REPERCUSSION SUR LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL D'UNE PERFUSION DE THIOPENTAL

J. COTÉ, D. SIMARD ET M. ROUILLARD

INTRODUCTION

L'ADMINISTRATION par voie intraveineuse de dose anesthésique de barbiturique, plus spécifiquement de thiopental de sodium (Pentothal®) a été préconisée par plusieurs^{1,2} comme moyen efficace de protection du cerveau au cours de pathologies s'accompagnant d'hypoxie et d'ischémie cérébrale, d'hypotension artérielle sévère et enfin, au cours d'hypertension intracrânienne.³⁻⁵

On est en général enclin à penser que la protection apportée par cette drogue provient du fait qu'elle abolit en premier lieu les fonctions cérébrales pour en diminuer, par voie de conséquence, le métabolisme,⁶ contrairement à l'hypothermie qui elle, diminue d'abord le rythme des réactions enzymatiques au niveau des mitochondries abolissant secondairement la fonction cérébrale.⁷

Quoiqu'il en soit, son utilisation en neurochirurgie,⁸⁻¹¹ en traumatologie,¹² en chirurgie vasculaire carotidienne¹³ et enfin en anesthésie pour des procédures neuroradiologiques¹⁴ n'a pas connu la popularité que ses effets laissent présager et ce, possiblement à cause du fait que les données expérimentales recueillies chez les animaux n'ont pu être transposées chez l'humain.¹⁵

Depuis 1974, nous utilisons pour la pneumo-encéphalographie une technique anesthésique empruntée à Raudzens¹⁴ que nous avons modifiée. Cette forme d'anesthésie est réalisée avec une perfusion en continue de thiopental. Sur le plan strictement efficacité, nous avons pu constater la grande stabilité des paramètres ventilatoires et cardiovasculaires. Le temps de réveil, soit la réponse aux ordres simples a été relativement court, compte tenu que l'anesthésie fut supplémentée dans tous les cas avec de la lidocaïne intra-veineuse¹⁴ ainsi que de l'Innovar®.*

Pour justifier l'emploi de cette forme

d'anesthésie la présente étude a été entreprise. Le but premier est de mesurer les effets sur le métabolisme ($CMRO_2$) et la circulation cérébrale (CBF) d'une perfusion de thiopental uniquement.

MATERIEL CLINIQUE

L'étude a porté sur huit patients sélectionnés, ne souffrant d'aucune lésion vasculaire cérébrale importante ainsi que d'autre pathologie sérieuse démontrée par l'examen neurologique ainsi que par l'artériographie carotidienne (Tableau I).

Il s'est agi de cinq femmes et trois hommes dont l'âge a varié de 25-68 ans, avec une moyenne de 53,7 ans. Du point de vue risque anesthésique, ils rencontraient les critères de la classe I et II de l'American Society of Anesthesiologists. Compte tenu de l'âge des patients, aucun ne présentait des chiffres anormaux de la tension artérielle.

Chez tous les malades, l'anesthésie fut précédée d'une formule sanguine complète, d'un examen d'urine, d'une radiographie pulmonaire, d'un électrocardiogramme et enfin, d'une protéinémie incluant l'électrophorèse des protéines. Un consentement écrit fut obtenu de chaque sujet.

PROTOCOLE

Sous anesthésie locale et suivant la technique de Seldinger, un cathéter fut introduit par l'artère fémorale jusque dans la carotide interne; de la même manière, un autre cathéter fut positionné dans le bulbe jugulaire ipsi-latéral via la veine fémorale. La position exacte des deux cathéters fut par la suite vérifiée radiologiquement.

L'électrocardiogramme (ECG) et la fréquence cardiaque furent enregistrés en continu; la pression artérielle (P.A.), la température rectale et enfin le rythme respiratoire furent enregistrés à toutes les cinq minutes tout au long de la procédure. Par la suite, nous avons procédé à la mesure des paramètres suivants afin d'en établir les valeurs de base, soit le débit sanguin cérébral (CBF), la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$), la différence carotido-jugulaire en oxygène, les paramètres acido-basiques et enfin

J. Côté, M.D. and M. Rouillard, M.D., Département d'Anesthésie-réanimation; D. Simard, M.D., Département des Sciences neurologiques, Hôpital de l'Enfant-Jésus, 1401-18e Rue, Québec, P.Q., G1J 1Z4.

*®Marque de commerce-McNeil: 1 ml d'Innovar® = fentanyl 0,05 mg et dropréridol 2,5 mg.

