

Université de Montréal

Le phénomène d'escalier mesuré par phonomyographie : réaction musculaire et influence du type de contraction en anesthésie

Stéphane Deschamps

Institut de Génie Biomédical

Faculté des Études Supérieures



Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Appliquées
Institut de Génie Biomédical



décembre 2004

©, Stéphane DESCHAMPS, 2004

W

4

U58

2005

V. 146

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Le phénomène d'escalier mesuré par phonomyographie : réaction musculaire
et influence du type de contraction en anesthésie**

Présenté par :

Stéphane Deschamps

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr Alain Vinet
Président rapporteur

Pr P.A. Mathieu
Directeur de recherche

Dr Thomas M. Hemmerling
Codirecteur de recherche

Dr Pierre Beaulieu
Membre du jury

Je ne pourrais pas commencer les remerciements sans évoquer mes directeurs de recherche, le Docteur Thomas M. Hemmerling et le Professeur Pierre A. Mathieu dont les remarques et les conseils m'ont permis d'améliorer la qualité de mon mémoire et dont l'amabilité et la bonne humeur ont rendu mes deux années très agréables.

Je remercie le Docteur Pierre Beaulieu et le Professeur Alain Vinet qui ont accepté de faire partie du jury.

Je tenais à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont collaboré à ce projet, notamment au sein de l'équipe du laboratoire Neuromuscular Research Group principalement Guillaume Trager avec qui j'ai collaboré pendant ces deux années, Nhien Le, Guillaume Michaud et Chen Hsuan Lin.

Mes remerciements aussi à toute l'équipe du service de Physique et Génie biomédical de l'Hôtel Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, particulièrement Pierre Harvey et Glen Lévesque dont la collaboration a été d'une aide précieuse.

Je souhaite également souligner la collaboration avec l'École Polytechnique de Montréal lors de ce projet et j'adresse mes remerciements au Professeur Robert Guardo et à Bou-Phon Chang.

Résumé

Pendant l'anesthésie, le blocage neuromusculaire peut être mesuré par la mécanomyographie ou par la phonomyographie. On utilise alors soit une jauge de pression pour mesurer la force ou un petit microphone piézo-électrique pour capter les sons basses fréquences générés lors de la contraction musculaire qui est induite par stimulation électrique du nerf afférent. Lors d'une stimulation répétée du nerf, il y a augmentation de la force de contraction produite. Ce phénomène d'escalier est connu depuis plus d'un siècle mais il revêt une importance en anesthésie. L'objectif de ce projet est d'investiguer si le phénomène d'escalier est le même ou non pour chaque muscle que l'on peut stimuler lors d'une anesthésie générale. Dans notre travail, on a évalué premièrement trois muscles : deux de la main i.e. l'interosseux dorsal (via phonomyographie) et l'adducteur du pouce (via mécanomyographie) ainsi que le muscle sourcilier (via phonomyographie). La potentialisation de la réponse musculaire a été déterminée pour une stimulation des nerfs moteurs à 1 Hz effectuée pendant 30 min. La potentialisation a été observée pour les deux muscles de la main : l'augmentation de la réponse atteignant environ 150% de la valeur initiale. Par contre, le muscle sourcilier ne démontre pas de phénomène d'escalier : un accroissement initial non-significatif de l'amplitude de la réponse est suivie par une descente lente vers un plateau qui est légèrement supérieur à la valeur initiale. Deuxièmement, dans les mêmes conditions de stimulation, on a évalué l'influence du type de contraction (isométrique versus isotonique) du phénomène d'escalier pour l'adducteur du pouce. La main droite a été

immobilisée dans un support rendant le mouvement de l'adducteur du pouce impossible (contraction isométrique); en comparaison, le mouvement du pouce gauche a été complètement libre (contraction isotonique). Dans le cas d'une contraction isométrique simulée, on a constaté une montée significative de l'amplitude des signaux, suivie par une lente descente pour atteindre le niveau initial. L'allure de la contraction isométrique isolée ressemble au phénomène observé pour le muscle sourcilier. Pour la contraction isotonique, l'amplitude des signaux augmente jusqu'à un seuil de stabilité.

Ces résultats permettent d'estimer la période de contrôle requise pour obtenir une réponse musculaire stable afin de déterminer le début et la fin d'action du blocage des jonctions neuromusculaires par un curare. Les raisons physiologiques expliquant les différences entre le phénomène d'escalier observé pendant une contraction isométrique ou isotonique seront l'objectif de futures études.

Mots clefs: phénomène d'escalier, phonomyographie, mécanomyographie, muscles de la main, muscle sourcilier, contraction isométrique, isotonique.

Abstract

During anesthesia, mechanomyography or phonomyography can be used as monitoring methods of the neuromuscular relaxation. We use either a pressure gauge to measure the muscular force or small piezo-electric microphones to record low-frequency sounds caused by muscle contraction evoked by electric stimulation at the motor nerve. After a repetitive stimulation of this motor nerve, the force of the contraction is increased. The staircase phenomenon has been known for more than one century and describes the force potentiation by repetitive stimulation. This project investigated for the first time the staircase effect at different muscles in humans during general anesthesia. Firstly, the staircase effect was evaluated at two muscles of the hand, the first dorsal interosseus muscle (via phonomyography) and the adductor pollicis muscle (via mechanomyography) and the corrugator supercilii muscle (via phonomyography). During a stimulation of the corresponding motor nerves at 1 Hz during 30 min, potentiation was measured. Potentiation was positive for the hand muscles with a signal increase up to 150%, respectively. On the contrary, the corrugator supercilii muscle did not show a staircase effect: a non-significant increase was soon followed by a slow descent towards a plateau, not significantly different from the initial signal height.

In the second part of this project, the influence of the type of contraction (isometric versus isotonic) on the staircase effect at the adductor pollicis muscle (via phonomyography) was evaluated using the same set-up as in the first part of the project. During isometric contraction, an initial significant increase of signal am-

plitude is followed by a slow descent towards levels not significantly different from the initial signal amplitude. During isotonic contraction, there is a significant signal potentiation towards a plateau.

These results evaluate the necessary control period of the stimulation to obtain a stable response to determinate the onset and offset time of the neuromuscular relaxation induced by a myorelaxant. Future studies need to focus on the physiological reason of the different staircase effect observed during isometric and isotonic contraction.

Keywords: staircase phenomenon, phonomyography, mechanomyography, hand muscles, corrugator supercilii muscle, quasi-isometric contraction, isotonic.

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction	1
Relaxation neuromusculaire	2
Principe du monitoring neuromusculaire	3
Le phénomène d'escalier	6
Hypothèses de travail	7
Chapitre 2 : Revue bibliographique	9
La phonomyographie (PMG)	11
Phénomène d'escalier	14
Les facteurs influençant la potentialisation	20
Influence du type de contraction	21
Chapitre 3 : Méthodologies	24
Allure du signal d'une contraction musculaire	27
Chapitre 4 : Article #1	32
Chapitre 5 : Article #2	53
Chapitre 6 : Discussion	72
Chapitre 7 : Conclusion	78
Références	80
Annexe A : Protocole expérimental	90
Annexe B : Approbation du comité d'éthique	98

Table des figures

<i>Figure 1: Électrodes de stimulation positionnées sur le nerf ulnaire</i>	3
<i>Figure 2: Microphones piézoélectriques</i>	5
<i>Figure 3: Électromyographie</i>	9
<i>Figure 4: Mécanomyographie</i>	10
<i>Figure 5: Accéléromyographie</i>	10
<i>Figure 6: Cinémyographie</i>	11
<i>Figure 7: Phosphorylation des chaînes légères de la myosine</i>	16
<i>Figure 8: Représentation géométrique de chaîne légère</i>	17
<i>Figure 9: Phosphorylation: influence de la durée de stimulation</i>	18
<i>Figure 10: Phosphorylation du muscle soleus en fonction de la fréquence</i>	19
<i>Figure 11: Modèle du phénomène d'escalier sous anesthésie</i>	22
<i>Figure 12: Placement des microphones</i>	25
<i>Figure 13 : Schéma d'une voie d'acquisition</i>	26
<i>Figure 14: Principe du prototype</i>	27
<i>Figure 15: Design de la carte électronique</i>	27
<i>Figure 16: Signal acoustique provenant des contractions musculaires</i>	28
<i>Figure 17: Muscle sourcilier</i>	30
<i>Figure 18: Placement du microphone au muscle sourcilier</i>	30
<i>Figure 19: Microphone positionné sur le FDI</i>	30
<i>Figure 20: contraction isométrique, microphone positionné sur l'adducteur du pouce</i>	31
<i>Figure 21: Distribution des fibres du type I et II pour les trois muscles considérés dans le projet</i>	75

Chapitre 1 : Introduction

Vieille de cent soixante ans, l'anesthésie constitue une spécialité importante de la médecine. C'est le 16 octobre 1846 dans l'amphithéâtre de l'hôpital du Massachusetts aux États-Unis que la première anesthésie fut réalisée. Un dentiste, William TG Morton, utilisa alors de l'éther lors d'une chirurgie d'une tumeur du cou. C'était l'aboutissement de diverses explorations que les médecins avaient tenté pour atténuer les douleurs de leurs patients et contrôler leurs gestes brusques qui déviaient le bistouri. Si on remonte encore plus dans le temps, on sait que les Aztèques utilisaient une plante narcotique euphorisante « le peyotl », les chinois se servaient de l'opium et du haschisch et les chirurgiens de la renaissance proposaient le vin de Mandragore¹. C'est n'est donc qu'au milieu du dix-neuvième siècle que naissent les techniques d'anesthésie issues de l'évolution des connaissances scientifiques. Ces développements se sont poursuivis et au cours des dernières décennies, l'anesthésie générale a énormément évolué. Ainsi, sa pratique est devenue plus sécuritaire grâce au développement de nouveaux systèmes de monitoring des signes vitaux du patient.

Une anesthésie générale consiste à rendre inconscient le patient et à le priver de ressentir une ou plusieurs modalités sensorielles afin de permettre une intervention chirurgicale sans douleur. Les trois grandes composantes de l'anesthésie sont l'état d'hypnose (ou perte de conscience), l'analgésie assurée principalement par les agents morphiniques, et éventuellement une myorelaxation obtenue par curari-

¹ L'anesthésie plus qu'une simple piqûre! Par Geneviève Roy

sation. La myorelaxation, appelée aussi relaxation neuromusculaire ou encore blocage neuromusculaire constitue une partie importante de l'anesthésie.

Relaxation neuromusculaire

L'activité musculaire implique des structures nerveuses qui élaborent et transmettent un message à des fibres musculaires qui peuvent se contracter. Les agents myorelaxants appelés « curares », agissent au niveau des plaques motrices pour bloquer le message nerveux qui y arrive : la contraction musculaire est alors impossible. Dans cette action, soit que les curares se fixent sur les récepteurs nicotiques (Nm) que pourraient occuper l'acétylcholine (inhibition compétitive) ou soit qu'ils bloquent directement l'accès à ces récepteurs (inhibition directe). Ce dernier type d'inhibition est le domaine des curares dépolarisants dont la succinylcholine est le plus utilisé. Tous les autres curares modernes effectuent une inhibition compétitive. On mesure généralement l'action des curares en évaluant l'inhibition de la transmission neuromusculaire au niveau d'un muscle suite à une stimulation d'un nerf moteur afférent (Fig. 1).

L'efficacité d'un curare s'établit à partir de courbes dose-réponse qui décrivent la relation entre la réponse induite et la quantité injectée de curare. La dose médiane qui réduit la transmission neuromusculaire à 95% de sa valeur initiale s'appelle dose effective 95, ou ED 95 et caractérise la puissance de chaque curare. De telles courbes, obtenues pour plusieurs muscles, sont considérées comme la référence standard des propriétés pharmacodynamiques d'un curare.

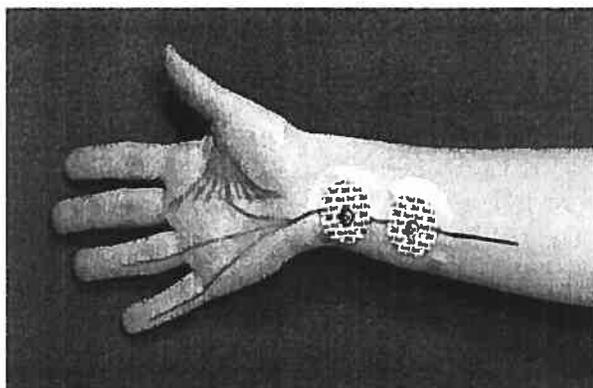


Figure 1: Électrodes de stimulation positionnées sur le nerf ulnaire. La stimulation se fait au niveau du nerf ulnaire via des électrodes de surface, un potentiel d'action est généré et se déplace jusqu'aux jonctions neuromusculaires. Suite à la libération d'acétylcholine, la contraction des fibres musculaires stimulées se produit.

La détermination du niveau de blocage neuromusculaire est un point crucial du monitoring durant une anesthésie générale car une curarisation résiduelle même modérée, favorise l'apparition de problèmes respiratoires et l'hypoxie lors du réveil. La relaxation neuromusculaire facilite aussi grandement l'intubation des patients et optimise les conditions chirurgicales en facilitant l'intervention du chirurgien. Le monitoring complet et fiable de la relaxation neuromusculaire permet de diminuer les besoins en produits anesthésiques durant une opération et de mieux titrer les myorelaxants selon les besoins de la chirurgie. En plus de la salle d'opération, le monitoring trouve aussi des applications aux soins intensifs pour le contrôle, par exemple, de polyneuropathie dues à une ventilation prolongée et à l'utilisation prolongée des curares.

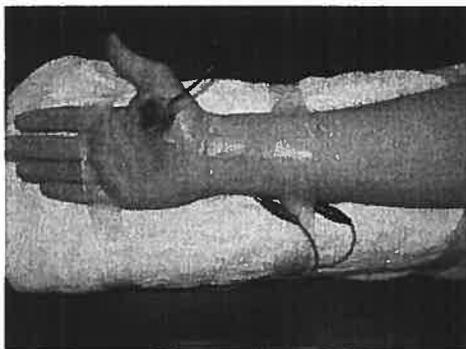
Principe du monitoring neuromusculaire

Le dosage des myorelaxants ainsi que la rapidité et la durée de leur action sont individuels (1-3). Il est donc très important pour l'anesthésiste de connaître préci-

sément et en temps réel l'effet des curares sans toutefois interférer avec les agents volatiles et opioïdes utilisés pour l'anesthésie proprement dite. Compte tenu de la nécessité clinique de surveiller la relaxation neuromusculaire durant une intervention chirurgicale et les risques de complications post-opératoires pour le patient, divers appareils de monitoring ont été fabriqués.

Récemment à l'hôpital Hôtel-Dieu de Montréal (HDM), on a développé une technique de monitoring en temps réel de la relaxation neuromusculaire (4). Basée sur la phonomyographie, cette méthode de mesure est interchangeable avec la méthode de référence qui est la mécanomyographie (5-7). Cette méthode se base sur l'émission d'ondes de pression de basses fréquences créées par les fibres musculaires en contraction. L'amplitude de la réponse détermine le niveau de blocage neuromusculaire (8). Il a été démontré que les muscles squelettiques vibraient latéralement lors de leur contraction ce qui engendre des ondes de pression de très basses fréquences que des microphones spéciaux peuvent détecter (9-11). Ces ondes peuvent être utilisées comme indice de la réponse musculaire à une stimulation physiologique ou externe (12) car leur amplitude est proportionnelle à la force de contraction du muscle. Toutefois, la réponse est aussi fonction de la taille des microphones, de la distance relative entre le muscle et le microphone et de la fréquence de résonance du muscle. Cette méthode est appelée « myographie acoustique » lorsqu'un compartiment à air est positionné entre le microphone et la peau (8).

A



B

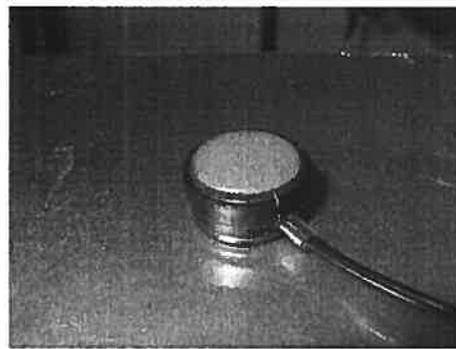


Figure 2: Microphones piézoélectriques. A : Le microphone est collé sur la région thénar de la main pour capter les ondes acoustiques engendrées par la stimulation électrique du nerf afférent. B : Microphone piézo-électrique est sur le dessus avec sa surface d'enregistrement sur le dessus.

Récemment, de petits microphones piézo-électriques (Fig. 2) sensibles aux basses fréquences ont fait leur apparition sur le marché (13,14) et des microphones jetables vont bientôt être commercialement disponibles pour usage clinique.

En anesthésie, l'adducteur du pouce est le muscle de référence pour le monitoring car il reflète le blocage neuromusculaire des muscles périphériques (ou extrémités) sous l'effet de myorelaxants. Quant au muscle sourcilier, plus facile d'accès pour le monitoring, son comportement est représentatif de celui des muscles internes comme le larynx ou le diaphragme, qui sont tous aussi importants à surveiller en fonction du type de chirurgie réalisé (15,16). Le monitoring simultané d'au moins deux muscles, généralement un muscle de la main, comme le muscle interosseux, et le muscle sourcilier pourrait donner une image pharmacodynamique assez complète de l'effet d'un curare. Le système que nous avons contribué à dé-

velopper permet la surveillance de l'adducteur du pouce et du muscle sourcilier tout au long de l'anesthésie.

Le phénomène d'escalier

Il s'agit de l'augmentation de l'amplitude de la réponse musculaire suite à des stimulations électriques(17-19). Ceci résulte d'une augmentation significative de la phosphorylation des chaînes légères de myosine (20-23). Ce phénomène d'escalier a été étudié plusieurs fois pour les muscles de la main tel l'adducteur du pouce (24,25). Alors que des études sur animaux ont démontré des comportements variables selon les muscles étudiés, aucune étude n'a porté sur les différences importantes qui pourraient exister pour les différents sites de monitoring chez l'humain durant une anesthésie. Plusieurs études ont montré une dépendance du phénomène d'escalier à la longueur des fibres musculaires (26-31) : la potentialisation est augmentée par une élongation du muscle ou des fibrilles musculaires. Rassier et Herzog (32) ont récemment montré qu'une diminution de longueur d'un muscle diminue la potentialisation associée par l'élongation du muscle. Les principaux mécanismes d'une contraction des muscles squelettiques sont :

1. l'excitation électrique des fibres musculaires
2. le couplage excitation-contraction
3. le glissement des filaments actine-myosine par l'attachement des têtes de myosine aux sites de couplage avec l'actine et la diminution de la longueur du glissement

Il y a deux types de contraction. Pendant une *contraction isométrique*, la longueur entre les extrémités du muscle ne change pas. Il y a diminution de la longueur des sarcomères mais la longueur du muscle reste constante. Pendant une *contraction isotonique*, la diminution de la longueur du muscle permet le déplacement d'une charge donnée : la tension dans le muscle reste constante. Dans notre travail on s'est intéressé à ces deux formes de contraction.

Hypothèses de travail

1 Le phénomène d'escalier n'est pas uniforme pour tous les muscles.

Étant donné que le comportement pharmacodynamique pour différents muscles est variable (début et durée d'action des curares plus ou moins longs, effet maximal moins prononcé pour les muscles périphériques), la potentialisation de la force de contraction après une stimulation répétée du nerf moteur ne devrait pas être la même pour tous les muscles. Une comparaison des muscles de la main avec le muscle sourcilier livrerait une première indication à ce sujet.

