

Les mystères de l'anesthésie générale

Lionel Velly, Lionel Pellegrini, Nicolas Bruder

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Timone Adulte
Marseille, France.

Si l'on envisage les mécanismes d'action des agents anesthésiques de façon globale et que l'on considère le phénomène de l'anesthésie comme une association de plusieurs composantes dont les principales sont l'hypnose, l'amnésie, l'anxiolyse, l'analgésie, le contrôle de la motricité et des réactions du système nerveux autonome [1], aucune structure cérébrale ne concentre à elle seule la totalité de ces propriétés. La tendance actuelle est de considérer que les structures télencéphaliques et diencephaliques sont probablement impliquées dans la perte de conscience, l'amnésie et l'anxiolyse, alors que la moelle épinière et les structures sous-corticales contrôlent les composantes motrices et végétatives [2]. La découverte récente de sites d'action préférentiels des agents anesthésiques pose des questions essentielles pour l'anesthésiste : est-il possible de relier certains effets spécifiques de l'anesthésie à l'effet des agents anesthésiques sur certaines structures anatomiques, quel est le mécanisme principal de la perte de conscience lors d'une anesthésie, quelles sont les conséquences de ces notions sur le monitoring de la profondeur d'anesthésie

1. Effets corticaux des agents anesthésiques

Le but de l'anesthésie générale est d'induire « l'inconscience ». Ceci suppose que l'on soit capable de définir la conscience et la manière dont les anesthésiques suppriment cet état de conscience. Il existe de nombreuses théories de la conscience, philosophique, psychologique ou psycho-analytique et neurobiologique [3]. Il est admis que la conscience résulte de l'intégration d'informations complexes reliées entre elles. Le niveau mais aussi le type de conscience peut alors être défini par la manière dont l'information est intégrée et traitée et par le niveau de complexité du système [4]. L'anesthésie résulte alors de la perte de la connectivité fonctionnelle (à la différence des traumatismes où la connectivité est anatomiquement détruite) des éléments contribuant à l'activité cognitive. Cette altération de la connectivité entre différentes régions cérébrales a été récemment mise en évidence sous anesthésie [5-6]. Ainsi sous anesthésie, certaines zones cérébrales peuvent continuer à fonctionner normalement, notamment en réponse à un stimulus, mais ne sont plus capables de traiter la complexité de l'information. Par exemple, une étude sur les aires visuelles du singe a montré que la réponse neuronale à un stimulus visuel était conservée sous isoflurane. Mais l'intégration du signal permettant une représentation globale du stimulus visuel était sévèrement perturbée [6]. Ces notions ont deux conséquences. D'une part, il n'existe pas de « centre unique de la conscience » mais des sites d'action différents des agents anesthésiques, agissant eux-mêmes par l'intermédiaire d'actions pharmacologiques variées (effet sur les récepteurs GABA, NMDA, cholinergiques...). D'autre part la perte de conscience n'est pas liée à une dépression cérébrale globale et uniforme mais à l'action préférentielle des agents anesthésiques sur certaines régions cérébrales. On peut donc parler selon les cas de perte de conscience ou d'états de conscience modifiés dans lesquels seules certaines composantes de l'anesthésie s'expriment.

La connaissance des processus physiologiques et des sites anatomiques impliqués dans la conscience a énormément progressé depuis les travaux princeps sur « cerveau isolé » de

Mouruzzi et Magoun [7]. A l'époque, ces travaux suggéraient que seule la formation réticulée activatrice jouait un rôle dans la régulation de la conscience. Depuis, en grande partie grâce aux travaux issus du sommeil physiologique, il a clairement été établi qu'il n'existe pas de « centre unique de la conscience » [8], mais que certaines structures ou voies du système nerveux central participent spécifiquement au maintien de l'état de vigilance. Ainsi, plusieurs arguments laissent à penser que c'est tout un système neuronal qui est impliqué incluant : le cortex cérébral, le thalamus et la formation réticulée ascendante [9]. Système que l'on appelle la « boucle thalamo-cortico-thalamique » en raison des nombreuses interrelations entre le cortex et les structures sous-corticales et qui est largement impliqué dans la régulation de l'alternance des cycles veille-sommeil (Fig. 1).

