

Variații ale indicelui analgezic nociceptiv în timpul anesteziei cu propofol pentru înlocuirea totală de genunchi

M. Jeanne M.D.,drd.

M. Delecroix M.D.,

J. De Jonckheere drd.,

A. Keribedj,

R. Logier drd. ,

B. Tavernier, M.D. drd.

1. Pôle d'anesthésie réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Lille, France
2. Cic – it 807 INSERM, Centre Hospitalier Universitaire Lille, France

Autorul: M. Jeanne Clinique d'anesthésie réanimation Roger Salengro, Bd. Emil Laine,
F-59037 Lille Cedex, France,

Tel. +33320444074,

fax +33320446564,

mail mathieujeanne@aim.com,

copyright C. Lippincott Williams & Wilkins. Reproducerea neautorizată a articolului este interzisă.

Conflict de interese Jeanne M. , Logier R. și De Jonckheere J. sunt consultanți științifici și dețin acțiuni la MDoloris Medical Systems SAS. Delecroix M. deține acțiuni la MDoloris Medical Systems SAS.

Cuvinte cheie: anestezie generală; monitorizarea durerii; antinocicepție/echilibru nociceptic; indicele analgeziei nociceptice.

Extras

Obiectiv: Monitorizarea indicelui analgeziei nociceptice (ANI) (MDoloris Medical Systems, Lille, France) măsoară tonul parasimpatic relativ ca surogat pentru echilibrul antinociceptic/nociceptic în timpul anesteziei generale. Scopurile acestui studiu observațional sunt să testeze dacă ANI poate să detecteze de timpuriu reactivitatea hemodinamică (HemodR) în timpul anesteziei cu propofol, să măsoare durerea la pacienții conștienți după operație și să determine pragurile predictive ANI.

Metode: După aprobarea instituției și consimțământ au fost incluși în studiu pacienții adulți programați pentru înlocuire totală de genunchi. Propofolul a fost administrat, utilizând un dispozitiv perfuzabil de control al dozei, și a fost administrat sufentanil, la inducție precum și în cazul unei „HemodR”, definită ca o creștere cu 20% a ritmului cardiac (HR) sau o presiune sistolică a sângelui (PSS). Au fost colectate date înainte de începutul operației („NoStim”), în cazul unei „HemodR”, și după trezire, înainte și după ce durerea a fost tratată prin analgezie tronculară. Au fost efectuate teste non-parametrice. Pragurile au fost stabilite utilizând o analiză a curbei ROC. Rezultatele se prezintă ca medie (gamă intercuartilică).

Rezultate: Au fost analizați 27 de pacienți. Indexul analgezic nociceptic a scăzut de la 82 (30) la „NoStim” la 47 (22) la „HemodR”, în timp ce HR a crescut moderat de la 61 (14) până la 65 (18) și SBP a crescut semnificativ de la 91 (16) la 151(25). Analiza curbei ROC a dus la un prag de 63 pentru o detectare a „HemodR” (Se=80%, Sp=88%, AUC=0.92), în timp ce performanța indicelui analgezic nociceptic la pacienții treji a fost mai scăzută.

Discuție: Măsurătorile ANI în timpul anesteziei cu propofol sunt coerente cu evoluția echilibrului analgezie/nocicepție, în timp ce performanța acestuia scade la pacienții în stare trează. Validări clinice ulterioare trebuie să se concentreze pe demonstrarea beneficiului menținerii ANI la peste 63 pe durata operației.

Introducere

Anestezia generală rezultă din combinarea drogurilor hipnotice, care împiedică conștiința, și drogurile analgezice, care împiedică evenimentele nociceptive să afecteze echilibrul sistemului nervos autonom. În timpul anesteziei generale hipnoza poate fi monitorizată rutinier, utilizând monitoare de encefalogramă precum indexul bispectral (BIS®, Aspect Medical Systems, Newton, MA) sau entropia spectrală (M-Entropy; GE Healthcare Helsinki, Finlanda). Pe de altă parte nu există niciun monitor utilizat în mod curent pentru analgezie astfel încât evoluția parametrilor hemodinamici de bază precum ritmul cardiac (HR) și presiunea arterială (BP) este utilizată pentru a evalua stabilitatea autonomică a pacienților și de aici nevoile analgezice în cazul reactivității. Opioidele duc la descreșterea reactivității sistemului nervos autonom (SNA), la stersul nociceptiv al procedurii chirurgicale, dar supradozarea acestora este legată de evenimente cardiovasculare nedorite precum bradicardia și hipotensiunea, și pot duce la hiperalgezie în special în cazul ocupării receptorilor superiori cu opioizi cu înjumătățire scurtă. Căutarea dozajului de opioid minimal eficient a devenit prin urmare un obiectiv al anesteziei moderne [1]. În cazul pacienților adulți conștienți precum cei din unitatea de îngrijire post anestezie, o evaluare a durerii subiective este efectuată de către pacient utilizând scala analogă vizuală: o măsură de peste 30 mm este considerată evocatoare **pentru durerea „semnificativă”**. Această măsură ne dă o informație subiectivă, oportună, relevantă și prezintă o variabilitate semnificativă inter- și intrapacienți [2].