2 Le phénomène d'escalier est influencé par le type de contraction.

Nous comparerons le phénomène d'escalier du court adducteur du pouce ("Adductor Pollicis") pendant une contraction isométrique et lors d'une contraction isotonique. L'effet de la potentialisation attendu étant plus prononcé pour une contraction isotonique.

Cette introduction se poursuit par une revue de la littérature puis d'un chapitre sur la méthodologie utilisée pour les études. On trouvera dans un premier temps un article sur le phénomène d'escalier investigué pour différents muscles, suivi d'un second article portant sur la comparaison de l'amplitude du phénomène pour deux types différents de contraction. Dans un second temps, on posera une discussion sur les résultats des études pour finir avec une conclusion.

Chapitre 2 : Revue bibliographique

L'électromyographie (EMG) est la méthode la plus ancienne de monitoring de la relaxation neuromusculaire (33) : on enregistre l'activation électrique d'un muscle suite à une stimulation de son nerf moteur (Fig. 3). Cette méthode s'applique à la plupart des muscles d'intérêt pour le monitoring en routine clinique (34-36) ou en recherche (37-40).

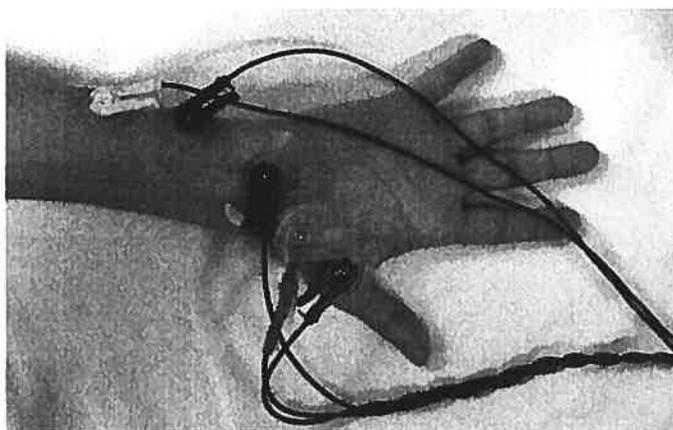


Figure 3: Électromyographie. Les électrodes de stimulation et d'enregistrement sont attachées à la région des muscles hypothénar permettant de détecter l'activité EMG.

En mécanomyographie (MMG) on mesure la force de contraction du muscle. C'est la méthode de référence du monitoring neuromusculaire ("gold standard") car elle est fiable et précise. Son application nécessite toutefois une préparation et des précautions rigoureuses qui sont peu adaptées à la pratique routinière en milieu hospitalier. De plus, la MMG n'est applicable qu'à très peu de site de monitoring tel l'adducteur du pouce (adductor pollicis) illustré à la Fig.4.

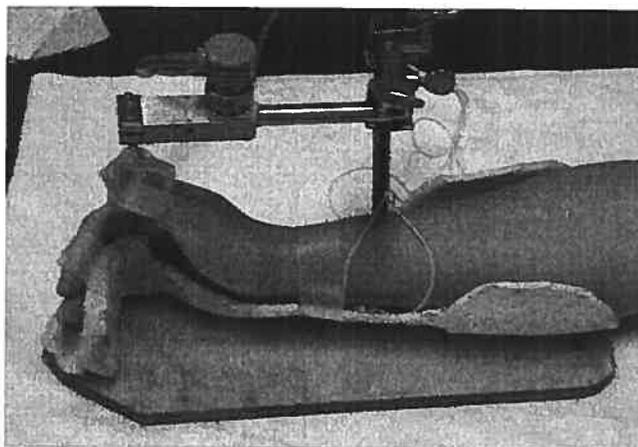


Figure 4: Mécanomyographie. La main est positionnée dans un support spécifique doté d'un capteur de force (métallique). Une vis permet d'appliquer une pré-charge (environ 250 – 350 g). Le pouce est immobilisé sur le capteur de force et les doigts sont attachés sur le support en utilisant un diachylon. La stimulation du nerf ulnaire est réalisée par des électrodes de surface. Le muscle étudié est l'adducteur du pouce.

Avec l'accéléromyographie (AMG), on mesure l'accélération du muscle stimulé (Fig.5). La force produite est obtenue par l'équation : $\text{force} = \text{masse} * \text{accélération}$. Facile d'utilisation et aisément applicable en routine clinique (41,42), des appareils commerciaux basés sur cette méthode ont été développés comme le « TOF watch SX » (Philips, Pays-Bas) ou le « TOF Guard » mais leur utilisation pour différents sites de mesure reste très limitée.

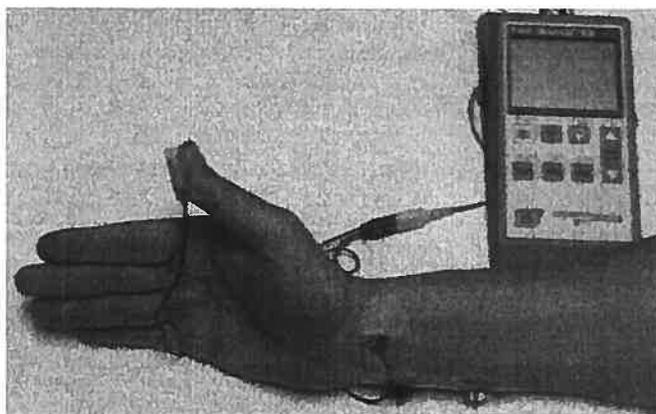


Figure 5: Accéléromyographie. Un mini capteurs d'accélération est fixé au bout du pouce pour mesurer l'accélération (indirectement la force) de contraction. Stimulation du nerf ulnaire par électrode de surface.

Récemment la compagnie Datex, fabricant de tables d'anesthésie, a commercialisé un module de cinémyographie permettant de mesurer le mouvement du pouce (Fig.6). Un transducteur piézo-électrique inséré dans une fixation souple de plastique moulé peut être placé entre le pouce et l'index. On utilise ce support plastique avec une certaine résistance pour mesurer le 'mouvement'. Ce module reste le secret de la compagnie Datex. Récemment, la cinémyographie a été critiquée car elle ne serait pas interchangeable avec la méthode de référence i.e. MMG (43,44).

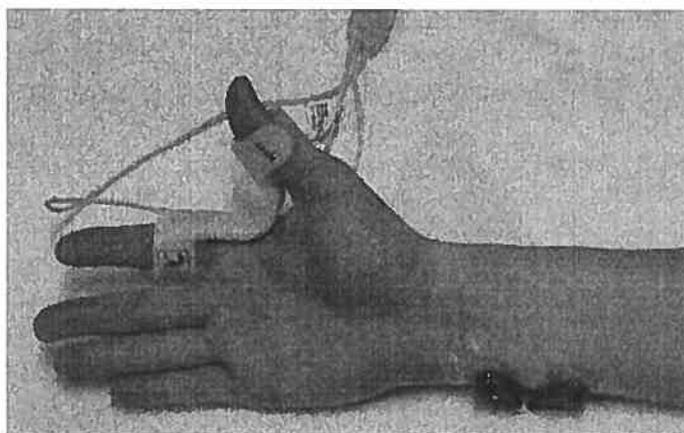


Figure 6: Cinémyographie. Le capteur placé dans un support souple se fixe entre le pouce et l'index.

La phonomyographie (PMG)

Durant une contraction, les muscles vibrent latéralement et créent des sons de basse fréquence. La PMG consiste en l'étude de ces sons. Autrefois connue sous le nom de myographie acoustique, cette méthode est apparue au 17^{ème} siècle. En 1663, Francesco Maria Grimaldi (physicien italien) est le premier à observer et étudier les sons musculaires attribués aux animaux (45). En 1665 il donnera une interprétation du son musculaire basée sur la fameuse expérience suivante : en

plaçant son pouce dans l'oreille et en contractant les muscles de l'avant bras on entend des sons correspondant aux sons musculaires émis lors de la contraction. Deux cent ans plus tard vers 1885, Willam Hyde Wollaston poursuivra cette étude et énoncera dans ses écrits (« Croonian lectures ») des cycles de 20 à 30 par seconde (46).

En 1949, Gordon et Holbourn enregistrent un « clic » lors du clignement des paupières. Les premières théories sont alors abordées sur l'émission des sons acoustiques causée par le raccourcissement des fibres musculaires. En 1980 Oster et Jaffe décrivent une relation linéaire entre l'amplitude du signal du biceps brachii et la masse appliquée sur la main lorsque le coude est fléchi à 90° (47). Ces auteurs associent les fréquences des sons musculaires aux fréquences des cycles d'activation des ponts d'actine et de myosine. En utilisant une approche expérimentale similaire, Barry et al. 1985 (48) montrent une corrélation entre la force de contraction et le signal acoustique lorsque la fatigue est induite.

Plus récemment en 1987, Frangioni et al. (49) proposent une théorie selon laquelle les sons musculaires sont dus à un mouvement latéral des fibres dans les muscles. Ce mouvement est créé par la géométrie bombée d'un muscle lorsqu'on compare son milieu et ses extrémités : la quantité de sarcomères serait donc plus importante dans la partie centrale du muscle. Des expériences sur des muscles de grenouille réalisées par Barry (50), ont permis de préciser que les oscillations latérales dépendent de plusieurs paramètres : la viscosité, la masse et la géométrie du muscle. Barry et Cole (51) ont proposé un modèle mathématique décrivant une sphère en

vibration pour représenter les sons des muscles dont l'amplitude est proportionnelle à l'accélération latérale du muscle. La plage fréquentielle du signal obtenu se situe entre 10 et 100 Hz. Cette caractérisation de Barry est suivie de plusieurs autres études sur les sons musculaires. Bolton et al. (52) ont répertorié différentes techniques de mesure selon la précision de la bande de fréquence observée lors d'une secousse musculaire. Le contenu fréquentiel du signal est à 90% sous 20 Hz avec un maximum autour des 2 à 3 Hz. Dans d'autres études on propose des modèles ou des analyses fréquentielles portant sur différentes phases du signal acoustique accompagnant la contraction d'un muscle strié. On distingue le signal accompagnant la contraction et celui associé au relâchement (53,54). Barry (55) annonce après avoir comparé les changements de fréquence lors de secousses simples ou tétaniques que les sons musculaires sont en relation avec la fréquence de résonance des muscles.

En anesthésie, les techniques actuellement utilisées pour le monitoring de la relaxation neuromusculaire ne facilitent pas le monitoring de routine, car elles sont trop encombrantes ou difficiles d'utilisation. Il en résulte que le monitoring neuromusculaire se fait souvent de façon subjective (visuellement ou tactilement) car très peu d'anesthésistes utilisent un système de monitoring objectif. Toutefois, le monitoring neuromusculaire objectif diminue significativement la curarisation résiduelle postopératoire : suite à une anesthésie générale avec monitoring neuromusculaire objectif, les patients arrivent à la salle de réveil avec un pourcentage nettement supérieur de récupération de leur capacité musculaire comparativement à des patients qui ont subi une anesthésie générale avec monitoring subjectif (56-

58). Une étude récente a aussi montré qu'avec un monitoring intensif et objectif, la morbidité postopératoire peut être diminuée (59).

Phénomène d'escalier

Ce phénomène a été observé pour la première fois en 1871 par le physicien Bowditch (60) qui constate une augmentation contractile transitoire de la force musculaire due à une stimulation électrique répétée d'un muscle cardiaque isolé. Le nom phénomène d'escalier (traduction de l'allemand "Treppe") vient de cette première description du phénomène. Un autre chercheur de l'université de Leipzig, Kroecker (61) note dans la même édition du journal une augmentation de la force musculaire d'un muscle squelettique isolé d'une grenouille lorsque stimulé répétitivement. Durant la cinquantaine d'années qui suit, le phénomène est étudié particulièrement chez les mammifères (62-64). Gruber (62) qui travaille sur le chat conclue que ce phénomène est dû à une augmentation de la contractilité du muscle. Le phénomène a trois aspects possibles :

- la force reste inchangée durant la stimulation, le phénomène est dit absent.
- la force augmente, le phénomène est appelé positif.
- la force diminue, le phénomène est dit négatif.

C'est en 1949 que Hill (65) fait référence à un système à deux composantes pour le phénomène d'escalier qui est décrit comme un changement du couplage de la partie excitation et de la partie causant une prolongation de l'état actif de la secousse. D'après Goffart et Ritchie (66) et Ritchie (67), le phénomène d'escalier

est dû aux effets primaires de la contraction. Quant à Hanson et Persson (68), le phénomène d'escalier dans les muscles isolés du rat et de la grenouille est accompagné par une :

- augmentation de la durée du potentiel d'action musculaire
- augmentation de l'amplitude de la partie initialement négative du potentiel
- diminution du potentiel membranaire au repos

Contrairement à la théorie initiale de Hill, plusieurs études ont montré que le maximum de l'état actif ('active state') du muscle nécessite plus qu'une simple secousse. Selon Desmedt et Hainaut (69), la potentialisation serait due à une intensification de cet 'état actif' très tôt dans le cycle de contraction. Leur argument est basé sur deux effets :

- le temps de contraction est diminué
- la fréquence de répétition de la contraction

À cette époque, il était connu que la phosphorylation (Fig.7) de la sous-unité de 18500-dalton de la chaîne légère de myosine du muscle squelettique était catalysée par la kinase de la chaîne légère de la myosine (70). L'activation de cette kinase est un processus à deux étapes, initié par le couplage du calcium avec la calmoduline (71,72). Ce complexe se connecte avec la kinase en activant la phosphotransférase (73) et la déphosphorylation de la chaîne légère de myosine est catalysée par la phosphatase (74). Depuis les années 1970, on connaît les effets de la stimulation tétonique sur le contenu de phosphate des chaînes de la myosine (75-

77). Deux études au début des années 80 ont confirmé la corrélation entre la phosphorylation/déphosphorylation des chaînes légères de la myosine et la potentialisation de la force de contraction après une stimulation répétée. Manning et Stull (23), Klug et al. (78) et Moore et Stull (22) ont isolé le muscle extensor digitorum longi, le gastrocnemius et le muscle soleus des rats. Ils ont trouvé qu'une stimulation de ces muscles produisait une augmentation du contenu en phosphate des chaînes légères de myosine.

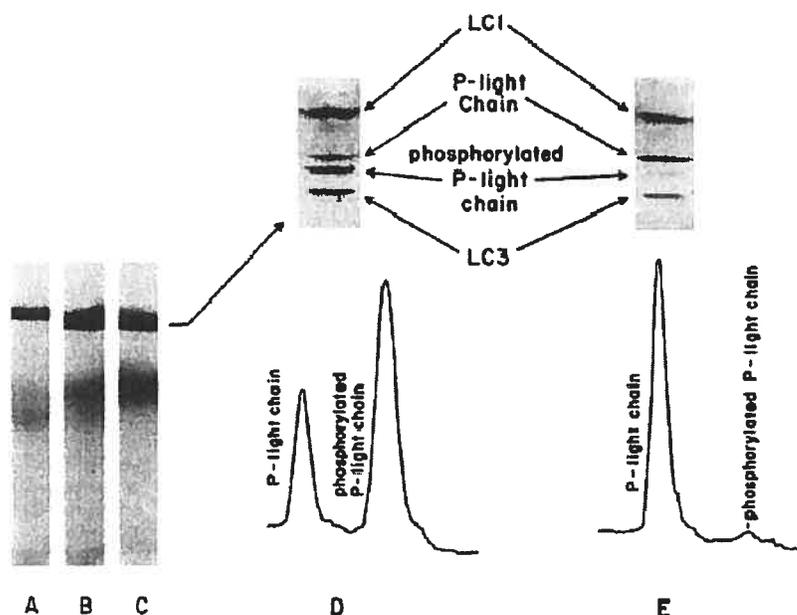


Figure 7: Phosphorylation des chaînes légères de la myosine. La figure montre l'isolation et la quantification des chaînes légères de la myosine dans un muscle squelettique. A : Activité électrophosphorique d'un muscle avec des fibres type II. B : Mobilité des fibres du type I et II mélangés. C : Mobilité des fibres type II. D : Mobilité avec stimulation. E : Mobilité sans stimulation. Les parties A-C sont isolées des muscles non-stimulés. Les parties D et E montrent les différences entre la mobilité avec stimulation (D) et sans stimulation (E), dans la période de repos dans des fibres du type II. Les fibres du type I sont des fibres lentes et les fibres de type II sont des fibres rapides.

Tiré de Moore RL et al.. Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. *Am J Physiol* 1984;247: C462-C471.

La dépolarisation précède la contraction en démarrant plusieurs réactions en chaîne. La dépolarisation ouvre les canaux calciques, et le calcium forme un complexe avec une protéine, la calmoduline. Le complexe calcium-calmoduline active la kinase des chaînes légères de myosine. La kinase phosphoryle une petite protéine de la chaînes légère de myosine qui, située au cou de la tête de la myosine (Fig. 8), inhibe le couplage avec l'actine. Phosphorylée par contre, la tête de myosine se combine avec l'actine et démarre la contraction des myofilaments. Le procédé inverse et la déphosphorylation sont initialisés par la phosphatase.

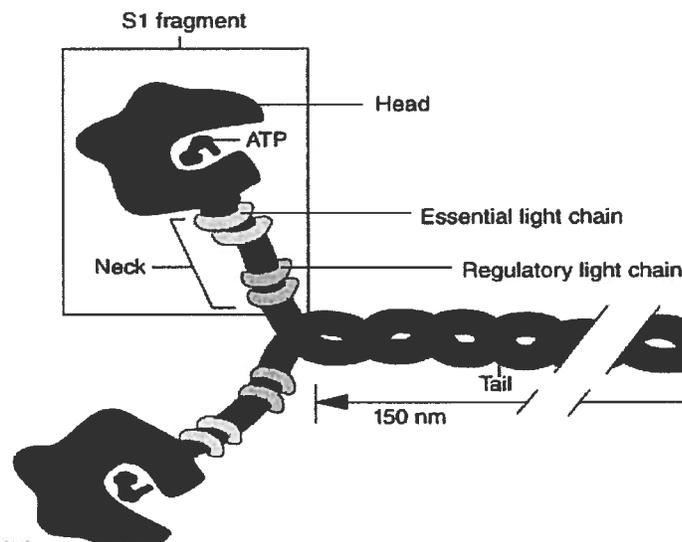


Figure 8: Représentation géométrique de chaîne légère. Leur activation change la configuration de la tête initialisant la connexion avec l'actine. Tiré de : <http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/neuro/myosin.jpg>

Ces études forment la base de nos connaissances physiologiques sur le phénomène d'escalier :

- Même des stimulations de basse fréquence (Fig. 9) sont capables de causer une augmentation de la phosphorylation des chaînes légères de la myosine.
- La figure 9 montre que le degré de la phosphorylation dépend de la fréquence. La relation est curvi-linéaire et l'on note également la montée de la force. L'augmentation de la phosphorylation (et la force) apparaît alors après une courte période de stimulation répétée (78).

