niveau d'analgésie** (ou niveau de douleur) dans de telles applications.

Références de l'équipe de recherche

—

Brevets :

1. Logier R., Dassonneville A. - *Procédé et dispositif de filtrage d'une série RR issue d'un signal cardiaque, et plus particulièrement d'un signal ECG* – Brevet - France, FR2821460 B1, 28/02/2001- PCT WO 2002/069178 A3, 11/02/2002 – Europe, EP1366428 A2, 11/02/2002.
2. Logier R., Dassonneville A. – *Méthode de traitement fréquentiel d'une série RR, procédé et système d'acquisition et de traitement d'un signal cardiaque analogique, et application à la mesure de la souffrance fœtale* – France, N° 02 06676, 31/05/2002 - PCT FR03/01226,

16/04/2003.

3. Régis Logier, Mathieu Jeanne, Benoît Tavernier – *Procédé et dispositif d'évaluation de la douleur chez un être vivant* – Brevet - Europe, EP1804655 A1, 20/09/2004 - Etats-Unis, US 20080132801, 05/06/2008 - Canada, 2 580 758, 09/08/2005 - Japon, P2008-513073A, 01/05/2008.

4. Logier R., Jeanne M., Tavernier B. – *Method and device for assessing the depth of analgesia during general anaesthesia* – Provisional Application N° EV 406 076 745, USA, 15/04/2004.

Publications et communications :

1. Logier R., Dagano J., Kacet S., Lacroix D., Carles O., Libersa C., Fiévé R., Lekieffre J. - *Analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque : développement d'une station d'acquisition et de traitement* - R.B.M. 1990; 12, 1: 32-34.

2. Delecroix M., Roumazeille B., Logier R., Decoulx J. - *Problèmes anesthésiologiques posés par un geste chirurgical sur une métastase osseuse d'un phéochromocytome malin* - Journées d'Orthopédie et de Traumatologie de Lille, 29 Juin 1990.

3. Lacroix D., Kacet S., Dagano J., Logier R., Hazard J.R., Loubeyre C., Lekieffre J. - *Response of respiratory sinus arrhythmia to central (tropatepine) and peripheral (prifinium) anticholinergic agents* - American Heart Association, 63rd Scientific Sessions, Dallas (USA) November 12th-15th 1990; Circulation 82 : (Suppl III) III-333.

4. Lacroix D., Logier R., Kacet S., Hazard J.R., Dagano J., Lekieffre J. - *Effects of consecutive administration of central and peripheral anticholinergic agents on respiratory sinus arrhythmia in normal subjects* - Journal of the Autonomic Nervous System, 1992; 39 : 211-218.

5. Lacroix D., Logier R., Kacet S., Dagano J., Lekieffre J. - *Analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque chez l'homme : intérêt pour étudier l'équilibre vago-sympathique* - Société Française de Cardiologie, Paris, Janvier 1992.

6. Géhin A.L., Logier R., Bayart M., Staroswiecki M., Delecroix M., Cantineau D. - *Data validation for improving anaesthesia supervision* - Conference proceedings of IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics. Vol 3, 67-71, 1993.

7. Géhin A.L., Logier R., Bayart M., Staroswiecki M., Cantineau D., Delecroix M. - *Application of the smart sensor concept to the anaesthesia supervision* - Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vol 15, (2), 616-617, 1993.

8. Guedon-Moreau L., Pinaud A., Logier R., Caron J., Lekieffre J., Dupuis B., Libersa C. - *Effect of ramipril on heart rate variability in digitalis-treated patients with chronic heart failure* - Cardiovasc. Drugs Ther., 1997 sep. ; 11(4) : 531-536.

9. Ganga P-S., Racoussot S., Storme L., Logier R., Riou Y., Lacroix D., Truffert P., Klosowski S., Lequien P. - *Analyse spectrale (AS) tridimensionnelle de la variabilité du rythme cardiaque chez le nouveau-né* - Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie. Arch. Fr. Pédiatr. 1997, 9 : 917.

10. Ganga-Zandzou P.S., Carpentier C., Logier R., Pierrat V., Rakza T., Riou Y., Dubois A., Liska A., Storme L., Lequien P. - *Etude de la variabilité du rythme cardiaque chez les nourrissons porteurs d'une hypertension vagale* - Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie 1997.