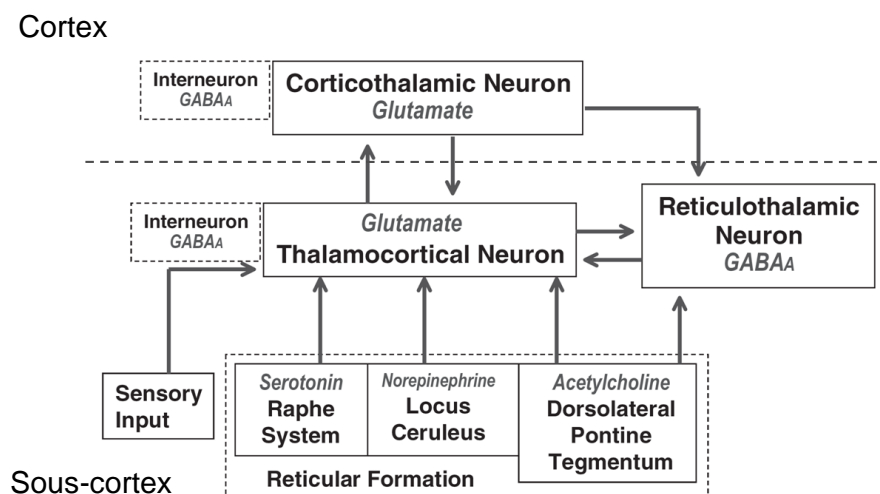


Fig. 1 - Structures cérébrales impliquées dans la « boucle thalamo-cortico-thalique »

L'ensemble de ces structures peuvent d'ailleurs être affectées par les agents anesthésiques [10-12] suggérant une analogie entre le sommeil physiologique et l'anesthésie. Mais l'anesthésie générale diffère du sommeil physiologique de manière évidente en inhibant ou en limitant les réactions d'éveil en réponse à des stimuli nociceptifs. Concernant les sites impliqués dans la perte de conscience sous anesthésie générale, une ébauche de réponse semble être apportée par l'étude du métabolisme cérébral, en tomographie à émission de

positrons (PET) [13]. Bien que les premières études ne mettaient en évidence qu'une diminution globale de l'activité métabolique cérébrale [14], diminution d'ailleurs corrélée à l'augmentation des concentrations d'anesthésiques généraux et qui serait le reflet d'une diminution de l'activité synaptique [13]. Des travaux récents, issus du groupe d'Alkire et coll., permettant une analyse plus fine des réponses métaboliques, ont permis la mise en évidence d'une diminution préférentielle du métabolisme au niveau de certaines structures cérébrales, en particulier au niveau du cortex occipital, temporal, du thalamus et de la formation réticulée [13,15-17]. Fiset et coll. [18] retrouve également avec le propofol une forte corrélation entre la réduction métabolique et la perte de conscience au niveau du thalamus médian, des régions occipitales mais aussi du cortex préfrontal. Ces résultats soulignent clairement l'importance de certaines structures nerveuses spécifiques dans la perte de conscience induite par les agents anesthésiques en particulier au niveau des structures impliquées dans la « boucle thalamo-cortico-thalamique ». Actuellement, il est admis que l'altération par les agents anesthésiques de cette boucle constituerait l'un des éléments clé dans l'obtention de la perte de conscience [17,19-21]. Cette hypothèse est supportée par de nombreuses constatations expérimentales issues aussi bien de données électrophysiologiques chez l'animal [10,19-23] que de la neuroimagerie fonctionnelle chez l'Homme [14-17,24-27].

