

## Changing practices in neuroanaesthesia

John C. Drummond MD FRCPC

There are several areas in which new understanding, new techniques, and new pharmacologic agents have led to some modification of standard neuroanaesthesia practices.

### Aneurysm surgery

The practice of early aneurysm clipping in less severely afflicted patients (Hunt-Hess grades I, II, III) following subarachnoid haemorrhage (SAH) is now established. While the improvement in clinical outcome attendant upon early operation has been less obvious than anticipated, the overall results have been at least as good as with delayed operation.<sup>1-3</sup> The practice of early surgical intervention will probably continue for at least four reasons: it reduces the incidence of rebleeding; it provides the opportunity to evacuate blood from the basal cisterns (blood in this location is thought to make an important contribution to the occurrence of vasospasm<sup>4,5</sup>), it facilitates the safe use of hypertensive therapy for vasospasm should it occur; and it may reduce the total period of hospitalization with its attendant morbidity and cost. In addition, it is the opinion of some surgeons that the failure of the first surveys of the results of early surgery to reveal reduced morbidity and mortality reflects the initial relative inexperience of surgeons at operating on the acutely inflamed brain. They believe that outcome will improve with the maturation of technical skills.

Vasospasm continues to be a significant clinical problem. In spite of an enormous amount of laboratory investigation of various potential pharmacological interventions, the therapy for vasospasm continues to be largely mechanical, i.e., hypervolaemic haemodilution with pharmacological hypertension.<sup>6</sup> However, calcium channel antagonists now also have an established role in the management of the post-subarachnoid haemorrhage patient. The British aneurysm trial<sup>7</sup> probably constitutes the best proof that sustained administration of nimodipine (three weeks) beginning as soon as possible after patient triage results in a reduction of overall morbidity and mortality. The mechanism of this effect remains undefined. There are data to suggest that the effect does not occur as a result of the reduction of large vessel (angiographically demonstrable) vasospasm<sup>8</sup> and it may instead be the result of an anti-ischaemic (anti-calcium accumulation) effect at neuronal level. Nicardipine is also undergoing systematic study<sup>9,10</sup> and may soon be an accepted clinical alternative to nimodipine. The experi-

ence to date with anaesthetizing patients who have been acutely placed on these medications is somewhat limited. However, that experience<sup>11,12</sup> suggests that, in spite of some reduction in systemic vascular resistance the anaesthetic management, in cardiovascular terms, is not substantially more difficult.

Antifibrinolytics have been administered in the immediate post-SAH period in an attempt to reduce the incidence of rebleeding. This therapy is falling out of favour because of data that suggest that, while the incidence of rebleeding is in fact reduced, the rate of occurrence of ischaemic complications is increased.<sup>13,14</sup>

The pattern of intraoperative anaesthetic management of aneurysm patients has also undergone some adjustment. Performing surgery in the immediate post-subarachnoid haemorrhage phase increases the likelihood of operating on a patient with ongoing cerebral ischaemia (which may be clinically manifest or subclinical). Concern about aggravating this ischaemia has meant that, while induced hypotension was once very much a part of the management of this type of patient, in many centres the aggressive maintenance of *normotension* is now the standard practice (see Young *et al.*<sup>15</sup> for discussion and references). While systemic hypotension is much less commonly employed, surgeons are increasingly willing to undertake so-called "local" hypotension to facilitate access to and manipulation of aneurysms. This is accomplished by "trapping" the aneurysm using temporary vascular occlusion clips upstream and downstream from its neck. This technique carries the risk of producing brain ischaemia. It places a premium on EEG monitoring in order that the consequences of the temporary clips can be fully appreciated so that the surgeon can make an informed decision as to how long it is safe to leave his temporary clips in place. EEG recording from both the skin surface<sup>15</sup> and directly from the brain surface<sup>16</sup> has been used as an adjunct to decision-making in these circumstances. Temporary vessel occlusion is also precisely the circumstance in which an ischaemic episode can be anticipated and in which "brain protective" manoeuvres can be applied in advance,<sup>16,17</sup> perhaps after the EEG

University of California, San Diego, VA Medical Center, San Diego.

response to a brief period of occlusion reveals that their use is relevant. Barbiturates remain the only agents for which one can identify a body of convincing laboratory data to confirm efficacy.<sup>18,19</sup> There are reports of using etomidate in this circumstance.<sup>16,20</sup> While its cerebral metabolic rate suppressing properties are very similar to those of barbiturates, the use of etomidate should be undertaken with the knowledge that there is no laboratory documentation of their protective benefits. In spite of data obtained in man indicating that the "critical flow" during carotid endarterectomy is lower with isoflurane than with other anaesthetics<sup>21</sup> other laboratory attempts to confirm the cerebral protective effects of isoflurane have yielded inconsistent results<sup>22-26</sup> and in this author's estimation isoflurane's effectiveness as an "inhaled barbiturate" should not yet be considered to be confirmed.

The difficulties inherent in achieving satisfactory surgical exposure in the presence of an inflamed and acutely injured brain without producing retractor-related injury have led to the institution of another practice: the use of lumbar-CSF drainage to provide "brain relaxation." The technique is extremely effective perhaps in part because substantial percentage of acute subarachnoid haemorrhage patients have some degree of hydrocephalus.<sup>27</sup>

The use of hyperventilation and hypocapnia in circumstances where there is risk of cerebral ischaemia continues to generate much discussion. The concern persists in many quarters that hypocapnia will aggravate ischaemia, although the belief is not founded on a clear body of experimental fact. However, it is this author's experience that when CSF drainage is employed, the brain relaxation achieved is of a magnitude such that arguments over whether or not hypocapnia will injure the brain are moot in that there is rarely a pressing need for additional reduction of the bulk of the brain substance beyond that achieved by CSF drainage.

Among neurosurgeons, a protective pharmacological recipe known as the "Sendai cocktail"<sup>28,29</sup> has developed some popularity.<sup>16</sup> It is a "cocktail" administered prior to vascular occlusive events and is composed of substantial doses of dexamethasone, dilantin, mannitol, Vitamin E and Fluosol-DA (not approved for this application in North America) in various combinations. The use of the dexamethasone and the dilantin are not particularly well supported by any body of experimental data. The mannitol can be more readily justified. There are data that indicate that the administration of mannitol results in an improvement in cerebral blood flow in marginally perfused areas within regions of focal ischaemia.<sup>30-32</sup> Vitamin E is an antioxidant, but is not approved for parenteral administration in North America. As an adjunct to this cocktail, modest hypothermia, i.e., 32-34°C (see protection section below), is also being applied in some institutions.

### Venous air embolism

The obvious development in the management of procedures in which there is a risk of venous air embolism has been a trend away from the use of the sitting position in favor of various alternatives: the lateral position, the semilateral position, the prone position. This has occurred in spite of at least two large series<sup>33,34</sup> purporting to demonstrate that the sitting position can in fact be used safely. This may be the reality in centres which do large numbers of sitting procedures. However, for the majority of institutions, opportunities to use the sitting position will arise too infrequently for a high level of proficiency to be achieved and maintained on either side of the drapes. Another factor may be an increasing concern over the phenomenon of paradoxical venous air embolism (PVAE). PVAE occurs when air that gains access to the right side of the circulation crosses a patent foramen ovale to the left atrium whence it can readily be delivered to either the coronary arteries or the cerebral vasculature. After considerable study<sup>35,38</sup> of the factors that control the right atrial to left atrial pressure gradient (which might quite logically be expected to influence the occurrence of PVAE) data have been obtained that indicate that, even in the presence of a favourable (i.e., negative) right atrial to left atrial gradient, paradoxical embolization can occur because of transient reversal of the gradient within each cardiac cycle.<sup>39</sup>

In addition to further discouraging the use of the sitting position, concern regarding PVAE has encouraged evaluation of methods to identify preoperatively those patients who have a patent foramen ovale. Guggiari *et al.*<sup>40</sup> evaluated 218 patients preoperatively using precordial two-dimensional echocardiography and provocative manoeuvres, e.g., a Valsalva manoeuvre following peripheral injection of agitated saline. Their data suggest that a substantial percentage of the patients likely to have a patent foramen ovale (incidence in an adult population: 20-25 per cent) can be identified by these manoeuvres. They argue that avoiding the sitting position in these patients can serve to avoid potentially morbid events, although others have reported occurrences that indicate that false-negative preoperative evaluations with subsequent PVAE can occur.<sup>41</sup> This approach to the preoperative evaluation of candidates for the sitting position is inevitably expensive and has yet to become a standard of care.

Concern regarding the PVAE phenomenon has also, in large part, been responsible for a considerable interest in the use of the transoesophageal echo (TEE) in neurosurgery.<sup>41,42</sup> The available instruments provide a very effective means of identifying the presence of even the smallest of bubbles within the cardiac chambers. The initial TEE imaging instruments required a constant "eyes-on" technique and were therefore impractical for

routine monitoring. The currently available instruments, however, also allow the simultaneous focusing of a traditional Doppler ultrasound on a user-chosen point within the right heart.<sup>43</sup> The use of the TEE in neurosurgery is not currently widespread. The size of the probe has been one of the limiting factors. There has been concern regarding esophageal and upper airway injury in circumstances where a probe of the dimension of a gastroscope is left in place in the presence of substantial neck flexion for periods of eight hours and more. There have been anecdotal reports of mechanical upper airway injury. In addition, the instrumentation is not currently FDA approved for this application (VAE/PVAE detection). At the time of writing, the author is aware of the expressed intent by several manufacturers to produce probes with smaller dimensions but these are not currently widely available. However, TEE is being used more frequently in our operating rooms for cardiac monitoring purposes, and accordingly, as probe sizes are reduced, its introduction to the neuroanaesthesia suite may follow easily.