Analiza variabilității bătăilor inimii a fost utilizată pentru a monitoriza reacțiile sistemului nervos autonom la anestezie și operație [3-5], și s-a demonstrat recent că furnizează un mod de anticipare a „HemodR” la stimulare nociceptivă [6]. Am dezvoltat un monitor on-line al analizei variabilității ritmului cardiac [7] **care furnizează indicele analgezic nociceptiv pentru evaluarea permanentă a echilibrului nocicepție/analgezic** [8]. Operația ortopedică este frecventă și afectează, în general, mai mult pacienți mai în vârstă decât cei la care ANI a fost studiat până acum.

Scopurile acestui studiu observațional au fost să testeze: 1. dacă variațiile ANI pot detecta de timpuriu „HemodR” în timpul anesteziei cu propofol pentru înlocuire totală de genunchi, 2. dacă măsurătorile ANI sunt coerente cu durerea post operație când pacienții se află în unitatea de îngrijire post anestezie și 3. să determine pragul predictiv al „HemodR” în scopul

pregătirii pentru un studiu clinic intervențional, care ar măsura beneficiile utilizării monitorului ANI pentru adaptarea opioizilor în timpul anesteziei generale.

Materiale și metode

Protocolul anestezic

După aprobarea instituțională pentru un studiu observațional monocentric, am inclus în mod prospectiv pacienți adulți care plănuiau să fie supuși unei înlocuiri totale de genunchi sub anestezie generală. Toți pacienții aveau status de gradul I sau II conform Societății Americane de Anesteziologie și nu aveau nicio istorie de boli cardiace sau autonome, diabet, obezitate (BMI mai mare de 40 kg/m³) nici vreo medicație care să afecteze tonul ANS. Toți pacienții și-au dat consimțământul scris înaintea includerii în studiul clinic.

Pacienților li s-a administrat midazolam 0.05 mg/kg-1 oral cu o oră înainte de operație. După sosirea în sala de operație, **a fost introdusă o perfuzie intravenoasă** în antebrațul pacientului și **au fost inițiate** o monitorizare standard (ECG, oximetria pulsului, presiunea arterială noninvasivă) și monitorizare BMS (aspect A-2000 XP versiunea 3.31, Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts). Presiunea arterială s-a măsurat la fiecare 5 minute. Anestezia a fost indusă cu propofol administrat ca infuzie cu țintă controlată (TCI – Diprifusor TM, Zeneca Limited Macclesfield, Cheshire, UK) cu o țintă inițială stabilită la 3 μg.ml⁻¹ asociat cu un bol de sufentanil intravenos de 0.3mg/kg. **Nu a fost folosit niciun medicament de blocare neuromusculară nici pentru intubarea traheală, nici în timpul operației.** Odată traheea intubată, s-a inițiat ventilarea controlată cu un ritm respiratoriu de 12 cicluri/ minut și un volum al fluxului de 7 ml.kg. **Doza de propofol a fost ulterior ajustată pentru a menține indicele bispectral în intervalul (30-50), datorită neutilizării relaxantului pentru mușchi.** Un bol suplimentar de sufentanil de 0.1mg.kg a fost administrat în cazul reactivității hemodinamice (mișcare sau 20% creștere în ritmul bătăilor inimii sau presiune sistolică a sângelui peste 5 minute). După încheierea operației, în unitatea de îngrijire post anestezie, când durerea evaluată a atins pe scala vizuală analogă 50 mm, **a fost administrată analgezia tronculară a nervilor sciatic și femural (40 mg.ml ropivacaină).** În cazul menținerii durerii, **au fost administrate intravenos** paracetamol 1g și doză de sulfat de morfină până la 0,2 mg.kg.

Au fost analizate următoarele perioade de măsurare predefinite (figura 1): T1. „NoStim”: în timpul ventilării controlate, după 5 minute de absență a stimulării (adică înainte de începutul operației); T2: în cazul „HemodR” (corespunzând unei perioade de 5 minute care precede reactivitatea); T’2 „tăietura tibială”: timpul unei stimulări nociceptive cunoscute; T3 scara analgezică vizuală mai mare de 50 în unitatea de îngrijire post anestezie: după trezire când durerea de care se plânge pacientul a atins pe scala vizuală analgezică 50 mm; T4 scala analgezică vizuală în unitatea de îngrijire post anestezie este mai mică de 10 după suprimarea durerii prin analgezie tronculară (scala analgezică vizuală mai scăzută de 10 mm).