Lors du sommeil physiologique, en particulier depuis les travaux pionniers de Jasper [28] et Moruzzi et Magoun [7], il est admis que, la perte de conscience est liée à une inhibition première de la boucle thalamo-corticale (inhibition de la formation réticulée puis du thalamus et enfin du cortex) [29]. Au cours d'une anesthésie générale, les données concernant la dynamique d'atteinte de cette boucle (altération première thalamo-corticale ou cortico-thalamique), restent divergentes. Ainsi Rosner et Clark, [30] rapportent chez le chat, une atteinte première du système thalamo-cortical (inhibition de la formation réticulée puis du thalamus et enfin du cortex) et Dougherty et coll. [31] chez le singe, du système cortico-

thalamique (inhibition du cortex suivie de celle du thalamus). Chez l'Homme, aucune étude en imagerie n'a pu mettre en évidence cette dynamique d'action, le PET-scan ne possédant pas une résolution temporelle suffisante [32]. L'analyse du métabolisme régional étant dépendante du délai d'incorporation du glucose marqué, les mesures ne peuvent être réalisées que 25 à 30 minutes après la perte de conscience. Ainsi, ces études se sont donc contentées de confirmer l'existence d'une altération de la boucle thalamo-cortico-thalamique par les agents anesthésiques [17-18,26]. Récemment, une étude Humaine chez des patients parkinsoniens porteurs d'une électrode sous-corticale a permis lors d'une induction anesthésique de recueillir simultanément l'électrogénèse corticale et sous-corticale et ainsi de déterminer la dynamique d'action des agents anesthésiques sur la « boucle thalamo-cortico-thalamique » [33]. Les auteurs rapportent, lors de la perte de conscience, la survenue d'un brutal ralentissement de l'électrogénèse corticale, et cela sans modification de l'électrogénèse sous-corticale (Fig. 2). Les auteurs retrouvent également une forte corrélation entre la diminution des paramètres quantitatifs issus de l'EEG et la probabilité d'observer une perte de conscience alors qu'une telle corrélation n'était pas retrouvée à l'étage sous-cortical. Ainsi, lors d'une anesthésie générale et contrairement au sommeil physiologique, l'atteinte première des interactions cortico-thalamiques (inhibition du cortex suivie de celle du thalamus) constituerait le *primum movens* de l'inhibition du système thalamo-cortico-thalamique. Antognini et coll. [34], en utilisant l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), rapportent des résultats comparables, avec une atteinte préférentielle du cortex somato-sensoriel et une préservation de l'activation au niveau sous-cortical en réponse à des stimuli nociceptifs pour des concentrations d'isoflurane reliées à un état d'inconscience. Ces données sont aussi en accord avec de récents travaux, utilisant l'EEG en association à l'IRMf, suggérant une forte implication des processus d'intégration corticaux dans la perception consciente [35-36].