#### New anaesthetic agents

A number of pharmacological agents has been added to the anaesthetists' armamentarium in the recent past. Their appropriate use requires an awareness of their impact on cerebral physiology, and, in particular, of their effects on cerebral blood flow and metabolism.

#### Intravenous agents

##### *Etomidate*

Etomidate causes approximately parallel reductions in CBF and CMR in man,<sup>44,45</sup> and these changes are accompanied by progressive suppression of the EEG.<sup>46</sup> Renou *et al.*<sup>44</sup> gave approximately  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  of etomidate to adults and observed average reductions in CBF and CMRO<sub>2</sub> of 34 and 45 per cent respectively. In dogs, as is the case with barbiturates, no further reduction of CMR occurs when additional drug is administered beyond a dose sufficient to produce isoelectricity.<sup>47</sup> This is similar to the pattern observed with barbiturates, although the magnitude of changes in CBF and CMR is slightly less than that observed with barbiturates.<sup>48</sup> This is consistent with the observations of Davis *et al.*<sup>49</sup> that, unlike barbiturates which cause CMR suppression throughout the brain, the CMR suppression caused by etomidate is regionally variable and occurs predominantly in forebrain structures. Bingham *et al.*<sup>50</sup> reported that a reduction of ICP occurred when etomidate was administered to head-injured patients in whom EEG activity was well preserved. However, it was ineffective in reducing ICP when there was substantial antecedent EEG suppression. These observations are consistent with the concept that, as is the case with barbiturates, ICP reduction occurs because of suppression of CMR with a parallel "coupled"

reduction in CBF. When CMR is already suppressed by disease processes or pharmacologic agents little reduction in CMR, CBF and ICP will occur. In spite of the fact that etomidate has been shown to be effective in reducing ICP without causing reduction of CPP in head-injured patients,<sup>51</sup> concerns regarding the occurrence of adrenocortical suppression will probably limit its use in this setting. Reactivity to CO<sub>2</sub> is preserved in man during etomidate administration.<sup>44,45</sup> Autoregulation has not been evaluated.

Etomidate has been used to activate seizure foci intraoperatively<sup>52-54</sup> and has been reported to cause "epileptiform" EEG activity in normal subjects during anaesthesia. It also causes myoclonus, and a single instance of severe, sustained myoclonus immediately following anaesthesia with etomidate by infusion has been reported.<sup>55</sup> Postoperative seizure occurrence has not been reported.

##### *Propofol*

To date, there has been only limited investigation of the effects of propofol (2,6-di-isopropylphenol) on cerebral physiology. In man two studies have revealed reductions in CBF and CMR after propofol administration.<sup>56,57</sup> Stephan *et al.*<sup>57</sup> observed average CBF and CMR decreases of 51 and 36 per cent respectively after administration of propofol by bolus plus infusion ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Ravussin *et al.*<sup>58</sup> measured lumbar CSF pressure during induction of anaesthesia by slow bolus administration of propofol ( $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  over 30 sec) in patients about to undergo craniotomies. They reported mean maximum reductions in lumbar CSFP and CPP of 32 and 10 per cent respectively. The effects of propofol on CO<sub>2</sub> responsiveness and autoregulation have not been evaluated.

##### *Sufentanil and alfentanil*

It has been the prevailing understanding that the previously available narcotics (i.e., demerol, morphine and fentanyl) have very little effect on CBF and CMR in the normal, unstimulated nervous system. When changes have been reported, the general pattern has been one of modest reductions in both CBF and CMR. Large decreases in CBF and CMR have been reported as a consequence of narcotic administration, but in these instances the "control" state frequently entailed paralysis and nominal sedation, often with nitrous oxide alone. In these studies, the effect of the narcotic was probably a combination of the inherent effect of the agent plus a substantial component due to reduction of arousal. In man, ICP increases have not been attributed to demerol, morphine or fentanyl in circumstances where an increase in PaCO<sub>2</sub> was prevented. In contrast to this general agreement as to the effects of the older narcotics on cerebral physiology, the

CBF, CMR and ICP effects of sufentanil and alfentanil are a matter of some controversy.

#### SUFENTANIL AND ALFENTANIL

**CBF and CMRO<sub>2</sub> effects.** Three investigations of the CBF and CMR effects of sufentanil have been performed in man. The results of two of these suggest physiological effects similar to those of older narcotics. Murkin *et al.*<sup>59</sup> administered 10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  of sufentanil in morphine-lorazepam premedicated subjects and observed a 25 per cent reduction of CBF and a 21 per cent reduction in CMRO<sub>2</sub>. Young *et al.*<sup>60</sup> compared CBF and CMRO<sub>2</sub> during anaesthesia with N<sub>2</sub>O and sufentanil (1.5–2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  followed by infusion of 0.1–0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ ) with CBF and CMRO<sub>2</sub> during anaesthesia with N<sub>2</sub>O and 0.75 per cent isoflurane. CBF and CMR were less during sufentanil anaesthesia by 31 and 44 per cent respectively. These latter results cannot be interpreted quantitatively but are consistent with a moderate reduction of global CBF and CMR by sufentanil in man. It is the third investigation that provides the first suggestion of CBF increases occurring as a result of sufentanil administration. Vernheit *et al.*<sup>61</sup> measured CBF and CMRO<sub>2</sub> before and during anaesthesia with 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  of sufentanil with 50 per cent N<sub>2</sub>O in six neurologically intact patients about to undergo cerebral angiography. For the six patients, average global CBF increased by 36 per cent, which was not statistically significant ( $P < 0.10$ ). The response was quite variable. CBF decreased in two patients (range 5–12 per cent) and increased in the remaining four (range 26–100 per cent). CMRO<sub>2</sub> was unchanged. Investigations have also been performed in animals. In rats, sufentanil caused dose-related reductions in global CBF and CMRO<sub>2</sub> to a maximum of 53 and 40 per cent respectively in spite of the occurrence of brief epileptoid activity.<sup>62</sup> However, in dogs, Milde *et al.*<sup>63,64</sup> observed increases in CBF and ICP immediately after administration of sufentanil. These increases occurred without simultaneous changes in CMRO<sub>2</sub>. The latter leads to the suspicion of an intrinsic vasodilating effect by sufentanil. Such an effect would make it unique among narcotics.

The CBF and CMRO<sub>2</sub> effects of alfentanil have not been evaluated in man. McPherson *et al.*<sup>65</sup> administered alfentanil 320  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  to pentobarbital anaesthetized dogs. They observed no changes in CBF, CMR, CO<sub>2</sub> responsiveness, autoregulation, or the CBF response to hypoxia.

#### SUFENTANIL AND ALFENTANIL

**CSF pressure effects.** The data from the forementioned human studies, with the exception of those from the small population of Vernheit *et al.*,<sup>61</sup> lead to the anticipation of no change or a reduction in ICP as a result of administration of either sufentanil or alfentanil. However, the

available data derived from human investigations do not bear out this prediction. Marx *et al.*<sup>66</sup> measured lumbar CSFP before and after administration of fentanyl (5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), sufentanil (1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), or alfentanil (50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) in thiopentone-N<sub>2</sub>O-vecuronium anaesthetized, normocapnic patients about to undergo supratentorial tumour resection. The mean pre-narcotic lumbar CSFP's were approximately 10 mmHg in all three groups implying, at worst, a moderate initial impairment of the compliance of the CSF space. In the ten minutes after narcotic administration average maximum changes ( $\pm$ SE) in lumbar CSFP were: fentanyl  $-8 \pm 7$  per cent (N.S.), sufentanil  $+89 \pm 5$  per cent ( $P < 0.05$ ), and alfentanil  $+22 \pm 5$  per cent ( $P < 0.05$ ). All three narcotics caused a decrease in MAP and the changes in "cerebral" perfusion pressure were greater with alfentanil ( $-37 \pm 3$  per cent) than with sufentanil ( $-25 \pm 5$  per cent) or fentanyl ( $-14 \pm 3$  per cent). The increases in lumbar CSFP were readily overcome by subsequent induction of hypocapnia. Because the acute decrease in perfusion pressure might have influenced the results (because of acute cerebral vasodilatation in response to a sudden reduction in MAP), the authors repeated their study using phenylephrine to support MAP. They again observed substantial increases in lumbar CSFP with both sufentanil and alfentanil with no appreciable effect by fentanyl (R. Bedford, M.D., personal communication). These data, at least with respect to sufentanil, appear inconsistent with some of the human CBF data mentioned above. However, the time course of the CSFP responses reported by Marx *et al.*,<sup>66</sup> and Milde *et al.*<sup>63,64</sup> (who also observed ICP increases in the canine investigations mentioned above) was sufficiently short that a similar sufentanil-induced vasodilating effect could have occurred and subsided prior to measurements of CBF that were made in the patients studied by Murkin *et al.*<sup>59</sup> and Young *et al.*<sup>60</sup>

It is currently difficult to draw a firm clinical conclusion and the issue will probably undergo further investigation. It should be noted that measurements of Marx *et al.*<sup>66</sup> were made in normocapnic subjects and that the lumbar CSFP increases they observed were easily overcome by hyperventilation. Furthermore, From *et al.* performed an investigation in which patients undergoing craniotomies were anaesthetized with sufentanil, alfentanil or fentanyl with N<sub>2</sub>O and hypocapnia was maintained. The neurosurgeon was blinded to the anaesthetic, and was asked to evaluate conditions in the operative field. There were no between group differences (R. From, D.O., University of Iowa, personal communication). Shupak *et al.*<sup>67</sup> and Bristow *et al.*<sup>68</sup> also found no adverse effects on conditions in the surgical field when sufentanil was administered during craniotomies. At present it seems unreasonable to view sufentanil and alfentanil as "con-

traindicated," although they should be used in conjunction with hypocapnia.