TABLEAU I
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS ÉTUDIÉS

Patient	Sexe	Age	Condition physique classification de l'ASA	P.A.	Condition neurologique	Diagnostic final
1	F	59	I	130/90	Epilepsie (petit mal)	Aneurysme sur la carotide droite
2	F	55	I	130/90	Douleur à l'hémiface gauche	Neurinome acoustique
3	M	60	II	120/80	Perte de conscience parésie du bras gauche	Investigation négative
4	F	45	I	120/80	Ischémie cérébrale transitoire	Investigation négative
5	M	68	II	140/70	Maladie cérébrale dégénérative	Atrophie cérébrale
6	M	25	I	100/70	Migraine	Hypoplasie de l'artère cérébrale antérieure droite
7	F	67	II	100/50	Parésie des membres inférieurs	Investigation négative
8	F	51	I	140/90	Ischémie cérébrale transitoire	Investigation négative

les pressions partielles des gaz du sang artériel et veineux. Le thiopental fut administré selon la séquence suivante : un bolus de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ est d'abord injecté en 15 secondes par voie intraveineuse. On procède à l'intubation trachéale après administration de succinylcholine et anesthésie topique du larynx et de la trachée. Par la suite, une solution de 0,4 pour cent de thiopental dans du sérum physiologique a été administrée par une veine périphérique à la vitesse de $0,06 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ jusqu'à la fin de l'expérience. On a laissé le patient respirer spontanément un mélange oxygène-air à une FiO_2 de 0,4.

Paramètres étudiés

Tous les paramètres que nous avons étudiés ont été déterminés selon la séquence suivante, soit avant l'administration de thiopental, puis 20, 40 et 60 minutes après le début de l'administration.

(1) *Le débit sanguin cérébral* a été mesuré au moyen d'un cérébrographe de marque Méditron, suivant une méthode décrite par Hoedt-Rasmussen,¹⁶ puis Paulson et collaborateurs.¹⁷ En gros, cette méthode consiste à suivre, au moyen de 35 détecteurs à scintillation disposés à environ 2–4 cm de la surface du cerveau et de façon à couvrir toutes les régions, la courbe d'épuration d'un traceur radioactif, en l'occurrence le Xenon.¹³³ Trois millicuries (mCi) sont injectés dans la carotide interne.

Chaque détecteur est indépendant l'un de l'autre et compte la radioactivité dans la région du cerveau qui lui est assignée. Un potentiomètre enregistre et fait la moyenne des 35 détecteurs, ce qui donne le débit moyen. Les deux premières minutes des courbes d'épuration sont enregistrées par une caméra de type polaroid et c'est cette portion de la courbe qui donne à toute fin pratique le débit sanguin de la substance grise, donc de la grande proportion du débit sanguin cérébral.

(2) *La consommation cérébrale en oxygène* a été calculée à partir de la formule suivante : $\text{CMRO}_2 = \text{CBF}(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$.

Où, CMRO_2 est la consommation cérébrale en oxygène exprimée en ml d'oxygène par 100 gramme de tissu ; CBF est le débit sanguin cérébral moyen exprimé en ml par 100 g de tissu ; CaO_2 et CvO_2 représentent le contenu en oxygène du sang prélevé au niveau de la carotide interne et du bulbe jugulaire respectivement.

(3) *Les pressions partielles en oxygène* ont été mesurées au moyen d'un électrode de Clark et la pression partielle en gaz carbonique (PCO_2) ainsi que les paramètres acido-basiques selon la méthode d'Astrup.

(4) *Les contenus en oxygène* dans le sang artériel et veineux ont été calculés à partir des formules suivantes :

$$\text{CaO}_2 = \alpha \cdot \text{PaO}_2 + \text{SaO}_2 \cdot \text{Hb} \cdot 1,34$$

$$\text{CvO}_2 = \alpha \cdot \text{PvO}_2 + \text{SvO}_2 \cdot \text{Hb} \cdot 1,34$$

FIGURE 1 Evolution de la gazométrie et de l'équilibre acide-base sous thiopental.

où α est le coefficient de solubilité de l'oxygène dans le sang et varie avec la température,¹⁸ P_{O_2} est la pression partielle en kPa ; SO_2 est le pourcentage de saturation en oxygène et a été calculé à partir d'une courbe standard de dissociation de l'oxyhémoglobine, la P_{O_2} ayant été au préalable corrigée pour le pH, l'excès de base et la température ;¹⁸⁻¹⁹ Hb est la concentration de l'hémoglobine en gramme par 100 ml ; 1,34 est le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine, i.e. le volume d'oxygène en ml qui peut se combiner avec un gramme d'hémoglobine.²⁰

RÉSULTATS

Chez tous nos patients, les valeurs de l'hémoglobine et de la protéinémie furent normales.