Evaluarea ANI

O electrocardiogramă digitalizată de 250 Hz a fost utilizată pentru detectarea undelor R, filtrarea **automată** și evaluarea seriilor de RR, care este succesiunea de probe RRi. În această tehnică, probele RRi sunt izolate într-o fereastră în mișcare de 64 de secunde, pentru analiză, iar seria este centrată median și normalizată: norma (S) este calculată ca $S = \sqrt{\Sigma} \frac{N}{\Sigma R B}$, și fiecare RRi este împărțit la S: RR, RRi=RRi/S, astfel încât norma seriilor RR rezultate este egală cu 1. Seriile RR’ sunt apoi filtrate printr-o bandă de trecere între [0.15-0.5 Hz], care duce la RR’HF serii și, când tonul parasimpatic (paraS) este prezent, fiecare ciclu respirator influențează seria RR’ și cauzează o scurtă scădere în bătăile inimii (figura 2, tabelul superior), în timp ce în cazul unei scăderi a tonului paraS influența fiecărui ciclu respirator este atenuată (figura 2, tabelul de jos).

Estimarea ANI în timp real a fost descrisă în altă parte [7]. Pe scurt, minima și maxima locale ale seriei RR’HF sunt detectate automat; învelișurile superioare (respectiv inferioare) conectează maxima locală (respectiv minima) împreună, astfel încât zona dintre aceste învelișuri superioare și inferioare poate fi măsurată în patru sub-ferestre de 16 secunde fiecare: A1, A2, A3 și A4. AUCmin este definit ca cea mai mică din aceste subzone și AUCtot ca suma lor.

Întrucât zona maximă posibil ocupată de o serie normalizată RR’HF este de 0.2 (n.u.) x 64 (secunde) = 12.8 sec., o doza de AUCtot/12.8 produce o valoare între 0 și 1. Mai mult, raportul existent între AUCmin și AUCtot permite evaluarea aceluiași raport utilizând

AUCmin, ca: $[(5.1 \times \text{AUCmin} + 1.2) / 12.8] \times 100 = \text{ANI}$ monitorul ANI afișează și înregistrează permanent media ANI pe o durată de 120 de secunde și ANIa pe o durată de 240 de secunde. **S-a demonstrat că măsurătoarea ANIa** detectează de timpuriu „HemodR” în timpul anesteziei generale; în ciuda unei medii într-o mișcare relativă îndelungată de aproximativ 4 minute, reacționează la modificări ale echilibrului antinocicepție/nocicepție în timpul operației și s-a demonstrat că detectează de timpuriu evenimente hemodinamice (9;6). Totuși ANIa este inadecvată pentru măsurarea deplasărilor majore în echilibrul antinocicepție/nocicepție când acestea se întâmplă pe o perioadă scurtă de timp precum la începutul operației, în timp ce ANIi, a cărei medie mobilă este mai scurtă, va acționa ca un avertisment pentru personalul medical indicând o cădere rapidă în tonul parasimpatic relativ al pacientului.

Pentru acest studiu, personalul care efectuează anestezia nu a avut acces la monitorul ANI pentru a nu afecta deciziile lui: monitorul se afla la ceva distanță de aparatul de anestezie, iar ecranul acestuia era întors astfel încât să nu poată fi văzut. O persoană din personalul de cercetare a fost responsabilă pentru înregistrarea datelor. Analiza post hoc (după încheierea evenimentului) a fost efectuată pentru perioade predefinite T1, T2, T3 și T4.

Analiza statistică

Măsurătorile efectuate în timpul anesteziei au fost analizate în două subgrupe de pacienți: o subgrupă de pacienți a manifestat cel puțin o dată reactivitate hemodinamică (T2 „HemodR”); celălalt subgrup de pacienți nu a manifestat nicio hemodinamică în timpul operației (**perioada de măsurare T2 „tăietura tibială” a fost analizată**). În cazul unor multiple evenimente de reactivitate hemodinamică numai primul dintre acestea a fost luat în considerare. Măsurătorile în unitatea de îngrijire post anestezie au fost analizate pentru întreaga populație. Datele numerice sunt prezentate ca o gamă mediană și intercuartilă. Au fost efectuate teste nonparametrice: testul Friedman a urmat când a fost semnificativ, acesta fiind urmat de testul Wilcoxon pentru măsurători repetate. Valoarea AP de 0.05 a fost considerată semnificativă pentru două modalități de comparare. O curbă ROC a fost analizată pentru detectarea timpurie a „HemodR”. Toate testele au fost efectuate utilizând software SPSS 15.0.

Rezultate

Au fost incluși 30 de pacienți adulți, un pacient a fost exclus din studiu datorită calității slabe a semnalului electrocardiogrammei și doi pacienți nu au fost analizați datorită lipsei oricărei dureri în unitatea de îngrijire postanestezie, astfel încât anestezia tronculară nu a fost efectuată și celălalt deoarece nicio ameliorare a durerii nu a fost obținută în unitatea de îngrijire post anestezie în ciuda analgeziei tronculare și administrării dozajului maxim de morfină (figura 4 și figura 5). Datele demografice ale celor 27 de pacienți analizați sunt prezentate în tabelul 1. Durata anesteziei generale a fost de 128 (35 de minute) cu concentrație doză de propofol de 3.90 (1.06) mg.ml⁻¹ și o doză administrată cumulată de sufentanil de 55 (28)mg.