11. Kouakam C., Lacroix D., Zghal N., Logier R., Lekieffre J., Kacet S. - *Inadaptation sympathovagale en réponse à l'orthostatisme : un prédicteur indépendant du résultat du test d'inclinaison* - Colloque Européen de Vectocardiographie et d'Electrocardiographie Quantitative, Lille, 1997.

12. Régis Logier, Dominique Lacroix, Laurent Storme, Michel Delecroix - *Continuous spectral analysis of heart rate variability* - World congress on medical physics and biomedical engineering, september 14-19, 1997 Nice, France.
13. Claude Kouakam, Dominique Lacroix, Nazih Zghal, Didier Klug, Pierre Le Franc, Mustapha Jarwe, Régis Logier, Salem Kacet - *Prediction of tilt test result by power spectral analysis of heart rate variability* - American College of Cardiology, 47th Annual Scientific Session.
14. R. Logier, D. Lacroix, L. Storme, M. Delecroix - *A monitoring device for continuous analysis of heart rate variability* - Proceedings - 19th International Conference - IEEE/EMBS Oct. 30 - Nov. 2, 1997 Chicago, IL. USA, pp 321-322.
15. Kouakam C., Lacroix D., Zghal N., Logier R., Klug D., Le Franc P., Jarwe M., Kacet S. – *Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test* – Heart, Vol. 82, 1999, P 312-318.
16. Ganga-Zandzou PS., Carpentier C., Logier R., Pierrat V., Rakza T., Riou Y., Dubois A., Liska A., Storme L., Lequien P. – *Etude de la variabilité du rythme cardiaque chez les nourrissons porteurs d'une hypertension vagale* – Arch. Fr. Pédiatr. 1999, 3 : 361.
17. Logier R., Matis R., De jonckheere J. – *Analyse spectrale du rythme cardiaque fœtal pendant le travail obstétrical : étude de faisabilité* – ITBM-RBM ; 22 : 31-7, 2001.
18. Bruno Marciniak, Anne Hebrard, Fabrice Moll, Régis Logier, Patrick Loeb – *Spectral analysis of heart rate variability in children undergoing general anaesthesia* – American Society of Anaesthesiology, Orlando, 2002.
19. Jeanne M., Logier R., Tavernier B. - *Variabilité sinusale du rythme cardiaque : quels paramètres reflètent la profondeur de la composante analgésique de l'anesthésie générale ?* - Ann Fr Anesth Réanim 2004; 23: R 204.
20. Jeanne M., Logier R., Tavernier B. - *Heart Rate Variability: which parameters do assess depth of analgesia during general anaesthesia ?* – EHS-BAVAR, International Conferences of Cardiology, Angers – France – June 11 & 12th 2004.
21. Jeanne M., Logier R., Tavernier B. - *Variabilité sinusale du rythme cardiaque : mesure de l'analgésie sous anesthésie générale ?* – Abstract Société Française d'Anesthésie Réanimation, Avril 2004.
22. Jeanne M., Logier R., Tavernier B. - *Variabilité sinusale du rythme cardiaque : mesure de l'analgésie sous anesthésie générale ?* – Communication Société Française d'Informatique pour le Monitoring en Anesthésie Réanimation, Avril 2004.
23. R. Logier, J. De Jonckheere, A. Dassonneville – *An efficient algorithm for R-R intervals series filtering* - Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2004.
24. Logier R., Jeanne M., Tavernier B., De jonckheere J. *Pain / Analgesia evaluation using heart rate variability analysis*. - Proceeding of the 28th Annual International conference of the IEEE Engineering in the Medicine and Biology Society. New York, 2006.
25. Logier R, De jonckheere, Jeanne R., Matis R. – *Fetal distress diagnosis using heart rate variability analysis : Design of a high frequency variability index* - Proceeding of the 30th Annual International conference of the IEEE Engineering in the Medicine and Biology Society, Vancouver, Canada, September 2008.
26. Jeanne M, Logier R, De jonckheere J, Tavernier B – *Heart rate variability to assess analgesia/nociception during general anesthesia* – Autonomic Neuroscience: basic and clinical, february 2009.
27. Jeanne M., Logier R., J. De jonckheere, B. Tavernier – *Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception during general anesthesia* - Proceeding of the 31th Annual International conference of the IEEE Engineering in the Medicine and Biology Society, Minneapolis, USA, September 2009.