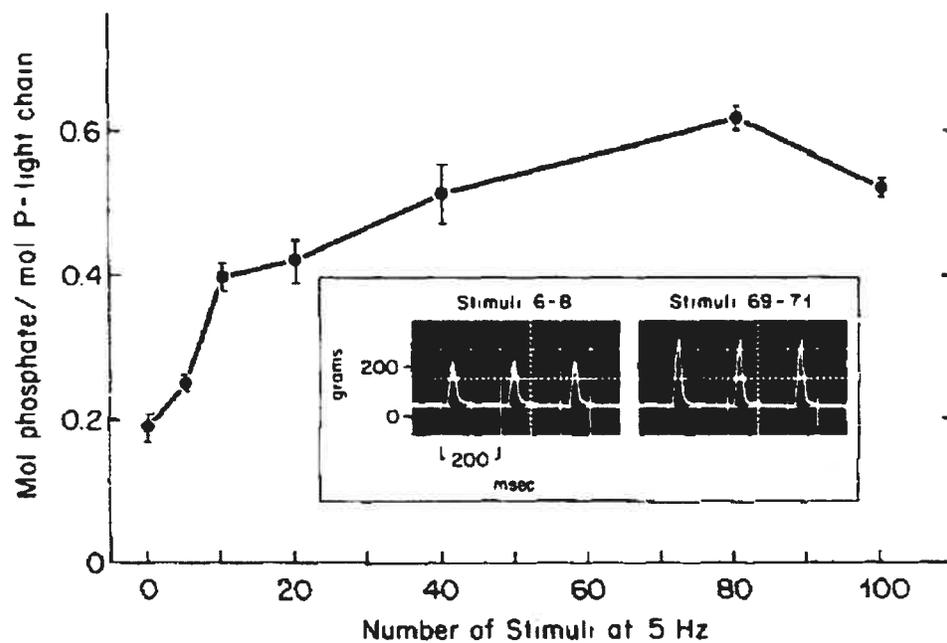


Figure 9: Phosphorylation: influence de la durée de stimulation. Tiré de Klug GA, Botterman BR, Stull JT. The effect of low frequency stimulation on myosin light chain phosphorylation in skeletal muscle. J Biol Chem 1982;257:4688-90.

- La figure 10 présente la phosphorylation des chaînes légères de myosine. La potentialisation est minimale dans les fibres musculaires de type I ('slow twitch').

- Par contre, des stimulations répétées de haute fréquence peuvent mobiliser assez de phosphorylation même dans les muscles comportant des fibres du type I. La phosphorylation des chaînes légères de myosine dans le muscle soleus (22) augmente avec l'effet de la fréquence de stimulation.

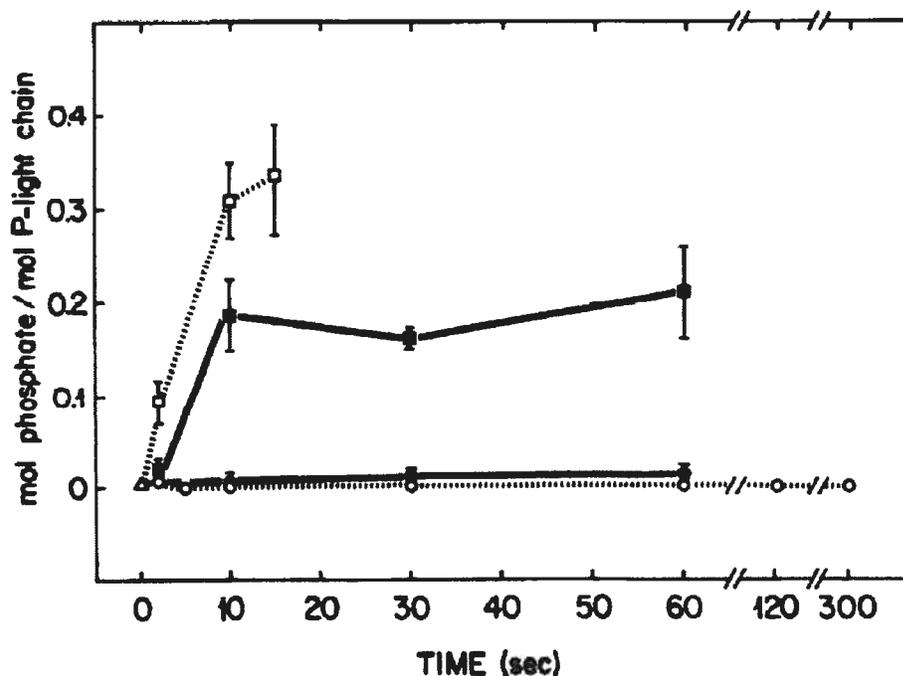


Figure 10: Phosphorylation du muscle soleus en fonction de la fréquence. La fréquence de stimulation du nerf sciatique a été faite à 1 Hz (○), 5 Hz (●), 30 Hz (■) et 100 Hz (□). Seules les stimulations de hautes fréquences rendent possible la phosphorylation des chaînes légères. Tiré de Moore RL, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. *Am J Physiol* 1984; 247:C462-C471.

- La phosphorylation/déphosphorylation des chaînes légères de myosine joue un rôle intégral dans le processus de potentialisation de la force de contraction pendant des stimulations répétées pour des fréquences différentes.

- L'hypothèse est que la phosphorylation change le taux de l'association de la myosine en formant des ponts avec l'actine.

Les facteurs influençant la potentialisation

Dans les années 1990, plusieurs groupes de recherche ont défini les facteurs influençant la potentialisation. Le facteur le plus important est le type de fibre musculaire. Les fibres musculaires de type II à secousse rapide ('fast twitch'), montrent une potentialisation nettement supérieure aux fibres de type I à secousse lente ('slow twitch') (22,79), et présentent une sensibilité supérieure à l'effet de la fatigue. La fatigue se manifeste plus rapidement dans les fibres rapides (80,81).

La force de contraction après une période de stimulation répétée est le résultat de deux forces opposées : la potentialisation et la fatigue. L'équilibre entre ces 2 forces est influencée par le temps, la fréquence de stimulation et la longueur des myofilaments. Ainsi, une contraction de courte durée crée plus de potentialisation que de fatigue (82,83) alors qu'une contraction de plus longue durée crée une diminution de la force : la fatigue dépassant la potentialisation (84,85). La longueur des myofilaments et la durée entre les changements de la longueur et de la stimulation influencent la potentialisation et la fatigue : une diminution de la longueur des myofilaments avant la potentialisation diminue la potentialisation (86,87). Pour une potentialisation maximale, il existe pour chaque muscle une longueur initiale 'idéale' de superposition des ponts actine-myosine (88).

Influence du type de contraction

L'influence de ce facteur sur le degré de potentialisation est peu connue car la plupart des recherches portent sur des fibres musculaires isolées ou des muscles isolés en contraction isométrique seulement. Par contre, certaines études plus récentes montrent une relation linéaire entre la force de contraction isokinétique et l'amplitude de la MMG alors que la relation est cubique pour une contraction isométrique (89,90).

Peu d'articles de littérature en anesthésie ont investigué le phénomène d'escalier, malgré le fait qu'il soit primordial d'établir une période de stabilisation des effets de la stimulation répétée (91). Ainsi, Lee et al. (92) ont montré qu'une stimulation répétée à 50 Hz pourrait diminuer significativement la période de stabilisation en comparaison avec une stimulation de train de quatre chaque 12 s. Kopman (24) est le premier à avoir développé un modèle de courbes de référence pour cette durée qui précède l'arrivée d'un plateau où le signal est stable. En utilisant les données de Kopman, Eleveld et al. (93) ont déterminé (Fig. 11) un modèle mathématique à 2 exponentielles décrivant la période de potentialisation sous anesthésie (= période de stimulation de contrôle). Ce modèle reste valide uniquement pour un muscle de la main.

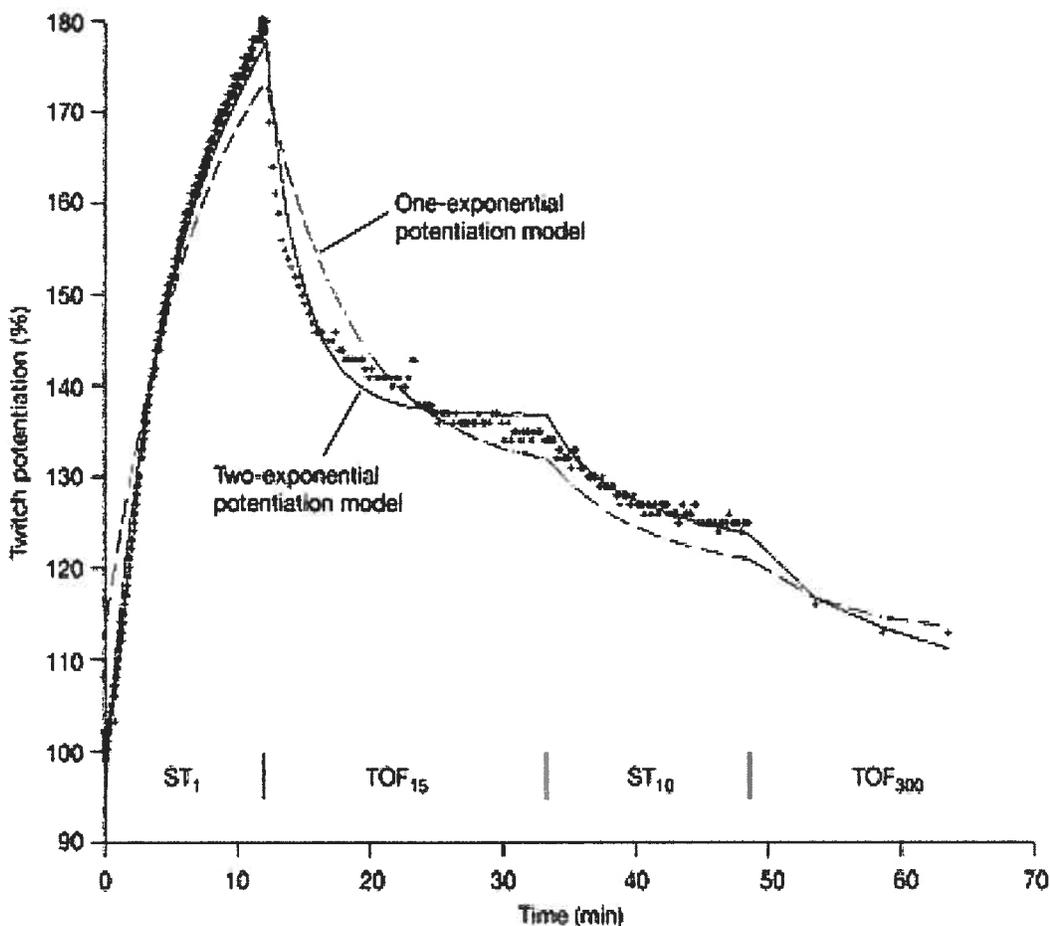


Figure 11: Modèle du phénomène d'escalier sous anesthésie. Les signaux accéléromyographiques de la contraction du muscle adducteur du pouce et la 'concordance' des deux modèles mathématiques, à 1 et 2 exponentielles avec des fréquences et modes de stimulation différents. Durant la phase ST_1 , la stimulation est simple impulsion (Single Twitch) toutes les secondes, suivie d'un train de quatre impulsions toutes les 15 secondes (Train Of Four), puis une stimulation ST_{10} toutes les 10 secondes pour finir avec une stimulation train de quatre toute les 300 secondes. On note la supériorité de la 'concordance' du modèle à 2 exponentielles. Tiré de Eleveld et al.. Br J Anaesth 2004;92:373-80.

En résumé, on a trouvé que le comportement pharmacodynamique des muscles profonds tel que le larynx ou le diaphragme est différent par rapport aux muscles périphériques. Le phénomène d'escalier n'est pas nouveau mais néanmoins son origine et ses effets sont très peu analysés. Des études physiologiques ont trouvé une dépendance entre le degré de la potentialisation d'un muscle et le degré de fatigue dû à son allongement.

Les questions qui sont à l'origine de nos travaux sont :

1. Comment se caractérise le phénomène d'escalier pour différents muscles?
2. Quelle est l'influence du type de contraction mettant en relation la longueur de contraction du muscle sur le phénomène d'escalier?

Chapitre 3 : Méthodologies

Nous avons utilisé la PMG qui est une méthode interchangeable avec la MMG (94-96). L'applicabilité de la PMG à tous les muscles d'intérêt est unique parmi les méthodes couramment disponibles : la MMG ne peut pas être utilisée pour mesurer la force du diaphragme ou du muscle sourcilier et seulement de manière modifiée pour les muscles adducteurs du larynx (97). L'AMG est seulement applicable à l'adducteur du pouce, l'orbiculaire et le sourcilier; cette méthode est moins sensible pour le dernier muscle. Elle ne peut être utilisée aux muscles profonds, comme le diaphragme ou le larynx. Les microphones piézo-électriques ou des microphones à condensateur s'attachent facilement à la surface de la peau au-dessus du muscle pour enregistrer les sons acoustiques créés par la contraction (Fig. 12). Les microphones utilisés dans notre étude sont de petit diamètre (1.5 cm), légers et avec une surface de contact inerte. Ils se fixent facilement avec un diachylon médical hypoallergénique. Certains microphones commerciaux sont autocollants, jetables et à usage unique ce qui présente un avantage médical mais nous ne les avons pas utilisés dans le présent projet.

Les stimulations sont, soit des simples secousses 'Single Twitch' (ST), soit des trains de quatre secousses 'Trains Of Four' (TOF). La stimulation ST consiste à appliquer un échelon en courant d'une durée de 0.2 ms sur le nerf moteur du muscle sous étude une seule fois ou à intervalle de 1 ou 10 secondes. La stimulation TOF consiste à appliquer un train de quatre échelons de courant d'une durée de 0.2 ms à une fréquence de 2 Hz une fois ou à intervalle de 12 secondes. Pour ces

stimulations les appareils les plus courants dans les centres hospitaliers sont les neurostimulateurs Innervator® de la compagnie Fisher & Paykel (Nouvelle-Zélande) et l'intensité du courant de stimulation varie entre 0 et 80 mA.

Pour une stimulation ST, la durée d'action ou de récupération des myorelaxants se calcule en faisant le ratio du 'twitch' invoqué sur le 'twitch' de référence (T1/Tréf). Pour une stimulation TOF on utilise le ratio de l'amplitude pic à pic du quatrième 'twitch' (T4) sur le premier (T1). Normalement, un ratio de 70% est considéré comme le seuil minimum de la récupération de la fonction neuromusculaire.

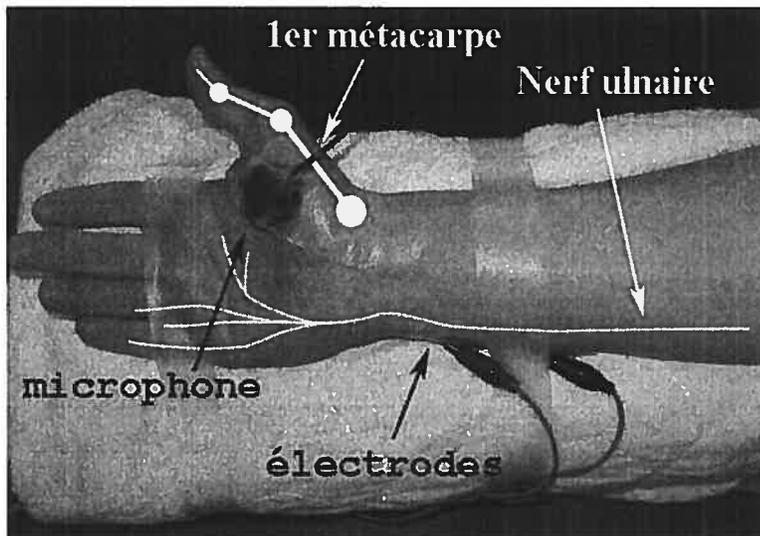


Figure 12: Placement des microphones. Tirée de: Onset and Offset of NMB is Faster at the Vastus Medialis than at the Adductor Pollicis. G Michaud, S Deschamps, G Trager, TM Hemmerling. Abstract ASA 2004.

La contraction musculaire donne lieu à de très faibles signaux, notamment pour le muscle sourcilier ou des muscles sous relaxants. Une carte électronique

d'amplification et de filtrage est nécessaire pour sortir le signal venant du microphone du bruit tel qu'illustré à la Fig. 13.

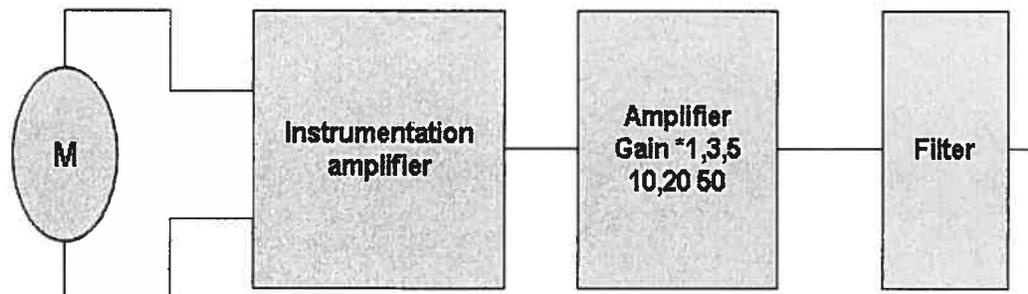


Figure 13 : Schéma d'une voie d'acquisition.

Principe du prototype

La carte électronique est alimentée sur batterie et placée dans boîtier isolé. Le gain est réglable pour permettre une meilleure acquisition des signaux plus faibles provenant soit du type de muscles étudiés ou soit de la morphologie des patients. Les patients plus âgés ou gros sont susceptibles de générer un signal de contraction plus faible. Le prototype comprend une interface et une carte électronique, il s'utilise avec des neuro-stimulateurs externes que l'on trouve dans chaque salle d'opération. Le prototype a été développé pour visualiser le signal de deux muscles en même temps (Fig. 14). Pour la recherche, on a prévu d'ajouter deux voies supplémentaires pour comparer simultanément quatre muscles sur un même patient. Le bloc opératoire est un environnement bruyant, et pour l'amélioration de la qualité du signal, nous avons dessiné et imprimé une carte électronique. Le concept et le design ont été réalisés avec le logiciel Protel.

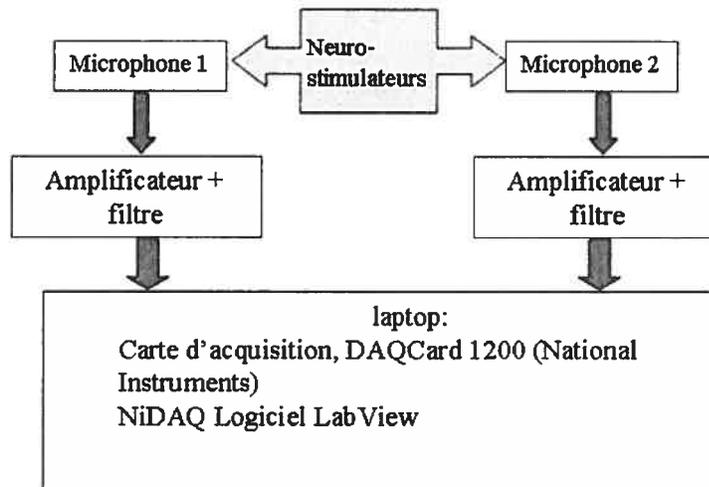


Figure 14: Principe du prototype. Le prototype permet d'afficher le signal de contraction venant des microphones en temps réel. L'analyse et le traitement des données permettent d'évaluer le degré de la relaxation neuromusculaire des patients.

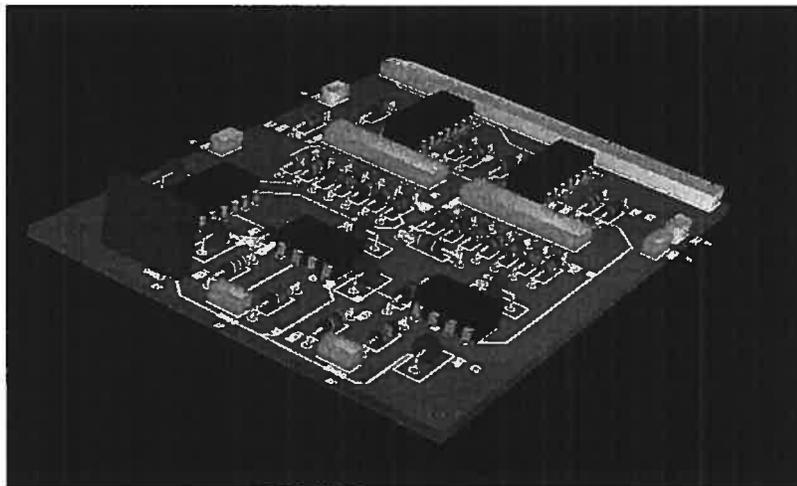


Figure 15: Design de la carte électronique. Nous avons développé et imprimé une carte électronique sous le logiciel Protel dans le cadre du projet.