În cursul operației, 20 de pacienți din 27 au prezentat cel puțin o dată reactivitate hemodinamică. Datele hemodinamice măsurătorile BIS și ANI sunt prezentate în tabelul 2 precum și datele privind cei 7 din 27 de pacienți care nu au prezentat reactivitate hemodinamică. O analiză a curbei ROC (figura 3) a condus la o zonă cu suprafața de 0.92, un prag „cea mai bună potrivire” de 63 (SE=80%, SP=95%, PPV=94% și NPV=79%) și pragul „cea mai bună specificitate” de 49 (SE=60%, SP=100%, PPV=100%, NPV=71%).

Rezultatele după operație în unitatea de îngrijire post anestezie au indicat o descreștere semnificativă a presiunii arteriale sistolice de la 148(18) până la 119(24) mmHg ($p<0.01$) asociată cu o creștere semnificativă a ANIa de la 55(31) la 66(37) ($p<0.01$) între T3 (scala vizuală analogă mai mare de 50mm) și T4, (scala vizuală analogă mai mică de 10mm). O analiză a curbei ROC a indicat numai o predictibilitate scăzută a durerii la pacienții conștienți cu o zonă sub suprafața de 0.65 și un prag „optim” de 64 (SE=61%; SP=65%). Nicio corelație nu a fost evidentă între ANIa și scorurile scalei vizuale analoge (testul Spearman, $r^2 = -0.164$, $p=0.25$). În unitatea de îngrijire post anestezie nu a fost descoperită nicio diferență între pacienții care au prezentat reactivitate hemodinamică în timpul operației și cei care nu au înregistrat o astfel de reactivitate. Doi pacienți excluși sunt de un interes deosebit:

- un pacient nu a prezentat niciodată nicio durere în unitatea de îngrijire post anestezie. Înregistrările acestuia în unitatea de îngrijire post anestezie au indicat că valoarea medie ANI de 95.-12 (figura 4), **a fost** întotdeauna peste pragul de 64 care a fost stabilit în unitatea de îngrijire post anestezie.

- Hemodinamica acestuia, măsurătorile BIS și ANIa din timpul operației nu au fost diferite de ale celorlalți. Un pacient s-a prezentat în unitatea de îngrijire post anestezie cu o durere persistentă în ciuda tuturor încercărilor de a o controla: a urmat anestezie tronculară prin paracetamol 1g și doză de sulfat de morfină până la 0.2/kg-1. Într-un mod interesant, acest pacient a prezentat o presiune arterială ridicată în timpul operației cu tourniquet care a fost tratată cu bolurilor repetate de sufentanil (doză cumulată de 160mg). Înregistrările din PACU au indicat o valoare medie ANIa de 42.-14 (figura 5), valoare care este mult mai scăzută decât pragul de 64.

Discuție

Principalul rezultat al acestui studiu observațional este acela că tonul relativ parasimpatic, așa cum este evaluat de către ANI (figura 6) se comportă coerent cu analgezia și nocicepția atât la pacientul anesteziat cât și la cel conștient, sugerând faptul că ANI poate contribui la evaluarea echilibrului antinocicepție/nocicepție **pe durata operației și după aceasta** . Un rezultat similar a fost obținut de Treister et al. cu voluntari conștienți, sănătoși, când a utilizat analiza variabilității ritmului inimii [10].

Conform definiției noastre, 20/27 de pacienți au prezentat cel puțin o dată reactivitate hemodinamică. În toate cazurile, ANIa a scăzut în cele 5 minute precedente reactivității hemodinamice, ceea ce a dus la predicția „HemodR” când ANIa scădea mai mult de 63, cu o sensibilitate și specificitate acceptabile (80% și respectiv 95%). Este pentru prima oară **când** un prag a fost stabilit pentru ANIa. Un alt prag semnificativ a fost stabilit: 49 prezintă cea mai înaltă specificitate (100%) pentru predicția evenimentelor hemodinamice, dar le lipsește sensibilitatea (60%). Acest prag aparține capătă totuși sens în comparație cu studiile clinice observaționale anterioare, unde evenimentele hemodinamice au fost observate de obicei atunci când valorile ANI scădeau sub 50 (7).

Este posibil ca pragurile să varieze de la un mediu clinic la altul în principal în funcție de vârsta populației, medicația cronică, betablocherii în particular, propofol sau eter halogenat pentru hipnoză. În acest caz, faptul că presiunea arterială sistolică a crescut la 151(25)mmHg în timpul reactivității hemodinamice fără activarea corticală (tabelul 2) poate fi un indicativ al impactului evenimentului nociceptiv medular și structurile medulare și

subcorticale fiind probabil responsabile pentru reacția hemodinamică, întrucât evenimentele nociceptive sunt insuficiente pentru a provoca orice electroencefalogramă sau semn clinic de excitație corticală.