Il faut signaler également que la température corporelle de nos patients s'est abaissée en

FIGURE 2 Pourcentage de variation du CBF et du $CMRO_2$ au cours de l'expérimentation.

moyenne de $0,8^\circ\text{C}$ avec des variations allant de $0,5^\circ\text{C}$ à $1,5^\circ\text{C}$.

Pour ce qui est de la pression artérielle systolique, elle s'est abaissée en moyenne de 2,0 à 2,66 kPa (15 à 20 mm Hg) avec des variations de 1,33 à 3,99 kPa (10 à 30 mm Hg). Quant à la fréquence cardiaque, à toute fin pratique, elle ne s'est pas modifiée.

Avec une FI_{O_2} à 0,4, tous les patients ont présenté une élévation de la pression partielle en oxygène du sang artériel (Pa_{O_2}). Vingt minutes après le début de l'expérience, la Pa_{O_2} de base qui était de 11,1 kPa (83,7 mm Hg) est passée à 13,8 kPa (103,9 mm Hg) ; cette hausse s'est maintenue tout au long de l'expérience. La pression partielle en gaz carbonique du sang artériel (Pa_{CO_2}) qui était de 5,1 kPa (38 mm Hg) au début, s'est élevée de 0,8 kPa (6 mm Hg) après 20 minutes ; elle est demeurée à 5,9 kPa (44 mm Hg) par la suite et ce, jusqu'à la fin. Enfin, aucune modification majeure de l'équilibre acido-basique n'a été notée, si ce n'est une légère acidose mixte (Figure 1).

Quant au CBF, la valeur moyenne de base a été chez nos malades de $51,4\text{ ml} \cdot 100\text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Figure 2). Ce qui coïncide pleinement avec les valeurs de base retrouvées avec cette méthode de mesure. Vingt minutes après le début de l'administration de thiopental, le CBF s'est abaissé à $37,5\text{ ml} \cdot 100\text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ puis à $36,7\text{ ml} \cdot 100\text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ après 40 et 60 minutes d'infusion de

thiopental. Exprimé en pourcentage, ceci correspond à une baisse de 28 pour cent, 30 pour cent et 30 pour cent après 20, 40 et 60 minutes d'infusion.

Il faut mentionner que nous n'avons pas été capables de mettre en évidence dans aucune région du cerveau scrutée par un des 35 détecteurs de modifications régionales du débit sanguin cérébral lors de l'infusion de thiopental.

En ce qui regarde le $CMRO_2$, la moyenne de base a été de $3,5 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Après 20, 40 et 60 minutes d'infusion de thiopental, nous avons obtenu une réduction de 35 pour cent, 39 pour cent et 46 pour cent respectivement (Figure 2).

DISCUSSION

Avant d'analyser nos résultats, il convient de discuter des facteurs qui ont pu les faire varier.

Le calcul du contenu en oxygène, en remplacement de la mesure directe, exige la considération de plusieurs facteurs. Cependant son emploi demeure acceptable si l'on tient compte de ces derniers.¹⁹ Ainsi cette méthode indirecte est encore employée aujourd'hui dans le calcul du contenu en oxygène du capillaire pulmonaire, lequel sert à résoudre l'équation du shunt pulmonaire.²⁰ Il faut considérer que les erreurs accumulées dans les opérations mathématiques s'amenuisent car c'est la différence artérioveineuse du contenu en oxygène qui est utilisé dans l'équation du $CMRO_2$.

L'effet de la Pa_{CO_2} sur le CBF ne fait pas de doute, par contre, l'intensité de cet effet est discuté. Kety et Schmidt²¹ mesurent une variation de deux pour cent du CBF par 0,13 kPa (1 mm Hg) de P_{CO_2} ; Smith et Wollman²² rapportent les mêmes valeurs. Lassen,¹ dans un article de synthèse sur le sujet, affirme que le CBF varie de 4 pour cent par 0,13 kPa (1 mm Hg) de la Pa_{CO_2} . Cependant, on est d'accord pour dire que des variations de la Pa_{CO_2} n'influencent pas en général le $CMRO_2$.¹² Au cours de notre expérimentation, la hausse moyenne de 0,8 kPa (6 mm Hg) de la Pa_{CO_2} que nous avons obtenue a sûrement contribué à atténuer la baisse du CBF résultant de l'administration de thiopental.

