Connolly C. FRCA,
Wildsmith J.A.W. MD FRCA FRCPED

Editorials

Intrathecal drug spread

THIS year sees the one hundredth anniversary of the first deliberate spinal (i.e., intrathecal) anaesthetic by August Bier in Kiel in Germany.¹ The subsequent century, since this first direct pharmacological assault on the central nervous system, has seen a number of swings in the popularity of the technique. These swings have been associated with (and perhaps driven by) three common themes. On the negative side have been concerns about the risk of neurological damage and frustration at the variability between patients in the effect of a standard injection. Conversely, increased popularity has often been associated with the availability of a new drug preparation. This is certainly relevant to the current popularity which, to a degree at least, stems from the interest there was in evaluating bupivacaine for this purpose in the early 1980s.² Other factors include the challenges produced by changes in surgical practice, particularly in elderly patients, and greater understanding of the causes of complications of all kinds. The recent FDA announcement regarding the possible risk of vertebral canal bleeding in association with the use of the new heparin type drugs shows that concerns about safety remain, although they have been explored by a number of authors.^{3,4}

However, the topic of this contribution is the more frequent problem: the causes of variability in effect. The problem was recognised from the beginning, even Bier referring to the "lauenhaft" or waywardness of the technique. Since then there has been a progressive, almost exponential growth of research in this field, but a clear understanding of the mechanism(s) of spread of drugs through the subarachnoid space has remained elusive. The variability between patients relates to both extent and duration of block, and occurs even when technically identical injection techniques are used. The search to identify and control the factors influencing this variability began shortly after Bier's pioneering work. Barker, a London based surgeon, was the first to examine the problem systematically using a glass model of the spinal column as well as clinical observation.⁵⁻⁷ He deduced that gravity and the curves of the vertebral

column could be used to influence the spread of a solution with a density which differed from that of cerebrospinal fluid. As a result he devised a solution that was hyperbaric and could be used with predictable effects. Babcock, meanwhile, took the opposite approach using a solution that was less dense than cerebrospinal fluid so that it would "float."⁸

Since then a huge amount of information has been generated, allowing Greene to identify, in a major review, 25 factors that affect spread of a solution through the CSF.⁹ This is a daunting prospect for the clinician trying to develop a technique, particularly because there are still some unknowns. However, two papers in this issue add some useful information to our knowledge of the CSF and local anaesthetic components of the equation. The latter, at least, is under our control so we should be able to manipulate it to influence spread. However, even solution characteristics can be complex and it is as well to start by defining a few of the terms that are used to describe them. Thereafter it is essential to use those terms accurately.

Density of a solution is the ratio of its mass to its volume, and it varies with temperature.

Specific gravity is the ratio of density to that of a standard. The temperature of both must be specified and it is usual to relate a local anaesthetic solution at 20°C to water at 4°C.

Baricity is analagous to specific gravity, but the ratio is of the density of the local anaesthetic solution to that of CSF, with both being measured at 37°C. Clearly this is the most relevant comparator.

In the first study, Lui, Polis and Cicutti measured the density of CSF in a selection of patients presenting for surgery under spinal anaesthesia.¹⁰ They found a correlation between CSF protein concentration and density, but none significant with glucose concentration (although only eight CSF samples were analysed). In women they found an age-dependent variation in CSF density, with post-menopausal women having a mean CSF density closest to that of men. Interestingly, pregnancy was associated with the lowest CSF density of the study groups, so the changes are presumably

From the University Department of Anaesthesia, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee DD1 5SY United Kingdom;
Phone: 1382-632427; Fax: 1382-644914.

hormonally related or induced. They also found that local anaesthetic solutions containing glucose were clearly hyperbaric, whereas most without glucose were just hypobaric, as were opioid solutions. Exceptions to this were solutions of lidocaine CO₂ and meperidine which were both slightly hyperbaric. Hopefully, this information will put an end to the very common practice of referring to plain solutions of bupivacaine as "isobaric" which they clearly are not. In the other study, Hare and Ngan derived a formula for calculation of the density of any mixture of local anaesthetic and opioid at 37°C, and validated it by comparing the measured and calculated densities of a number of clinically applicable combinations.¹⁰ Both of these papers provide useful information, but how should the clinician make use of it?