#### *Midazolam*

The general pattern of the effects of previously investigated benzodiazepines in one of parallel reductions in CBF and CMR<sup>69,70</sup> and it seems likely that midazolam will have a similar influence. The effects of midazolam on CBF (but not CMR) have also been studied in man. Forster observed a 30–34 per cent reduction in CBF<sup>71,72</sup> after administration of 0.15 mg · kg<sup>-1</sup> of midazolam in otherwise unanaesthetized normal human volunteers. CO<sub>2</sub> responsiveness was preserved.<sup>73</sup>

The extent of the CBF-CMR reduction produced by benzodiazepines is probably intermediate between the decreases caused by narcotics (minimal) and barbiturates (substantial). Using the canine venous outflow model, Michenfelder observed a minimum CMRO<sub>2</sub> of 2.2 ml · 100 g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> during administration of very large doses of thiopentone.<sup>48</sup> In two separate studies using the same model Fleischer *et al.*<sup>74</sup> and Nugent *et al.*<sup>75</sup> identified 4.0 and 2.9 ml · 100 g<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> respectively as the minimum CMRO<sub>2</sub> attainable with midazolam. The available information suggests that it should be safe to administer midazolam to patients with intracranial hypertension provided that respiratory depression (increased PaCO<sub>2</sub>) does not occur.

#### *Flumazenil*

Flumazenil (originally identified as Ro 15-1788) is a highly specific, competitive benzodiazepine receptor antagonist. It had no effect on CBF in unanaesthetized human volunteers.<sup>72</sup> In isoflurane-N<sub>2</sub>O anaesthetized dogs that had not received a benzodiazepine CBF, CMR and ICP were all unchanged after administration of flumazenil.<sup>76</sup> In dogs with normal intracranial compliance,<sup>74,76</sup> flumazenil caused a reversal of the CBF, CMR and ICP lowering effects of midazolam. However, it caused a substantial, but short-lived, overshoot above pre-midazolam levels of both CBF (by 44–56 per cent) and ICP (by 180–217 per cent) but not CMRO<sub>2</sub>. The effect is unexplained, but may be a neurogenically mediated arousal phenomenon. This agent should probably be used cautiously in the reversal of benzodiazepine-induced sedation in patients with impaired intracranial compliance.

#### **Inhaled agents**

##### *Sevoflurane*

Scheller *et al.*<sup>77</sup> studied the effects of sevoflurane in normal rabbits. It was indistinguishable from isoflurane in terms of its effects on CBF, CMRO<sub>2</sub>, ICP and the EEG. Because sevoflurane is relatively insoluble (blood/gas

partition coefficient 0.60), rapid induction and emergence can be achieved. However, some fluoride ion release occurs *in vivo*<sup>78</sup> and it is unstable in the presence of soda-lime, yielding metabolites whose toxicities have not been evaluated.<sup>79</sup> Sevoflurane has not yet been released in North America.

##### *Desflurane*

Desflurane, originally identified as I653, is also a new, relatively insoluble (blood/gas partition coefficient 0.42) halogenated ether. It requires delivery systems different from those used with the other volatile agents because it is a gas at room temperature. There have, as yet, been no investigations of the CBF, CMRO<sub>2</sub> and ICP effects of I653. Rampil *et al.*<sup>80</sup> compared the dose-related effects of I653, isoflurane and enflurane on the EEG in the pig. The EEG patterns observed with I653 and isoflurane were very similar. When hypocapnia was induced during 1.2 MAC anaesthesia, seizures occurred with enflurane but not with I653 or isoflurane.

#### **Muscle relaxants**

##### *Vecuronium and atracurium*

Vecuronium and atracurium appear to be reasonable agents for use in neuroanaesthesia. Vecuronium, in doses of 0.1–0.14 mg · kg<sup>-1</sup>, resulted in a modest reduction of ICP and MAP with no significant change in CPP when administered to patients with intracranial tumours.<sup>81,82</sup> Rosa *et al.*<sup>83</sup> reported that atracurium, 0.6 mg · kg<sup>-1</sup>, given to patients with space-occupying intracranial lesions during anaesthesia with thiopentone, N<sub>2</sub>O, and fentanyl caused no changes in ICP, MAP or CVP. A similar lack of effect was observed after administration of atracurium to both monkeys<sup>84</sup> and cats<sup>85</sup> with experimental intracranial hypertension. A metabolite of atracurium, laudanosine, may be epileptogenic. However, while large doses of atracurium caused an EEG arousal pattern in dogs, CBF, CMR and ICP were unaltered.<sup>86</sup> In cats, the seizure threshold for lidocaine-induced seizures was not different during paralysis with atracurium, vecuronium, or pancuronium.<sup>87</sup> In rabbits, laudanosine administration did not increase the severity of the epileptoid activity caused by direct application of a cephalosporin to the cortical surface.<sup>88</sup> It appears highly unlikely that epileptogenesis will occur in man with atracurium.<sup>89,90</sup> Atracurium probably causes some histamine release.<sup>91</sup> However, the magnitude of this effect is such that it is likely to be clinically inconsequential.

##### **Transcranial doppler**

The transcranial doppler (TCD) allows an entirely non-invasive determination of the blood flow velocity profile in the vessels in and adjacent to the Circle of Willis. Flow

velocity is in general a reasonable correlate of cerebral blood flow although there are exceptions, e.g., in vasospasm the peak blood flow velocity increases at a time when total cerebral blood flow is falling. There have been reports of the use of the TCD in identifying the onset of vasospasm,<sup>92</sup> in the determination of brain death,<sup>93</sup> in determining the presence or absence of autoregulation and/or CO<sub>2</sub> responsiveness intraoperatively,<sup>94</sup> in the preoperative determination of the likelihood of the need for a temporary shunt during carotid endarterectomy,<sup>95</sup> in the identification of patients in need of a temporary shunt at the time of internal carotid artery cross-clamping,<sup>96</sup> and in the identification of a hyperperfusion state following carotid endarterectomy. Halsey *et al.*<sup>97</sup> have reported an investigation in which regional cerebral blood flow, EEG changes, and TCD velocity changes occurring at the time of carotid cross-clamping were compared.<sup>97</sup> That investigation determined that EEG changes were a better correlate of rCBF than were velocity changes. The TCD has also been effective at identifying passage of air and/or debris through the middle cerebral artery during and after cardiopulmonary bypass<sup>98</sup> (Maurice Albin, M.D., personal communication). None of these applications, with the exception of the use of the TCD in the identification of vasospasm, is sufficiently well established to be considered a standard procedure. Considerably more work remains to be done to determine the circumstances in which TCD will be a valuable clinical monitoring tool.

### Fluid resuscitation

The debate as to whether resuscitation with isotonic crystalloid (with the attendant reduction in colloid oncotic pressure) can cause or aggravate cerebral oedema continues. The scientifically acceptable data in support of the position that it does is very limited<sup>99</sup> and is opposed by well conducted studies arguing that it does not.<sup>100,101</sup>

Why does the reduction of oncotic pressure that inevitably accompanies extensive isotonic crystalloid resuscitation not produce cerebral oedema when it is obvious to both clinicians and laboratory scientists that it does result in oedema in other tissues, e.g., muscle, bowel? The explanation resides in the differences in functional "pore" size of the blood brain barrier and the capillary networks and other portions of the body. Colloid is restricted from entry into the interstitium of the brain and its only contribution to the forces that contribute to oedema is via an influence on serum osmolality. A 50 per cent change in oncotic pressure from normal values results in at most a 1–2 mol·L<sup>-1</sup> change in serum osmolality. However, a concern that has quite reasonably been expressed is that regions of brain with injuries of intermediate severity may sustain a moderate degree of brain barrier damage that in effect renders the brain

capillary permeability similar to those of peripheral tissues. Evidence for this phenomenon has been sought in at least two investigations in which colloid oncotic pressure was lowered in the face of a cryogenic injury and in which brain tissue was sampled in regions at multiple distances from the centre of the injury.<sup>100,101</sup> These investigations failed to reveal enhanced oedema formation in any brain area from the centre of the lesion to normal brain remote from the injury.

In spite of the foregoing, it must be acknowledged that the available data do not constitute a completely exhaustive evaluation of the effect on the brain of colloid and crystalloid resuscitations. The investigations that have been performed have been accomplished in a setting of ischaemic cerebral injury and cryogenic cerebral injury. While cryogenic injury is widely accepted as a paradigm of closed head injury the validity of that analogy has never been well demonstrated. In the ideal, investigations of oedema formation will eventually be performed in a model of percussive head injury. The time course of the experiments to date that have examined oedema formation is also a limitation. The experimental periods have varied between 45 min and 12 hr. It has been argued that it may require longer periods for the effects of acute fluid resuscitation to be manifest, and neurosurgeons and traumatologists report anecdotally the sudden apparent occurrence of severe brain swelling about 48 hours post-crystalloid resuscitation. The occurrence of this phenomenon has not been demonstrated by systematic study, and its explanation is obscure.