Il est bien admis aujourd'hui que l'hypothermie est un dépresseur métabolique et par voie de conséquence, du CBF. Tout comme l'effet du gaz carbonique sur le CBF, l'influence de la température est à peu près linéaire entre 22°C et 48°C, cette variation est de l'ordre de 5 pour cent à 7,5 pour cent par 1°C.^{23,24} Nos patients ont accusé une baisse moyenne de température de

0,8°C; donc, cette baisse de température a pu en soi amener une chute du CBF et du $CMRO_2$ d'environ 4 pour cent à 5 pour cent.

L'augmentation de la Pa_{O_2} n'a pas influencé nos résultats; car c'est habituellement à une Fi_{O_2} de 1,0 et sous oxygénation hyperbare que se manifeste la vasoconstriction cérébrale de l'hyperoxie.^{23,25,26}

De plus, les Pa_{O_2} mesurées chez nos patients en respiration spontanée ont été largement supérieures à 6,6 kPa (50 mm Hg) valeur généralement admise comme étant le chiffre limite au-dessous duquel le CBF augmente.^{25,27}

Cliniquement, aucun des sujets étudiés ne présentaient de signes et de symptômes laissant croire à des perturbations du mécanisme d'autorégulation de la circulation cérébrale²⁸ et les chiffres de la pression artérielle moyenne ont été en tout temps à l'intérieur des limites de l'autorégulation.¹

Enfin, il est difficile d'évaluer l'influence sur le CBF de la baisse minime du pH du sang artériel qui a été notée (Figure 1). Cependant il nous apparaît logique de penser que les modifications en bicarbonates du liquide céphalorachidien qui ont pu se produire en cours de mesure n'ont pas influencé de façon appréciable le CBF.²⁹

Le thiopental a une forte capacité de liaison à l'albumine, la fraction non liée, soit 28 pour cent³⁰ constitue la partie qui traverse la barrière hémato-encéphalique et qui agit sur les neurones. Les modifications de cette liaison thiopental-albumine qui peuvent survenir sont, soit d'ordre quantitatif comme au cours de l'hypo-albuminémie ou de phénomène de compétition engendré par d'autres médicaments au niveau de la liaison avec l'albumine; soit d'ordre qualitatif, comme chez le patient urémique. Or, chez les patients étudiés, nous n'avons pas retrouvé d'hypo-albuminémie, d'histoire de prise de médicament ou de signes cliniques d'atteinte rénale. Ainsi, la cinétique du thiopental a été sans aucun doute comparable chez tous les patients étudiés.

Pour ce qui est de l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie, nous avons procédé suivant des critères cliniques similaires à ceux utilisés par Himwich³¹ sans égard à l'électroencéphalogramme. Contrairement à d'autres auteurs³² qui cherchaient à reproduire des patrons électroencéphalographiques, ce qui conduisait à l'emploi de dose très variable de thiopental, nous avons élaboré un protocole simple utilisant une infusion constante de thiopental provoquant dans tous les cas une anesthésie légère.

La baisse du CBF et du $CMRO_2$ que nous avons

obtenue soit 30 pour cent et 40 pour cent respectivement différent très peu des résultats obtenus chez l'homme par d'autres auteurs. Himwich³¹ utilisant la méthode de Kety-Schmidt³³ obtint une baisse du CBF et du CMRO_2 de 36 pour cent. la quantité de thiopental administrée n'est pas mentionnée mais variait afin de maintenir une anesthésie chirurgicale légère, soit une faible réaction musculaire aux stimuli douloureux. Pierce³² a procédé à des mesures du CBF selon la même méthode, après avoir administré des doses de thiopental variant de 10 à 55 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, soit le double de la dose employée au cours de notre expérimentation. Il rapporte une diminution du CBF et du CMRO_2 de 50 pour cent et 55 pour cent respectivement. Il en est de même chez les animaux qui ont fait l'objet de nombreux travaux. Altenburg,³⁶ travaillant chez le chien, trouva une baisse du CBF et du CMRO_2 de 60 pour cent après une dose de 23 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ en infusion sur une période de deux heures. Cucchiara³⁴ avec la même méthode de mesure, mais en employant une dose différente de thiopental, soit un bolus de 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ a noté une baisse de 40 pour cent du CBF et du CMRO_2 , diminution maximale à 5 min, le CBF retournant à sa normale au cours de la première heure. Michenfelder,³⁵ utilisant cette fois des doses massives jusqu'à 177 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ et soutenant les paramètres biologiques artificiellement, mesura une baisse de 58 pour cent du CBF et du CMRO_2 , l'électroencéphalogramme étant isoélectrique (ce qui survenait à des doses de 72 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Carlsson²³ enregistra une chute de 50 pour cent du CBF et du CMRO_2 chez des rats qui recevaient des bolus de 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de thiopental.