From the literature, baricity would appear to be the key factor in determining the spread of a solution after intrathecal injection.² Because CSF density varies, it follows that the baricity of any given solution will vary, and this is likely to explain some of the variation in block height seen between patients. Plain solutions are generally hypobaric, but have densities that are quite close to the normal range of CSF, whereas the density of a glucose containing solution is much further from the normal range. This suggests that the spread of plain solutions is much more likely to be affected by variability in CSF density. In a series of controlled studies the Edinburgh group found that plain bupivacaine was a relatively unpredictable solution, but that the addition of sufficient glucose to increase density just, but definitively, into the hyperbaric range made for significantly improved predictability.¹²⁻¹⁴ Thus it is particularly important to consider the actual baricity of the solution when a plain solution is being used. A hyperbaric preparation has much to commend it, as Barker found all those years ago!

Of course baricity cannot be considered in isolation – it is but one of the 25 factors influencing spread. However, many of these factors have been shown to have relatively little controllable impact on spread² and it may be more useful for the clinician to consider the *mechanisms* that disperse the solution (and the drug it contains) after an injection is made. An analysis from first principles would suggest the following as relevant:

1. Displacement of the CSF by the injected solution, irrespective of its baricity;
2. Eddy currents set up from the point of injection;
3. The effect of gravity (and hence baricity) determined by posture and the curves of the vertebral canal;
4. Diffusion of drug from the injectate after bulk displacement of solution is complete.

It is into this framework that knowledge of baricity needs to be placed and applied. The information in the two papers published here help us to do just that.

Dispersion intrathécale des médicaments

Cette année représente le centième anniversaire de la première anesthésie rachidienne intentionnelle par August Bier à Kiel en Allemagne¹. Le siècle écoulé, depuis ce premier assaut pharmacologique direct sur le système nerveux central, a été le témoin de plusieurs oscillations dans la popularité de cette technique. Ces oscillations ont été associées à trois thèmes communs, ou peut-être provoquées par ceux-ci. Du côté négatif, on retrouve les préoccupations concernant le risque de dommage neurologique et la frustration quant à la variabilité d'un patient à l'autre de l'effet d'une injection standard. Du côté positif, un regain de popularité a souvent été associé à la disponibilité d'un nouveau médicament. Ceci a certes été le cas de la popularité récente qui découle en partie de l'intérêt suscité par l'évaluation pour anesthésie rachidienne de la bupivacaine au début des années 1980². D'autres facteurs regroupent les défis posés par les changements de la pratique chirurgicale, spécialement chez les patients âgés, ainsi qu'une meilleure compréhension des causes des complications de toutes sortes. La mise en garde récente de la FDA concernant le risque possible de saignement dans le canal rachidien suite à l'utilisation des nouvelles formes d'héparine démontre que les préoccupations concernant la sécurité demeurent actuelles, bien qu'elles aient déjà été explorées par plusieurs auteurs^{3,4}.

Cependant, le sujet de cet article concerne le problème le plus fréquent: les causes de la variabilité de l'effet. Ce problème a été reconnu dès l'origine, Bier lui-même discutant du « lauenhaft » ou du caprice de la technique. Depuis ce temps, il y a eu une croissance progressive, presque exponentielle, de la recherche dans ce domaine, mais une compréhension claire des mécanismes régissant la dispersion des médicaments dans l'espace sous arachnoïdien demeure évasive. La variabilité d'un patient à l'autre concerne à la fois l'extension et la durée du bloc et se manifeste même quand des techniques d'injection identiques sont utilisées. La recherche pour identifier et contrôler les facteurs responsables de cette variabilité a débuté peu après les travaux de pionnier de Bier. Barker, un chirurgien de Londres, a été le premier à aborder le