If circumstances and/or local practices dictate the use of a colloid, what solutions are appropriate for the trauma patient with a cerebral injury? Albumin is entirely acceptable, but is expensive and intermittently in short supply. Dextran interferes with the ability to cross-match blood and should probably therefore be avoided. Hetastarch can, in fact, produce a coagulopathy of mild degree, probably as a result of some interference with factor VIII.<sup>102</sup> It is probably best to heed the manufacturer's recommendation that acute administration of hetastarch not exceed 20 ml·kg<sup>-1</sup>. Pentastarch (Pentaspan, Dupont) is a newly available starch polymer. At present it is approved only for use in leukopheresis. It has an average molecular weight half that of hetastarch and is excreted more rapidly (90 per cent in 24 hours). The preliminary indication is that it has less effect on coagulation.<sup>103</sup> To date, however, there has been only one clinical study of its coagulation effects. That study identified no adverse effect, but entailed administration of only 25 ml·kg<sup>-1</sup> over 24 hr.<sup>104</sup>

There has been considerable experimental interest in the use of hypertonic crystalloid solutions for resuscitation from hypovolaemic shock.<sup>105</sup> There are laboratory

and clinical data to suggest that the use of the hypertonic solutions (e.g., solutions approximating two normal saline) are effective for volume resuscitation and result in lesser degrees of cerebral oedema than isotonic solutions.<sup>106,107</sup> In circumstances where the blood brain barrier is relatively intact (in which condition the cerebral capillary network is impervious to sodium) hypertonic saline would be expected to have an osmotic diuretic effect similar to any other hyperosmolar solution, e.g., mannitol. Solutions of this nature may become part of standard trauma resuscitation in the future. However, at present, perhaps in part because of uncertainty over the physiologic implications of the hyperosmolar state the produce, they are in use only in investigational protocols.

### Cerebral protection

#### *Pharmacological protection*

A multitude of brain protection strategies continues to be evaluated in both laboratory and clinical investigations. These strategies are aimed at interrupting the ischaemia-initiated cascade of pathologic events at various levels as it progresses from energy failure via neurotransmitter release, to intracellular calcium accumulation, activation of various kinases, lipases and proteases, membrane lipid peroxidation, and the formation of various eicosanoids and free radicals. In spite of results from the laboratory indicating some promise for, among others: NMDA receptor antagonists (e.g., MK-801<sup>108,109</sup>), antioxidants (e.g., 21-aminosteroids<sup>110</sup>), inhibitors of free radical formation (e.g., deferoxamine<sup>111</sup>), free radical scavengers (e.g., super oxide dismutase<sup>112</sup>), and inhibitors of eicosanoid formation (e.g., lipoxigenase<sup>113</sup> and cyclooxygenase inhibitors<sup>114</sup>), there have been few additions to the list of measures that can be deemed clinically applicable at this time. The use of calcium channel antagonists after subarachnoid haemorrhage is the exception (see the section on aneurysm surgery above). Calcium channel blockers have also shown some promise in the setting of stroke in both animal investigations<sup>115</sup> and in one human study<sup>116</sup> and may eventually be commonly applied in this setting. Furthermore, a very recent report (non-peer reviewed)<sup>117</sup> has provided the first evidence of a beneficial neurologic effect of nimodipine administered following cardiac arrest in man. While far from being widely applicable at this juncture, this use of calcium channel blockers will no doubt undergo intense scrutiny and investigation in the immediate future. Isoflurane is also viewed by some as a cerebral protectant. See the section on aneurysm surgery above for a discussion.

#### *Non-pharmacological protection*

There is an increasing awareness that even modest

degrees of plasma glucose elevation have the potential to worsen the neurological consequences of a cerebral ischaemic event.<sup>118</sup> It should therefore become standard that glucose-containing solutions be administered only for specific clinical indications when there is any risk of an intraoperative ischaemic event. Given that, in the vast majority of intraoperative circumstances, glucose-containing solutions offer little or no clinical benefit there should be little need for controversy over this adjustment of practice. The inevitable questions of whether and how quickly treatment on an elevated plasma glucose with insulin reduces risk to normoglycaemic levels have not been answered. At this juncture insulin administration (with its attendant risks) in patients with modest glucose elevation, e.g., 175–250 mg·dl<sup>-1</sup> is not justified. It is also being appreciated that even modest degrees of hypothermia have the potential to reduce the impact of a given ischaemic event.<sup>119</sup> Though not yet widely established, the practice of inducing (or allowing) modest hypothermia, e.g., 33–34°C in situations where ischaemic events may occur, e.g., temporary vascular occlusion during aneurysm surgery, has a logical foundation and may become popular.

### References

- 1 Adams HP. Early management of the patient with recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1986; 17: 1068–70.
- 2 Chyatte D, Fode NC, Sundt TM. Early versus late intracranial aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988; 69: 326–31.
- 3 Adams HP, Kassell NF, Kongable GA, Torner JC. Intracranial operation within seven days of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1988; 45: 1065–9.
- 4 Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Haley EC. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. *Neurology* 1987; 37: 1586–91.
- 5 Kistler JP, Crowell RM, Davis KR *et al.* The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 1983; 33: 424–36.
- 6 Awad IA, Carter P, Spetzler RF, Medina M, Williams FW. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365–72.
- 7 Pickard JD, Murray GD, Illingworth R *et al.* Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298: 636–42.
- 8 Petruk KC, West M, Mohr G *et al.* Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 1988; 68: 505–17.

- 9 Beck DW, Adams HP, Flamm ES, Godersky JC, Loftus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988; 19: 64-7.
- 10 Flamm ES, Adams HP, Beck DW et al. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988; 68: 393-400.
- 11 Stullken EH, Balestrieri FJ, Prough DS, McWhorter JM. The hemodynamic effects of nimodipine in patients anesthetized for cerebral aneurysm clipping. *Anesthesiology* 1985; 62: 346-8.
- 12 Warner DS, Sokoll MD, Maktabi M, Godersky JC, Adams HP. Nicardipine HCL: clinical experience in patients undergoing anaesthesia for intracranial aneurysm clipping. *Can J Anaesth* 1989; 36: 219-23.
- 13 Kassell NF, Torner JC, Adams HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1984; 61: 225-30.
- 14 Wijidicks EFM, Hasan D, Lindsay KW et al. Short-term tranexamic acid treatment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 1674-9.
- 15 Young WL, Solomon RA, Pedley TA, Ross L. Direct cortical EEG monitoring during temporary vascular occlusion for cerebral aneurysm surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 794-9.
- 16 Muizelaar JP. The use of electroencephalography and brain protection during operation for basilar aneurysms. *Neurosurgery* 1989; 25: 899-903.
- 17 McDermott MW, Durity FA, Borozny M, Mountain MA. Temporary vessel occlusion and barbiturate protection in cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1989; 25: 54-62.
- 18 Michenfelder JD, Milde JH, Sundt TM. Cerebral protection by barbiturate anesthesia. Use after middle cerebral artery occlusion in Java monkeys. *Arch Neurol* 1976; 33: 345-50.
- 19 Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, Larson CP. Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 1974; 5: 1-7.
- 20 Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, Smith SS, Samson DS. Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1988; 68: 234-40.
- 21 Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, Sharbrough FW. Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1987; 67: 336-40.
- 22 Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF, Thomas C. Neurologic outcome in rats following incomplete cerebral ischemia during halothane, isoflurane, or N<sub>2</sub>O. *Anesthesiology* 1988; 69: 192-8.
- 23 Gelb AW, Boisvert DP, Tang C et al. Primate brain tolerance to temporary focal cerebral ischemia during isoflurane- or sodium nitroprusside-induced hypotension. *Anesthesiology* 1989; 70: 678-83.
- 24 Milde LN, Milde JH, Lanier WL, Michenfelder JD. Comparison of the effects of isoflurane and thiopental on neurologic outcome and neuropathology after temporary focal cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology* 1988; 69: 905-13.
- 25 Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, Drummond JC, Thompson RA, Johnson PC. A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology* 1987; 66: 453-64.
- 26 Warner DS, Deshpande JK, Wieloch T. The effect of isoflurane on neuronal necrosis following near-complete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1986; 64: 19-23.
- 27 Heros RC. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 715-7.
- 28 Suzuki J, Takahashi A, Yoshimoto T, Seki H. Use of balloon occlusion and substances to protect ischemic brain during resection of posterior fossa. *J Neurosurg* 1985; 63: 626-9.
- 29 Suzuki J, Abiko H, Mizoi K, Oba M, Yoshimoto T. Protective effect of phenytoin and its enhanced action by combined administration with mannitol and vitamin E in cerebral ischaemia. *Acta Neurochir* 1987; 88: 56-64.
- 30 Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yaksh TL. Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. *J Neurosurg* 1987; 66: 109-15.
- 31 Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64: 754-9.
- 32 Sutherland G, Lesiuk H, Bose R, Sima AAF. Effect of mannitol, nimodipine, and indomethacin singly or in combination on cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1988; 19: 571-8.
- 33 Matjasko J, Petrozza P, Cohen M, Steinberg P. Anesthesia and surgery in the seated position: analysis of 554 cases. *Neurosurgery* 1985; 17: 695-702.
- 34 Black S, Ockert DB, Oliver WC, Cucchiara RF. Outcome following posterior fossa craniectomy in patients in the sitting or horizontal positions. *Anesthesiology* 1988; 69: 49-56.
- 35 Perkins-Pearson NAK, Marshall WK, Bedford RF. Atrial pressures in the seated position. *Anesthesiology* 1982; 57: 393-7.
- 36 Perkins NAK, Bedford RF. Hemodynamic consequences of PEEP in seated neurological patients - implications for paradoxical air embolism. *Anesth Analg* 1984; 63: 429-32.
- 37 Colohan ART, Perkins AK, Bedford RF, Jane JA. Intravenous fluid loading as prophylaxis for paradoxical air