După încheierea operației când pacienții se aflau în unitatea de îngrijire postanestezie, presiunea arterială sistolică a constituit din nou principalul parametru hemodinamic care a variat cu durerea (scala vizuală analogă mai mare de 50) și analgezia (scala vizuală analogă mai mare de 10): presiunea arterială sistolică a scăzut semnificativ de la 148 la 119 mmHg când durerea a fost suprimată prin analgezie tronculară, în timp ce ritmul bătăilor inimii rămânea stabil la 73 de bătăi pe minut și ANIa a crescut semnificativ de la 55 la 66. Nu există nicio îndoială cu privire la realitatea durerii atâta timp cât niciun pacient cu demență nu a fost inclus, astfel încât fiecare pacient a furnizat o evaluare sigură a propriei dureri.

Unul dintre pacienții excluși a prezentat o durere foarte pronunțată în unitatea de îngrijire postanestezie, care nu a corespuns nici locului analgeziei regionale nici dozajului de sulfat de morfină. Este foarte probabil ca acest pacient să fi suferit de hiperalgezie acută datorită dozei înalte cumulate de sufentanil pe care a primit-o în timpul operației cu tourniquet (11;12). Analiza post hoc în timpul acestei perioade a dezvăluit că ANI a fost ridicat în ciuda unei presiuni arteriale ridicate, scoțând la iveală astfel un echilibru analgezie/nocicepție adecvat și sugerând că un alt mecanism umoral trebuie căutat pentru a explica presiunea arterială crescută după cum s-a propus într-o serie de cazuri cu același tip de operație [13].

Acest studiu are limitări: numărul redus de cazuri, și faptul că numai episoadele de reactivitate hemodinamică observate înaintea utilizării tourniquet-ului pot fi analizate, astfel încât numai o mică porțiune de timp din operație a fost exploatabilă. Perioadele de hipertensiune care au avut loc în timpul utilizării tourniquet-ului nu pot fi de folos datorită faptului că alte mecanisme neuroumorale pot interfera cu ritmul bătăii inimii și presiunea arterială, independent de echilibrul analgezie/nocicepție. O altă limitare în acest studiu vine din posibila întârziere în identificarea evenimentelor hemodinamice datorită duratei de 5 minute dintre două măsurători NIBP care se poate să fi afectat determinarea pragului. Totuși, chiar dacă alte studii în timpul anesteziei generale au stabilit un prag ANI în jurul a 50 pentru detectarea timpurie a evenimentelor hemodinamice (7), precizia determinării pragului poate varia de la un studiu la altul: numai studiile clinice menite să determine beneficiul

hemodinamic al ghidării ANI în timpul anesteziei generale vor dovedi beneficiul menținerii ANI peste un anumit prag.

Concluzie: două praguri ANI au fost stabilite în timpul operației ortopedice sub anestezie cu propofol în acest studiu observațional, la 49 și 63; ele prezintă performanțe compatibile cu utilizarea lor într-un studiu intervențional ținând stabilirea beneficiului administrării bazate pe opioid ANI în timpul anesteziei cu propofol.

Legende figuri:

Figura 1. Perioadele de măsurare din timpul anesteziei și după trezire.

Figura 2. Măsurători ale seriilor RR filtrate prin banda de trecere centrate median și normalizate în două stadii diferite de antinocicepție/nocicepție în timpul anesteziei generale cu ventilație controlată: analgezie adecvată (fereastra de sus) și în cazul stimulului chirurgical, câteva minute înaintea reactivității hemodinamice (fereastra de jos).

Figura 3: Analiza curbei ROC a ANI în timpul anesteziei generale.

Figura 4: Pacientul exclus fără durere după operație: urmărirea ANIa în PACU. ANIa crescut în timpul primei ore de ședere a pacientului în unitatea de îngrijire post anestezie indică un ton parasimpatic predominant asociat cu buna stare. Pragul de 64 este materializat printr-o linie roșie.

Figura 5: Pacientul exclus cu durere persistentă după operație: urmărirea ANIa în ANIa în unitatea de îngrijire postoperatorie. Pragul de 64 este materializat printr-o linie roșie simplă.

Figura 6: Fotografia unui monitor ANI (MDoloris Medical Systems, Lille, France).

Bibliografie

Note:

- [1]Pomfrett C. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. Br J Anaesth 1999;82(5):559-662.
- [2]Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. Anesthesiology 2003;98(6):1415-1421.
- [3]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(3):301-305.
- [4]Task_Force. 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(5):1043-1065.
- [5]Pichot V, Buffiere S, Gaspoz JM, Costes F, Molliex S, Duverney D, Roche F, Barthelemy JC. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomous system activity does not predict arousal from general anesthesia. Can J Anaesthesia 2001;48(9):859-863.
- [6]Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci 2009;147(1-2):91-96.
- [7]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. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010;1:1194-1197.
- [8]Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput 2012;26(4):289-294.
- [9]Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009;1:1840-1843.
- [10]Treister R, Kliger M, Zuckerman G, Goor Aryeh I, Eisenberg E. Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. Pain 2012;153(9):1807-1814.
- [11]Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 2008;24(6):479-496.
- [12]Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. J opioid manag 2008;4(3):123-130.
- [13]Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, Tavernier B. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquetof he Conference Name|, Vol. Volume|. City|: Publisher|, Year|. p.^pp. Pages|.