Les signaux provenant d'une contraction musculaire invoquée ont une morphologie biphasique dont les constituants sont situés de part et d'autre de la ligne zéro.

Le pic positif correspond au raccourcissement des fibres musculaires et le pic négatif au relâchement.

Allure du signal des contractions musculaires

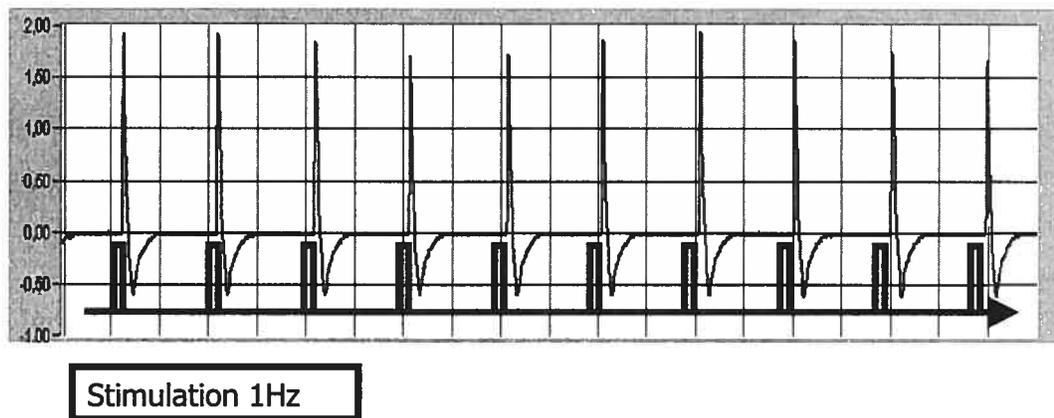


Figure 16: Signal acoustique provenant des contractions musculaires.

Protocole de l'étude

Nous avons recruté 20 patients sur une base volontaire au sein de l'hôpital Hôtel-Dieu. Le premier protocole (N=10) portait sur la mesure de la contraction du muscle premier interosseux du pouce et du sourcilier par PMG, ainsi que la force de contraction de l'adducteur du pouce par MMG, suite à une stimulation intermittente de 30 minutes durant une opération chirurgicale.

Un microphone est positionné à la surface de la peau de chaque muscle d'intérêt pour la PMG (Fig. 16, 17) et un capteur de force est placé à la base du pouce (Fig. 18). Une fois le patient endormi, les nerfs ulnaire (au poignet) et facial sont stimulés de façon intermittente par un faible courant électrique à 1 Hz par des électrodes

collées sur la peau. Chaque nerf est stimulé de façon supramaximale pendant les 30 minutes à l'aide d'un neurostimulateur standard utilisé en salle d'opération.

Le deuxième protocole (N=10) portait sur la mesure de la contraction de l'adducteur du pouce par PMG, à la main droite pendant une contraction isométrique, à la main gauche pendant une contraction isotonique pour 20 min durant une chirurgie. Un microphone est placé sur la base du pouce avec un diachylon hypoallergénique sur les deux mains du patient. Ensuite, la main droite est fixée dans un support rigide adapté de façon à bloquer le mouvement du pouce pour permettre une contraction isométrique (Fig. 19). Le bras gauche est immobilisé sur la planche de la table d'opération. Les quatre doigts (à l'exception du pouce) sont fixés sur la planche avec un diachylon de manière à laisser un mouvement entièrement libre au niveau du pouce permettant une contraction isotonique.

Pour les deux protocoles, nous avons enregistré des contractions invoquées. L'anesthésie générale a été maintenue de façon habituelle jusqu'à la fin de la chirurgie. Nous n'avons utilisé aucun médicament que nous ne pourrions pas utiliser normalement pour l'anesthésie du patient. Tous les appareils de surveillance sont non-invasifs, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu besoin de ponctions ou injection additionnelles pour cette étude. Nous avons exclu toute personne souffrant d'une maladie neuromusculaire ou dont la médication est connue pour interagir avec les relaxants musculaires utilisés. Toute personne porteuse d'un pace-maker a été exclue. Les femmes enceintes sont également exclues. Les patients participant à l'étude ont subi leur chirurgie sous anesthésie générale lorsque la stimulation aux

muscles de la main est possible. La même anesthésie a été pratiquée chez tous les patients avec un masque laryngé et sans l'aide d'agent myorelaxant pour le blocage neuromusculaire. On a utilisé une infusion de routine de rémifentanil 0.1 - 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et de sévoflurane à 1 MAC (minimum alveolar concentration).

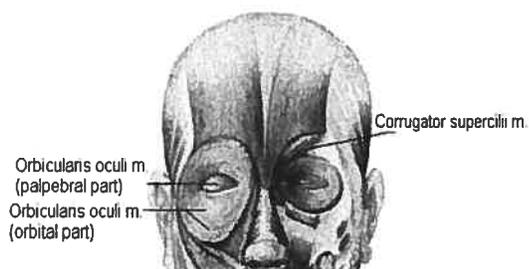


Figure 17: Muscle sourcilier.

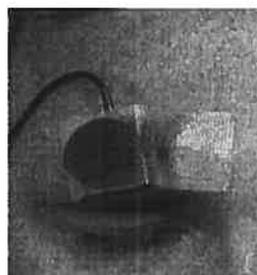


Figure 18: Placement du microphone au muscle sourcilier.

L'image à droite montre le microphone collé sur le muscle sourcilier, à gauche l'orientation des muscles extrinsèques au-dessus ou autour de l'œil.



Figure 19: Microphone positionné sur le premier interosseux de la main.

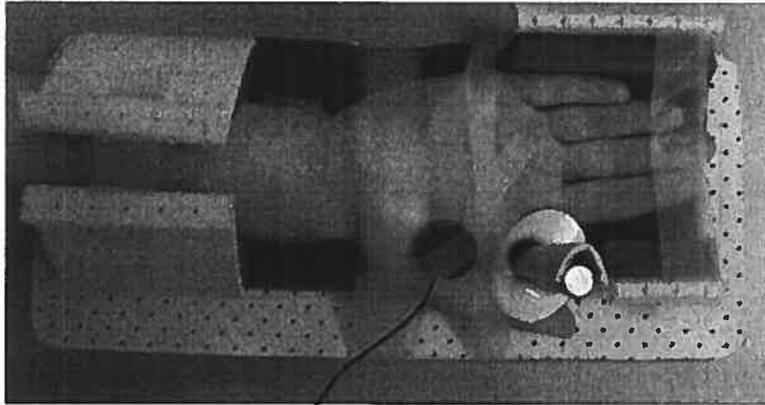


Figure 20: Contraction isométrique, microphone positionné sur l'adducteur du pouce.

Chacun des deux protocoles a été approuvés par le comité scientifique et éthique de l'Hôtel-Dieu (voir Annexe B).

Chapitre 4 : Article #1

Dans le cadre de notre projet, deux articles ont été rédigés. Le premier article porte sur l'investigation du phénomène d'escalier pour différents muscles en utilisant la méthode phonomyographique. Le deuxième article compare le phénomène pour deux types de contractions différentes appliqués au muscle adducteur pollicis.

**The staircase phenomenon at the corrugator supercillii muscle in
comparison to the hand muscles**

Stéphane Deschamps, M.Sc.,* Guillaume Trager, M.Sc.,* Pierre A. Mathieu,
Ph.D.,* Thomas M. Hemmerling, M.D., D.E.A.A.§

*‡ Institute of Biomedical Engineering, Université de Montréal;

§ Neuromuscular Research Group, Department of Anesthesiology, Centre
Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal

Soumis à: British Journal of Anaesthesia.

ABSTRACT

Background. Phonomyography (PMG) is a novel method to monitor neuromuscular blockade. It is simple to use and can be applied to any muscle. It can be used interchangeably with mechanomyography (MMG). The staircase phenomenon has not been investigated with this method or at the corrugator supercilii muscle. The purpose of this work is to determine the staircase effect at three different muscles using two different methods.

Methods. In 10 patients undergoing general anesthesia using a laryngeal mask airway without aid of neuromuscular blockade, one piezo-electric microphone was applied each to the corrugator supercilii muscle and the first dorsal interosseus muscle. In addition, a force transducer was attached to the tip of the thumb to determine the force of the adductor pollicis muscle. Supramaximal stimulation at 1Hz was used at the ulnar and the facial nerve. All signals were simultaneously recorded for 30 min. Data are presented as means (SD), comparisons were made using Student *t* test, $P < 0.05$.

Results. The staircase effect is significantly positive for the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle. The signal potentiation is not significantly different between the first dorsal interosseus muscle with a maximum increase at 148% (19%), using PMG, and the adductor pollicis muscle at 154% (22%), using MMG. The evoked signals reach a plateau after 15 – 18 min at both muscles. There is only a small initial increase in signal height at the corrugator supercilii to a maximum of 117% (20%) at 7 min, after which the signals decrease to reach a plateau at 25 min. In comparison to the signal height

of 105% (25%) at 30 min, there is no significant difference of signal heights throughout the observation period.

Conclusions. A positive staircase phenomenon is found equally at the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle. There is a significantly less positive staircase effect at the corrugator supercillii muscle followed by a slow decrease of signal potentiation.

Summary

A positive staircase effect can be detected at the hand muscles using either phonomyography or mechanomyography. The staircase effect is significantly less pronounced at the corrugator supercili muscle.

Introduction

The staircase phenomenon describes the fact that repetitive stimulation of a motor nerve under anesthesia evokes muscle contractions of increasing amplitude of the corresponding muscle. (1,2) During repetitive stimulation, there is a significant increase in phosphorylation of the regulatory light chains of myosin which is proportional to the degree of staircase phenomenon. (3,4) This increases calcium sensitivity and the force of the muscle contraction. (5)

The staircase effect is an important issue for pharmacodynamic studies since it defines the duration of control stimulation before a stable response is established. Most human studies have investigated the staircase effect for hand muscles, especially the adductor pollicis muscle.(6-9) However, some animal studies have shown that the staircase effect is not uniform at all muscles. Van Lunteren and Vafaie (10) found that force potentiation in rats is more pronounced at the sternohyoid muscles than at the diaphragm. It is additionally known that the method of monitoring has an influence on the degree or duration of the staircase effect. In addition to the traditional monitoring of the adductor pollicis muscle, monitoring of the corrugator supercilii muscle has become more popular since it reflects better the neuromuscular blockade at more profound muscles, such as the adducting laryngeal muscles. (11) No study so far has studied the staircase effect at the corrugator supercilii muscle.

The objectives of current study are to compare the staircase phenomenon at the corrugator supercilii muscle with the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle using two methods of neuromuscular monitoring.

Methods

Ten patients undergoing general anesthesia using a laryngeal mask airway without aid of neuromuscular blocking agents were included in this study after approval of the local Ethics committee and informed consent. Patients with neuromuscular disorders or on medications interfering with neuromuscular blockade were excluded from this study as well as pregnant women.

On arrival at the operating theatre, a standard monitoring of 5-lead electrocardiography, pulse oxymetry, non-invasive blood pressure and BIS monitoring (Aspect 2000 monitoring system, Aspect Medical Company, MN, USA) was applied. Anesthesia was induced using remifentanyl 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, followed 2 min later by propofol 2.5 mg/kg. A flexible laryngeal mask airway (FLMA, Laryngeal Mask Company, size 4 for women, size 5 for men) was inserted by the same anesthesiologist (TH) in all patients at first attempt. Intermittent positive pressure ventilation was started, adjusted to maintain an end-tidal P_{ETCO_2} of 35-40 mmHg. Maintenance of anesthesia was achieved by remifentanyl 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and sevoflurane titrated to keep BIS between 40 and 50.

A small piezo-electric microphone (model 1010, UFI company, CA, USA; frequency response: 2.5 Hz – 5 kHz) was attached using a standard gluing tape at the following muscle sites: the left first dorsal interosseus muscle (Figure 1), and the left corrugator supercilii muscle (Figure 2). The acoustic signals were amplified and bandpass filtered between 0.5 Hz and 100 Hz using an AC\DC-amplifier (Model 15LT, Grass instruments, Astra-Med, inc., West Warwick,

USA). The signals were continuously sampled at 100 Hz using the Polyview software package (Astra-Med). The single twitch signal was measured peak-to-peak. In addition, at the left hand, a force transducer was attached to the tip of the thumb and glued securely (Figure 1), equipped with a preload of 250 g, to measure the force of contraction of the adductor pollicis muscle (MMG; Model 15LT, Grass instruments, Astra-Med, inc., West Warwick, USA; force transducer: FT 10, same manufacturer). The corresponding ulnar and facial nerves were stimulated using commercial nerve stimulators (Innervator®, Fisher Paykel company, Auckland, New Zealand) at supramaximal stimulation thresholds at 1 Hz each. Stimulation was performed at all sites for 30 min.

The sample size was calculated for Power of 80% to find at least a difference of 15% (10%) between the maximal increase of the signal amplitude for the first dorsal interosseus muscle versus the corrugator supercilii muscle during the observation period.

The average twitch response at 30 min in percent of the initial twitch height was compared with all previous twitch values at 1 s intervals for each muscle site using bilateral paired *t*-test. (6) In addition, the twitch values as a function of time were compared between all monitoring sites using in-between ANOVA. $P < 0.05$ was considered to show a significant difference. The time after which no further increase of twitch values in comparison to the twitch height at 30 min occurred was also determined. Data are presented as mean (standard deviation).

Results

Ten patients (4 women, 6 men) aged at 43 years (SD, 20) with a weight of 81 kg (15) were included in the study.

There was no detachment of any microphone from the skin or force transducer from the tip of the thumb throughout the observation period. For the first dorsal interosseus muscle (PMG) and the adductor pollicis muscle (MMG), there was a progressive and significant increase of the evoked twitch height to an average of 148% (23%) and 154% (22%) at 30 min, respectively. After 7 min, there was no significant difference between the mean signal height and the signal height at 30 min for the first dorsal interosseus muscle and adductor pollicis muscle (Figure 3). The time course and degree of the staircase effect was not significantly different between first dorsal interosseus muscle and adductor pollicis muscle. Signals of both muscles reached a plateau at 15-18 min. In contrast, the evoked acoustic signals at the corrugator supercilii remained significantly more stable with an initial moderate increase to a maximum of 117% (24%) at 7 min after which it decreased again to reach a plateau at 25 min with a mean signal height of 104% (27%) at 30 min. For the corrugator supercilii muscle, the mean signal height was not significantly different from the signal height at 30 min at any time during the observation period (Table 1).

Discussion

The staircase phenomenon is significantly positive at both hand muscles in similar form, reaching a plateau after 15-18 min. There is a minimal positive staircase effect at the corrugator supercilii muscle, significantly less pronounced than at the hand muscles, followed by a slow signal decrease with a plateau reached at 25 min; the evoked signals at the corrugator supercilii muscle are not different at any time in comparison to this plateau. The staircase effect is similar for the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle, measured via PMG or MMG.

The term “staircase phenomenon” is first mentioned in the medical literature in 1922. (12) However, the fact that repetitive stimulation causes potentiation of evoked signals was first demonstrated in cardiac muscle by Bowditch (13) and in skeletal muscle by Kronecker. (14) More recent research found possible clues to the underlying physiology. The staircase phenomenon is caused by increased calcium sensitivity of the muscle cell due to phosphorylation of the regulatory light chains of myosin during repetitive electric stimulation. (3,4)

For pharmacodynamic studies in anesthetic neuromuscular research, it is important to consider the staircase effect for any given monitoring method since it defines the time of control stimulation before a signal height plateau is reached. It is generally agreed for pharmacodynamic studies to at least stimulate for 5 min (15) prior the application of a neuromuscular blocking agent. It is interesting to note that there are, however, very few studies which have investigated the

staircase effect for different monitoring methods in anesthesia, and none for different muscles.

One anesthetic study used acceleromyography to measure the staircase effect (6) at the adductor pollicis muscle and found a twitch potentiation to 150 – 180% of the control twitch height depending on the frequency of repetitive stimulation. By using data from this study, Eleveld et al. (16) designed a two-exponential model to describe the twitch potentiation for acceleromyographic neuromuscular monitoring. Similar potentiations are found when MMG is used for neuromuscular monitoring. (17,18) In contrast, Krarup et al. (19) did not find the phenomenon of potentiation when electromyography was used for monitoring the platysma and the adductor pollicis muscle after tetanus stimulation and hypothesize that this might be due to the supramaximal stimulation of all muscle fibers. In another study, Duchateau and Hainut (20) compared the force potentiation and the potentiation of electromyographic signals at the adductor pollicis muscle and also did not find a positive staircase effect with EMG. Phonomyographic signals, as shown in the present study, show a positive staircase effect in the same way as mechanomyography or acceleromyography.

Phonomyography is a novel method of neuromuscular monitoring, which agrees well with mechanomyography at the larynx,(21) adductor pollicis muscle (22,23) and corrugator supercilii muscle. (24) Its ability to monitor neuromuscular blockade does not rely on the fact that a given preload is attached. (25)

In comparison to one earlier study, (6) potentiation of the signals of the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle reached a plateau in the current study. Since the degree and time course of the staircase effect is related to

the frequency of motor nerve stimulation, (26) higher stimulation frequencies cause higher degrees of signal amplitude potentiation. In comparison to Kopman,(6) we used a higher stimulation frequency (1 Hz) for a longer period (30 min). Kopman et al. only stimulated the ulnar nerve for 10 min at 1 Hz, followed by train-of-four stimulation every 15 s for another 10 – 15 min. They stated that at 10 min, there was no plateau of the signal height reached. In our study, signals reached a plateau at the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle at 15-18 min. For both muscles, twitch heights after 7 min were no longer significantly different from the twitch heights at 30 min.

Twitch heights for the corrugator supercilii muscle initially increased, however far less pronounced than at the adductor pollicis muscle and the first dorsal interosseus muscle, then, after 5 min, gradually decreased to a mean signal height at 30 min which was not significantly different from the initial control twitch height. There is no simple morphological explanation for this difference. It has been deduced from earlier studies that the staircase effect is proportional to the percentage of fast twitch muscle fibers in a given muscle; (27) this would mean that the corrugator supercilii muscle, with its higher content of fast twitch fibers than the adductor pollicis muscle should show a distinct staircase effect – which it doesn't. However, fast twitch fibers are known to be more prone to fatigue than slow twitch fibers;(3,28) therefore, the slow decrease of the signal height after an initial increase could be explained by the arrival of fatigue, especially with the high stimulation frequency chosen in our study. However, our finding that the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle react in the same way contradicts this hypothesis of differences solely based on the content of fast twitch

fibers. Johnson et al. (29) have examined post mortem the content of fast twitch fibers in 31 muscles. The content of fast twitch fibers in the first dorsal interosseus muscle was found to be on average at 57%; Goodmurphy and Ovalle (30) found a very similar percentage of fast twitch fibers in the corrugator supercili muscle, on average at 51%. Therefore, the content of fast twitch fibres cannot explain our findings.