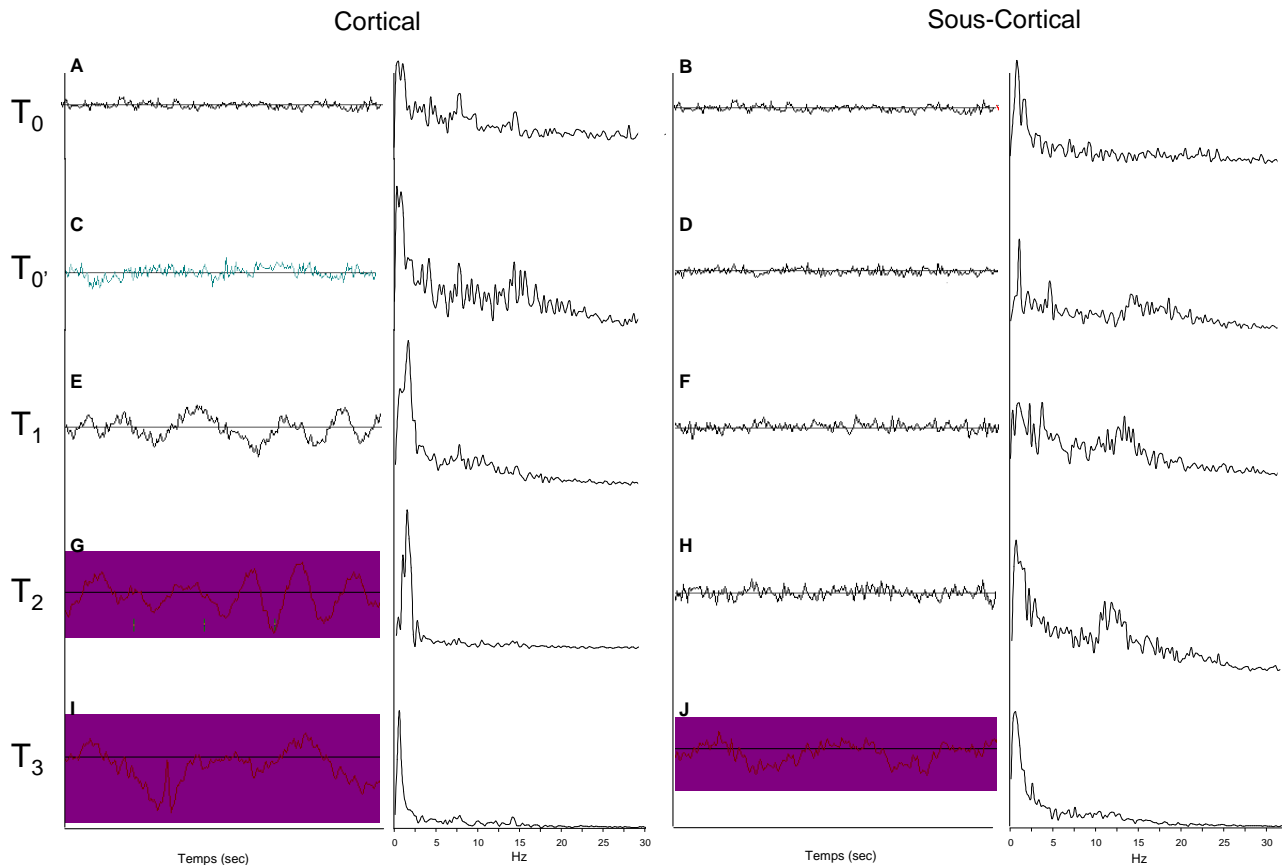


Fig. 2 - Enregistrements typiques de l'électrogénèse corticale (EEG) et sous-corticale (ESCoG) avec leur analyse spectrale respective, aux différents temps, lors d'une induction chez un patient parkinsonien porteur d'une électrode sous corticale. Pour chaque temps, 2 secondes de données. Le tracé d'éveil (T_0 ; A et B) au niveau cortical contient des activités de basse amplitude et des activités alpha (A). Après une phase d'activation (T_0') débutant simultanément au niveau cortical (C) et sous-cortical (D), des ondes delta sur lesquelles se surajoutent des activités rapides alpha apparaissent au niveau cortical (E) lors de la perte de conscience (T_1). L'apparition des ondes delta est retardée au niveau sous-cortical. Ainsi, juste avant la laryngoscopie (T_2) persiste au niveau sous-cortical (H) des ondes rapides surajoutées à quelques ondes lentes naissantes. De grandes ondes lentes delta synchronisées sont visualisées sur les deux tracés (cortical et sous-cortical) seulement avant l'intubation (T_3).

Dans le cadre de l'amnésie induite par les agents anesthésiques, il a été également retrouvé que plus qu'une action globale et uniforme au niveau cortical, les agents anesthésiques agissent de façon très spécifique sur certains réseaux neuronaux corticaux. Ainsi le sevoflurane, dès 0,25 vol%, bloque les processus de mémorisations émotionnels. Cet effet amnésiant survient en l'absence de toute diminution métabolique significative en PET-scan au niveau des zones impliquées dans les processus de mémorisation comme l'hippocampe ou

l'amygdale[5]. Dans cette étude, l'effet amnésiant du sevoflurane n'était uniquement lié à la perte de la fonctionnalité de la connexion entre la partie infero-lateral de l'amygdale et de l'hippocampe. Le reste des connexions impliquées dans le processus de mémorisation étant parfaitement fonctionnelles. Il paraît donc particulièrement difficile d'évaluer certains effets de l'anesthésie par un monitoring électrophysiologique, à partir du moment où ces effets sont liés à des perturbations des connexions entre les différentes structures, sans effet direct sur l'activité métabolique.