Tabelul 1. Date demografice despre populatie

n=27	
Gen (M/F)	2/25
VARSTA (ANI)	68(16)
GREUTATE (KG)	86(20)
INALTIME (CM)	160(12)
INDEXUL MASEI CORPORALE KG/m ²)	33(9.8)
ASA clasa I/II	4/23

Date prezentate ca mediane (raza intercuartila)

Tabelul 2: masuratorile HR, SBP, BIS si ANI in timpul anesteziei generale in subgrupul cu „HemodR” (tabelul superior) si celalat fara (tabelul inferior)

N=20 / 27	T1 “NoStim”	T2 “HemodR”	p
HR (bpm)	61 (14.5)	65 (18.5)	0.03
SBP (mmHg)	91.5 (16)	151.5 (25)	<0.0001
BIS	23.5 (13.7)	31.5 (22.3)	<0.01
ANla	82.5 (30.3)	47.5 (22.5)	<0.0001

N=7 / 27	T1 “NoStim”	T'2 “tibial cut”	p
HR (bpm)	73(20)	65(14)	0.83
SBP (mmHg)	81(36)	112(16)	0.03
BIS	30(20)	29(10)	0.13
ANla	80.5(45)	62(23)	0.5

Date prezentate ca mediane (raza intercuartila)

Figure
Click here to download high resolution image

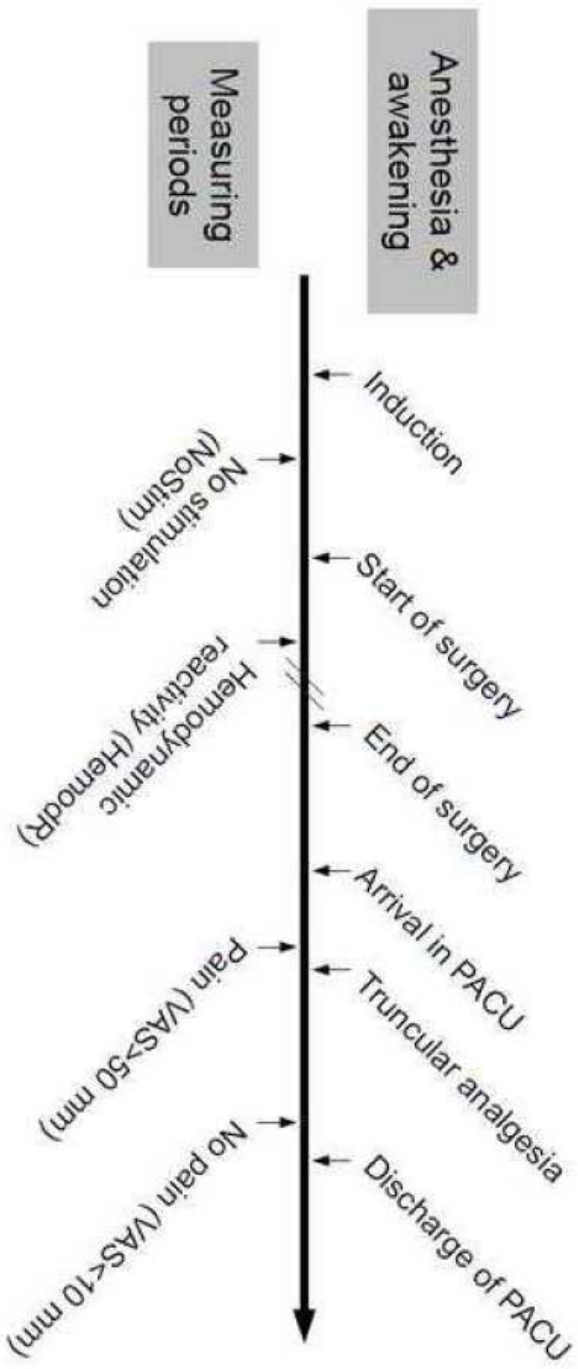


Figure
[Click here to download high resolution image](#)