In summary, our study of the staircase phenomenon at different muscles and using different methods has produced the following results:

1. Mechanomyography and PMG show the same amount of signal potentiation at the hand muscles with similar results at the first dorsal interosseus muscle and the adductor pollicis muscle.
2. The staircase phenomenon shows a minimal increase followed 5 min later by a slow decrease at the corrugator supercili muscle to reach a plateau at 25 min.
3. For pharmacodynamic studies using PMG or MMG at the hand muscles, a signal stabilization period at 1 Hz of more than 7 min should be applied. Since initial signals from the corrugator supercili muscle are not significantly different from plateau values at 25 min, no period of control stimulation is necessary before onset and offset of NMB can be determined.
4. The particular staircase phenomenon at the corrugator supercili muscle cannot be explained with current morphological theories of the staircase effect. Further studies should focus on the physiological basis of these differences.

Table 1

Mean signal height and standard deviation (SD) at the corrugator supercilii muscle (CS), first dorsal interosseus muscle (FDI) and the adductor pollicis muscle (AP), measured every 1 min up to 10 min, at 20 and 30 min.

Time (min)	CS		FDI		AP		CS versus FDI	CS versus AP
	<i>Mean</i> (%)	<i>SD</i> (%)	<i>Mean</i> (%)	<i>SD</i> (%)	<i>Mean</i> (%)	<i>SD</i> (%)	P-value	P-value
0	100	0	100	0	100	0		
1	109	17	114	5	110	4	NS	NS
2	113	19	122	8	120	9	NS	NS
3	114	21	127	13	127	9	0,047	0,042
4	113	22	133	16	131	11	0,010	0,013
5	114	24	136	16	135	13	0,015	0,012
6	114	24	140	18	139	13	0,006	0,003
7	117	24	142	19	142	14	0,009	0,004
8	114	25	144	21	146	18	0,004	0,001
9	113	24	145	22	147	16	0,002	0,000
10	112	25	148	23	150	19	0,001	0,000
20	110	24	146	20	150	21	0,000	0,000
30	104	27	148	19	154	22	0,000	0,000

Legends for Figures 1-3

Figure 1

The illustration shows the installation of the microphone for the first dorsal interosseus muscle and the attachment of the force transducer for mechanomyographic monitoring of the adductor pollicis muscle.

The microphone is firmly attached using a gluing tape onto the skin overlying the groove between the index finger and the thumb; the force transducer with a preload of 250 g is attached to the tip of the thumb using a small plastic tube into which the thumb is placed and glued with the force transducer via a short metallic string. The arm is placed in a specially molded cast and secured throughout the observation period.

Figure 2

Placement of the microphone at the corrugator supercilii muscle using a standard medical gluing tape; care is taken to place the microphone at the lateral portion of the muscle thus creating the maximum acoustic signal.

Figure 3

Time course of evoked signal height in percentage of control signal height (=100%); data shown as maximum value for each measurement site during each 10 s; data presented as means with standard deviation.

Figure 1



Figure 2

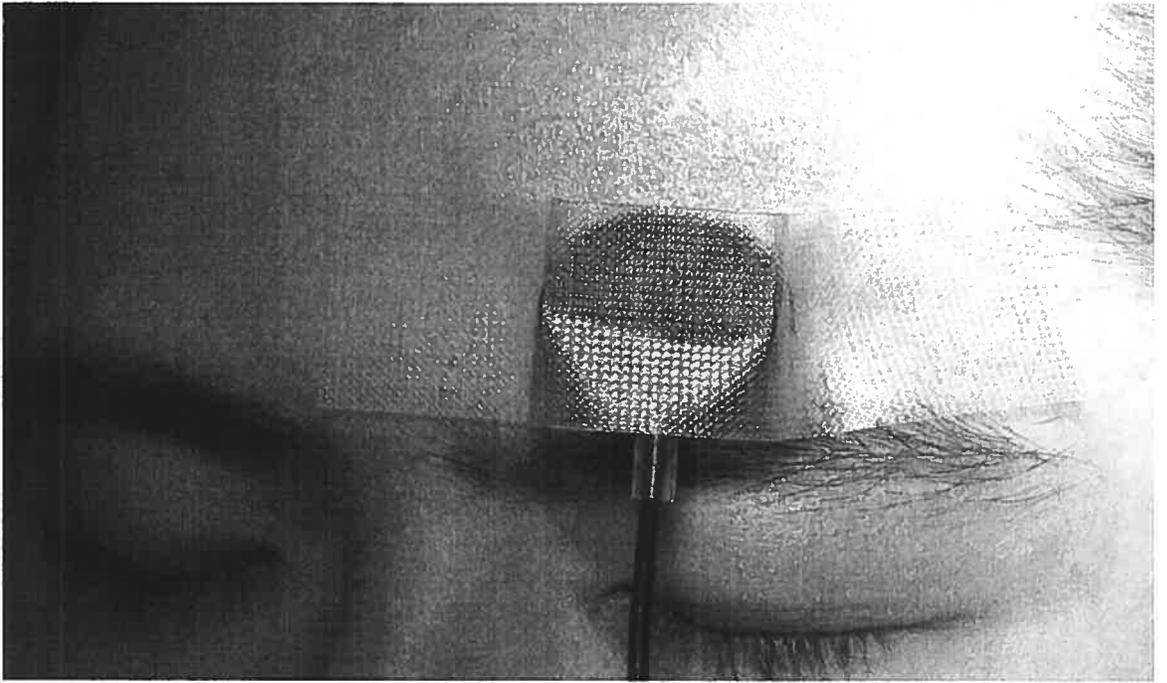
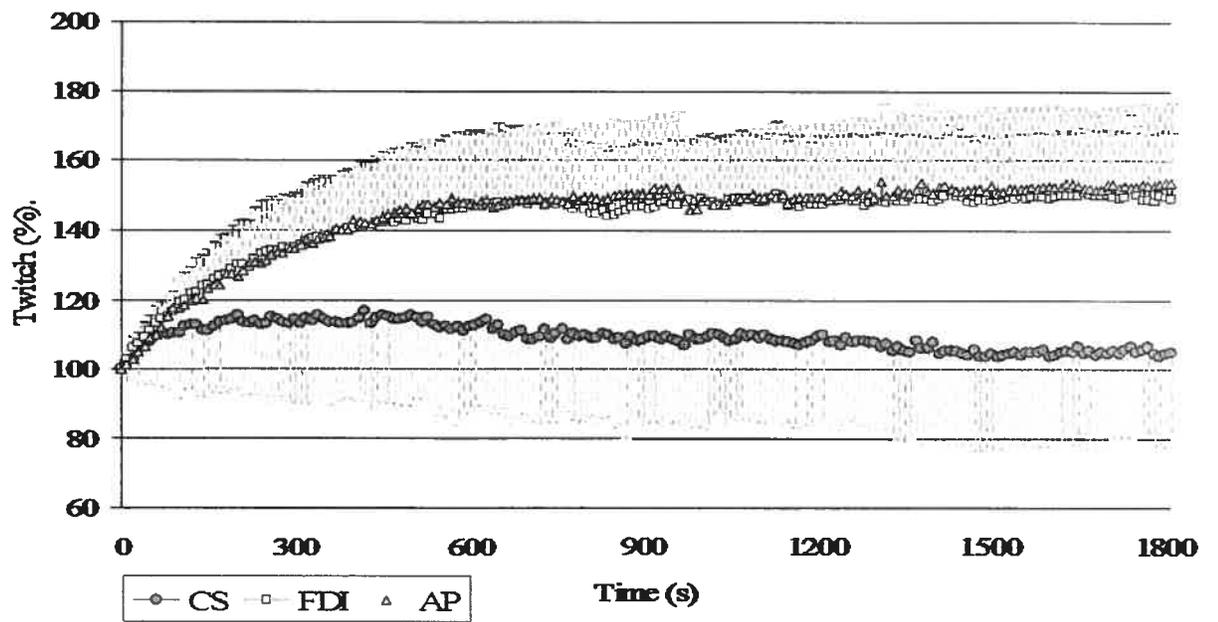


Figure 3



References

1. Krarup C. Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. *J Physiol* 1981;311:355-72.
2. Ritchie JM, Wilkie DR. The effect of previous stimulation on the active state of muscle. *J Physiol* 1955;130(2):488-96.
3. Moore RL, Houston ME, Iwamoto GA, Stull JT. Phosphorylation of rabbit skeletal muscle myosin in situ. *J Cell Physiol* 1985;125(2):301-5.
4. Manning DR, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation-dephosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1982;242(3):C234-C241.
5. Persechini A, Stull JT, Cooke R. The effect of myosin phosphorylation on the contractile properties of skinned rabbit skeletal muscle fibers. *J Biol Chem* 1985;260:7951-4.
6. Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 2001;95(2):403-7.
7. McCoy EP, Mirakhur RK, Connolly FM, Loan PB. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth Analg* 1995;80:364-7.
8. Girling KJ, Mahajan RP. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg* 1996;82(6):1257-60.

9. Symington MJ, McCoy EP, Mirakhur RK, Kumar N. Duration of stabilization of control responses affects the onset and duration of action of rocuronium but not suxamethonium. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:377-80.
10. Van Lunteren E, Vafaie H. Force potentiation in respiratory muscles: comparison of diaphragm and sternohyoid. *Am J Physiol* 1993;264(6 Pt 2):R1095-R1100.
11. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001;95(1):96-101.
12. Gruber CM. The staircase phenomenon in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1922;63:338-48.
13. Bowditch HP. Ueber die Eigenthumlichkeiten des Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arb Physiol Anst* 1871;6:139-76.
14. Kronecker H. Ueber die Ermuedung und Erholung der quergestreiften Muskeln. *Arb Physiol Anst Leipzig* 1871;6:177-204.
15. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(1):59-74.
16. Eleveld DJ, Kopman AF, Proost JH, Wierda JM. Model to describe the degree of twitch potentiation during neuromuscular monitoring. *Br J Anaesth* 2004;92(3):373-80.
17. Close R, Hoh JF. The after-effects of repetitive stimulation on the isometric twitch contraction of rat fast skeletal muscle. *J Physiol* 1968;197(2):461-77.
18. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:241-9.

19. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:241-9.
20. Duchateau J, Hainaut K. Nonlinear summation of contractions in striated muscle. II. Potentiation of intracellular Ca²⁺ movements in single barnacle muscle fibres. *J Muscle Res Cell Motil* 1986;7:18-24.
21. Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003;98:359-63.
22. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S. Phonomyographic measurements of neuromuscular blockade are similar to mechanomyography for hand muscles: [Les mesures phonomyographiques du blocage neuromusculaire sont similaires a celles de la mecanomyographie pour les muscles de la main]. *Can J Anaesth* 2004;51:795-800.
23. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, et al. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004;98:377-81, table.
24. Hemmerling TM, Michaud G, Babin D, et al. Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercilii muscle. *Can J Anaesth* 2004;51:116-21.
25. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S. Phonomyographic measurements of neuromuscular blockade are similar to mechanomyography for hand muscles: [Les mesures phonomyographiques du blocage neuromusculaire sont similaires a celles de la mecanomyographie pour les muscles de la main]. *Can J Anaesth* 2004;51:795-800.

26. Krarup C. Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. *J Physiol* 1981;311:355-72.
27. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:241-9.
28. Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, Tarnopolsky MA. Interaction of fibre type, potentiation and fatigue in human knee extensor muscles. *Acta Physiol Scand* 2003;178:165-73.
29. Polgar J, Johnson MA, Weightman D, Appleton D. Data on fibre size in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;19:307-18.
30. Goodmurphy CW, Ovalle WK. Morphological study of two human facial muscles: orbicularis oculi and corrugator supercilii. *Clin Anat* 1999;12(1):1-11.

Chapitre 5 : Article #2

The Staircase Phenomenon: Influence of Type of Contraction on Signal Potentiation

Stéphane Deschamps, M.Sc., ^{1,2} Guillaume Trager, M.Sc., ^{1,2} Guillaume Michaud¹, Pierre A. Mathieu, Ph.D.,² Thomas M. Hemmerling, M.D., D.E.A.A.¹

¹Neuromuscular Research Group, Department of Anesthesiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Université de Montréal

²Institut of Biomedical Engineering, Université de Montréal

Soumis à : Journal canadien d'anesthésie (www.cja-jca.org).

ABSTRACT

Phonomyography (PMG) is a novel method to monitor neuromuscular blockade. It can be used interchangeably with mechanomyography (MMG). The staircase phenomenon plays an important role in neuromuscular research. The influence of the type of contraction has not been investigated yet. The purpose of this work is to determine the staircase effect at the adductor pollicis muscle (AP) during isometric versus isotonic contraction.

In 10 patients undergoing general anesthesia using a laryngeal mask airway without aid of neuromuscular blockade, one piezo-electric microphone was applied to each adductor pollicis muscle; the right hand was placed in a special cast, limiting movement of the index finger and the thumb to create an isometric contraction, the left thumb and index finger was allowed to move freely for isotonic contraction. Supramaximal stimulation at 1 Hz was used at both ulnar nerves. All signals were simultaneously recorded for 20 min. Data are presented as means (SD), comparisons were made using paired *t*-test, $P < 0.05$.

Phonomyography determines a positive staircase effect at the AP. There is a significantly higher maximum increase of signal height with isotonic contraction at 150% (11%) than with isometric contraction at 130% (9%). Whereas the signals with isotonic contraction reach a plateau at 9 min after which the signal height is no longer significantly different from the amplitudes at the end of the observation period, signal potentiation with isometric contraction decreases slowly after reaching the peak at 5 min towards a final amplitude of 113% (9%) at 20 min.

The staircase phenomenon is positive at the AP when monitored using PMG. The limitation of free movement of index and thumb (isometric contraction) causes a characteristic potentiation pattern: after the amplitude of the signals rises, similarly to isotonic contraction, to reach a maximum at 5 min, it then descends slowly towards the end of the

observation period. Future studies are needed to explain the physiologic basis of this pattern.

Implication statement

The staircase effect is more pronounced during isotonic contraction than isometric contraction. Whereas during isotonic contraction, the signals rise towards a stable plateau, during isometric contraction, the signals rise to a maximum after which they slowly descend towards the end of the observation period.

Introduction

Phonomyography is a novel method of monitoring neuromuscular blockade, based on the fact that contracting muscle fibrils emit low-frequency sounds, detectable using special microphones. This method shows good agreement with mechanomyography for different muscles. (1-3)

The staircase phenomenon describes the fact that repetitive stimulation of a motor nerve under anesthesia evokes muscle contractions of increasing amplitude of the corresponding muscle. (4,5) During repetitive electric nerve stimulation, the phosphorylation of the regulatory light chains of myosin augments, (6,7) thus increasing calcium sensitivity and the force of the muscle contraction. (8) The staircase effect plays an important role for pharmacodynamic studies because it determines the duration of a given stabilization period before onset and offset of neuromuscular blockade can be properly measured. Whereas the staircase phenomenon is positive at the hand muscles for mechanomyography (9) and acceleromyography, (10) repetitive electric nerve stimulation does not (11) or very minimally change the amplitude of the electric compound action potential. (12) In addition, the degree of the staircase effect is dependant on the form of contraction, isometric versus isotonic contraction, (13) and the degree of muscle fibril shortening.(14) Thus, the limitation of the contraction creating a quasi-isometric contraction might change the degree or time course of the staircase effect during repetitive stimulation.

The current study has as objective whether limiting the muscle contraction and creation of a (quasi-)isometric contraction changes the degree of the staircase effect.

Methods

Ten patients undergoing general anesthesia using a laryngeal mask airway without aid of neuromuscular blocking agents were included in this study after approval of the local Ethics committee and informed consent. Patients with neuromuscular disorders or on medications interfering with neuromuscular blockade were excluded from this study as well as pregnant women.

On arrival at the operating theatre, a standard monitoring of 5-lead electrocardiography, pulse oxymetry, non-invasive blood pressure and BIS monitoring (Aspect 2000 monitoring system, Aspect Medical Company, MN, USA) was applied. Anesthesia was induced using remifentanil 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, followed 2 min later by propofol 2.5 mg/kg. A flexible laryngeal mask airway (FLMA, Laryngeal Mask Company, size 4 for women, size 5 for men) was inserted by the same anesthesiologist (TH) in all patients at first attempt. Intermittent positive pressure ventilation was started, adjusted to maintain an end-tidal P_{ETCO_2} of 35-40 mmHg. Maintenance of anesthesia was achieved by remifentanil 0.25-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and sevoflurane to maintain BIS between 40 and 50.

A small piezo-electric microphone (model 1010, UFI company, CA, USA; frequency response: 2.5 Hz – 5 kHz) was glued using a standard gluing tape at each adductor pollicis muscle. The right hand was placed in a specially molded cast, limiting the movement of the thumb and index finger to create an isometric contraction. (Figure 1). On the left side, only the tips of the fingers III to V were firmly attached to a standard arm board using a gluing tape, allowing unlimited displacement of the thumb and index finger (Figure 2). This simulated an isotonic muscle contraction. The acoustic signals were amplified and bandpass filtered between 0.5 Hz and 100 Hz using an AC\DC-amplifier (Model 15LT,

Grass instruments, Astra-Med, Inc., West Warwick, USA). The signals were continuously sampled at 100 Hz using the Polyview software package (Astra-Med). The single twitch signal was measured peak-to-peak. The corresponding ulnar nerves were simultaneously and supramaximally stimulated using commercial nerve stimulators (Innervator, Fisher Paykel company, Auckland, New Zealand) for 20 min at 1 Hz each.

The sample size was calculated for a Power of 80% to determine at least a difference of 15% (15%) between the maximal increase of the signal amplitude. All acoustic twitch responses (isometric and isotonic contraction) were compared using *t*-test. The average twitch response at 20 min in percentage of the initial twitch height was compared with all previous twitch values at 1 s intervals for each side using multiple paired *t*-tests, the maximum signal height reached at each side was compared using paired *t*-test. $P < 0.05$ was considered to show a significant difference. In addition, the time after which no further increase of twitch values in comparison to the twitch height at 20 min occurred was also determined. Data are presented as mean (standard deviation).

Results

In all ten patients (48 ± 18 y, 8 men, 2 women), all signals could be obtained at all monitoring sites. There was no detachment of any microphone from the skin or detachment of the hand from the board throughout the observation period.

For the adductor pollicis muscle with isotonic contraction, there was a progressive, positive and significant increase of the evoked twitch height (Figures 3a, 4) to an average of 150% (11%); a plateau was reached after 9 min and maintained to the end of recording at 20 min at a level of 148% (11%). During isometric contraction, the signals rose equally to a (significantly lower) maximum of 130% (9%) at 5 min (Figures 3b, 4) followed by a slow decrease to a mean of 113% (9%) at 20 min.

Discussion

The staircase phenomenon is significantly more pronounced during isotonic contraction than during isometric contraction. Whereas signal potentiation reaches a significantly higher maximum increase with isotonic contraction and maintains this maximum increase in form of a plateau until the end of the recording at 20 min, an initial increase during isometric contraction is quickly followed by a slow decrease of signal amplitude.

The staircase phenomenon describes the effect of repetitive motor nerve stimulation on the contraction of a given muscle or muscle fiber. It was first recorded in heart muscle after increased pacing by Bowditch in 1871; (15) in the same year, Kronecker published findings confirming the staircase effect in frog skeletal muscles.(16) Already in 1922, Gruber (17) hypothesized that this phenomenon is related to increased contractility of a given muscle. Only quite recently, the mechanism behind this phenomenon has been discovered: there are several studies showing that increased phosphorylation of myosin regulatory light chains improves the sensitivity of actin-myosin towards calcium and thus the contractility of a given muscle or muscle fiber. (18-22)

The staircase effect depends on the length of the muscle: the force of contraction increases with increasing muscle length; although a direct proportionality between muscle length and force of contraction is controversial, some studies have postulated that direct potentiation after tetanic contraction is optimal in the presence of optimal filament overlapping. (23) In addition, the staircase effect increases with increasing average stimulation frequencies. (24) For the current study, we therefore chose a reasonably high stimulation frequency at 1 Hz in order to maximize the staircase effect; one study showed no staircase effect at the adductor pollicis muscle, when single twitch stimulation at 0.1 Hz was used. (25)

The staircase effect is dependent on the type of muscle fibers: it has been found that the staircase effect is absent in slow twitch fibers. (26) This means that the degree of staircase potentiation depends on the content of fast twitch fibers in a given muscle. Johnson et al. (27) analyzed the content of fast twitch fibers in 36 human muscles, finding at average in the adductor pollicis muscle 43% fast twitch fibers. The high content of fast twitch fibers is consistent with our findings of quite substantial positive staircase effect of 150% of initial signal heights.