- embolism. *J Neurosurg* 1985; 62: 839–42.
- 38 *Zasslow MA, Pearl RG, Larson CP, Silverberg G, Shuer LF*. PEEP does not affect left atrial-right atrial pressure difference in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1988; 68: 760–3.
  - 39 *Black S, Cucchiara RF, Nishimura RA, Michenfelder JD*. Parameters affecting occurrence of paradoxical air embolism. *Anesthesiology* 1989; 71: 235–41.
  - 40 *Guggiari M, Lechat Ph, Garen-Colonne C, Fusciardi J, Viars P*. Early detection of patent foramen ovale by two-dimensional contract echocardiography for prevention of paradoxical air embolism during sitting position. *Anesth Analg* 1988; 67: 192–4.
  - 41 *Cucchiara RF, Nishimura RA, Black S*. Failure of preoperative echo testing to prevent paradoxical air embolism: report of two cases. *Anesthesiology* 1989; 71: 604–7.
  - 42 *Cucchiara RF, Nugent M, Seward JB, Messick JM*. Air embolism in upright neurosurgical patients: detection and localization by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1984; 60: 353–5.
  - 43 *Muzzi DA, Losasso TJ, Black S, Nishimura R*. Comparison of a transesophageal and precordial ultrasonic doppler sensor in the detection of venous air embolism. *Anesth Analg* 1990; 70: 103–4.
  - 44 *Renou AM, Vernhiet J, Macrez P et al*. Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1047–51.
  - 45 *Cold GE, Eskesen V, Eriksen H et al*. CBF and CMRO<sub>2</sub> during continuous etomidate infusion supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl in patients with supratentorial cerebral tumour. A dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 490–4.
  - 46 *Cold GE, Eskesen V, Eriksen H et al*. Changes in CMRO<sub>2</sub>, EEG and concentration of etomidate in serum and brain tissue during craniotomy with continuous etomidate supplemented with N<sub>2</sub>O and fentanyl. *Acta Anaesthesia Scand* 1986; 30: 159–63.
  - 47 *Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD*. Cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of etomidate in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 371–7.
  - 48 *Michenfelder JD*. The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41: 231–6.
  - 49 *Davis DW, Mans AM, Biebuyck FJ et al*. Regional brain glucose utilization in rats during etomidate anaesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64: 751–7.
  - 50 *Bingham RM, Propiccio F, Prior PF et al*. Cerebral electrical activity influences the effects of etomidate on cerebral perfusion pressure in traumatic coma. *Br J Anaesth* 1985; 57: 843–8.
  - 51 *Dearden NM, McDowall DG*. Comparison of etomidate and althesin in the reduction of increased intracranial pressure after head injury. *Br J Anaesth* 1985; 57: 361–8.
  - 52 *Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H et al*. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg* 1986; 65: 1004–6.
  - 53 *Gancher S, Laxer KD, Krieger W*. Activation of epileptogenic activity by etomidate. *Anesthesiology* 1984; 61: 616–8.
  - 54 *Krieger W, Copperman J, Laxer DL*. Seizures with etomidate anaesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 1226–7.
  - 55 *Laughlin TP, Newberg LA*. Prolonged myoclonus after etomidate anaesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 80–2.
  - 56 *Vandesteene A, Trempont V, Engleman E et al*. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988; 43: 42.
  - 57 *Stephan H, Sonntag H, Schenk HD et al*. Effects of disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anaesthetist* 1987; 36: 60–5.
  - 58 *Ravussin P, Guinard JP, Ralley F et al*. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anaesthesia* 1988; 43: 37–41.
  - 59 *Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA*. Sufentanil anaesthesia reduces cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption. *Can J Anaesth* 1988; 35: S131.
  - 60 *Young WL, Prohovnik I, Correll JW et al*. The effect of sufentanil on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1988; 69: A591.
  - 61 *Vernhiet J, Marcez P, Renou AM et al*. Effets des fortes doses de morphinomimétiques (fentanyl et fentathienyl) sur la circulation cerebrale du sujet normal. *Ann Anesth Franc* 1977; 18: 803–10.
  - 62 *Keykhah MM, Smith DS, Carlsson C et al*. Influence of sufentanil on cerebral metabolism and circulation in the rat. *Anesthesiology* 1985; 63: 274–7.
  - 63 *Milde LN, Milde JH*. The cerebral hemodynamic and metabolic effects of sufentanil in dogs. *Anesthesiology* 1987; 67: A570.
  - 64 *Milde LN, Milde JH*. Cerebral effects of sufentanil in dogs with reduced intracranial compliance. *Anesth Analg* 1989; 68: S196.
  - 65 *McPherson RW, Krempasanka E, Eimerl D et al*. Effects of alfentanil on cerebral vascular reactivity in dogs. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1232–8.
  - 66 *Marx W, Shah N, Long C et al*. Sufentanil, alfentanil and fentanyl: impact on cerebrospinal fluid pressure in patients with brain tumors. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 3–7.
  - 67 *Shupak RC, Harp JR*. Comparison between high-dose sufentanil-oxygen and high-dose fentanyl-oxygen for neuroanaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 375–81.
  - 68 *Bristow A, Shalev D, Rice B et al*. Low-dose synthetic narcotic infusions for cerebral relaxation during craniotomies. *Anesth Analg* 1987; 66: 413–6.

- 69 Cotev S, Shalit MN. Effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology* 1975; 43: 117-22.
- 70 Rockoff MA, Naughton KVH, Ingvar M et al. Cerebral circulatory and metabolic responses to intravenously administered lorazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 215-8.
- 71 Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral blood flow. *Anesthesiology* 1982; 56: 453-5.
- 72 Forster A, Juge O, Louis M et al. Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. *Anesth Analg* 1987; 66: 309-13.
- 73 Forster A, Juge O, Morel D. Effects of midazolam on cerebral hemodynamics and cerebral vasomotor responsiveness to carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 246-9.
- 74 Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP et al. Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with RO 15-1788 in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 234-42.
- 75 Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate. *Anesthesiology* 1982; 56: 172-2.
- 76 Artru AA. Flumazenil reversal of midazolam in dogs: dose-related changes in cerebral blood flow, metabolism, EEG, and CSF pressure. *J Neurosurg Anesth* 1989; 1: 46-55.
- 77 Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988; 68: 548-51.
- 78 Martis L, Lynch S, Napoli MD, Woods EF. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. *Anesth Analg* 1981; 60: 301.
- 79 Strum DP, Johnson H, Eger EI. Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 1987; 67: 779-81.
- 80 Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG et al. 1653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 1988; 69: 298-302.
- 81 Rosa G, Sanfilippo M, Vilardi V et al. Effects of vecuronium bromide on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 1986; 58: 437-40.
- 82 Stirt JA, Maggio W, Haworth C et al. Vecuronium: effect on intracranial pressure and hemodynamics in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1987; 67: 570-2.
- 83 Rosa G, Orfei P, Sanfilippo M et al. The effects of atracurium besylate (tracrium) on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Anesth Analg* 1986; 65: 381-4.
- 84 Haigh JD, Nemoto EM, DeWorlf AM et al. Comparison of the effects of succinylcholine and atracurium on intracranial pressure in monkeys with intracranial hypertension. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 421-6.
- 85 Giffin JP, Litwak B, Cottrell JE et al. Intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate after rapid paralysis with atracurium in cats. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 618-21.
- 86 Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral effects of pancuronium and atracurium in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 589-97.
- 87 Lanier WL, Sharbrough, Michenfelder JD. Effects of atracurium, vecuronium or pancuronium pretreatment on lignocaine seizure thresholds in cats. *Br J Anaesth* 1988; 60: 74-80.
- 88 Tateishi A, Zornow MH, Scheller MS et al. Electroencephalographic effects of laudanosine in an animal model of epilepsy. *Br J Anaesth* 1989; 62: 548-52.
- 89 Chapple DJ, Miller A, Ward JB et al. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. *Br J Anaesth* 1987; 59: 218-25.
- 90 Standaert FG. Magic bullets, science and medicine. *Anesthesiology* 1985; 63: 577-8.
- 91 Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al. Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1055.
- 92 Harders AG, Gilsbach JM. Time course of blood velocity changes related to fasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1987; 66: 718-28.
- 93 Robber AH, Kehne SM, Wechsler L. Transcranial Doppler in brain death. *Neurology*, 1987; 37: 1733-5.
- 94 Giller CA. Transcranial Doppler monitoring of cerebral blood velocity during craniotomy. *Neurosurgery* 1989; 25: 769-76.
- 95 Schneider PA, Ringelstein B, Rossman ME et al. Importance of cerebral collateral pathways during carotid endarterectomy. *Stroke* 1988; 19: 1328-34.
- 96 Powers AD, Smith RR, Graeber MC. Transcranial Doppler monitoring of cerebral flow velocities during surgical occlusion of the carotid artery. *Neurosurgery* 1989; 25: 383-9.
- 97 Halsey JH, McDowell HA, Gelman S, Morawetz RB. Blood velocity in the middle cerebral artery and regional cerebral blood flow during carotid endarterectomy. *Stroke* 1989; 20: 53-8.
- 98 Padayachee TS, Parsons S, Linley TJ, Gosling RG, Deverall PB. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 298-302.
- 99 Hyodo A, Heros RC, Tu Y-K et al. Acute effects of isovolemic hemodilution with crystalloids in a canine model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 534-40.
- 100 Kaieda R, Todd MM, Cook LN, Warner DS. Acute