2. Effets sous-corticaux et médullaires des agents anesthésiques

Il a été mis en évidence, par de nombreuses études animales, que la moelle épinière était fortement impliquée dans l'immobilité que pouvait engendrer les agents anesthésiques [37]. Le sous-cortex constitue également une structure clé dans la modulation et la transmission vers le cortex des informations sensorielles d'origine périphérique et médullaire [38-39]. Les observations, datant d'une dizaine d'années et mettant en évidence une absence de corrélation entre l'activité électroencéphalographique et l'immobilité durant des stimulations nociceptives, ont fait naître l'hypothèse que le contrôle de la réponse motrice à un stimulus douloureux n'était pas régulé par l'activité électrique corticale [40] mais par les structures sous-corticales et ou médullaires. Chez le rat, une décérébration précolliculaire [2] conservant partiellement les structures sous-corticales n'entraîne pas de modification de la CAM de l'isoflurane. De même, la réalisation d'une section médullaire au niveau thoracique [41] affecte peu la capacité de l'isoflurane à supprimer les mouvements. *In vivo*, de nombreuses données électrophysiologiques suggèrent que les anesthésiques suppriment aussi bien l'activité neuronale sensitive [42] que motrice [43] au niveau médullaire. Ainsi, dès la valeur de 0,6 CAM, l'isoflurane déprime de 48 % le réflexe H, ce qui traduit une diminution de l'excitabilité du motoneurone par une action sur la corne antérieure de la moelle [44]. Chez la

chèvre, la CAM de l'isoflurane, lorsqu'il est délivré au niveau corporel (spinal), est de 1,2% et lorsqu'il est délivré uniquement au niveau cérébral de 3% [45]. Ces résultats laissent à penser que l'immobilité produite par les agents inhalés est liée à une action préférentielle sur la moelle et seule une composante minoritaire résulte de leur action au niveau cérébral. Les réactions d'éveil per-opératoires provoquées par des stimulations nociceptives peuvent être bloquées par l'approfondissement de l'anesthésie en agissant de manière indirecte au niveau spinal. En effet, dans une première étude, Antognini et coll. ont mis en évidence que l'isoflurane bloquait les réponses, enregistrées sur l'EEG et au niveau de la formations réticulée et du thalamus, aux stimulations nociceptives pour des concentrations alvéolaires à partir de 1 CAM [46]. Dans une seconde étude [47], en isolant la circulation cérébrale et en appliquant des concentrations d'isoflurane différentes aux niveaux encéphalique et médullaire, ils ont démontré qu'à 1 CAM, les agents halogénés bloquent les réactions d'éveil par un effet médullaire et que ce n'est qu'à des concentrations plus élevées que l'halogéné peut prévenir ces réactions en agissant au niveau cortical. Chez l'Homme, toujours grâce au recueil simultané de l'électrogénèse corticale et sous-corticale lors de l'induction anesthésique chez des patients parkinsoniens, les auteurs rapportent que la survenue d'un ralentissement de l'électrogénèse sous-corticale survient de façon différée dans le temps par rapport à l'étage cortical (Fig. 2) et qu'il était contemporain de la disparition des mouvements en réponse à un stimulus nociceptif (laryngoscopie) [33]. Ces résultats suggèrent une relation de cause à effet entre l'abolition des réponses motrices aux stimuli nociceptifs et la désactivation sous-corticale induite par l'anesthésie générale. Ces résultats sont en adéquation avec l'inhibition des structures sous-corticales observée chez l'Homme en IRMf par Antognini et coll. [34]. Ces auteurs rapportent chez le volontaire sain, uniquement pour des concentrations d'isoflurane permettant l'obtention d'une immobilité, une disparition de l'activation sous-corticale en réponse à des stimuli nociceptifs. Ainsi, les agents anesthésiques, en inhibant la

voie d'entrée des informations sensorielles, permettraient l'obtention d'une immobilité et diminueraient l'activation corticale en réponse aux stimuli nociceptifs. Cependant l'origine de cette diminution d'activité sous-corticale, sous anesthésie générale, reste toujours débattue. S'agit-il d'une action directe des agents anesthésiques sur les structures sous-corticales [48] ou du reflet de la dépression, par les anesthésiques, des afférences sensibles au niveau médullaire [47-50].