A partir des ces données tant chez l'humain que chez les animaux, on s'aperçoit que malgré la grande différence dans les doses employées, les effets sur le CBF et sur le CMRO_2 diffèrent peu. Les barbituriques diminuent le CMRO_2 en déprimant la fonction.²² Kety a bien démontré qu'à des doses ne modifiant pas l'état de conscience, le thiopental n'altère pas le CBF ou le CMRO_2 .³⁶ Michenfelder^{3,35} et Cucchiara³⁴ concluent d'après leurs expériences sur l'ischémie cérébrale expérimentale que le thiopental modifie le métabolisme tant que l'activité électrique à l'électroencéphalogramme persiste; ainsi chez le chien, une fois que l'électroencéphalogramme est aplati électriquement avec un bolus de 72 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de thiopental, l'administration d'une dose subséquente ne modifie pas davantage le CBF ou le CMRO_2 .

Pour sa part, Carlsson²³ en est arrivé à la

conclusion que le thiopental ne produit pas son effet par une dépression énergétique, hypothèse qui fut avancée comme théorie de l'anesthésie. Il a trouvé que les concentrations tissulaires cérébrales en adenosine triphosphate (ATP) sont conservées immédiatement après l'injection de thiopental provoquant la perte de conscience. Il croit donc que la dépression du métabolisme est secondaire à une diminution de la demande en énergie.

Il ressort également de la revue de la littérature que le mécanisme d'action du thiopental sur le CBF est bien différent de celui de l'hypothermie. Michenfelder⁷, travaillant chez le chien, a trouvé qu'à 38° C le pourcentage de déplétion de l'ATP cérébrale et l'accumulation de lactate n'étaient pas influencées par la technique anesthésique; par contre, à 30° C les valeurs trouvées étaient de 40 pour cent inférieures. Ce même auteur³ a trouvé des taux d'ATP au cerveau mieux conservés et une augmentation moins importante de lactate chez des chiens soumis à une hypotension prolongée mais recevant du thiopental. A l'opposé, il n'y avait pas de différence si les chiens étaient rendus anoxiques par une FI_{O_2} à 0, amenant une suppression de toute activité électrique à l'électroencéphalogramme.

A partir de nos propres résultats et de ceux obtenus par d'autres, ce qui nous frappe aussi, c'est qu'avec les faibles doses que nous avons employées, les réductions du CBF ont été tout aussi importantes que celles rapportées par d'autres auteurs³² utilisant des quantités deux à quatre fois supérieures aux nôtres. Ceci renforce donc les conclusions du travail de Stullken³⁷ à savoir qu'il n'existe pas de relation linéaire entre la dose de thiopental administrée et le pourcentage de diminution du CBF et du CMRO_2 . Ceci implique également que la diminution du CBF et du CMRO_2 par le thiopental est plutôt reliée à la diminution de la fonction cérébrale plutôt qu'à la quantité utilisée comme on l'avait d'abord cru. Stullken et Michenfelder³⁷ qui ont administré chez le chien une infusion de 23 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{heure}^{-1}$ de thiopental rapportent une baisse rapide du CBF jusqu'à la vingtième minute, soit environ 30 pour cent de la valeur initiale, puis la baisse a été beaucoup plus graduelle par la suite pour atteindre 57 pour cent après trois heures. Nous ne nions pas qu'on puisse arriver à des baisses du CBF et du CMRO_2 presque aussi importantes en réduisant encore la concentration de la solution de thiopental employée mais il semble à l'opposé bien établi que cet anesthésique ne puisse abaisser le CBF bien au-delà de 50 pour

cent de sa valeur initiale même en utilisant des doses massives.³⁵

Comme d'autres auteurs, nous avons noté que la dépression du $CMRO_2$ est plus importante que celle du CBF.²² Les explications concernant le "découplage" débit-métabolisme sont multiples. Il peut y avoir tout simplement un retard dans l'ajustement du CBF aux nouveaux besoins métaboliques, ce qui apparaît peu probable, car de plus en plus, les auteurs¹ s'accordent à dire que le débit s'ajuste parfaitement et rapidement aux besoins métaboliques. L'effet de l'élévation de la P_{aCO_2} en atténuant la dépression du thiopental sur le CBF peut très bien expliquer ce phénomène. De plus, Smith³⁶ rapporte que même si le rapport CBF/ $CMRO_2$ augmente, cela ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit là d'une perfusion luxuriante.