- effects of changing plasma osmolality and colloid oncotic pressure on the formation of brain edema after cryogenic injury. *Neurosurgery* 1989; 24: 671–8.
- 101 *Kaieda R, Todd MM, Warner DS.* Prolonged reduction in colloid pressure does not increase brain edema following cryogenic injury in rabbits. *Anesthesiology* 1989; 71: 554–60.
- 102 *Stump DC, Strauff RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R.* Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349–54.
- 103 *Strauss RG, Stansfield C, Henriksen RA, Villhauer PT.* Pentastarch may exert fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 1988; 28: 257–60.
- 104 *London MJ, Ho JS, Friedman JK et al.* A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac expansion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 785–97.
- 105 *Prough DS, Johnston WE.* Fluid resuscitation in septic shock: no solution yet. *Anesth Analg* 1989; 69: 699–704.
- 106 *Poole GV, Prough DS, Johnson CJ, Stullken EH, Stump DA, Howard G.* Effects of resuscitation from hemorrhagic shock on cerebral hemodynamics in the presence of an intracranial mass. *J Trauma* 1987; 27: 18–23.
- 107 *Gunnar W, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barrett J.* Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery* 1988; 103: 398–407.
- 108 *Ozyurt E, Graham DI, Woodruff GN, McCulloch J.* Protective effect of the glutamate antagonist, MK-801 in focal cerebral ischemia in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 138–43.
- 109 *Albers GW, Goldberg MP, Choi DW.* N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol* 1989; 25: 398–9.
- 110 *Natale JE, Schott RJ, Hall ED et al.* Effect of the aminosteroid U74006F after cardiopulmonary arrest in dogs. *Stroke* 1988; 19: 1371–8.
- 111 *Kompala SD, Babbs CF, Blako KE.* Effect of deferoxamine on late deaths following CPR in rats. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 405–7.
- 112 *Liu TH, Beckman JS, Freeman BA et al.* Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol* 1989; 256: H589–93.
- 113 *Minamisawa H, Terashi A, Katayama Y et al.* Brain eicosanoid levels in spontaneously hypertensive rats after ischemia with reperfusion: leukotriene C4 as a possible cause of cerebral edema. *Stroke* 1988; 19: 372–7.
- 114 *Stevens MK, Yaksh TL.* Time course of release in vivo of PGE2, PGF2, 6-Keto PGF-1 and TxB2 into the brain extracellular space after 15 min of incomplete global ischemia in the presence and absence of cyclooxygenase inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 790–8.
- 115 *Deshpande JK, Wieloch T.* Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates brain damage in the rat. *Anesthesiology* 1986; 64: 215–24.
- 116 *Gelmers HJ, Gorter K, De Weerd CJ et al.* A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 203–7.
- 117 *Roine RO, Kaste M, Nikki P et al.* Randomized double-blind trial of nimodipine in out-of-hospital resuscitation (Abstract). *Stroke* 1990; 21: 178.
- 118 *Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D et al.* Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neurophathologic study in the rat. *Neurology* 1982; 32: 1239–46.
- 119 *Busto R, Dietrich WD, Globus MY-T et al.* Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729–38.

# Nouveautés en neuroanesthésie

J.C. Drummond MD FRCPC

Certains secteurs de la neuroanesthésie ont fait l'objet de progrès dans les connaissances, les techniques et les agents pharmacologiques, ce qui a amené des modifications dans la pratique courante de la neuroanesthésie.

## Chirurgie pour anévrisme

La pratique de la chirurgie précoce pour les anévrysmes est maintenant établie pour les patients moins sévèrement atteints (grades I, II et III de Hunt-Hess) à la suite d'une hémorragie sous-arachnoïdienne. Même si l'amélioration du sort des patients associée à la chirurgie précoce a été moins apparente que prévue, les résultats globaux ont été au moins aussi bons qu'avec la chirurgie retardée.<sup>1-3</sup> Cette pratique de la chirurgie précoce va probablement continuer pour au moins quatre raisons : elle réduit l'incidence de nouvelles hémorragies ; elle permet d'évacuer le sang des citernes de la base (le sang à cet emplacement est présumé contribuer de façon importante à l'occurrence de vasospasmes),<sup>4,5</sup> elle facilite l'utilisation sécuritaire de thérapie hypertensive pour le vasospasme, s'il se produit ; elle peut enfin réduire la durée totale d'hospitalisation, ce qui diminue la morbidité et les coûts. De plus, certains chirurgiens impliqués pensent que l'échec des premières enquêtes à démontrer une réduction de morbidité et de mortalité reflète une inexpérience initiale relative des chirurgiens à opérer sur un cerveau en réaction inflammatoire aiguë. Ils croient que le sort des patients va s'améliorer avec l'accroissement de l'habileté technique.

Le vasospasme continue d'être un problème clinique important. En dépit d'une quantité énorme de travaux de laboratoire sur de nombreuses interventions pharmacologiques potentielles, la thérapie pour le vasospasme continue d'être surtout mécanique, i.e., hémodilution hypervolémique avec hypertension pharmacologique.<sup>6</sup> Cependant, les inhibiteurs de canaux calciques ont maintenant un rôle établi dans le traitement du patient qui a subi une hémorragie sous-arachnoïdienne. L'étude anglaise sur l'anévrisme cérébral<sup>7</sup> constitue probablement la meilleure preuve que l'administration soutenue de nimodipine (pendant trois semaines) et commençant aussitôt que possible après l'évaluation du patient, réduit la morbidité et de la mortalité totale. Le mécanisme de cet effet demeure mal défini. Certaines données suggèrent que l'effet n'est pas le résultat d'une réduction du vasospasme des gros vaisseaux (démonstrable à l'angiographie) mais plutôt le résultat d'un effet anti-ischémique

au niveau neuronal (accumulation d'anti-calcique). La nicardipine est aussi en évaluation systématique,<sup>9,10</sup> et pourrait bientôt être considérée comme une alternative clinique acceptable. A date, l'expérience d'anesthésie de patients soumis en phase aiguë à une telle médication est relativement limitée. Cependant, cette expérience<sup>11,12</sup> suggère que, en dépit d'une certaine réduction dans la résistance vasculaire systémique, la conduite anesthésique, sur le plan cardio-vasculaire, n'est pas tellement plus difficile.

Les anti-fibrinolytiques ont aussi été administrés dans la période post-hémorragie, en vue de réduire l'incidence de nouveaux saignements. Cette approche devient moins populaire parce que certaines données suggèrent que même si l'incidence de nouveaux saignements est en fait réduite, le taux d'apparition de complications ischémiques est augmenté.<sup>13,14</sup>

Le scénario de la conduite anesthésique per-opératoire chez les patients soumis à la chirurgie pour anévrisme est lui aussi soumis à certains ajustements. La chirurgie dans la phase qui suit immédiatement l'hémorragie sous-arachnoïdienne augmente la possibilité d'opérer un patient qui a au même moment un certain degré d'ischémie cérébrale (qui peut être cliniquement présente ou subclinique). Une certaine crainte d'aggraver cette ischémie amène certains centres à rechercher de façon agressive la normotension comme pratique normale, alors que l'hypotension provoquée constituait une part importante de la conduite des patients (voir Young *et al.*<sup>15</sup> pour discussion et référence). Dans ce contexte, puisque l'utilisation de l'hypotension systémique est beaucoup moins utilisée de routine, les chirurgiens tentent de plus en plus à utiliser de l'hypotension dite « locale » pour faciliter l'accès aux anévrysmes et leur manipulation. Ils font ceci en « piégeant » l'anévrisme par occlusion vasculaire temporaire, en utilisant des agrafes en amont et en aval du col de l'anévrisme. Cette technique comporte un risque d'ischémie cérébrale. Elle rend très importante le monitoring de l'EEG pour que l'on puisse évaluer l'effet de l'interruption du flot et permettre ainsi au chirurgien de prendre une décision éclairée sur la durée de cette occlusion. On a utilisé l'enregistrement de l'EEG autant à partir du scalp<sup>16</sup> que de la surface corticale<sup>15</sup> pour faciliter la prise de décision dans ces circonstances. Cette occlusion temporaire des vaisseaux permet aussi d'anticiper les épisodes ischémiques et d'appliquer de façon prospective

des manœuvres de protection cérébrale,<sup>17,16</sup> possiblement après que la réponse électro-encéphalographique à l'occlusion a montré leur pertinence. Les barbituriques demeurent les seuls agents pour lesquels on peut démontrer suffisamment d'évidences d'efficacité.<sup>18,19</sup> Il y a aussi certaines démonstrations d'utilisation d'étomidate dans ces circonstances.<sup>16,20</sup> Même si cet agent semble diminuer le métabolisme cérébral de façon similaire à celle produite par les barbituriques, il faut comprendre que son utilisation ne se base pas sur une documentation en laboratoire de ses effets protecteurs. En dépit de données obtenues chez l'homme qui indiqueraient que le « débit critique » pendant l'endartérectomie carotidienne est inférieur avec l'isoflurane qu'avec les autres agents anesthésiques,<sup>21</sup> d'autres études de laboratoire planifiées pour confirmer les effets protecteurs de l'isoflurane ont produit des résultats variables<sup>22-26</sup> et l'auteur de ces lignes estime que l'efficacité de l'isoflurane comme « barbiturique d'inhalation » n'est pas encore confirmée. Les difficultés d'obtention d'une exposition chirurgicale satisfaisante en présence d'un cerveau inflammé et endommagé de façon aiguë, sans produire de blessures par les rétracteurs, ont amené l'institution d'une autre pratique : l'utilisation de drainage lombaire de liquide céphalo-rachidien pour obtenir une « relaxation cérébrale ». Cette technique est extrêmement efficace probablement parce qu'un pourcentage substantiel de patients souffrant d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont un certain degré d'hydrocéphalie.<sup>27</sup>

L'utilisation d'hyperventilation et d'hypocapnie dans des circonstances où il y a risque d'ischémie cérébrale amène beaucoup de discussions. On persiste à croire dans plusieurs milieux que l'hypocapnie va aggraver l'ischémie, alors que cette opinion n'est pas fondée sur des faits expérimentaux bien établis. Cependant l'expérience de cet auteur dans l'utilisation du drainage de liquide céphalo-rachidien, démontre que la relaxation cérébrale obtenue est d'un tel ordre de grandeur que l'argumentation sur la présence ou l'absence de dommage cérébral par l'hypocapnie est caduque puisqu'il y a rarement de besoin pressant de réduction additionnelle de la masse cérébrale au-delà de celle obtenue par le drainage de liquide céphalo-rachidien.