problème de façon systématique en utilisant un modèle en verre de la colonne vertébrale en plus de l'observation clinique⁵⁻⁷. Il a pu déduire que la gravité et les courbures du rachis pouvaient être utilisées pour influencer la diffusion d'une solution avec une densité différente de celle du LCR. Comme conséquence, il a mis au point une solution hyperbare qui pouvait être utilisée de façon prévisible. Pendant ce temps, Babcock prenait l'approche opposée en utilisant une solution moins dense que le LCR, de telle sorte qu'elle puisse « flotter »⁸.

Depuis, une somme d'information colossale a été produite permettant à Greene, lors d'une revue extensive, d'identifier 25 facteurs affectant la propagation d'une solution dans le LCR⁹. Ceci représente une perspective décourageante pour le clinicien qui essaie de perfectionner une technique, d'autant plus qu'il persiste encore des inconnues. Cependant, deux articles dans ce numéro viennent ajouter de l'information utile à notre connaissance des composantes de l'équation que sont le LCR et l'anesthésique local. L'agent anesthésique, au moins, est sous notre contrôle, et nous devrions pouvoir le manipuler de façon à influencer sa dispersion. Cependant, même les caractéristiques des solutions peuvent être complexes et il est approprié de débiter en définissant quelques uns des termes utilisés pour les décrire. Par la suite, il sera essentiel d'utiliser ces termes de façon précise.

La *densité* d'une solution est le rapport de sa masse par rapport à son volume, et elle varie avec la température.

La *gravité spécifique* est le rapport de la densité par rapport à un standard. La température des deux solutions doit être précisée et il est habituel de comparer une solution d'anesthésique local à 20°C à l'eau à 4°C.

La *baricité* est analogue à la gravité spécifique, mais le rapport exprimé est celui de la solution d'anesthésique local par rapport au LCR, les deux étant mesurées à 37°C. C'est de façon évidente le meilleur indice de comparaison.

Dans la première étude, Lui, Polis et Cicutti ont mesuré la densité du LCR chez une variété de patients se présentant pour une chirurgie sous rachi-anesthésie¹⁰. Ils ont trouvé une corrélation entre la concentration des protéines dans le LCR et sa densité, mais pas de relation significative avec la concentration de glucose, bien que seulement huit spécimens de LCR aient été analysés. Chez les femmes, ils ont trouvé une variation de la densité du LCR en relation avec l'âge, les femmes post-ménopausiques présentant une densité moyenne du LCR très proche de celle des hommes. De façon intéressante, la grossesse était associée aux plus faibles densités dans les groupes étudiés, laissant présumer que les changements ont une cause ou une relation avec les hormones. Ils ont aussi trouvé que les solutions d'anesthésique local contenant du glucose étaient clairement hyperbares alors que

la plupart des solutions sans glucose étaient à la limite de l'hypobaricité, de même que les solutions d'opiacés. Comme exceptions, on retrouve les solutions de lidocaïne CO₂ et de mépéridine qui sont toutes deux légèrement hyperbares. Il est à espérer que cette information mette fin à la pratique usuelle de qualifier les solutions pures de bupivacaïne « d'isobares », ce qu'elles ne sont évidemment pas. Dans l'autre étude, Hare et Ngan ont déduit une formule pour le calcul de la densité de n'importe quel mélange d'anesthésique local et d'opiacé à 37°C, et ils ont validé cette formule en comparant les densités calculées aux densités mesurées de plusieurs combinaisons cliniquement utiles¹⁰. Ces deux articles proposent une information utile, mais comment doit-elle être utilisée par le clinicien?

