

Hyperventilation – an ill wind that sometimes blows good

Adrian W. Gelb MBChB FRCPC, Matthew T.V. Chan MBBS FANZCA

Hyperventilation has been an integral part of the management of neurosurgical patients for the past 50 years. It has been so emblematic that a blindfolded individual could easily identify a neurosurgical operating room by the sound of the hard working ventilator. However, the routine use of hyperventilation has been re-evaluated with the emergence of evidence that it could be harmful.

The first description of the benefits of hyperventilation in neuroanesthesia was published in 1957.¹ In the report, Furness reviewed the outcomes of 72 patients receiving “adequate ventilation” with a fixed ventilatory frequency of 20 breaths·min⁻¹ during craniotomy. Although there was no formal assessment of the operating conditions and no measurement of arterial carbon dioxide tension (PaCO₂), “gradually the neurosurgeons were completely convinced” that hyperventilation produced better conditions compared with their previous experience using spontaneous ventilation. The report neglected to distinguish among the roles of hypocapnia, mechanical ventilation *vs* spontaneous breathing, and the contribution of muscle relaxation.^{2,3} These latter were the subject of much debate and some research over the next decade.

Neurophysiology of hyperventilation

Hyperventilation increases cerebral perivascular pH, resulting in cerebral arterial vasoconstriction and the decrease in cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV). The CBV response to hyperventilation is blunted when compared to that of CBF. In general, for every mmHg decrease in PaCO₂, there is a 1% decrease in CBV and a 2–3% decrease in CBF.⁴ It is the reduction in CBV associated with hyperventilation that explains the decrease in intracranial pressure (ICP).^{4,5} This response gradually normalizes over 12–24 hr. If hyperventilation is extended beyond this period, a restoration to normal PaCO₂ values may result in hyperemia and elevated ICP.

CAN J ANESTH 2008 / 55: 11 pp 735–738.

From the Departments of Anesthesia, University of California San Francisco, USA; and The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, SAR.

Address correspondence to: Dr. Adrian W. Gelb, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California San Francisco, San Francisco, California 94143-0648, USA. Phone: 415-476-0120; Fax: 415-476-9516; E-mail: gelba@anesthesia.ucsf.edu

Competing interests: None declared.

Hyperventilation for neurocritical care

Given its favourable effect on ICP in experimental circumstances, aggressive hyperventilation was seen as a cheap, easy, and reversible treatment for patients with intracranial hypertension. Other perceived benefits included a redistribution of CBF to ischemic regions of the brain and the reversal of acidosis in the brain and cerebrospinal fluid (CSF).⁴ Despite these claims, good outcome studies demonstrating a clear benefit of hyperventilation in the operating room or the neurocritical care unit were lacking. Indeed, studies using ICP as a surrogate endpoint often reported variable responses after hyperventilation in critically ill patients.^{6,7} We believe this may be attributed to the heterogeneity of the human diseases as opposed to the controlled environment in the laboratory.

The enthusiasm for hyperventilation therapy came to a sudden halt when almost 17 years ago Muizelaar *et al.*⁸ reported the deleterious effect of prolonged hyperventilation in brain injured patients. A total of 113 patients with severe head injury were randomized to receive hyperventilation (PaCO₂, 24–28 mmHg), hyperventilation plus the buffer tromethamine (THAM) for alkalization of CSF, or control normoventilation (PaCO₂, 30–35 mmHg). Therapy was continued for five days. The Glasgow Outcome Score was similar among groups at 12 months after injury, but the investigators reported a marginal statistical difference in a subgroup analysis. Among those with a better motor score ($n = 59$) at hospital admission, there were fewer patients with favourable outcome at three and six months after hyperventilation therapy alone. Our attempt at re-analysis of the published data, and similar attempts of others,⁶ do not support a difference among groups at those time periods. The detrimental effect appeared to be reversed by the addition of THAM, suggesting that prolonged hyperventilation may be safe if CSF alkalosis can be maintained. Interestingly, the mean ICP was ≤ 25 mmHg in all groups, casting doubt on the appropriateness for initiating hyperventi-

lation therapy. Despite the dubious results, this report created a strong move away from hyperventilation. The Brain Trauma Foundation embraced these findings and recommended against aggressive or prolonged hyperventilation, a position that still stands in the latest guideline.⁹ Neither the extent nor the duration of hyperventilation are defined in the guideline.