Une recette pharmacologique connue comme le « cocktail de Sendai »<sup>28,29</sup> a acquis une certaine popularité chez les neurochirurgiens.<sup>16</sup> Il s'agit d'un « cocktail » administré avant l'occlusion vasculaire et composé de doses substantielles de dexaméthasone, dilantin, mannitol, vitamine E et fluosol-DA (non approuvé pour cette utilisation en Amérique du Nord) en combinaison variable ; l'utilisation de la dexaméthasone et du dilantin n'est pas établie suffisamment par des études expérimentales appropriées. Le mannitol peut être plus facilement justi-

fié. Certaines données indiquent que l'administration de mannitol produit une amélioration du flot cérébral dans les régions à perfusion marginale à l'intérieur des régions d'ischémie cérébrale focale.<sup>30-32</sup> La vitamine E est un antioxydant, mais son utilisation parentérale n'est pas approuvée en Amérique du Nord. Un degré modeste d'hypothermie, i.e., 32-34° C (voir la section sur la protection cérébrale ci-dessous), est utilisé dans certaines institutions, comme supplément à ce cocktail.

### Embolie gazeuse veineuse

Un progrès marquant dans la conduite à tenir pour les interventions où il y a risque d'embolie gazeuse a été la tendance à abandonner la position assise en faveur d'autres alternatives : la position latérale, la position semi-latérale, la position ventrale. Ceci s'est produit en dépit de l'apparition de deux grandes séries<sup>33,34</sup> tendant à démontrer que la position assise peut en fait être utilisée de façon sécuritaire. Ceci peut être vrai dans les centres où il se fait un grand nombre de chirurgies en position assise. Cependant, pour la majorité des institutions, les opportunités d'utilisation de la position assise vont survenir trop peu fréquemment pour obtenir un haut niveau de compétence de chaque côté du champ opératoire. Il y a une autre préoccupation : le phénomène des embolies gazeuses veineuses paradoxales. Elles se produisent quand l'air réussit à atteindre le côté droit de la circulation, traverse ensuite par un trou ovale perméable vers l'oreillette gauche, d'où il peut être expédié dans la circulation coronaire ou cérébrale. Un nombre important<sup>35-38</sup> d'études sur les facteurs qui contrôlent le gradient de pression droit-gauche (qui peut logiquement être susceptible d'influencer l'apparition des embolies paradoxales) montrent que même en présence d'un gradient droit-gauche favorable (i.e., négatif), l'embolie paradoxale peut se produire à cause de renversement transitoire du gradient à l'intérieur de chaque cycle cardiaque.<sup>39</sup>

En plus de décourager l'utilisation de la position assise, la préoccupation de l'embolie paradoxale a provoqué des travaux sur l'évaluation de méthodes permettant d'identifier en pré-opératoire les patients qui ont un trou ovale perméable. Guggiari *et al.*<sup>40</sup> ont évalué 218 patients en pré-opératoire par échocardiographie bidimensionnelle et manœuvres de provocation, e.g., injection de salin « agité » suivie d'une manœuvre de Valsalva. Leurs données suggèrent qu'un pourcentage substantiel de patients susceptibles d'avoir un trou ovale perméable (incidence dans la population adulte : 20-25 pour cent), pourra être identifié par ces manœuvres. Ils estiment que la non-utilisation de la position assise chez ces patients pourra permettre d'éviter des événements potentiellement morbides, même si d'autres auteurs ont rapporté des circonstances qui indiquent que des faux-négatifs sont

présents, avec apparition d'embolies paradoxales subséquentes.<sup>41</sup> Cette évaluation pré-opératoire de candidats pour la position assise est coûteuse et devra être établie comme routine de soins, avant son emploi.

La recherche des embolies paradoxales a aussi dans une large mesure été responsable de l'intérêt important pour l'utilisation de l'échographie transœsophagienne en neurochirurgie.<sup>42,41</sup> Les instruments disponibles permettent d'identifier de façon très efficace la présence de toutes petites bulles dans les chambres cardiaques. Les premiers instruments d'échographie demandaient une observation constante et étaient dès lors peu pratiques pour une surveillance de routine. Les instruments disponibles actuellement cependant, permettent de focaliser les ultra-sons sur un point choisi dans le ventricule droit par l'utilisateur.<sup>43</sup> L'échographie transœsophagienne en neurochirurgie n'est pas encore répandue. La dimension de la sonde demeure un facteur limitant. On s'inquiète ainsi de dommages possibles à l'œsophage et aux voies aériennes supérieures, dans des circonstances où une sonde de la dimension d'un gastroscopie demeure en place en présence d'une flexion substantielle du cou, pour des périodes de huit heures et plus. Certains rapports anecdotiques mentionnent des dommages mécaniques aux voies aériennes supérieures. De plus, cette instrumentation n'est pas encore approuvée par le bureau des Aliments et Drogues pour cette application (embolie gazeuse classique ou paradoxale). Au moment d'écrire ces lignes, cet auteur est au courant de l'intention de plusieurs fabricants de produire des sondes de plus petite dimension, mais elles ne sont pas encore disponibles facilement. Cependant, l'échographie transœsophagienne est utilisée de plus en plus fréquemment dans les salles de chirurgie cardiaque et de façon concurrente, à mesure que les sondes diminuent de grosseur, leur introduction en neuroanesthésie devra suivre incessamment.

#### Nouveaux agents anesthésiques

Un certain nombre de substances pharmacologiques se sont ajoutées à l'éventail déjà disponible pour l'anesthésie. Leur utilisation judicieuse requiert une connaissance de leur impact sur la physiologie cérébrale, en particulier sur le métabolisme et le débit sanguin cérébral.

#### Agents intraveineux

##### Étomidate

L'étomidate diminue de façon à peu près parallèle le débit sanguin et le métabolisme cérébral chez l'homme,<sup>44,45</sup> et ces changements s'accompagnent d'une suppression progressive de l'EEG.<sup>46</sup> Renou *et al.*<sup>44</sup> ont donné approximativement  $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  d'étomidate à des adultes et ont observé des diminutions moyennes de débit sanguin et de

métabolisme cérébral de 34 et 45 pour cent respectivement. Chez les chiens, comme c'est le cas pour les barbituriques, on n'obtient pas de réduction supplémentaire du métabolisme cérébral lorsqu'on dépasse la dose suffisante pour produire un tracé isoélectrique.<sup>47</sup> Ceci ressemble à la tendance observée avec les barbituriques, même si la dimension des changements de débit et de métabolisme sont légèrement moins importants que ceux obtenus avec ces derniers.<sup>48</sup> Ceci concorde avec les observations de Davis *et al.*,<sup>49</sup> qui montrent qu'à la différence des barbituriques, qui causent une suppression du métabolisme cérébral dans tout le cerveau, celle obtenue par l'étomidate présente des variations régionales et survient surtout dans les structures frontales. Bingham *et al.*<sup>50</sup> ont rapporté qu'il y a réduction de pression intra-crânienne, lorsque l'étomidate est administrée à des patients avec traumatisme crânien chez lesquels l'activité de l'EEG était bien conservée. Cependant, l'étomidate est inefficace pour réduire la pression intra-crânienne lorsqu'il y a déjà une suppression préalable de l'électro-encéphalogramme. Ces observations concordent avec le concept, comme c'est le cas pour les barbituriques, que la diminution des pressions intra-crâniennes se produit par la suppression du métabolisme cérébral en parallèle avec une réduction du débit sanguin cérébral. Quand le métabolisme cérébral est déjà aboli par la maladie ou les agents pharmacologiques, il y aura peu de diminution de celui-ci, du débit sanguin et de la pression intra-crânienne. En dépit du fait que l'étomidate semble efficace pour réduire la pression intra-crânienne sans diminuer pour autant la pression de perfusion cérébrale chez les patients avec traumatisme crânien,<sup>51</sup> les préoccupations concernant sa capacité de suppression adrénocorticale vont probablement limiter son utilisation pour cette indication. La réactivité au  $\text{CO}_2$  est conservée chez l'homme par l'administration d'étomidate.<sup>44,45</sup> On n'a pas évalué l'auto-régulation.