Sous l'effet du thiopental, nous avons noté une uniformisation des débits régionaux, observation qui va dans le même sens que celle de Landau.³⁷ La baisse du CBF est plus marquée au niveau des régions à haut débit (cortex moteur et sensitif) ainsi les disparités régionales s'amenuisent.

En conclusion, nous pensons donc que le thiopental à la dose et suivant le schéma d'administration que nous avons utilisé soit un bolus de $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ suivi d'une perfusion de $14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{heure}^{-1}$ a produit une anesthésie légère qui, évaluée selon des signes cliniques a produit un stage II d'anesthésie ; il faut donc prévoir un supplément d'analgésie si on veut utiliser cette forme d'anesthésie pour des interventions neurochirurgicales.

Avec les doses de thiopental et la technique que nous avons utilisées, la dépression respiratoire induite par le thiopental est somme toute modérée et sur le plan cardiovasculaire, cette technique a assuré au patient une bonne stabilité si l'on en juge par les chiffres de tension artérielle, le rythme cardiaque et l'absence de trouble du rythme cardiaque.

Le temps de réveil a été particulièrement court et nous n'avons noté aucun incident sérieux au terme de l'anesthésie.

Bien que les doses employées aient été inférieures à celles qui ont été utilisées au cours de travaux similaires, la baisse du CBF et de la $CMRO_2$ a été tout aussi importante.

Ceci renforce d'ailleurs l'hypothèse que la baisse du CBF et de la $CMRO_2$ est directement reliée à la perte de la fonction et qu'il n'existe pas de relation linéaire entre la baisse de ces paramètres et la quantité de thiopental administrée.

Conséquemment, cette forme d'anesthésie utilisant du thiopental en perfusion est une technique simple qui offre une grande sécurité en ce qui a trait à l'anesthésie pour les procédures neuro-radiologiques comme la pneumoencéphalographie et l'artériographie cérébrale.

Finalement, à cause de la protection efficace sur le cerveau de faible quantité de thiopental et compte tenu des ses effets secondaires minimes, nous croyons que cette drogue pourrait être réutilisée avec intérêt, notamment en neurochirurgie et en chirurgie vasculaire carotidienne, non pas comme agent anesthésique de base, mais strictement à titre de couverture.

RÉSUMÉ

La protection du cerveau est devenue une préoccupation majeure pour ceux qui font face à des situations où une agression en menace son intégrité fonctionnelle. Les barbituriques ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux ; cependant les données chez l'homme font défaut en raison de la limitation des méthodes de mesures. Au cours de ce travail, huit patients ont reçu un bolus de thiopental $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de thiopental suivi d'une perfusion de $14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{heure}^{-1}$. Le débit sanguin cérébral (CBF) mesuré à l'aide d'un traceur radioactif, soit le Xenon¹³³ injecté dans l'artère carotide interne, a subi une baisse de 28 pour cent 20 minutes après le début de l'expérience, baisse s'établissant à 30 pour cent après une heure d'infusion de thiopental. Quant à la consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$), elle a diminué de 35 pour cent pour s'établir à 46 pour cent après une heure d'infusion. Ces résultats tendent à confirmer que c'est en diminuant la fonction cérébrale (perte de conscience) que les barbituriques provoquent une baisse rapide et importante du débit sanguin cérébral. D'ailleurs, comme nous l'avons démontré, la baisse du CBF et de la $CMRO_2$ est beaucoup plus lente par la suite si l'on en juge par les chiffres qu'on vient de rapporter. Si la protection du cerveau attribuée aux barbituriques est proportionnelle à cette baisse du débit sanguin cérébral, les quantités relativement faibles que nous avons utilisées au cours du présent travail sont certes efficaces à assurer une certaine protection au cerveau en cas d'injures. De plus, à la dose que nous l'avons employé, le thiopental offre une stabilité cardiovasculaire et un temps de réveil relativement court, ce qui, à notre avis, devient un atout

précieux si nous voulons l'utiliser en neuro-anesthésie.

SUMMARY

The protection of the brain is still one of the major concerns for those involved in the treatment of the severely injured and neurosurgical patients.

Although it is well known that barbiturates can afford some protection in experimental animals and in man by decreasing the cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) and the cerebral blood flow (CBF), there are no precise data available in the medical literature as to how much thiopentone at a dose usually employed in clinical practice might decrease the CMRO₂ and the CBF in man.

The cerebral blood flow, regional cerebral blood flow and the CMRO₂ were measured in eight patients after an intra-arterial injection of Xenon¹³³, according to a method described by Hoedt-Rasmussen and Paulson. Following this they were given a bolus of thiopentone 6 mg · kg⁻¹ followed by an 0.4 per cent infusion of thiopentone adjusted to deliver 14 mg · kg⁻¹ hourly.