A number of subsequent studies have re-evaluated the role of hyperventilation. All have used surrogate endpoints such as jugular venous oxygen saturation or metabolic imaging of the brain.¹⁰⁻¹³ There is reasonable consistency among these studies that hyperventilation can adversely alter the measured parameters and may increase the areas of potentially ischemic brain. Presumably, this is due to arterial constriction, not only resulting in a reduction of ICP but also producing ischemia at the same time.

Hyperventilation for elective neurosurgical procedures

The practice in the operating room for elective intracranial neurosurgery has followed the guidelines for traumatic brain injury. However, the issues here are slightly different. Intracranial pressure becomes atmospheric once the dura is opened and the surgeon's assessment of operating condition becomes the important determinant of care. However, until recently there were no good data demonstrating that hyperventilation improves operating conditions as rated by the surgeons. We conducted an international, multicentre, randomized crossover trial on 265 patients with supratentorial brain tumours. We found that operating conditions were indeed improved with hyperventilation (PaCO_2 28 mmHg), and the benefit was independent of the use of propofol or isoflurane.¹⁴ In a sub-study currently published as an abstract, we found that jugular venous oxygen saturation was only modestly reduced during the period of intraoperative hyperventilation.¹⁵ These findings are supported by an earlier study that focused on differences among anesthetics and did not randomize the order of ventilation; in this case, the results also indicated that hyperventilation improved operating conditions.¹⁶ Unfortunately, data on the effects on overall clinical outcome are unavailable.

Conclusions

Much has been learned about hyperventilation in the past 50 years, and it has changed from being an absolute requirement for neurosurgical patients to a perceived evil, especially in head injured patients. Can this ill wind sometimes blow good? The current evidence indicates that hyperventilation improves operating conditions during elective craniotomy. It may also reduce

ICP in some head injured patients, but it could concurrently extend areas of ischemia. There is clearly a need for good randomized controlled trials evaluating neurological outcome with hyperventilation and the safe duration. In the interim, we offer the following recommendations. Moderate hyperventilation (PaCO_2 , 25–30 mmHg) may be used for managing brain bulge in the operating room. However, once the mass effect has been surgically corrected, PaCO_2 should be returned towards normal. In head injured patients and in the neurocritical care unit, hyperventilation should be used in accordance with the Brain Trauma Foundation guidelines, i.e., as a last resort, non-surgical approach and for as short a time as possible. Where available, the use of monitors for cerebral ischemia may further guide the safe use of hyperventilation.

L'hyperventilation : un vent néfaste qui souffle parfois favorablement

Depuis 50 ans, l'hyperventilation fait partie intégrante de la prise en charge des patients de neurochirurgie. Elle est devenue tellement emblématique qu'un individu aux yeux bandés pouvait aisément identifier une salle de neurochirurgie grâce au son du ventilateur à plein régime. Néanmoins, l'utilisation de l'hyperventilation dans la pratique de tous les jours a été réévaluée avec l'apparition de données soutenant qu'elle pourrait être néfaste.

La première description des bienfaits de l'hyperventilation en neuro-anesthésie a été publiée en 1957.¹ Dans ce compte-rendu, Furness a passé en revue les devenir de 72 patients recevant une « ventilation appropriée » avec une fréquence respiratoire fixe de 20 respirations·min⁻¹ pendant une craniotomie. Bien qu'il n'y ait pas d'évaluation formelle des conditions opératoires ni de mesure de la tension artérielle de dioxyde de carbone (PaCO_2), « les neurochirurgiens étaient progressivement totalement convaincus » que l'hyperventilation produisait de meilleures conditions par rapport à leurs expériences précédentes utilisant la ventilation spontanée. Le compte-rendu ne fait pas de distinction entre les rôles de l'hypercapnie, de la ventilation mécanique vs la respiration spontanée, et la contribution de la curarisation.^{2,3} Ces thèmes ont fait l'objet de bien des débats animés et d'un peu de recherche durant la décennie suivante.

Neurophysiologie de l'hyperventilation

L'hyperventilation augmente le pH périvasculaire cérébral, ce qui provoque une vasoconstriction artérielle cérébrale et une diminution du débit sanguin cérébral (DSC) et du volume sanguin cérébral (VSC). La réponse du VSC à l'hyperventilation est amoindrie comparativement à celle du DSC. En règle générale, pour chaque mmHg de PaCO₂ en moins, on observe une diminution de 1 % du VSC et une diminution de 2-3 % du DSC.⁴ La réduction du VSC associée à l'hyperventilation explique la diminution de la pression intracrânienne (PIC).^{4,5} Cette réaction se normalise progressivement en 12 à 24 h. Si l'hyperventilation est prolongée au-delà de cette période, un retour à des valeurs de PaCO₂ normales pourrait provoquer de l'hyperémie et une PIC élevée.