De plus la survenue d'un ralentissement de l'électrogenèse sous-corticale de façon différée dans le temps par rapport au cortex suggère l'existence d'une résistance sous-corticale à l'action des agents anesthésiques. Ces constatations sont en adéquation avec les données animales *in vitro* et *in vivo* observant une inhomogénéité dans la sensibilité des différentes structures cérébrales aux agents anesthésiques [31,51-54]. Chez l'Homme, une résistance similaire du sous-cortex a été constatée de façon indirecte. Ainsi, Thornton et Sharpe [55], retrouvent une moindre dépression, par les agents anesthésiques, des réponses évoquées somato-sensorielles d'origine sous-corticale par rapport aux corticales. Dans le même sens, plusieurs travaux chez des volontaires sains anesthésiés, rapportent, lors de l'étude du métabolisme cérébral au glucose marqué (CMRGlu) [14] et de la consommation régionale en oxygène en IRMf (BOLD) [15], l'existence d'une moindre diminution du métabolisme sous-cortical par rapport au cortex. L'une des hypothèses avancée fait appel à la disparité dans la répartition des sous-types du récepteur GABA_A au niveau de l'encéphale [56-57]. Les récepteurs GABA_A constituent actuellement l'une des bases neurobiologiques de l'effet hypnotique des agents anesthésiques [58]. *In vitro*, de nombreuses données expérimentales rapportent une potentialisation de l'inhibition post-synaptique par la fixation des agents anesthésiques sur les récepteurs GABA_A. Le sous-type de récepteur GABA_A composé des sous-unités $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$, appelé récepteur GABA_A sensible aux benzodiazépines, semble être une cible majeure dans l'action des anesthésiques intraveineux. La présence d'une plus forte

densité des récepteurs GABA_A sensibles aux benzodiazépines au niveau du cortex cérébral par rapport à celle observée au niveau sous-cortical [59] et l'existence d'une forte corrélation entre l'intensité de la réduction métabolique observée *in vivo* en PET-scan et la densité de ces mêmes récepteurs retrouvée *ex-vivo* [60] permettraient donc d'expliquer la faible sensibilité du sous-cortex aux agents anesthésiques. Structures qui semblent plus sous la dépendance des récepteurs nicotiques [61- 62]

3. Applications cliniques et conclusions

Depuis l'introduction en anesthésie de l'électroencéphalographie comme méthode de monitoring de la profondeur d'anesthésie, plusieurs études ont mis en évidence une bonne corrélation entre les scores de sédation et les paramètres quantitatifs dérivés de l'EEG. Cependant aucune corrélation n'a pu être retrouvée entre la réponse clinique à un stimulus nociceptif et les paramètres EEG issus de l'analyse spectrale [40,63-64] ou bispectrale [65-66]. Le fait que les structures télencéphaliques sont probablement impliquées dans la perte de conscience alors que la moelle épinière et les structures sous-corticales contrôlent les composantes motrices [2] permet d'expliquer les bonnes performances des appareils de monitoring de la profondeur d'anesthésie utilisant l'analyse de l'EEG en termes d'appréciation du degré d'hypnose, (cible étudiée adéquate) ainsi que leurs faibles performances dans la prédiction d'une réactivité motrice à un stimulus nociceptif (cible étudiée inadéquate car sous dépendance sous-corticale et médullaire). Actuellement, le seul moyen de monitoring utilisable en clinique, permettant d'obtenir un reflet du niveau d'activation sous-cortical, pourrait être les potentiels évoqués. Ainsi, Kurita et coll., [67], rapportent une meilleure prédiction des réactions motrices à l'incision avec les potentiels évoqués auditifs (PEA) qu'avec le BIS. En revanche, les PEA semblent moins performants pour l'appréciation du

degré d'hypnose [68]. Ainsi, le monitoring de la profondeur d'anesthésie en per-opératoire ne peut être que multimodale (EEG spontané et évoqué), s'il veut être global.