28. Kuissi Kamgaing E, De jonckheere J, Logier R, Faye MP, Jeanne M, Rakza T, Pennaforte T, Mur S, Fily A, Storme L – *Effet du positionnement sur le contrôle de la fréquence cardiaque chez l'enfant prématuré* - 15ème journées francophone de recherche en néonatalogie (JFRN), Paris, Novembre 2009.
29. Faye M, Kuissi E, De jonckheere, Logier R, Jeanne M, Rakza T, Storme L – *Evaluation de la douleur néonatale par analyse de la variabilité du rythme cardiaque* - 15ème journées francophone de recherche en néonatalogie (JFRN), Paris, Novembre 2009.
30. Logier R., Jeanne M., De jonckheere J., Dassonneville A., Delecroix M., Tavernier B. – *Physiodoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis* - Proceeding of the 32th Annual International conference of the IEEE Engineering in the Medicine and Biology Society, Buenos Aires, Argentina, September 2010.
31. Jeanne M., De jonckheere J., Logier R., Tavernier B. – *Mise au point d'une mesure graphique de la variabilité sinusale du rythme cardiaque pour l'estimation de la balance analgésie / nociception : l'Analgésie Nociception Index (ANI)* – congrès annuel de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), septembre 2010, Paris, France.
32. Lafanechère A., Jeanne M., Lenci H., Debailleul A.-M., Logier R., Tavernier B. – *Evaluation de la balance analgésie nociception par la réactivité du diamètre pupillaire et la mesure de l' « analgesia nociception index » sous anesthésie générale* – congrès annuel de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), septembre 2010, Paris, France.
33. Le Guen M., Almoubarik M., Jeanne M., Chazot T., Logier R., Fischler M. – *L'Analgésie Nociception Index (ANI), moniteur de la douleur : étude pilote* – congrès annuel de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), septembre 2010, Paris, France.
34. Faye PM., De jonckheere J., Logier R., Kuissi E., Jeanne M., Rakza T., Storme L. – *Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis* – Accepted for publication, Clinical journal of pain, 2010.

Masters et thèses :

1. Moll F. *Analyse spectrale de la fréquence cardiaque chez l'enfant au cours de l'anesthésie générale*. Thèse pour le Doctorat en médecine. Université de Lille II. 1999.
2. Naouar M. *Analyse temps-fréquence des signaux bioélectriques – Contribution à l'élaboration d'un outil d'investigation du système nerveux autonome* – Thèse pour le titre de docteur de l'université du droit et de la santé de Lille. 1999.
3. Ardiet E. *Intérêt de l'analyse fréquentielle de la variabilité du rythme cardiaque fœtal comme marqueur de l'acidose fœtale pendant le travail obstétrical : Etude de faisabilité*. Thèse pour le Doctorat en médecine. Université de Lille II. 2000.
4. Matis R. *Analyse spectrale du rythme cardiaque fœtal pendant le travail : étude de faisabilité*. Thèse pour le titre de docteur de l'université du droit et de la santé de Lille. 2000.
5. Ardiet E. *Analyse quantitative de la variabilité du rythme cardiaque fœtal pendant le travail ; recherche d'un paramètre de souffrance fœtal*. DEA Sciences et Technologies (Majeur Génie Biomédical). Université de Technologies de Compiègne. 2001.
6. Bourgain A. *Optimisation de l'IVHF : Indice de Variabilité des Hautes Fréquences. Nouveau paramètre de dépistage de la souffrance foetal au cours du travail*. DEA Sciences et Technologies (Majeur Génie Biomédical). Université de Technologies de Compiègne. 2003.
7. De jonckheere J. *Modélisation de la régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome*. DEA d'Automatique et d'Informatique Industrielle. Université des sciences et technologies de Lille I. 2003.
8. Jeanne M. *Mesure de la variabilité sinusale du rythme cardiaque pour apprécier la composante analgésique de l'anesthésie générale*. DEA Sciences et Technologies (Majeur Génie Biomédical). Université de Technologies de Compiègne. 2004.

9. Jeanne M. *Effet de l'analgésie péridurale sur l'activité du système nerveux autonome au cours du travail obstétrical*. Thèse pour le Doctorat en médecine. Université de Lille II. 2004.
10. Jeanne M. *Développement d'un système d'analyse de la variabilité du rythme cardiaque et application à l'évaluation de la nociception* – Thèse pour le titre de docteur de l'université du droit et de la santé de Lille. 2008.
11. Avez-Couturier J. *Application d'un système d'analyse de la variabilité du rythme cardiaque à l'évaluation de la douleur chez l'enfant, étude préliminaire* – Master recherche mention Biologie Santé. Université de Lille II. 2009.
12. Avez-Couturier J. *Evaluation de la douleur par l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque chez l'enfant* - Thèse pour le Doctorat en médecine. Université de Lille II. 2010.