L'hyperventilation dans les soins intensifs neurologiques

En raison de son effet favorable sur la PIC dans des contextes expérimentaux, l'hyperventilation énergique a été perçue comme un traitement bon marché, facile et réversible pour les patients souffrant d'hypertension intracrânienne. Parmi les autres bienfaits perçus de cette méthode, citons une redistribution du DSC aux régions ischémiques du cerveau et une inversion de l'acidose dans le cerveau et le liquide céphalorachidien (LCR).⁴ Cependant, malgré ces affirmations, il manquait des études pertinentes sur le devenir démontrant clairement l'effet bénéfique de l'hyperventilation en salle d'opération ou à l'unité de soins intensifs neurologiques. En effet, les études utilisant la PIC comme critère de substitution démontraient souvent des réactions variables après une hyperventilation chez les patients sévèrement malades.^{6,7} Nous pensons que cet éventail de réactions peut être expliqué par l'hétérogénéité des pathologies humaines par opposition à l'environnement contrôlé d'un laboratoire.

L'enthousiasme qui entourait le traitement par hyperventilation a subitement cessé lorsque Muizelaar *et coll.*,⁸ voilà près de 17 ans, ont fait état de l'effet délétère d'une hyperventilation prolongée chez les patients présentant des lésions cérébrales. Au total, 113 patients présentant des lésions graves à la tête ont été randomisés en trois groupes, le premier recevant une hyperventilation (PaCO₂, 24–28 mmHg), le deuxième une hyperventilation plus de la trométhamine (THAM) tampon pour alcaliniser le LCR, et le troisième (groupe témoin) une normoventilation (PaCO₂, 30–35 mmHg). Le traitement a été maintenu durant cinq jours. Le score de Glasgow était semblable dans les trois groupes 12 mois après la lésion, mais les chercheurs ont rapporté une différence statistiquement significative marginale dans

une analyse de sous-groupe. Les patients présentant un meilleur score moteur ($n = 59$) lors de leur admission à l'hôpital étaient moins nombreux à présenter un devenir favorable à trois et six mois après le traitement à l'hyperventilation seule. Nos tentatives de réanalyse des données publiées ainsi que les tentatives semblables d'autres auteurs⁶ n'ont pas mis en évidence de différence entre les groupes à ces intervalles. Cet effet semblait être inversé lors de l'ajout de THAM, ce qui suggérerait qu'une hyperventilation prolongée pourrait être sécuritaire si une alcalose du LCR peut être maintenue. Il est intéressant de noter que la PIC moyenne était ≤ 25 mmHg dans tous les groupes, ce qui remet en question la justification d'un traitement d'hyperventilation. Malgré ces résultats douteux, ce compte-rendu a créé un solide recul de l'hyperventilation. La Brain Trauma Foundation a pris en compte ces résultats et émis des recommandations contre l'hyperventilation énergique ou prolongée ; la fondation maintient d'ailleurs cette position dans ses dernières directives.⁹ Toutefois, ni l'étendue ni la durée de l'hyperventilation ne sont définies dans ces recommandations.

Depuis, plusieurs études ont réévalué le rôle de l'hyperventilation. Toutes ces études ont eu recours à des critères de substitution tels que la saturation en oxygène de la veine jugulaire ou l'imagerie métabolique du cerveau.¹⁰⁻¹³ Une certaine cohérence existe entre ces études, soutenant que l'hyperventilation peut modifier de façon nuisible les paramètres mesurés et pourrait augmenter les zones potentiellement ischémiques du cerveau. Il est possible que cela soit dû à une constriction artérielle, provoquant non seulement une réduction de la PIC mais aussi une ischémie dans le même temps.

L'hyperventilation pour les interventions de neurochirurgie programmées

La pratique en salle opératoire pour les neurochirurgies intracrâniennes programmées a suivi les recommandations pour les lésions cérébrales traumatiques. Cependant, les problèmes sont quelque peu différents. La pression intracrânienne devient atmosphérique une fois la dure-mère ouverte, et l'évaluation du chirurgien des conditions opératoires devient la déterminante prépondérante des soins donnés. Toutefois, jusqu'à récemment il n'existait pas de données probantes démontrant que l'hyperventilation améliore les conditions opératoires, telles qu'elles sont évaluées par les chirurgiens. Nous avons mené une étude croisée randomisée multicentrique internationale portant sur 265 patients souffrant de tumeurs cérébrales sus-tentorielles. Nous avons découvert que les conditions opératoires étaient en effet améliorées lors du recours à l'hyperventilation (PaCO₂, 28 mmHg), et que le bienfait ne dépendait pas