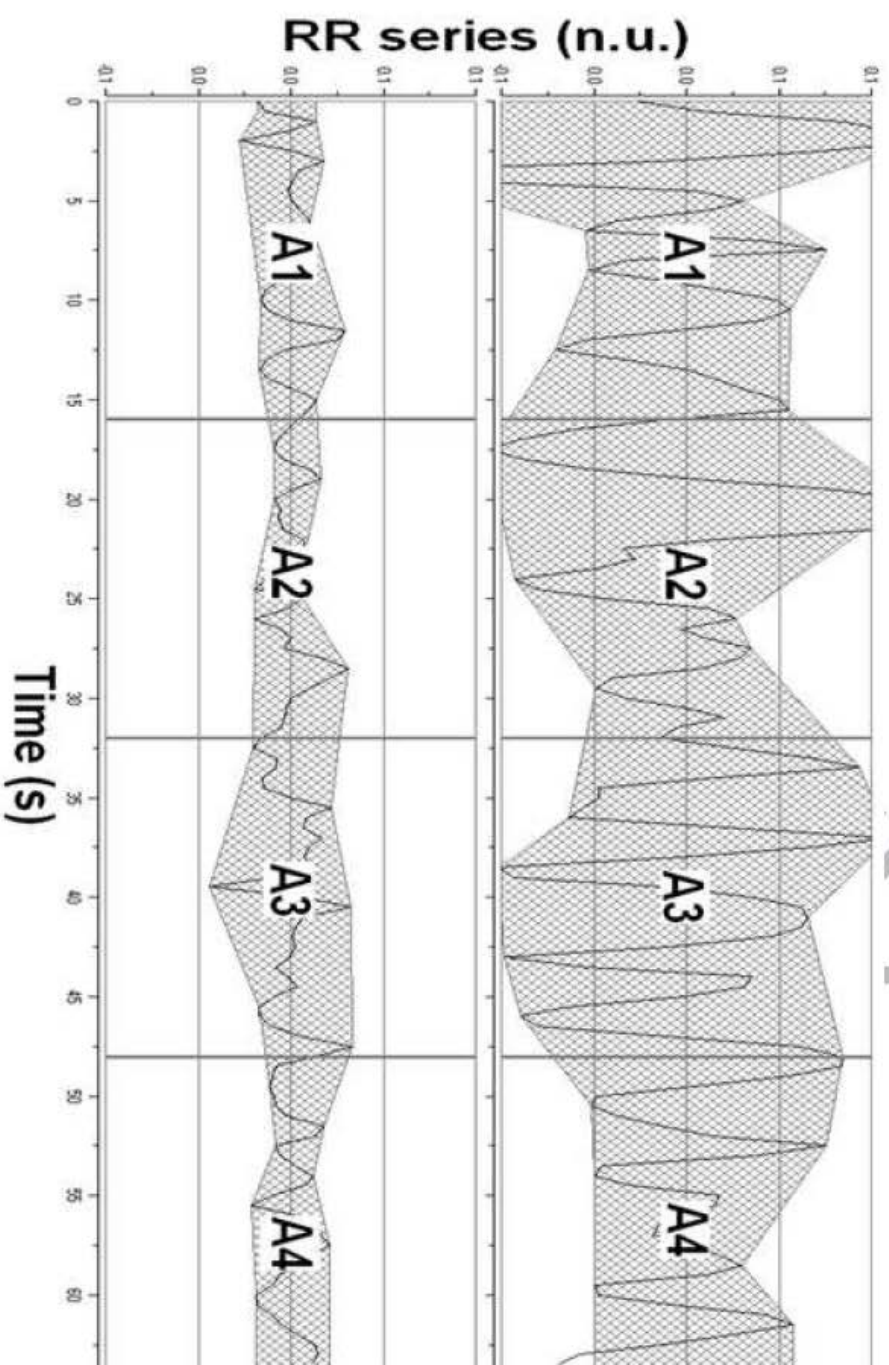


Figure
[Click here to download high resolution image](#)