Références internationales

1. Moser M, Lehofer M, Sedminek A, et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation*. 1994;90:1078-92.
2. Altimiras J. Understanding autonomic sympathovagal balance from short term heart rate variations. Are we analysing noise ? *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 1999;124:447-60.
3. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000;25:177-91.
4. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34:623-48.
5. Bernardi L, Leuzzi S, Radaelli A, Passino C, Johnston JA, Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clin Sci (Lond)*. 1994;87:649-54.
6. Eckberg D. Sympathovagal balance : a critical appraisal. *Circulation*. 1997;96:3224-32.
7. Porges SW. Orienting in a defensive world : mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology*. 1995;32:301-18.
8. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:491-8.
9. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978;2:52-3.
10. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *science*. 1981;213:220-2.
11. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 2003;126:2139-52.

- 12.** Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*. 2005;493:154-66.
- 13.** Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*. 2002;33:653-63.
- 14.** Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci*. 2003;26:303-7.
- 15.** Lacroix D, Logier R, Kacet S HJ, Dagano J, Lefieffre J. Effects of consecutive administration of central and peripheral anticholinergic agents on respiratory sinus arrhythmia in normal subjects. *J Auton Nerv Syst*. 1992;1992:211-8.
- 16.** Koh J, Brown TE, Beightol LA, Eckberg DL. Contributions of tidal lung inflation to human R-R interval and arterial pressure fluctuations. *J Auton Nerv Syst*. 1998;68:89-95.
- 17.** Kamath MV, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats p75-85. Armonk; 1995.
- 18.** Friesen GM, Jannett TC, Jadallah MA, Yates SL, Quint SR, Nagle HT. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37:85-98.
- 19.** Pinna GD, Maestri R, Di Cesare A, Colombo R, Minuco G. The accuracy of power-spectrum analysis of heart rate variability from annotated RR lists generated by Holter systems. *Physiol Meas*. 1994;15:163-79.
- 20.** Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
- 21.** Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37:99-106.
- 22.** Kleiger RE, PK S, Bigger JT. Heart rate variability : measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:88-101.
- 23.** Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 1996:1043-65.
MJ Bibliographie 02 11 2009
Heart Rate Variability
- 24.** Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*. 1994;71:1-2.
- 25.** Parlow JL, van Vlymen JM, Odell MJ. The duration of impairment of autonomic control after anticholinergic drug administration in humans. *Anesth Analg*. 1997;84:155-9.

- 26.** Ali-Melkkilä T, Kaila T, Kanto J. Glycopyrrolate : pharmacokinetics and some pharmacodynamics findings. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33:513-7.
- 27.** Ali-Melkkilä T, Kaila T, Antila K, Iisalo E. Effects of glycopyrrolate and atropine on heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1991 35:436-41.
- 28.** Kanto J, Klotz U. Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32:69-78.
- 29.** Martinmäki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H640-H7.
- 30.** Ikuta Y, Shimoda O, Kano T. Quantitative assessment of the autonomic nervous system activities during atropine-induced bradycardia by heart rate spectral analysis. *J Auton Nerv Syst.* 1995;52:71-6.
- 31.** Sinski M, Lewandowski J, Abramczyk P, Narkiewicz K, Gaciong Z. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:79-92.
- 32.** Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999;17:719-34.
- 33.** Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* 1988;11:3-20.
- 34.** Macefield VG, Wallin BG, Vallbo AB. The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. *J Physiol.* 1994;481:799-809.
- 35.** van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers V. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity and their spectral oscillations. *Circulation.* 1997;96.
- 36.** Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1988;23:143-53.
- 37.** Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001;24:339-43.
- 38.** O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG, Corrall RJ. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med.* 1986;61:957-67.
- 39.** Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Autonomic nervous system testing.* *Diabetes Care.* 1992;15:1095-103.
- 40.** Ziegler D, Laux G, Dannehl K, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 1992;9:166-75.
- 41.** Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic

- neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19:751-4.
- 42.** Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *The Framingham Heart Study. Circulation*. 1996;94:2850-5.
- 43.** Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J cardiol*. 1987;59:256-62.
- 44.** Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:480-4.
- 45.** Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM, et al. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. *Am J cardiol*. 1997;80:1101-4.
- 46.** Kobala J, Meglic B, Mesec A, Peterlin B. Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease. *Eur J Neurol*. 2004;11:842-8.
- 47.** Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts longterm outcome after acute ischemic stroke. *stroke*. 2003;34:705-12.
- 48.** Biswas AK, Scott WA, Sommerauer JF, Luckett PM. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med*. 2000;28:3907-12.
- MJ Bibliographie 02 11 2009
Heart Rate Variability
- 49.** Kawamoto M, Sera A, Kaneko K, Yuge O, Ohtani M. Parasympathetic activity in brain death : effect of apnea on heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:47-51.
- 50.** Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Cottin Y, Freysz M. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death ? A pilot study. *Anesth Analg*. 2000;91:329-36.
- 51.** Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 1995;19:225-33.
- 52.** Hjortskov N, Rissén D, Blangsted AK, Fallentin N, Lundberg U, Sjøgaard K. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *Eur J Appl Physiol*. 2004;92:84-9.
- 53.** Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;76:1072-8.
- 54.** Larson M. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1358-64.
- 55.** Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003;91:347-52.
- 56.** Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg*. 2007;105:1548-60.
- 57.** Galletly DC, Westenberg AM, Robinson BJ, Corfiatis T. Effects of halothane, isoflurane and fentanyl on

- spectral components of heart rate variability. *Br J Anaesth.* 1994;72:177-80.
- 58.** Huang HH, Chan HL, Lin PL, Wu CP, Huang CH. Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;79:754-8.
- 59.** Galletly DC, Buckley DHF, Robinson BJ, Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1994;72:219-20.
- 60.** Hanss R, Bein B, Ledowski T, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2005;102:1086-93.
- 61.** Hanss R, Bein B, Weseloh H, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2006;104:537-45.
- 62.** Hanss R, Bein B, Francksen H, et al. Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2006;104:635-43.
- 63.** Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology.* 1994;80:326-37.
- 64.** Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology.* 2003;98:34-40.
- 65.** Latson TW, O'Flaherty D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment of changes in heart rate variability. *Br J Anaesth.* 1993;70:301-5.
- 66.** Latson TW, McCarrol SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth.* 1992;4:265-76.
- 67.** Kobayashi H. Normalization of respiratory sinus arrhythmia by factoring in tidal volume. *Appl Human Sci.* 1998;17:207-13.
- 68.** Poyhonen M, Syvaaja S, Hartikainen J, Ruokonen E, Takala J. The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:93-101.
- 69.** Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol.* 1999;86:1081-91.
- 70.** Pichot V, Buffiere S, Gaspoz JM, et al. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic system activity does not predict arousal from general anesthesia. *Can J Anaesthesia.* 2001;48:859-63.
- 71.** Luginbühl M, Ypparila-Wolters H, Rüfenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;98:728-36.
- 72.** Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? *Anesthesiology.* 2002;96:784-7.

- 73.** Rantanen M, Yli-Hankala A, Gils Mv, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2006;96:367-76.
MJ Bibliographie 02 11 2009
Heart Rate Variability
- 74.** Huiku M, Uutela K, vanGils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;98:447-55.
- 75.** Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth.* 2007;98:456-61.
- 76.** Luginbühl M, Rüfenacht M, Korhonen I, Gils M, Jakob S, Petersen-Felix S. Stimulation induced variability of pulse plethysmography does not discriminate responsiveness to intubation. *Br J Anaesth.* 2006;96:323-9.
- 77.** Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability : possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H6-H20.
- 78.** Belova N, Mihaylov S, Piryova B. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. *Auton Neurosci.* 2007;131:107-22.
- 79.** Deschamps A, Kaufman I, Backman SB, Plourdes G. Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability anesthesiology. 2004;101:21-7.
- 80.** Landry DP, Bennett FM, Oriol NE. Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in obstetrical patients undergoing epidural or spinal anesthesia. *Reg Anesth.* 1994;19:189-6.
- 81.** Ireland N, Meagher J, Sleight JW, Henderson JD. Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1996;76:657-62.
- 82.** Nagasaki G, Tanaka M, Nishikawa T. The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg.* 2001;93:1127-31.
- 83.** Kato M, Komatsu T, Kimura T, Sugiyama F, Nakashima K, Shimada Y. Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1992;77:669-74.
- 84.** Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA. Autonomic compensation to simulated hemorrhage monitored with heart period variability. *Crit Care Med.* 2008;36:1892-9.