de l'utilisation de propofol ou d'isoflurane.¹⁴ Dans une sous-étude, actuellement publiée sous forme de résumé, nous avons découvert que la saturation en oxygène dans la veine jugulaire n'était réduite que modestement pendant la période d'hyperventilation peropératoire.¹⁵ Ces résultats sont appuyés par une étude précédente qui portait principalement sur les différences entre les agents anesthésiques et où l'ordre de ventilation n'était pas randomisé ; cependant, dans ce cas, les résultats ont montré que l'hyperventilation améliorait les conditions opératoires.¹⁶ Malheureusement, les données touchant aux effets de l'hyperventilation sur le devenir clinique global sont indisponibles.

Conclusions

Notre connaissance de l'hyperventilation s'est beaucoup approfondie au cours des 50 dernières années, et cette technique est passée d'une exigence absolue pour les patients en neurochirurgie à un mal perçu, particulièrement dans les cas de traumatisme cérébral. Ce vent néfaste peut-il parfois être favorable ? Les données probantes actuelles indiquent que l'hyperventilation améliore les conditions opératoires lors de craniotomie programmée. Elle pourrait également réduire la PIC chez certains patients avec traumatisme cérébral, mais elle pourrait aussi augmenter les zones ischémiques. Le besoin d'études randomisées contrôlées bien conçues évaluant le devenir neurologique lors du recours à l'hyperventilation ainsi que la durée sécuritaire d'hyperventilation est évident. En attendant, nous proposons les recommandations suivantes. Une hyperventilation modérée (PaCO₂, 25–30 mmHg) peut être utilisée pour la prise en charge d'un gonflement cérébral en salle d'opération. Toutefois, une fois l'effet de masse corrigé par la chirurgie, il faut laisser la PaCO₂ augmenter jusqu'à son niveau normal. Dans les cas de traumatisme cérébral ainsi que dans l'unité de soins intensifs neurologiques, l'hyperventilation devrait être utilisée en suivant les directives de la Brain Trauma Foundation, c'est-à-dire, en tant qu'approche non chirurgicale de dernier recours et pour une période la plus courte possible. L'utilisation de moniteurs de l'ischémie cérébrale, lorsqu'ils sont disponibles, peut également éclairer l'utilisation sécuritaire de l'hyperventilation.

References

- 1 *Furness DN*. Controlled respiration in neurosurgery. *Br J Anaesth* 1957; 29: 415–8.
- 2 *Rosomoff HL*. Distribution of intracranial contents with controlled hyperventilation: implications for neuroanesthesia. *Anesthesiology* 1963; 24: 640–5.
- 3 *Hunter AR*. *Neurosurgical Anaesthesia*. Oxford: Blackwell Scientific; 1964: 95.
- 4 *Brian JE Jr*. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88: 1365–86.
- 5 *Scmidek HH, Auer LM, Kapp JP*. The cerebral venous system. *Neurosurgery* 1985; 17: 663–78.
- 6 *Schierhout G, Roberts I*. Hyperventilation therapy for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000566.
- 7 *Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ, et al*. Effects of moderate hyperventilation on cerebrovascular pressure-reactivity after head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 17–20.
- 8 *Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al*. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731–9.
- 9 *Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al*. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S87–90.
- 10 *Thiagarajan A, Goverdhan PD, Chari P, Somasunderam K*. The effect of hyperventilation and hyperoxia on cerebral venous oxygen saturation in patients with traumatic brain injury. *Anesth Analg* 1998; 87: 850–3.
- 11 *Diringer MN, Yundt K, Videen TO, et al*. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2000; 92: 7–13.
- 12 *Clausen T, Scharf A, Menzel M, et al*. Influence of moderate and profound hyperventilation on cerebral blood flow, oxygenation and metabolism. *Brain Res* 2004; 1019: 113–23.
- 13 *Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, et al*. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 2007; 35: 568–78.
- 14 *Gelb AW, Craen RA, Rao GS, et al*. Does hyperventilation improve operating condition during supratentorial craniotomy? A multicenter randomized crossover trial. *Anesth Analg* 2008; 106: 585–94.
- 15 *Chan MT, Gelb AW, Craen RA, Poon WS, Gin T*. Jugular bulb venous oxygen saturation following hyperventilation during supratentorial craniotomy. *Anesthesiology* 2007; 107: A1061 (abstract).
- 16 *Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al*. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329–36.