This study is the first study to investigate the staircase effect when phonomyography is used for neuromuscular monitoring. Whereas the staircase effect is a well known entity when acceleromyography (10) or mechanomyography (9) are used for monitoring, it is minimal or absent when electromyography is used. In a comparative study, a minimal decrement of 5% was shown in the compound action potential after low frequency stimulation in comparison to 15-24% in the twitch tension (=force). (12) This has been explained by possible supramaximal stimulation of all electromechanic couplings during repetitive stimulation. Phonomyography is therefore similar to mechanomyography and acceleromyography in showing a positive staircase effect.

There are several forms of contraction: isometric contraction – development of force during a constant muscle length – or isotonic contraction – development of force with a shortening muscle length.

We consider the form of contraction established in our study as (quasi-) isometric or isometric-alike. The establishment of a purely isometric evoked contraction is a difficult task; voluntary contraction of a given muscle can easily establish conditions where the actual muscle length does not change during contraction. We applied a specially molded cast to the hand, fixed the thumb firmly with gluing tape in order to simulate an isometric

contraction with minimal displacement of the thumb, therefore minimal shortening of the muscle length. On the other side, great care was taken to allow completely un-inhibited movement of the thumb, creating a purely isotonic contraction.

Since the degree of twitch potentiation is directly proportional to the length of the muscle fibers, (28) limitation of changes of muscle length during (quasi-) isometric contraction (in comparison to purely isotonic contraction where the length of the muscle fibrils changes) will have an influence on the degree and course of potentiation.

The implication for neuromuscular research is that it is important to create an isotonic contraction where a characteristic increase of signal amplitude towards a plateau is observed after which the signal amplitude remains unchanged (control stabilization before onset and offset of neuromuscular blockade is monitored). (29) However, creating an isometric or isometric-like contraction causes a particular staircase effect where no stable plateau of the signal amplitude is reached. Why there is the characteristic pattern during isometric contraction in all our patients – rapid steep increase of signal amplitude followed by slow descent – cannot be explained yet.

The current study found a distinctive difference of the staircase effect depending on the type of contraction. Further studies need to focus on the origin of this characteristic phenomenon.

Legends for Figures 1-4

Figure 1 a and b

This photo shows the position of the piezo-electric microphone in the groove between the thumb and the first digit, the microphone being firmly attached using a gluing tape. In addition, the movement of the thumb is limited by placing the whole hand in a specially molded cast. The resulting contraction is very limited, quasi-isometric. Figure 1 b shows the setup from the side.

Figure 2

Here, the adductor pollicis is measured phonomyographically using a piezo-electric microphone. However, this contraction is purely isotonic, free movement of the thumb is guaranteed by attaching the second to fifth fingers to a standard arm board via adhesive tape.

Figure 3 a and b

Figure 3 Individual results obtained from the repetitive stimulation at 1 Hz of the abductor pollicis of each patient. Figure 3 a: during an isometric contraction. Figure 3 b: during an isotonic contraction. Data presented at 1 min intervals.

Figure 4

Mean (+standard deviation) of the results obtained from the 10 patients during isometric and isotonic contractions of the abductor pollicis with a stimulation at 1 Hz, signals shown at an interval of 10 s.

Figure 1 a

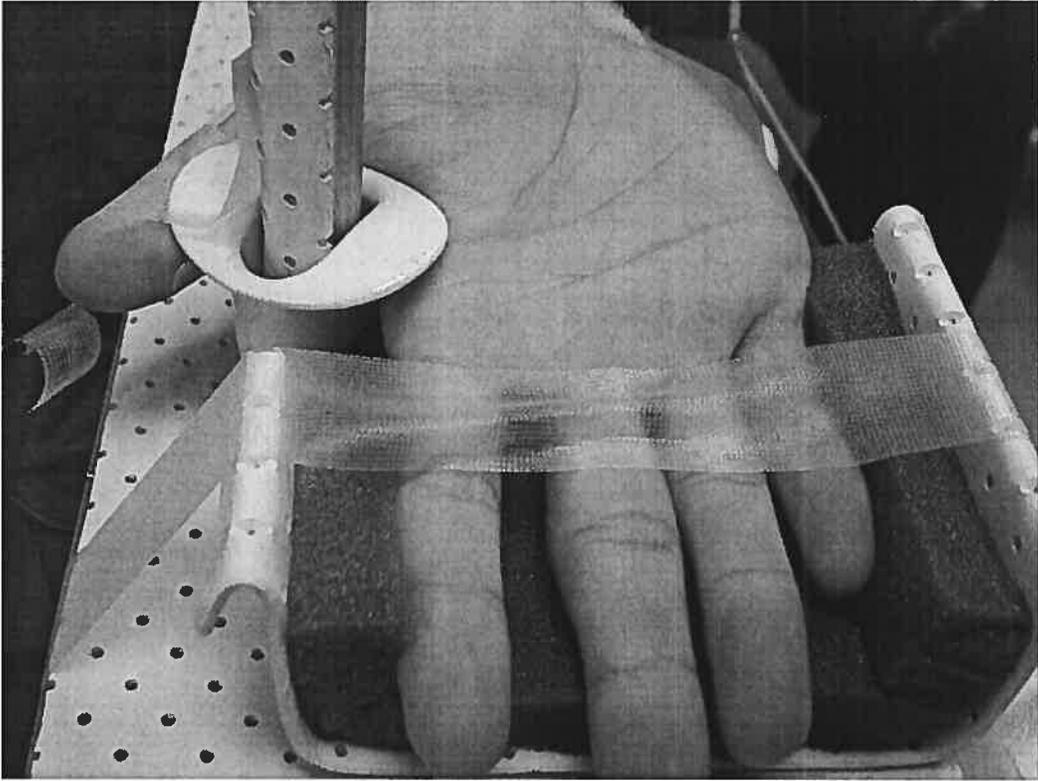


Figure 1 b



Figure 2

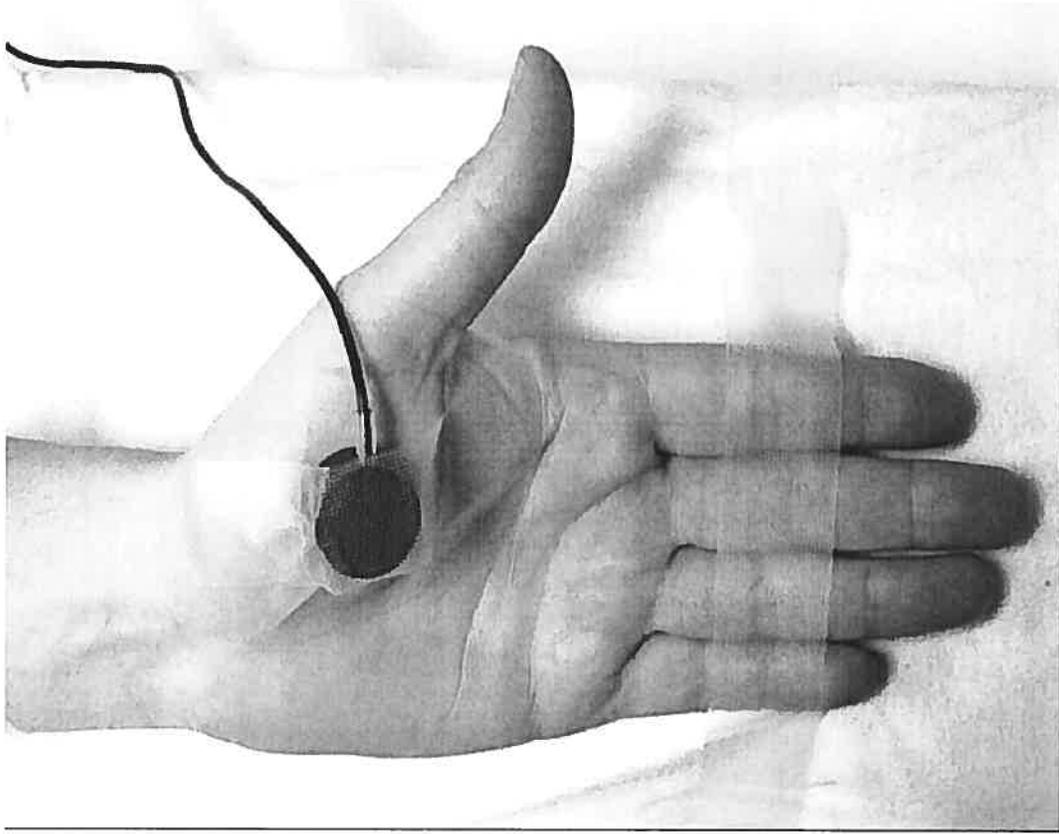


Figure 3 a

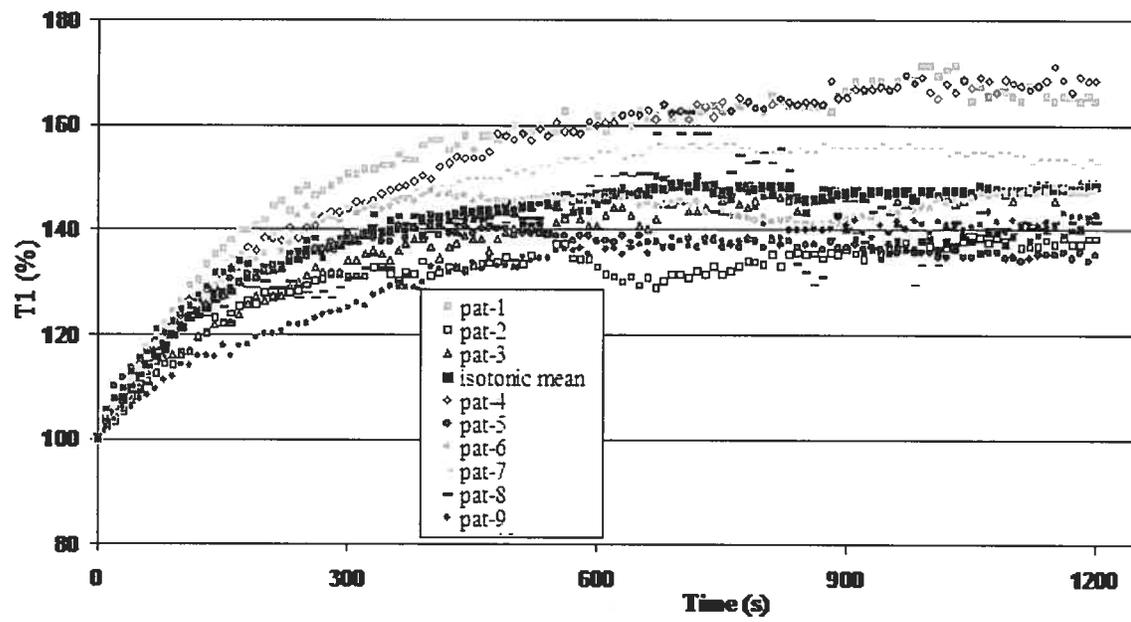


Figure 3 b

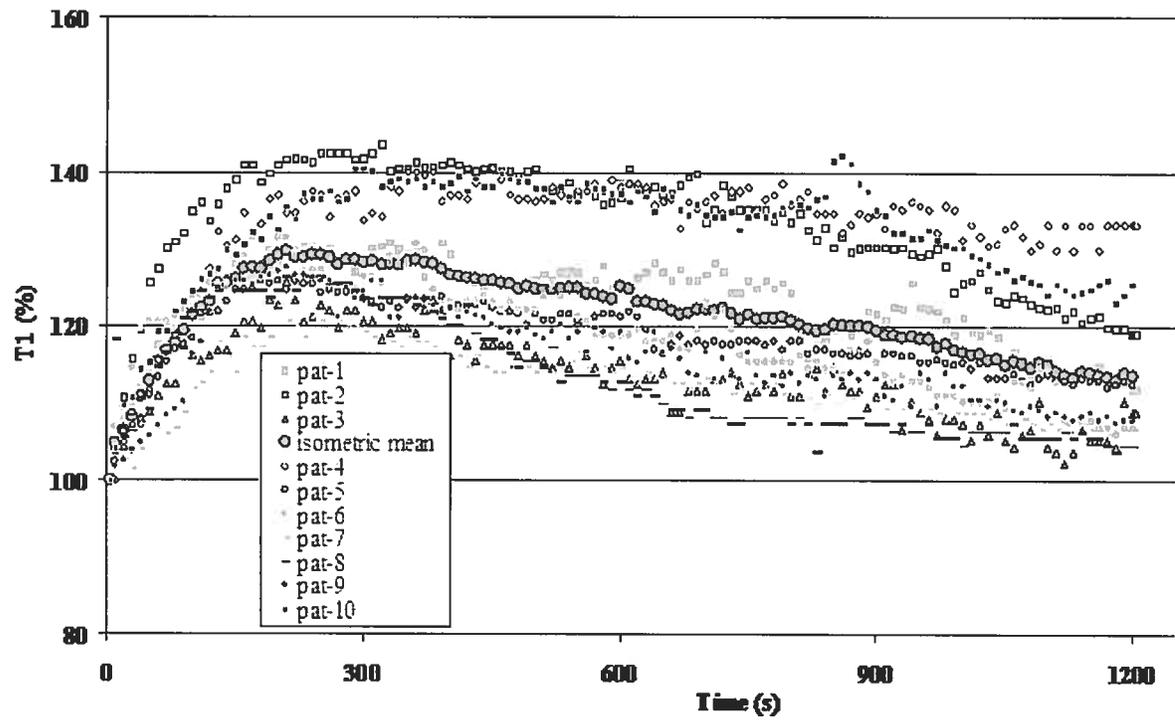
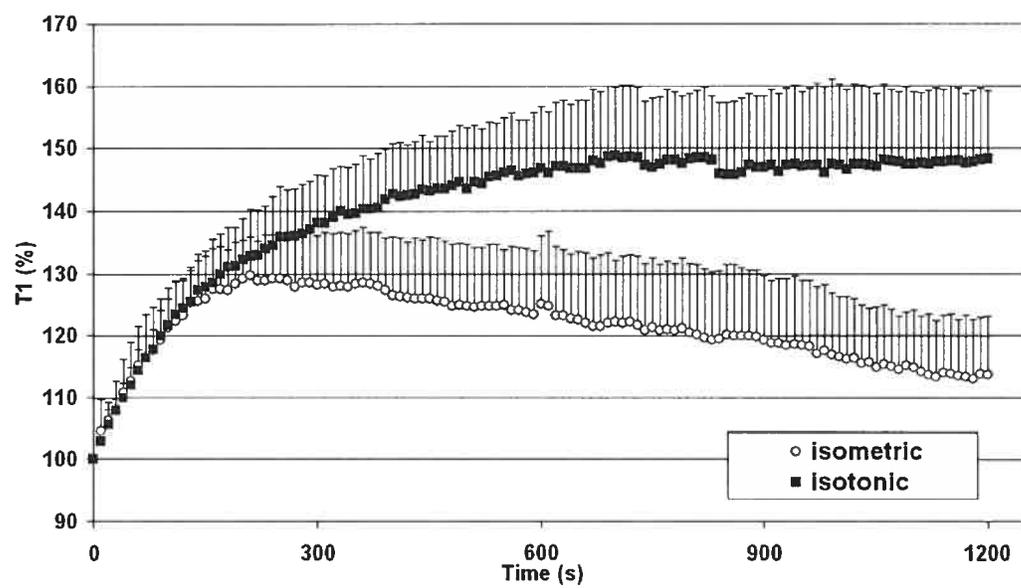


Figure 4



References

1. Hemmerling TM, Michaud G, Babin D, et al. Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercillii muscle. *Can J Anaesth* 2004;51:116-21.
2. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, et al. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004;98:377-81.
3. Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003;98:359-63.
4. Krarup C. Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. *J Physiol* 1981;311:355-72.
5. RITCHIE JM, WILKIE DR. The effect of previous stimulation on the active state of muscle. *J Physiol* 1955;130:488-96.
6. Moore RL, Houston ME, Iwamoto GA, Stull JT. Phosphorylation of rabbit skeletal muscle myosin in situ. *J Cell Physiol* 1985;125:301-5.
7. Manning DR, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation-dephosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1982;242:C234-C241.
8. Persechini A, Mrwa U, Hartshorne DJ. Effect of phosphorylation on the actin-activated ATPase activity of myosin. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;98:800-5.
9. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:241-9.

10. Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 2001;95:403-7.
11. Duchateau J, Hainaut K. Nonlinear summation of contractions in striated muscle. I. Twitch potentiation in human muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 1986;7:11-7.
12. Krarup C. Evoked responses in normal and diseased muscle with particular reference to twitch potentiation. *Acta Neurol Scand* 1983;68:269-315.
13. Beck TW, Housh TJ, Johnson GO, et al. Mechanomyographic amplitude and mean power frequency versus torque relationships during isokinetic and isometric muscle actions of the biceps brachii. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14:555-64.
14. Rassier DE, Herzog W. Effects of shortening on stretch-induced force enhancement in single skeletal muscle fibers. *J Biomech* 2004;37:1305-12.
15. Bowditch H.P. Ueber die Eigenthuemlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arb.Physiol.Anst.Leipzig* [6], 139-176. 1871.
16. Kronecker H. Ueber die Ermuedung und Erholung der quergestreiften Muskeln. *Arb Physiol Anst Leipzig* 1871;6:177-204.
17. Gruber CM. The staircase phenomenon in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1922;63:338-48.
18. Vandenberg R, Grange RW, Houston ME. Threshold for force potentiation associated with skeletal myosin phosphorylation. *Am J Physiol* 1993;265:C1456-C1462.
19. Macintosh BR, Grange RW, Cory CR, Houston ME. Myosin light chain phosphorylation during staircase in fatigued skeletal muscle. *Pflugers Arch* 1993;425:9-15.

20. Grange RW, Vandenboom R, Houston ME. Physiological significance of myosin phosphorylation in skeletal muscle. *Can J Appl Physiol* 1993;18:229-42.
21. Palmer BM, Moore RL. Myosin light chain phosphorylation and tension potentiation in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989;257:C1012-C1019.
22. Sweeney HL, Bowman BF, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in vertebrate striated muscle: regulation and function. *Am J Physiol* 1993;264:C1085-C1095.
23. ter Keurs HE, Iwazumi T, Pollack GH. The sarcomere length-tension relation in skeletal muscle. *J Gen Physiol* 1978;72:565-92.
24. van Santen G, Fidler V, Wierda JM. Stabilization and stability of twitch force during mechanomyography of the adductor pollicis muscle. *J Clin Monit Comput* 1998;14:457-63.
25. Slomic A, Rosenfalck A, Buchthal F. Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle. *Brain Res* 1968;10:1-78.
26. Brown GL, von Euler US. The after effects of a tetanus on mammalian muscle. *J Physiol* 1938;93:39-60.
27. Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;18:111-29.
28. Rassier DE, MacIntosh BR. Length-dependent twitch contractile characteristics of skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:993-1000.
29. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.