À partir de la littérature, la baricité semble le facteur clé pour déterminer la propagation d'une solution après injection intrathécale². Parce que la densité du LCR varie, il en découle que la baricité de n'importe quelle solution varie, et que ceci explique vraisemblablement une partie de la variation dans l'étendue du bloc rencontrée d'un patient à l'autre. Les solutions sans glucose sont en général hypobares, mais leurs densités sont très proches des valeurs normales du LCR, alors que celles contenant du glucose s'éloignent considérablement des valeurs normales. Ceci suggère que la dispersion des solutions sans glucose sera beaucoup plus affectée par des variations de la densité du LCR. Dans une série d'études contrôlées, le groupe d'Edinbourg a montré que les solutions pures de bupivacaïne étaient relativement imprévisibles mais que l'addition de glucose en quantité juste suffisante pour placer les solutions dans le registre hyperbare améliorait la prévisibilité de façon significative¹²⁻¹⁴. Il est donc particulièrement important de considérer la baricité vraie de la solution lorsqu'une solution sans glucose est utilisée. Une préparation hyperbare est par ailleurs fortement recommandable, comme Barker l'avait montré il y a déjà bien longtemps!

Évidemment, la baricité ne saurait être prise isolément puisqu'il s'agit uniquement d'un facteur parmi les 25 qui influencent l'extension du bloc². Cependant, on a démontré que plusieurs de ces facteurs avaient peu d'impact contrôlable sur l'extension du bloc et il est probablement plus utile au clinicien de considérer les *mécanismes* responsables de la dispersion de la solution, et de la médication qu'elle contient, à la suite d'une injection. Une analyse basée sur des principes simples suggérerait les éléments suivants comme significatifs:

1. Le déplacement du LCR par la solution injectée, quelle que soit sa baricité;
2. La genèse de courants turbulents à partir du site d'injection;

3. L'effet de la gravité (et de ce fait de la baricité) modulé par la posture et les courbures du canal rachidien;
4. La diffusion du médicament à partir de l'injectat une fois le déplacement dû à l'effet de masse terminé.

C'est dans ce cadre de réflexion que la connaissance de la baricité doit être placée et utilisée. L'information véhiculée par les deux articles du présent journal devrait nous aider à réussir cette démarche.

References

- 1 *Bier A.* Versuche über cocainisierung des Rückenmarkes. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 1899; 51: 361–9.
- 2 *Wildsmith JAW.* Baricity and spinal anesthesia: what solution when? *Anesthesiology Clinics of North America* 1992; 10: 31–43.
- 3 *Horlocker TT, Wedel D.* Anticoagulants, antiplatelet therapy, and neuraxis blockade. *Anesthesiology Clinics of North America* 1992; 10: 1–12.
- 4 *Wildsmith JAW, McClure JH.* Anticoagulant drugs and central nerve blockade (Editorial). *Anaesthesia* 1991; 46: 613–4.
- 5 *Barker AE.* A report on clinical experiences with spinal analgesia in 100 cases. *BMJ* 1907; 1: 665–74.
- 6 *Barker AE.* A second report on clinical experiences with spinal analgesia. *BMJ* 1908; 1: 244–9.
- 7 *Barker AE.* A third report on clinical experiences with spinal analgesia. *BMJ* 1908; 1: 453–5.
- 8 *Babcock WW.* Spinal anaesthesia: with report of surgical clinics. *Surgery Gynecology Obstetrics* 1912; 15: 606–2.
- 9 *Greene NM.* Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 1985; 64: 715–30.
- 10 *Lui ACP, Polis TZ, Cicutti NJ.* Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45: 297–303.
- 11 *Hare GMT, Ngan JCS.* Density determination of local anaesthetic opioid mixtures for spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 341–46.
- 12 *Logan MR, McClure JH, Wildsmith JAW.* Plain bupivacaine – an unpredictable spinal anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1986; 58: 292–6.
- 13 *Bannister J, McClure JH, Wildsmith JAW.* Effect of glucose concentration on the intrathecal spread of 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1990; 64: 232–4.
- 14 *Sanderson P, Read J, Littlewood DG, McKeown D, Wildsmith JAW.* Interaction between baricity (glucose concentration) and other factors influencing intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 1994; 73: 744–6.