The measures were then repeated at 20, 40 and 60 minutes after induction time. Using this technique, a 28 per cent reduction in CBF was noted 20 minutes after the beginning of the experiment and a 35 per cent reduction in CMRO₂ was also recorded, followed by a 30 per cent reduction in CBF and a 46 per cent reduction in CMRO₂ one hour later.

This tends to confirm the hypothesis that the protection offered by the barbiturates is related to the loss of consciousness (loss of function) since the decrease in CBF and CMRO₂ after one hour of infusion had somewhat plateaued. If the cerebral protection attributed to the barbiturates is proportional to the decrease in the CBF, then the relatively small doses employed in the present study would be sufficient to assure brain protection during an insult. Following the termination of the infusion, the arousal time was fairly rapid. It was also found that the decrease in the CBF and the CMRO₂ was comparable to what has been found by other workers, using much higher dosage.

Respiratory depression has been minimal as the PaCO₂ increased by only 0.8 kPa (6 mm Hg). This technique has also offered excellent stability from the cardiovascular standpoint. Consequently, it is suggested that thiopentone infusion might be the technique of choice for neuro-

radiological procedures such as pneumo-encephalography and cerebral angiography.

Finally, assuming that the protection of the brain is related and proportional to the reduction in the CBF and the CMRO₂ and, accordingly, to a relatively small dose of thiopentone as it is indicated in the present work, it is suggested that this mode of anaesthesia be revisited in neurosurgery and carotid surgery.

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont reconnaissants envers les Docteurs R. Langelier et J.-G. Lavoie du Service de Neuroradiologie et les Docteurs G. Turcotte et M. Bouchard du Service de Biochimie pour leur précieuse collaboration au cours de l'exécution de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. LASSEN, N.A. & CHRISTENSEN, N.S. Physiology of cerebral blood flow. *Brit. J. Anaesth.* 48: 719-734 (1976).
2. SMITH, A.L., HOFF, J.T., NIELSEN, S.L. & LARSON, C.P. Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 5: 1-7 (1974).
3. MICHENFELDER, J.D. & THEYE, R.A. Cerebral protection by thiopental during hypoxia. *Anesthesiology* 39: 510-17 (1973).
4. SHAPIRO, H.M., GALINDO, A., WYTE, S.R. & HARRIS, A.B. Rapid intra-operative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Brit. J. Anaesth.* 45: 1057-62 (1973).
5. YATSU, F.M., DIAMONS, I., GRAZINNO, C. & LINDQUIST, P. Experimental brain ischemia: protection from irreversible damage with a rapid-acting barbiturate (Methohexital). *Stroke* 3: 726-32 (1972).
6. THEYE, R.A. & MICHENFELDER, J.D. The effect of halothane on canine cerebral metabolism. *Anesthesiology* 29: 1113-18 (1968).
7. MICHENFELDER, J.D. & THEYE, R.A. The effects of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anesthesiology* 33: 430-39 (1970).
8. HUNTER, R. Thiopentone supplemented anaesthesia for neurosurgery. *Brit. J. Anaesth.* 44: 506-10 (1972).
9. SHAPIRO, H.M., GALINDO, A., WYTE, S.R. & HARRIS, A.B. Acute intracranial hypertension during anesthetic induction. Partial control with thiopental. *Europ. Neurol.* 8: 118-21 (1972).
10. SHAPIRO, H.M., WYTE, S.R., HARRIS, A.B. & GALINDO, A. Acute intra-operative intracranial hypertension in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 37: 399-405 (1972).
11. WELLS, B.A., KEATS, A.S. & COOLEY, D.A. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery* 54: 216-23 (1963).
12. SHAPIRO, H.M., WYTE, S.R. & LOESEN, J. Barbiturate-augmented hypothermia for reduction