Chapitre 6 : Discussion

Afin de déterminer le début et la fin d'action d'un curare en anesthésie, on mesure la réponse d'un muscle à la stimulation de son nerf moteur. Toutes les techniques de monitoring disponibles utilisent cette approche et on espère qu'avant l'injection de curare, la répétition d'un stimulus va provoquer une réponse de même amplitude. Or avec la phonomyographie tout comme avec la mécanomyographie, on trouve une potentialisation des signaux évoqués par stimulation électrique répétée des muscles de la main, Ainsi, lors de la stimulation du nerf ulnaire à 1 Hz, l'amplitude des signaux du muscle adducteur du pouce et du premier interosseux dorsal peuvent s'accroître jusqu'à 150% de la valeur initiale. Après 7,5 min de stimulation, l'amplitude des réponses ne change pas significativement par rapport aux valeurs atteintes après 30 min. Par contre pour le muscle sourcilier, une stimulation du nerf facial à 1 Hz ne provoque qu'un accroissement de 15% de l'amplitude par rapport ; à la valeur obtenue initialement. De plus, cette augmentation est suivie d'une descente d'une durée de 25 min vers un plateau qui est presque identique au niveau de départ. Le phénomène de potentialisation de la réponse ou phénomène d'escalier étant absent pour le sourcilier, aucune période de stimulation préalable n'est nécessaire pour le monitoring de ce muscle.

Au niveau du pouce, on a trouvé que l'accroissement de la réponse musculaire acoustique est de 150% si la contraction est de nature isotonique alors que pendant une contraction isométrique, il y a une montée rapide de l'amplitude jusqu'à

130% puis une descente lente tel qu'observé pendant la contraction du muscle sourcilier.

Dans une recherche récente réalisée sur des animaux, Brooks et al. (98) ont montré que la potentialisation était similaire pour le muscle formant l'atrium, ou les ventricules, ou le muscle du diaphragme. Chez l'humain par contre, très peu d'études ont fourni des informations sur le phénomène d'escalier pour d'autres muscles squelettiques que les muscles de la main ou le diaphragme. Ainsi chez des volontaires, Krarup (99) a produit une des seules études portant sur la comparaison de la potentialisation simultanée de la force de 2 muscles. Il a trouvé que l'augmentation de la force était de 2 à 4 fois plus importante au niveau du platysma qu'au niveau de l'adducteur du pouce. Une telle différence a été associée au contenu beaucoup plus élevé des fibres de type II dans le platysma (80%) comparativement à l'adducteur du pouce (40%). Le degré de potentialisation serait fonction du pourcentage de fibres musculaires de type II alors que les fibres de type I, dite à secousse lente, contribuent peu au phénomène d'escalier. Ceci a été confirmé pour certains muscles de l'humain (21,22,79), du rat (100,101) et du chat (102-104). Pour Moore et Stull (22), la potentialisation associée des fibres de type II serait basée sur leur capacité plus élevée à phosphoryler les chaînes légères de myosine.

Même si la plupart des études fondent les différences de potentialisation à la morphologie des muscles il y a lieu de croire que les différences de la perfusion et de la distribution des capillaires intramusculaires pourraient intervenir aussi dans le

phénomène d'escalier. Par exemple, le muscle orbiculaire de l'œil et le muscle sourcilier situés à proximité du front sont constitués d'une quantité différente de fibres de type II (49% pour le sourcilier, 89% pour l'orbiculaire) et ils comportent des régions capillaires par unité de région contractile (index capillaire) très différentes (105) : pour le sourcilier, l'index est 2,4 fois plus grand que pour l'orbiculaire. Ces deux particularités expliquent les différentes fonctions de ces deux muscles ainsi que dans leur comportement pharmacodynamique soit différent. Le début d'action et la durée du blocage neuromusculaire sont plus courts au muscle sourcilier (106) et l'effet maximal moins prononcé que pour l'orbiculaire. Par ces caractéristiques, le comportement du sourcilier est assimilable au comportement des muscles profonds, comme le larynx (16). Pour comprendre la différence de comportement du muscle sourcilier en comparaison avec les muscles de la main, une première investigation devrait porter sur leurs morphologies.

Par autopsie, Johnson et al (107) ont déterminé la distribution et la répartition spatiale du type de fibres pour un grand nombre de muscles chez l'humain. Ils ont entre autre utilisé un échantillon de 200 fibres pour déterminer la distribution des fibres rapides et lentes des jeunes hommes. Ils ont trouvé que, l'adducteur du pouce est constitué de 80,4% de fibres type I et 19,6% de fibres type II. En comparaison, le dorsal interosseux du pouce est composé de 57,4% de fibres type I et 42,6% de fibres de type II. En combinant ces données avec celles de l'étude de Goodmurphy et Ovalle (105), une compilation a été effectuée pour les trois muscles étudiés dans notre projet (Fig.21).

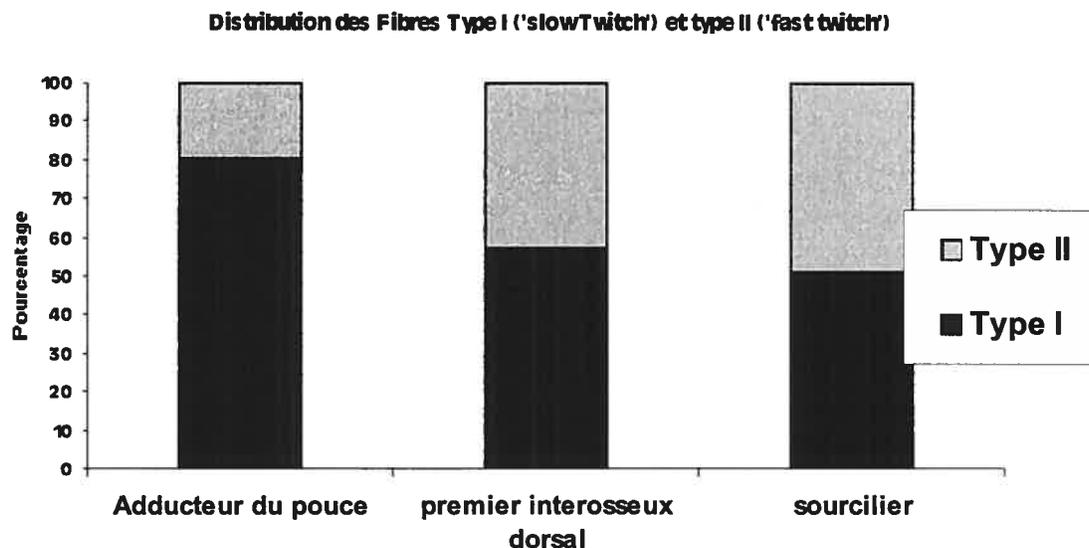


Figure 21: Distribution des fibres du type I et II pour les trois muscles considérés dans le projet.

Comme on peut le voir sur la Fig. 21, la composition de l'adducteur du pouce et du premier interosseux dorsal est différente alors que le phénomène d'escalier est similaire pour ces deux muscles. On voit aussi que le premier interosseux et le sourcilier ont une composition semblable alors que leur potentialisation est différente.

Dans la littérature, la corrélation entre le type de fibres musculaires et la potentialisation des signaux est controversée. Ainsi une étude (108) a montré chez l'homme après une tétanie, que la potentialisation était plus prononcée pour le muscle gastrocnémus contenant une plus grande quantité de fibres de type II que pour le soléus qui en contient moins. Ce résultat a aussi été confirmé par une étude de Hamada et al. (79) pour les muscles extenseurs du genou humains. Ces résultats sont toutefois en opposition à ceux de Stuart et al. (109) qui n'ont pas ob-

servé cette corrélation pour le vaste médial. Cette contradiction pourrait provenir de la différence d'âge des sujets dans ces études et une prédominance de femmes dans l'étude de Hamada et al. (79). D'autre part, ces différences peuvent aussi provenir du fait que Stuart et al. ont utilisé une stimulation dont l'intensité se situe en dessous du seuil d'activation des unités motrices. Ces explications ne peuvent toutefois résoudre ni les contradictions relevées dans la littérature, ni nos résultats.

Le degré de superposition des filaments d'actine et de myosine varie selon la longueur d'un muscle et la longueur influence le phénomène de potentialisation de la force de contraction : plus le muscle est court, plus le phénomène d'escalier est prononcé (110-112). Pour Rassier et al. (113), une autre explication s'appliquerait au phénomène d'escalier dans les muscles gastrocnemius isolés du rat : l'interaction entre la phosphorylation des chaînes légères régulatrices de myosine et la libération du calcium varierait selon la longueur du muscle et des espaces entre les filaments d'actine et de myosine. Dans notre cas, on pourrait associer les différences de potentialisation associées entre les muscles de la main et le sourcilier à une superposition plus importante ainsi qu'à une meilleure interaction des chaînes de myosine avec la libération du calcium au niveau de la main que pour le muscle sourcilier mais aucune preuve directe n'est présentement disponible pour appuyer ceci.

Pour vérifier l'influence du type de contraction sur l'effet du phénomène d'escalier pendant une période de stimulation à 1 Hz, une étude a été réalisée chez

un même patient où on a comparé le comportement de l'adducteur du pouce selon que la contraction était isométrique ou isotonique. On a trouvé que le phénomène d'escalier est plus prononcé en isotonique qu'en isométrique. Deux études pourraient nous aider à expliquer ces résultats. Dans l'étude de MacIntosh et al. (114) on postule que pendant une contraction isotonique il y aurait un recrutement des ponts entre les myofilaments ce qui procurerait une vitesse supérieure au membre et donc une potentialisation plus élevée pour ce type de contraction. Pour sa part, Edman (115) a trouvé chez les muscles isolés de grenouille pendant une contraction isotonique, une corrélation entre la force du couplage de ces ponts et la distance latérale entre les myofilaments ce qui expliquerait pourquoi la potentialisation est plus prononcée durant une contraction isotonique. Un autre facteur pourrait être que la longueur des sarcomères (116) à cause du nombre des ponts actine-myosine qui ont une influence sur la force de contraction ou que les seuils d'excitabilité soient différents selon que la contraction est isotonique ou isométrique (117). Les différences entre le comportement du sourcilier et celui des muscles de la main pourraient s'expliquer en considérant que la contraction du sourcilier est plutôt de nature isométrique et que la contraction des muscles de la main serait de nature isotonique. Il serait intéressant de reprendre la deuxième étude, dans les mêmes conditions et de stimuler l'adducteur du pouce de façon isotonique après les 20 minutes de stimulation en mode isométrique.

Chapitre 7 : Conclusion

Nous avons développé et testé un prototype fonctionnel pour le monitoring clinique en salle d'opération basé sur la phonomyographie. Utilisant des neurostimulateurs externes, l'appareil comprend une interface et un système d'amplification permettant de visualiser le signal de deux muscles en même temps. Ce prototype a été utilisé pour étudier le phénomène d'escalier aux muscles de la main, le premier interosseux dorsal et l'adducteur du pouce ainsi que celui du sourcilier lors d'anesthésies générales réalisées en milieu hospitalier. Avec une stimulation à 1 Hz, les signaux des deux muscles de la main montrent le même comportement : une montée de l'amplitude des signaux jusqu'à 150% de valeur initiale. Le phénomène d'escalier est absent au muscle sourcilier : une légère montée est suivie par une descente lente. Cette différence pourrait être causée par une superposition plus importante et une meilleure interaction des chaînes avec la libération du calcium au niveau de la main comparativement à la situation avec le sourcilier. On a aussi trouvé que le type de contraction influence le phénomène d'escalier : une contraction isotonique présente plus de potentialisation qu'une contraction isométrique. Alors que la composition du type de fibres lentes et rapides est différente entre le sourcilier et les muscles de la main, ce facteur ne peut expliquer les différences de potentialisation observées entre ces deux muscles qui dépendraient plutôt de la longueur des sarcomères. La connaissance du phénomène d'escalier permet d'estimer la période de contrôle requise pour obtenir une réponse musculaire stable afin de déterminer le début et la fin d'action d'un curare. Pour les muscles de la main, le temps requis pour atteindre un plateau est d'environ 7,5

minutes. Vu l'absence du phénomène pour le sourcilier, aucune période de contrôle pour la stimulation n'est nécessaire. Ce résultat est important pour le monitoring neuromusculaire ainsi que pour toutes les études sur le comportement pharmacodynamique d'un curare.

Il est d'intérêt d'établir une étude complète du phénomène d'escalier pour tous les muscles du monitoring neuromusculaire (par exemple : le larynx, le diaphragme, le vaste et l'orbiculaire d'œil) vu leur utilisation fréquente en salle d'opération. De telles études et d'autres plus fondamentales sur l'influence du type de contraction pourraient probablement ouvrir des nouveaux horizons pour mieux comprendre le phénomène d'escalier dans le domaine de l'anesthésie.

Références

1. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(1):59-74.
2. Viby-Mogensen J. Why, how and when to monitor neuromuscular function. *Minerva Anesthesiol* 1999;65(5):239-44.
3. Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, et al. Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: good clinical research practice (GCRP). *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1169-90.
4. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, Babin D. Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *Br J Anaesth* 2002;88:389-93.
5. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, et al. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg* 2004;98:377-81, table.
6. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S. Phonomyographic measurements of neuromuscular blockade are similar to mechanomyography for hand muscles: [Les mesures phonomyographiques du blocage neuromusculaire sont similaires a celles de la mecanomyographie pour les muscles de la main]. *Can J Anaesth* 2004;51:795-800.
7. Dascalu A, Geller E, Moalem Y, et al. Acoustic monitoring of intraoperative neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1999;83:405-9.
8. Oster G, Jaffe JS. Low frequency sounds from sustained contraction of human skeletal muscle. *Biophys J* 1980;30:119-27.
9. Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahon TA. The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J* 1987;51:775-83.
10. Barry DT. Muscle sounds from evoked twitches in the hand. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:573-5.
11. Bolton CF, Parkes A, Thompson TR, et al. Recording sound from human skeletal muscle: technical and physiological aspects. *Muscle Nerve* 1989;12:126-34.

12. Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahon TA. The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J* 1987;51:775-83.
13. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, Babin D. Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *Br J Anaesth* 2002;88:389-93.
14. Hemmerling TM, Babin D. Phonomyography--acoustic myography using condenser microphones: a promising new method of monitoring neuromuscular transmission. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:532-3.
15. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth* 2000;85:856-60.
16. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001;95(1):96-101.
17. Krarup C, Horowitz SH. Evoked responses of the elbow flexors in control subjects and in myopathy patients. *Muscle Nerve* 1979;2(6):465-77.
18. Krarup C. Evoked responses in normal and diseased muscle with particular reference to twitch potentiation. *Acta Neurol Scand* 1983;68(5):269-315.
19. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:234-40.
20. Stull JT, Nunnally MH, Moore RL, Blumenthal DK. Myosin light chain kinases and myosin phosphorylation in skeletal muscle. *Adv Enzyme Regul* 1985;23:123-40.
21. Moore RL, Houston ME, Iwamoto GA, Stull JT. Phosphorylation of rabbit skeletal muscle myosin in situ. *J Cell Physiol* 1985;125(2):301-5.
22. Moore RL, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. *Am J Physiol* 1984;247(5 Pt 1):C462-C471.
23. Manning DR, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation-dephosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1982;242(3):C234-C241.
24. Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 2001;95(2):403-7.

25. Girling KJ, Mahajan RP. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg* 1996;82(6):1257-60.
26. Rassier DE, MacIntosh BR, Herzog W. Length dependence of active force production in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999;86:1445-57.
27. Rassier DE. The effects of length on fatigue and twitch potentiation in human skeletal muscle. *Clin Physiol* 2000;20(6):474-82.
28. Rassier DE, MacIntosh BR. Length-dependent twitch contractile characteristics of skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:993-1000.
29. Rassier DE, Tubman LA, MacIntosh BR. Length-dependent potentiation and myosin light chain phosphorylation in rat gastrocnemius muscle. *Am J Physiol* 1997;273:C198-C204.
30. Granzier HL, Burns DH, Pollack GH. Sarcomere length dependence of the force-velocity relation in single frog muscle fibers. *Biophys J* 1989;55:499-507.
31. Rassier DE, MacIntosh BR, Herzog W. Length dependence of active force production in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999;86:1445-57.
32. Rassier DE, MacIntosh BR, Herzog W. Length dependence of active force production in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999;86:1445-57.
33. Churchill-Davidson HC, Christie TH. The diagnosis of neuromuscular block in man. *Br J Anaesth* 1959;31:290-301.
34. Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, et al. Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:495-504.
35. Engbaek J, Roed J, Hangaard N, Viby-Mogensen J. The agreement between adductor pollicis mechanomyogram and first dorsal interosseous electromyogram. A pharmacodynamic study of rocuronium and vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(8):869-78.
36. Pugh ND, Kay B, Healy TE. Electromyography in anaesthesia. A comparison between two methods. *Anaesthesia* 1984;39(6):574-7.
37. Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, et al. Comparison of succinylcholine with two doses of rocuronium using a new method of monitoring neuromuscular block at the laryngeal muscles by surface laryngeal electromyography. *Br J Anaesth* 2000;85:251-5.

38. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth* 2000;85:856-60.
39. Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, et al. Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2001;92:106-11.
40. Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, et al. Surface vs intramuscular laryngeal electromyography. *Can J Anaesth* 2000;47:860-5.
41. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, et al. New equipment for neuromuscular transmission monitoring: a comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput* 1998;14(1):19-27.
42. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Assessment of accelerography with the TOF-GUARD: a comparison with electromyography. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(6):623-9.
43. Motamed C, Kirov K, Combes X, Duvaldestin P. Comparison between the Datex-Ohmeda M-NMT module and a force-displacement transducer for monitoring neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(6):467-9.
44. Hemmerling TM, Donati F. The M-NMT mechanosensor cannot be considered as a reliable clinical neuromuscular monitor in daily anaesthesia practice. *Anesth Analg* 2002;95:1826-7.
45. Grimaldi FM. *Physicomathesis de Lumine*. 1665.
46. Wollaston W.H. The Croonian Lecture. On the duration of muscle action. *Philo Trans Royal Soc Lond* 1810;1-5.
47. Oster G, Jaffe JS. Low frequency sounds from sustained contraction of human skeletal muscle. *Biophys J* 1980;30:119-27.
48. Barry DT, Geiringer SR, Ball RD. Acoustic myography: a noninvasive monitor of motor unit fatigue. *Muscle Nerve* 1985;8:189-94.
49. Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahan TA. The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J* 1987;51:775-83.
50. Barry DT. Acoustic signals from frog skeletal muscle. *Biophys J* 1987;51:769-73.

51. Barry DT, Cole NM. Fluid mechanics of muscle vibrations. *Biophys J* 1988;53:899-905.
52. Bolton CF, Parkes A, Thompson TR, et al. Recording sound from human skeletal muscle: technical and physiological aspects. *Muscle Nerve* 1989;12:126-34.
53. Petitjean M, Maton B. Phonomyogram from single motor units during voluntary isometric contraction. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995;71:215-22.
54. Wee AS, Ashley RA. Vibrations and sounds produced during sustained voluntary muscle contraction. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29:333-7.
55. Barry DT, Cole NM. Muscle sounds are emitted at the resonant frequencies of skeletal muscle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:525-31.
56. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:301-3.
57. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, et al. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990;73:835-9.
58. Mortensen CR, Berg H, el Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:797-801.
59. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-103.
60. Bowditch H.P. Ueber die Eigenthuemlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arb. Physiol. Anst. Leipzig* [6], 139-176. 1871.
61. Kronecker H. Ueber die Ermuedung und Erholung der quergestreiften Muskeln. *Arb Physiol Anst Leipzig* 1871;6:177-204.
62. Gruber CM. The staircase phenomenon in mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol* 1922;63:338-48.