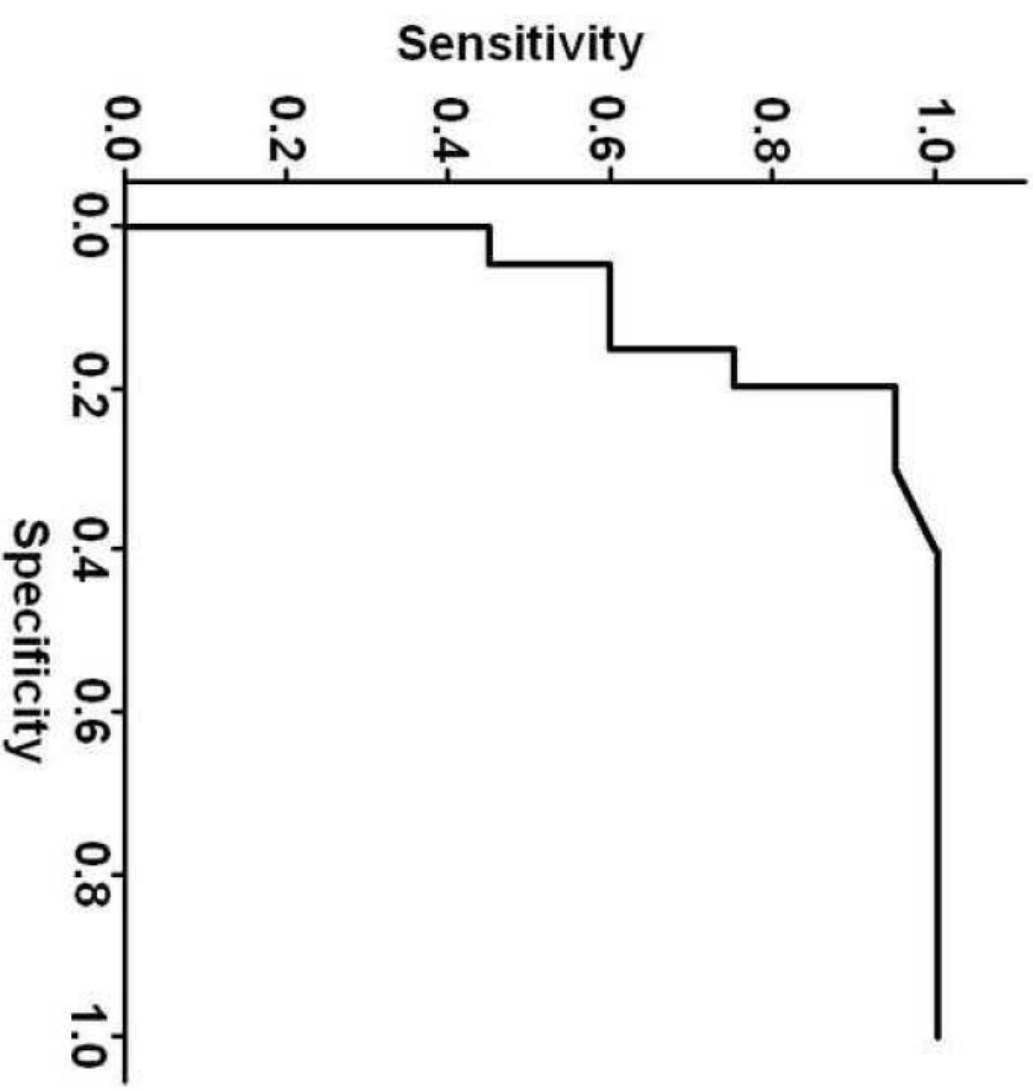


Figure
[Click here to download high resolution image](#)

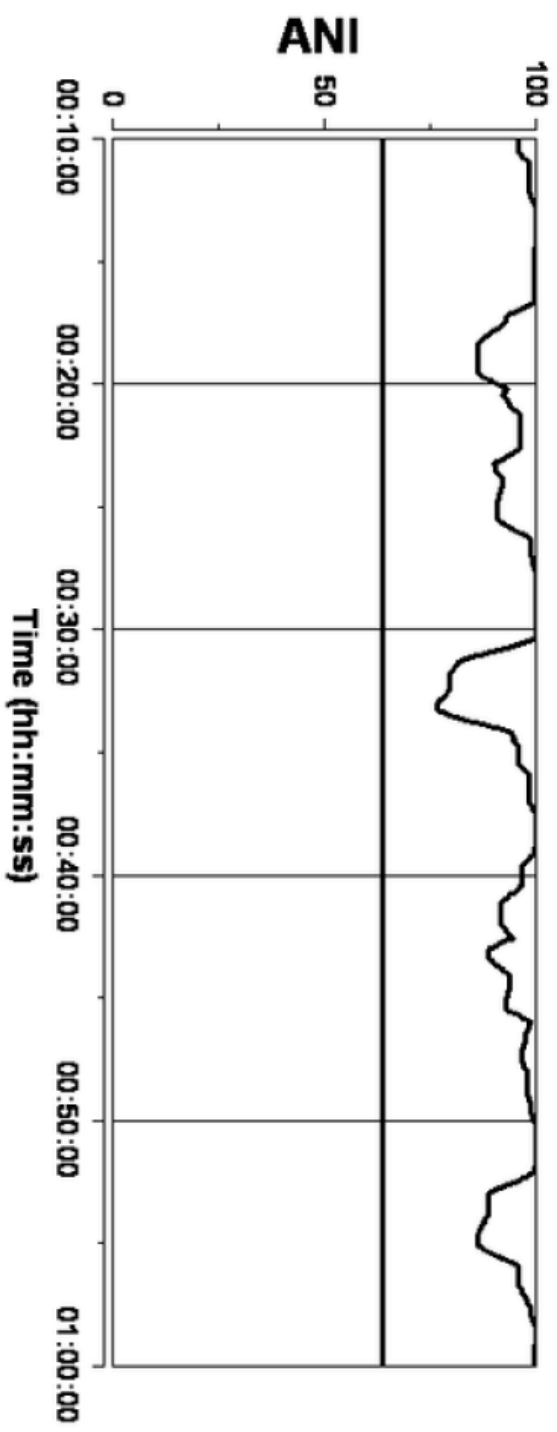


Figure
[Click here to download high resolution image](#)