- of persistent intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* 40: 90-100 (1974).
13. FITCH, W. Anaesthesia for carotid artery surgery. *Brit. J. Anaesth.* 48: 791-796 (1976).
 14. RAUDZENS, M.D. & COLE, A.F.D. Thiopentone-lidocaine anaesthesia for pneumoencephalography. *Can. Anaesth. Soc. J.* 21: 1-14 (1974).
 15. MICHENFELDER, J.D., MILDE, J.H. & SUNDT, T.M. Cerebral protection by barbiturate anaesthesia. *Arch. Neurol.* 33: 345-50 (1976).
 16. HOEDT-RASMUSSEN, K., SWEINSDOTTIS, E. & LASSEN, N.A. Regional cerebral blood flow in man determined by intraarterial injection of radio-active inert gas. *Circulation Res.* 18: 237-247 (1966).
 17. PAULSON, O.B., CRONGWIST, S. & JEPPESEN, F.I. Regional cerebral blood flow: a comparison of 8 detector and 16 detector instrumentation. *J. Nucl. Med.* 10: 164-173 (1969).
 18. ASTRUP, P. The influence of temperature and pH on the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 17: 515-23 (1965).
 19. SEVERINGHAUS, J.W. Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.* 21: 1108-1110 (1966).
 20. PRYS-ROBERTS, C., FOEX, P. & HAHN, C.E. Calculation of blood O₂. *Anesthesiology* 34: 581-583 (1971).
 21. KETY, S.S. & SCHMIDT, C.F. The effects of altered tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.* 27: 487-492 (1948).
 22. SMITH, A.L. & WOLLMAN, H. Cerebral blood flow and metabolism. *Anesthesiology* 36: 378-400 (1972).
 23. CARLSSON, C., HARP, J.R. & SIESJO, B.K. Metabolic changes in the cerebral cortex of the rat induced by intravenous pentothal-sodium®. *Acta Anaesth. Scand. Supp.* 57: 7-17 (1975).
 24. ROSOMOFF, H.L. Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 80: 475 (1959).
 25. ALEXANDER, S.C. Anesthesia and the cerebral circulation. Chap. I in *Regional Refresher Courses in Anesthesiology*. Vol. 1. Ed. by S.G. Hershey. Lippincott, Philadelphia (1973).
 26. ALTENBURG, B.M., MICHENFELDER, J.D. & THEYE, R.A. Acute tolerance to thiopental in canine cerebral oxygen consumption studies. *Anesthesiology* 31: 443-448 (1969).
 27. McDOWALL, D.G. The influence of anaesthesia drugs and techniques on intracranial pressure. Chap. 5, p. 140 in "Basis and practice of neuroanaesthesia". Ed. by E. Gordon, Excerpta Medica, Amsterdam (1975).
 28. LASSEN, N.A. & TWEED, W.A. Anaesthesia and cerebral blood flow. Chap 4 in "A Basis and practice of neuroanaesthesia". Ed. by E. Gordon. Excerpta Medica, Amsterdam (1975).
 29. CHRISTENSEN, M.S., BRODERSEN, P., OLESEN, J. & PAULSON, O.B. Cerebral apoplexy (stroke) treated with or without prolonged, artificial hyperventilation. II: Cerebrospinal fluid acid-base balance and intracranial pressure. *Stroke* 4: 620-631 (1973).
 30. GHONEIM, M.M., PANDYA, H.B., KELLEY, S.E., FISCHER, L.J. & CORRY, R.J. Binding of thiopental to plasma protein. *Anesthesiology* 45: 635-39 (1976).
 31. HIMWICH, W.A., HOMBURGER, E., MARESCA, R. & HIMWICH, H.E. Brain metabolism in man: Unanesthetised and in pentothal narcosis. *Amer. J. Psychiat.* 103: 689-696 (1947).
 32. PIERCE, E.C., LAMBERTSEN, C.J., DEUTOCH, S., CHASE, P.E., LINDE, H.W., DRIPPS, R.D. & PRICE, H.L. Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J. Clin. Invest.* 41: 1664-1670 (1962).
 33. KETY, S.S. & SCHMIDT, C.F. Nitrous oxide method for quantitative determinations of cerebral blood flow in man: theory procedure and normal values. *J. Clin. Invest.* 27: 476-483 (1948).
 34. CUCCHIARA, R.F. & MICHENFELDER, J.D. The effect of interruption of the reticular activating system on metabolism in canine cerebral hemispheres before and after thiopental. *Anesthesiology* 39: 3-12 (1973).
 35. MICHENFELDER, J.D. The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 41: 231-236 (1974).
 36. KETY, S.S., WOODFRODM, R.B., HARMEL, M.H., *et al.* Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. The effects of barbiturate seminaesthesia, insulin coma and electroshock. *Am. J. Psychiatry*, 104: 765-770 (1948).
 37. STULLKHEN, G.H., MILDE, J.H. & MICHENFELDER, J.D. The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 46: 28-34 (1977).
 38. SMITH, A.L. Effect of anesthetics and oxygen deprivation on brain blood flow and metabolism. *Surg. Clin. N.A.* 55: 819-836 (1975).
 39. LANDAU, W.M., FREYGANG, W.H., ROLAND, C.P., SOKOLOFF, L. & KETY, S.S. The local circulation of the living brain; values in the unanesthetised and anesthetised cat. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 80: 125 (1955).