REFERENCES :

1. Alkire MT, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:1722-7.
2. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al: Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82:393–403.
3. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH: Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Consciousness Cogn* 2000; 9:370–86.
4. Alkire MT, Haier RJ, Shah NK, Anderson CT: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86:549–57.
5. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ, et al: Functional brain imaging during anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999; 90:701–9.
6. Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89:323–32.
7. Angel A, LeBeau F: A comparison of the effects of propofol with other anaesthetic agents on the centripetal transmission of sensory information. *Gen Pharmacol* 1992; 23:945–63.
8. Angel A: Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:148-63.
9. Angel A: The G. L. Brown lecture. Adventures in anaesthesia. *Exp Physiol* 1991; 76:1-38.
10. Berg-Johnsen J, Langmoen IA: Isoflurane hyperpolarizes neurones in rat and human cerebral cortex. *Acta Physiol Scand* 1987; 130:679–85.
11. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, Evans AC: Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999; 19:5506-13.
12. Kissin I: General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg* 1993; 76:215-218.
13. Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 103:975-82.
14. Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1:455-73.
15. Pack CC, Berezovskii VK, Born RT. Dynamic properties of neurons in cortical area MT in alert and anaesthetized macaque monkeys. *Nature* 2001; 414:905-8.
16. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78:707-12.
17. Ries CR, Puil E: Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. *J Neurophysiol* 1999; 81:1795-801.
18. Shimoji K, Fujioka H, Fukazawa T, Hashiba M, Maruyama Y: Anesthetics and excitatory/inhibitory responses of midbrain reticular neurons. *Anesthesiology* 1984; 61: 151–5.
19. Steriade M: Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 1996; 272:225–6.

20. Sugiyama K, Muteki T, Shimoji K: Halothane-induced hyperpolarization and depression of postsynaptic potentials of guinea pig thalamic neurons in vitro. *Brain Res* 1992; 576:97-103.
21. Tononi G, Sporns O. Measuring information integration. *BMC Neurosci* 2003 Dec 2 ;4:31.
22. Webb AC: Consciousness and the cerebral cortex. *Br J Anaesth* 1983; 55:209-19.
23. Steriade M: Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 2001; 86 :1-39.
24. Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Lowrimore P, Burr G, Pascani K, Overall J, Wolf AP: Depression of thalamic metabolism by lorazepam is associated with sleepiness. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12:123-32.
25. Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ, Mawlawi OR, Feshchenko VA, DiResta GR, Larson SM, Blasberg RG: Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: an H₂(15)O positron emission tomography study. *Anesthesiology* 1997; 87:1106-17.
26. Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, Backman S, Plourde G, Paus T, Bushnell MC, Evans AC: Propofol anesthesia and cerebral blood flow changes elicited by vibrotactile stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 2001; 85:1299-308.
27. Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, Oikonen V, Aalto S, Jaaskelainen S, Hinkka S, Scheinin H: Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96:1358-70.
28. Jasper H: Diffuse projection systems: the integrative action of thalamic reticular system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1:405-19.
29. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ: Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262:679-85.
30. Rosner BS, Clark DL: Neurophysiologic effects of general anesthetics: II. Sequential regional actions in the brain. *Anesthesiology* 1973; 39:59-81.
31. Dougherty PM, Li YJ, Lenz FA, Rowland L, Mittman S: Correlation of effects of general anesthetics on somatosensory neurons in the primate thalamus and cortical EEG power. *J Neurophysiol* 1997; 77:1375-92.
32. Cariani P: Anesthesia, neural information processing, and conscious awareness. *Conscious Cogn* 2000; 9:387-95.
33. Velly L, Rey M, Bruder N, Gouvitsos F, Witjas T, Regis J, Peragut JC, Gouin F. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2007; 107(2):202-12.
34. Antognini JF, Buonocore MH, Disbrow EA, Carstens E: Isoflurane anesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: a fMRI study. *Life Sci* 1997; 61:349-54.
35. Lumer ED, Friston KJ, Rees G: Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science* 1998; 280:1930-4.
36. Srinivasan R, Russell DP, Edelman GM, Tononi G: Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J Neurosci* 1999; 19:5435-48.
37. Sonner M, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris AR, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines D, Trudell J, Vissel B, and Eger EI II: Inhaled Anesthetics and Immobility: Mechanisms, Mysteries, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration. *Anesth Analg* 2003; 97:718-40.
38. Albe-Fessard D, Kruger L: Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimulation. *J Neurophysiol* 1962; 25:3-20.