63. Walker SM. Failure of potentiation in successive, posttetanic, and summated twitches in cooled skeletal muscle of the rat. *Am J Physiol* 1951;166(2):480-4.
64. Standaert FG. The mechanisms of post-tetanic potentiation in cat soleus and gastrocnemius muscles. *J Gen Physiol* 1964;47:987-1001.
65. Hill AV. The abrupt transition from rest to activity in muscle. *Proc Roy Soc (Lond)* 1949;136:399-420.
66. Goffart M, Ritchie JM. The effect of adrenaline on the contraction of mammalian skeletal muscle. *J Physiol* 1952;116(3):357-71.
67. Ritchie JM, Wilkie DR. The effect of previous stimulation on the active state of muscle. *J Physiol* 1955;130(2):488-96.
68. Hanson J, Persson A. Changes in the action potential and contraction of isolated frog muscle after repetitive stimulation. *Acta Physiol Scand* 1971;81(3):340-8.
69. Desmedt JE, Hainaut K. Kinetics of myofilament activation in potentiated contraction: staircase phenomenon in human skeletal muscle. *Nature* 1968;217(128):529-32.
70. Pires E, Perry SV, Thomas MA. Myosin light-chain kinase, a new enzyme from striated muscle. *FEBS Lett* 1974;41(2):292-6.
71. Yazawa M, Kuwayama H, Yagi K. Modulator protein as a Ca^{2+} -dependent activator of rabbit skeletal myosin light-chain kinase. Purification and characterization. *J Biochem (Tokyo)* 1978;84(5):1253-8.
72. Yazawa M, Yagi K. Purification of modulator-deficient myosin light-chain kinase by modulator protein-Sepharose affinity chromatography. *J Biochem (Tokyo)* 1978;84(5):1259-65.
73. Blumenthal DK, Stull JT. Activation of skeletal muscle myosin light chain kinase by calcium($2+$) and calmodulin. *Biochemistry* 1980;19(24):5608-14.
74. Morgan MW, Perry SV, Ottaway J. A new protein phosphatase from skeletal muscle: myosin light-chain phosphatase. *Biochem Soc Trans* 1976;4(2):351-2.
75. Barany K, Barany M, Gillis JM, Kushmerick MJ. Phosphorylation-dephosphorylation of the 18,000-dalton light chain of myosin during the contraction-relaxation cycle of frog muscle. *J Biol Chem* 1979;254(9):3617-23.

76. Manning DR, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation and phosphorylase A activity in rat extensor digitorum longus muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;90(1):164-70.
77. Stull JT, High CW. Phosphorylation of skeletal muscle contractile proteins in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;77(3):1078-83.
78. Klug GA, Botterman BR, Stull JT. The effect of low frequency stimulation on myosin light chain phosphorylation in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1982;257(9):4688-90.
79. Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, Tarnopolsky MA. Postactivation potentiation, fiber type, and twitch contraction time in human knee extensor muscles. *J Appl Physiol* 2000;88(6):2131-7.
80. Barclay CJ. Mechanical efficiency and fatigue of fast and slow muscles of the mouse. *J Physiol* 1996;497 (Pt 3):781-94.
81. Wretling ML, Henriksson-Larsen K, Gerdle B. Inter-relationship between muscle morphology, mechanical output and electromyographic activity during fatiguing dynamic knee-extensions in untrained females. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;76(6):483-90.
82. Vandervoort AA, Quinlan J, McComas AJ. Twitch potentiation after voluntary contraction. *Exp Neurol* 1983;81:141-52.
83. Green HJ, Jones SR. Does post-tetanic potentiation compensate for low frequency fatigue? *Clin Physiol* 1989;9(5):499-514.
84. Vandervoort AA, Quinlan J, McComas AJ. Twitch potentiation after voluntary contraction. *Exp Neurol* 1983;81:141-52.
85. Houston ME, Grange RW. Myosin phosphorylation, twitch potentiation, and fatigue in human skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68(7):908-13.
86. Rassier DE, Herzog W. Effects of shortening on stretch-induced force enhancement in single skeletal muscle fibers. *J Biomech* 2004;37(9):1305-12.
87. Rassier DE, MacIntosh BR. Length-dependent twitch contractile characteristics of skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:993-1000.
88. Herzog W, Schachar R, Leonard TR. Characterization of the passive component of force enhancement following active stretching of skeletal muscle. *J Exp Biol* 2003;206(Pt;20):3635-43.

89. Coburn JW, Housh TJ, Weir JP, et al. Mechanomyographic responses of the vastus medialis to isometric and eccentric muscle actions. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(11):1916-22.
90. Beck TW, Housh TJ, Johnson GO, et al. Mechanomyographic amplitude and mean power frequency versus torque relationships during isokinetic and isometric muscle actions of the biceps brachii. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14(5):555-64.
91. Kopman AF. Onset time of neuromuscular block as a function of the period of baseline stabilization. *Anesth Analg* 1995;81(3):655-6.
92. Lee GC, Iyengar S, Szenohradszky J, et al. Improving the design of muscle relaxant studies. Stabilization period and tetanic recruitment. *Anesthesiology* 1997;86(1):48-54.
93. Eleveld DJ, Kopman AF, Proost JH, Wierda JM. Model to describe the degree of twitch potentiation during neuromuscular monitoring. *Br J Anaesth* 2004;92(3):373-80.
94. Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003;98:359-63.
95. Hemmerling TM, Michaud G, Babin D, et al. Comparison of phonomyography with balloon pressure mechanomyography to measure contractile force at the corrugator supercilii muscle. *Can J Anaesth* 2004;51:116-21.
96. Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S. Phonomyographic measurements of neuromuscular blockade are similar to mechanomyography for hand muscles: [Les mesures phonomyographiques du blocage neuromusculaire sont similaires a celles de la mecanomyographie pour les muscles de la main]. *Can J Anaesth* 2004;51:795-800.
97. Donati F, Plaud B, Meistelman C. A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74(5):827-32.
98. Brooks WW, Bing OH, Gaasch WH, et al. Comparison of contractile function of diaphragm and cardiac muscle in response to paired electrical stimulation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002;133(1):53-62.
99. Krarup C. Electrical and mechanical responses in the platysma and in the adductor pollicis muscle: in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:234-40.

100. Hanson J. Effects of repetitive stimulation on membrane potentials and twitch in human and rat intercostal muscle fibres. *Acta Physiol Scand* 1974;92(2):238-48.
101. Close R, Hoh JF. The after-effects of repetitive stimulation on the isometric twitch contraction of rat fast skeletal muscle. *J Physiol* 1968;197(2):461-77.
102. Bagust J, Lewis DM, Westerman RA. The properties of motor units in a fast and a slow twitch muscle during post-natal development in the kitten. *J Physiol* 1974;237:75-90.
103. Bagust J, Lewis DM, Luck JC. Post-tetanic effects in motor units of fast and slow twitch muscle of the cat. *J Physiol* 1974;237:115-21.
104. Bagust J, Lewis DM. Isometric contractions of motor units in self-reinnervated fast and slow twitch muscles of the cat. *J Physiol* 1974;237:91-102.
105. Goodmurphy CW, Ovalle WK. Morphological study of two human facial muscles: orbicularis oculi and corrugator supercilii. *Clin Anat* 1999;12(1):1-11.
106. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, et al. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth* 2000;85:856-60.
107. Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;18:111-29.
108. Vandervoort AA, McComas AJ. A comparison of the contractile properties of the human gastrocnemius and soleus muscles. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983;51:435-40.
109. Stuart DS, Lingley MD, Grange RW, Houston ME. Myosin light chain phosphorylation and contractile performance of human skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66(1):49-54.
110. Roszek B, Baan GC, Huijing PA. Decreasing stimulation frequency-dependent length-force characteristics of rat muscle. *J Appl Physiol* 1994;77(5):2115-24.
111. Wallinga-de Jonge W. The staircase of fast skeletal muscle at different muscle lengths [proceedings]. *J Physiol* 1979;292:17P-8P.

112. Close RI. The relations between sarcomere length and characteristics of isometric twitch contractions of frog sartorius muscle. *J Physiol* 1972;220(3):745-62.
113. Rassier DE, Tubman LA, MacIntosh BR. Length-dependent potentiation and myosin light chain phosphorylation in rat gastrocnemius muscle. *Am J Physiol* 1997;273:C198-C204.
114. MacIntosh BR, Bryan SN. Potentiation of shortening and velocity of shortening during repeated isotonic tetanic contractions in mammalian skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2002;443:804-12.
115. Edman KA. The force bearing capacity of frog muscle fibres during stretch: its relation to sarcomere length and fibre width. *J Physiol* 1999;519 Pt 2:515-26.
116. Granzier HL, Pollack GH. Effect of active pre-shortening on isometric and isotonic performance of single frog muscle fibres. *J Physiol* 1989;415:299-327.
117. Yahagi S, Ni Z, Takahashi M, et al. Excitability changes of motor evoked potentials dependent on muscle properties and contraction modes. *Motor Control* 2003;7(4):328-45.

Annexe A : Protocole expérimental

Protocole de recherche

Phonomyographie et le phénomène d'escalier

(‘Staircase phenomenon’)

Présentation de la technique de phonomyographie

La détermination de la profondeur du blocage neuromusculaire est une facette très importante du monitoring clinique en anesthésique. Pour évaluer l'état du blocage neuromusculaire, la plupart des anesthésistes utilisent une estimation visuelle ou tactile de la réponse muscle adducteur du pouce à une stimulation du nerf afférent. Toutefois, cette technique est subjective et donne des résultats contestables et non constants : l'évaluation ne renseigne que très peu sur l'état des muscles centraux. La méthode standard d'évaluation de la relaxation musculaire de l'adducteur du pouce est la mécanomyographie. Cette méthode permet de convertir la force développée par le muscle en signal électrique enregistrable. Toutefois, cette technique n'est pas utilisable en routine clinique, car elle est trop difficile à installer et ne renseigne que sur un petit nombre de muscles. Pour pouvoir utiliser ce muscle comme un indicateur de l'état de la relaxation du patient, il

est important de connaître les facteurs qui peuvent influencer sa réponse. Les disparités entre les mains d'un individu pourraient être un de ces facteurs. La connaissance de l'état du blocage neuromusculaire est très importante pour doser correctement les produits utilisés.

Il y a quelques années, il a été découvert que les muscles squelettiques vibraient latéralement lors que leur contraction. Ces vibrations produisent des ondes sonores de très basses fréquences qui peuvent être détectées par des microphones spéciaux [1,2]. L'amplitude de ces ondes est proportionnelle à la force de contraction du muscle et peut être utilisée comme indice de la réponse musculaire à une stimulation physiologique ou externe [3]. Initialement, la phonomyographie utilisait de grossiers microphones couplés à des chambres à air [4,5]. Récemment, de petits microphones piézoélectrique ont été utilisés avec succès, donnant de très bons résultats [6]. Il a été depuis démontré que la phonomyographie peut être utilisée pour monitorer plusieurs muscles [7]. Des études préliminaires nous montrent que le court adducteur du pouce et ainsi que quelques autres muscles de la main peuvent aussi être «écoutés» avec la phonomyographie. Il est intéressant de surveiller les muscles périphériques pour des chirurgies spécifiques. Le comportement de l'adducteur du pouce sous l'action de myorelaxant, ressemble au comportement des muscles périphériques [8]. Le muscles sourcilier ressemble lui aux muscles internes, plus profonds tel que le diaphragme et le larynx [9].

La phonomyographie offre plusieurs avantages comparée aux autres techniques actuellement disponibles en recherche (l'accérolomyographie, la mécano-

myographie, l'électromyographie) : elle s'applique facile et aisément sur tous les muscles d'intérêt, elle est non invasive et sa mise en place est simple et rapide. La phonomyographie est interchangeable avec la méthode la méthode de référence : la mécanomyographie.

Présentation de l'étude

Suite à une stimulation électrique, il a été observé un phénomène 'd'escalier' (Staircase Phenomenon). Plus précisément, une étude [11] a spécifié que des stimulations répétées avaient une influence sur l'amplitude de la réponse mécanique du muscle. L'amplitude des signaux enregistrés (par la méthode d'accéléromyographie) a tendance à augmenter au fur et à mesure que l'on stimule ce muscle. Cet effet a différentes répercussions sur la relaxation musculaire pour les muscles d'intérêt en anesthésie. On comprend aisément qu'il est important de caractériser cet effet avec la méthode de phonomyographie. L'utilisation de toutes les méthodes de monitoring clinique de la relaxation musculaire utilise une stimulation répétée et implique la détermination d'une référence en amplitude avant l'induction des myorelaxants. Le phénomène d'escalier pourrait être la cause d'une évaluation biaisée de l'amplitude de référence qui perturberait évidemment toute la suite de l'évaluation du blocage neuromusculaire.

L'intensité de cette stimulation est aussi d'importance pour l'analyse des données. En effet, nous savons qu'une stimulation sous-maximale est moins dou-

loureuse qu'une stimulation supramaximale. Il est possible que l'intensité de la stimulation influence l'apparition d'un phénomène de potentialisation (phénomène d'escalier) musculaire suite à une série de stimulations répétées. Le but de la présente étude est ainsi double : premièrement, elle comparera avec la méthode phonomyographique le phénomène d'escalier suite à l'application de stimulations invoquées pour une durée de 30 minutes pour trois muscles d'intérêt en anesthésie. Ces muscles sont le corrugator supercilii, premier dorsal interosseux et l'adducteur du pouce. Deuxièmement, elle tentera de déterminer l'influence du type de contraction sur l'apparition de ce phénomène pendant une durée de 20 minutes. Une contraction isotonique sera appliquée à l'adducteur du pouce de la main gauche en fixant la main au support de la table d'opération et en laissant un mouvement libre au niveau du pouce. Une contraction isométrique sera simulée au même muscle de l'autre main en la plaçant dans un support moulé pour bloquer le mouvement du pouce.

Étapes de l'étude

Cette étude est une étude prospective. Vingt patients droitiers âgés de plus de 18 ans, seront inclus dans l'étude. Deux groupes de 10 patients (groupe A1 et A2) seront formés aléatoirement. Toute personne souffrant d'une maladie neuromusculaire ou dont la médication est connue pour interagir avec les relaxants musculaires utilisés seront exclues de l'étude. Les femmes enceintes seront également exclues. Les patients participant à l'étude subiront leur chirurgie sous anesthésie générale lorsque la stimulation aux muscles de la main sera possible.

Chez tous les patients, un masque laryngé sera installé sans l'aide de blocage neuromusculaire, utilisant une infusion de routine de rémifentanyl 0.1 - 0.5 µg/kg/min et de sévoflurane à 1 MAC. Après la fixation du masque laryngé, les mains seront maintenues immobiles sur la table de chirurgie et un petit microphone piézoélectrique sera fixé à la surface de chaque muscle d'intérêt de la main. Un microphone sera placé sur le muscle sourcilier situé juste au-dessus de l'œil (corrugator supercilii). La méthode de référence (mécanomyographie) sera appliquée au premier interosseux du pouce pour valider nos résultats avec la méthode de référence. Une stimulation électrique sera appliquée sur les nerfs ulnaires et le nerf facial avec un neurostimulateur Fisher-Paykel disponible dans toutes les salles d'opération. Tous les muscles seront stimulés à l'aide d'une stimulation de type <<simple secousse>> à chaque seconde. Les deux groupes recevront une stimulation d'intensité supramaximale. La stimulation durera 30 minutes pour la première étude et 20 minutes pour la seconde considérant qu'il est difficile de maintenir la fixation de la main droite dans le support pour simuler une contraction isométrique stable au delà de cette période. La réponse musculaire sera enregistrée aux 3 sites en même temps sur un ordinateur portable.

Les variations en amplitude des réponses seront comparées chez un même patient ainsi qu'entre les deux groupes pour les différents muscles. Les réponses acoustiques seront comparées pour chaque groupe et représentées sous forme de courbe moyenne (écart-type) Nous comparerons l'amplitude de signaux entre le début et la fin de l'acquisition avec un test de Student- pairé; $P \leq 0.05$.

Groupe A 1 :

Anésthésique sévoflorane – simple secousse à 1 Hz, comparaison entre trois muscles d'intérêt.

Groupe A 2 :

Anésthésique sévoflorane – simple décharge à 1 Hz, comparaison entre une contraction isométrique et une contraction isotonique.

Références

1. Oster G, Jaffe JS. Low frequency sounds from sustained contraction of human skeletal muscle. *Biophys J.* 1980, 30(1):119-27.
2. Frangioni JV, Kwan-Gett TS, Dobrunz LE, McMahon TA. The mechanism of low-frequency sound production in muscle. *Biophys J.* 1987, 51(5):775-83.
3. Barry DT. Muscle sounds from evoked twitches in the hand. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991, 72(8):573-5.
4. Dascalu A, Geller E, Moalem Y, Manoah M, Enav S, Rudick Z. Acoustic monitoring of intraoperative neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1999, 83(3):405-9.
5. Bellemare F, Couture J, Donati F, Plaud B. Temporal relation between acoustic and force responses at the adductor pollicis during nondepolarizing neuromuscular block. *Anesthesiology.* 2000, 93(3):646-52.
6. Hemmerling Br J Anaesth 2002-05-09 T. M. Hemmerling, F. Donati, P. Beaulieu, and D. Babin Phonomyography of the corrugator supercillii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography Br. J. Anaesth. 2002, 88:389-393.
7. Hemmerling TM, Babin D. Phonomyography--acoustic myography using condenser microphones: a promising new method of monitoring neuromuscular transmission. *Anaesth Intensive Care.* 2002, 30(4):532-3
8. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 2003, 98(6):1333-7.

9. Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, Schmitt H. Simultaneous determination of neuromuscular block at the larynx, diaphragm, adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii muscles. *Br J Anaesth.* 2000, 85(6):856-60.
10. Fuglevand AJ, Keen DA. Re-evaluation of muscle wisdom in the human adductor pollicis using physiological rates of stimulation. *J Physiol.* 2003, 549(Pt 3):865-75.
11. Scott Bickel C, Slade JM, Warren LG, Dudley GA. Fatigability and Variable-Frequency Train Stimulation of Human Skeletal Muscles. *Physical Therapy.* April 2003, 83(4):366-373.
12. Ding J, Wexler AS, Binder-Macleod SA. Mathematical models for fatigue minimization during functional electrical stimulation. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2003, 13:575-588.

Annexe B : Approbation du comité d'éthique



CENTRE DE RECHERCHE

Comité d'éthique de la recherche Hôtel-Dieu du CHUM

Édifice Cooper

3981 St-Laurent, Mezzanine 2, Bureau M-205

Montréal (Québec) H2W 1Y5

Téléphone : (514) 890-8000 poste 14030 Télécopieur : (514) 412-7134

Le 30 juin 2004

Dr Thomas Hemmerling
Département d'anesthésiologie
Hôtel-Dieu du CHUM

**Objet : HD 04.045
Phonomyographie et le phénomène d'escalier (Staircase phenomenon).**

Docteur,

J'accuse réception de votre lettre datée du 29 juin 2004, en réponse aux demandes du comité d'éthique, ainsi que du formulaire de consentement modifié français (version B du 29 juin 2004). Le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie de ce formulaire portant l'estampille d'approbation du comité. **Seul ce formulaire devra être utilisé pour signature par les sujets.**

La présente constitue l'approbation finale par le comité des documents suivants :

- Formulaire de présentation – Formulaire A
- Formulaire de renseignements supplémentaires – Annexe 2B
- Résumé du protocole
- Protocole (version B)
- Formulaire de consentement français (version B du 29 juin 2004)

Le tout est valide pour un an à compter du 14 juin 2004, date de l'approbation initiale. **Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude doit être approuvée par le comité d'éthique.**

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4

Le comité est constitué et suit les règles selon l'énoncé de politique des 3 conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations les meilleures.



MARIE-CLAIRE MICHOD, Ph.D.
Vice-présidente
Comité d'éthique de la recherche
Hôtel-Dieu du CHUM

MCM/lf

Pièce jointe : Formulaire de consentement français approuvé et estampillé