39. Dong WK, Ryu H, Wagman IH: Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways. *J Neurophysiol* 1978; 41:1592-1613.
40. Rampil IJ, Laster MJ: No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1992; 77:920-5.
41. Rampil IJ: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:606-10.
42. Jinks SL, Martin JT, Carstens E, et al: Peri-MAC depression of a nociceptive withdrawal reflex is accompanied by reduced dorsal horn activity with halothane but not isoflurane. *Anesthesiology* 2003; 98:1128–38.
43. King BS, Rampil IJ: Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* 1994; 81:1484–92.
44. Zhou HH, Mehta M, Leis AA: Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86:302-7.
45. Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244–9.
46. Antognini JF, Carstens E: Isoflurane blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 1999; 91:1770-9.
47. Antognini JF, Carstens E, Sudo M, Sudo S: Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via an indirect spinal action. *Anesth Analg* 2000a; 91:1282-8.
48. White NS, Alkire MT: Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 2003;19:402-11.
49. Antognini JF, Carstens E: Macroscopic sites of anesthetic action: brain versus spinal cord. *Toxicol Lett* 1998; 100-101:51-8.
50. Antognini JF, Wang XW, Carstens E: Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 2000b; 92:559-66.
51. Steriade M: Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J Psychiatry Neurosci* 1994; 19:354-8.
52. Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, Battistin L: The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology* 1990; 73:499-505.
53. Carlson BX, Belhage B, Hansen GH, Elster L, Olsen RW, Schousboe A: Expression of the GABA(A) receptor alpha6 subunit in cultured cerebellar granule cells is developmentally regulated by activation of GABA(A) receptors. *J Neurosci Res* 1997; 50:1053-62.
54. Archer DP, Roth SH: Enhancement of CNS activity by thiopentone: comparison of nocifensive reflexes with hippocampal EEG. *Toxicol Lett* 1998; 100-101:85-8.
55. Thornton C, Sharpe RM: Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81:771-81.
56. Macdonald RL, Olsen RW: GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:569-602.
57. McKernan RM, Whiting PJ: Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci* 1996; 19:139-43.
58. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994, 367:607-14.

59. Gründer G, Siessmeier T, Lange-Asschenfeldt C, Vernaleken I, Buchholz HG, Stoeter P, Drzezga A, Lüddens H, Rösch F, Bartenstein P. [18F]Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1463-70.
60. Alkire MT, Haier RJ: Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 86:618-26.
61. Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, Trivedi AN. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology* 2007;107:264-72.
62. Gallezot JD, Bottlaender M, Grégoire MC, Roumenov D, Deverre JR, Coulon C, Ottaviani M, Dollé F, Syrota A, Valette H. In vivo imaging of human cerebral nicotinic acetylcholine receptors with 2-18F-fluoro-A-85380 and PET. *J Nucl Med* 2005; 46:240-7.
63. Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI 2nd, Bennett HL: The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81:403-9.
64. Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M: Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53:320-5.
65. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny G: Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. *Br J Anaesth* 1999; 82:203-7.
66. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642-50.
67. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GN: Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95:364-70.
68. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W: Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003b; 91:336-40.