On a utilisé l'étomidate pour stimuler des foyers épileptiformes pendant la chirurgie<sup>52-54</sup> et on mentionne qu'il peut causer une activité électro-encéphalographique «épileptiforme» chez les sujets normaux pendant l'anesthésie. Il produit aussi une myoclonie, et on rapporte un cas de myoclonus soutenu et sévère immédiatement après une anesthésie avec l'étomidate par infusion.<sup>55</sup> Il n'y a pas mention de convulsions post-opératoires.

##### Propofol

A date, les études sont limitées quant aux effets du propofol (2,6-diisopropylphénol) sur la physiologie cérébrale. Deux études chez l'homme ont montré des réductions du débit sanguin et du métabolisme cérébral après l'administration de propofol.<sup>56,57</sup> Stephan *et al.*<sup>57</sup> ont observé des diminutions moyennes de débit sanguin et de métaboli-

sme cérébral de l'ordre de 51 de 36 pour cent respectivement après bolus et infusion de propofol ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  et  $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Ravussin *et al.*<sup>58</sup> ont mesuré la pression lombaire de liquide céphalo-rachidien pendant l'induction de l'anesthésie avec des bolus lents de propofol ( $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  pendant 30 secondes) chez des patients soumis à des crâniotomies. Ils ont rapporté des réductions moyennes maximales de pression de liquide céphalo-rachidien lombaire et de pression de perfusion cérébrale de 32 et 10 pour cent respectivement. Les effets du propofol sur la réponse au  $\text{CO}_2$  et l'autorégulation n'ont pas fait l'objet d'études.

#### *Sufentanil et alfentanil*

L'on comprend généralement que les narcotiques déjà disponibles (i.e., démerol, morphine, et fentanyl) ont très peu d'effets sur le débit sanguin et le métabolisme cérébral du système nerveux normal et non stimulé. Lorsque des changements ont été mentionnés, le tableau général en est un de réduction modeste de débit et de métabolisme. On a rapporté des diminutions importantes de débit sanguin et de métabolisme cérébral à la suite d'administration de narcotiques, mais dans ces cas l'état dit de « contrôle » comprenait la paralysie et une sédation nominale, souvent avec protoxyde d'azote seul. Dans ces travaux, l'effet du narcotique était probablement une combinaison de l'effet propre de l'agent plus une composante substantielle reliée à diminution de l'éveil. Chez l'homme, lorsqu'on prévient les augmentations de  $\text{PaCO}_2$ , on n'a pas rapporté d'augmentation de pression intra-crânienne attribuable au démerol, à la morphine, ou au fentanyl. Contrairement au consensus général sur les effets des narcotiques plus anciens sur la physiologie cérébrale, les effets du sufentanil et de l'alfentanil sur le débit sanguin, le métabolisme cérébral et la pression intra-crânienne font l'objet de controverse.

#### SUFENTANIL ET ALFENTANIL

Effet sur le débit sanguin et la consommation d'oxygène cérébrale. Il y a eu trois travaux chez l'homme sur les effets du sufentanil sur le débit sanguin et le métabolisme cérébral. Deux de ceux-ci suggèrent des effets physiologiques semblables à ceux rapportés pour les plus vieux narcotiques. Murkin *et al.*<sup>59</sup> ont donné  $10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  de sufentanil chez des sujets prémédiqués avec morphine et lorazepam et ont observé une diminution de 25 pour cent du débit sanguin cérébral et une réduction de consommation d'oxygène cérébrale de l'ordre de 21 pour cent. Young *et al.*<sup>60</sup> ont comparé le débit sanguin cérébral et la consommation cérébrale en oxygène pendant l'anesthésie sous protoxyde d'azote associé à du sufentanil ( $1,5$  à  $2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  suivie d'une infusion de  $0,1$  à  $0,3 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hre}^{-1}$ ) ou à de l'isoflurane à raison de 0,75 pour cent. Le débit

sanguin et le métabolisme cérébral étaient abaissés, sous sufentanil, de 31 et 44 pour cent respectivement. Ces derniers résultats ne peuvent pas être interprétés quantitativement mais concordent avec une réduction modérée du débit sanguin global et du métabolisme cérébral par le sufentanil. Le troisième travail et le premier suggèrent une augmentation de débit sanguin cérébral pendant l'administration de sufentanil. Vernhiet *et al.*<sup>61</sup> ont mesuré le débit sanguin et la consommation cérébrale en oxygène avant et pendant l'anesthésie avec  $2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  de sufentanil associé à 50 pour cent de protoxyde d'azote chez six patients intacts sur le plan neurologique, qui allaient subir une angiographie cérébrale. Chez les six patients, le débit sanguin cérébral total a augmenté de 36 pour cent, ce qui n'avait pas de signification statistique ( $P < 0,10$ ). La réponse était très variable. Le débit sanguin cérébral a diminué chez deux patients (écart de 5 à 12 pour cent) et a augmenté chez les quatre autres (écart de 26 à 100 pour cent). La consommation cérébrale en oxygène était inchangée. Des travaux ont été aussi faits chez les animaux. Chez les rats, le sufentanil a amené, de façon proportionnelle à la dose, des diminutions du débit sanguin global et de la consommation cérébrale en oxygène jusqu'à un maximum de 53 et 40 pour cent respectivement, en dépit de la présence de brefs épisodes d'activité épileptoïde.<sup>62</sup> Par contre, chez les chiens, Milde *et al.*<sup>63,64</sup> ont noté des augmentations de débit sanguin cérébral et de pression intra-crânienne immédiatement après l'administration de sufentanil. Ces augmentations se produisaient en l'absence de changements simultanés de la consommation cérébrale en oxygène. Ceci suggère un effet vasodilatateur intrinsèque du sufentanil. Un tel effet le rendrait unique parmi les narcotiques.

Les effets de l'alfentanil sur le débit sanguin cérébral et la consommation en oxygène n'ont pas été évalués chez l'homme. McPherson *et al.*<sup>65</sup> ont administré  $320 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  d'alfentanil à des chiens anesthésiés au pentobarbital. Ils n'ont observé aucun changement dans le débit sanguin, le métabolisme cérébral, la réponse au  $\text{CO}_2$ , l'auto-régulation ou la réponse du débit sanguin cérébral à l'hypoxie.

#### SUFENTANIL ET ALFENTANIL

Effets sur la pression du liquide céphalo-rachidien. Les travaux déjà mentionnés, à l'exception de ceux de Vernhiet *et al.* sur une petite population,<sup>61</sup> laissent présager peu de changements ou une réduction de pression intra-crânienne à la suite de l'administration de sufentanil ou d'alfentanil. Cependant, les données disponibles tirées d'investigations chez l'homme ne supportent pas ces prédictions. Marx *et al.*<sup>66</sup> ont mesuré la pression du liquide céphalo-rachidien au niveau lombaire avant et après l'administration de fentanyl ( $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),

de sufentanil ( $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ou d'alfentanil ( $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), chez des patients normocapniques anesthésiés avec thiopental- $\text{N}_2\text{O}$ -vécuronium, qui allaient subir une résection de tumeur supratentoriale. La pression avant l'administration de narcotiques était d'environ 10 mmHg dans les trois groupes ce qui signifie au pire une diminution modérée de l'espace méningé. Dans les dix minutes après l'administration des narcotiques, les changements maximaux moyens ( $\pm$  ET) de pression de liquide céphalo-rachidien lombaire était de : fentanyl  $-8 \pm 7$  pour cent (N.S.), sufentanil  $+89 \pm 5$  pour cent ( $P < 0,05$ ), et alfentanil  $+22 \pm 5$  pour cent ( $P < 0,05$ ). Les trois narcotiques ont produit une diminution de pression artérielle moyenne et les changements de pression et perfusion « cérébrale » étaient plus importants avec l'alfentanil ( $-37 \pm 3$  pour cent) qu'avec le sufentanil ( $-25 \pm 5$  pour cent) ou le fentanyl ( $-14 \pm 3$  pour cent). Ces augmentations de pression dans le liquide céphalo-rachidien étaient nettement abolies par l'induction subséquente d'hypocapnie. Puisque la diminution rapide de pression de perfusion pouvait avoir influencé ces résultats (à cause d'une vaso-dilatation cérébrale aiguë en réponse à la réduction rapide de pression artérielle moyenne), les auteurs ont répété leur travail en utilisant la phényléphrine pour maintenir la pression artérielle moyenne. Ils ont de nouveau observé des augmentations substantielles de pression de liquide céphalo-rachidien dans les groupes sufentanil et alfentanil, sans changements appréciables dans le groupe fentanyl (R. Bedford, M.D., communication personnelle). Ces résultats, au moins en ce qui concerne le sufentanil, semblent contredire certaines des données sur le débit sanguin cérébral (chez l'homme) mentionnées ci-dessus. Cependant, le temps d'apparition des variations de pressions de liquide céphalo-rachidien mentionnées par Marx *et al.*,<sup>66</sup> et Milde *et al.*<sup>63,64</sup> (qui ont aussi observé des augmentations de la pression intra-crânienne dans leur travaux chez les chiens mentionnés plus haut) était suffisamment court pour avoir permis l'apparition d'un effet vaso-dilatateur du sufentanil, effet qui serait disparu avant les mesures de débit sanguin cérébral faites chez les patients évalués par Murkin *et al.*,<sup>59</sup> et Young *et al.*<sup>60</sup>

Il devient difficile de tirer une conclusion ferme et le sujet sera probablement soumis à des travaux futurs. Il faut aussi noter que les mesures de Marx *et al.*<sup>66</sup> ont été établies chez des sujets normocapniques et que les augmentations de pression de liquide céphalo-rachidien lombaire qu'ils ont observées étaient facilement contre-carrées par l'hyperventilation. De plus, From *et al.* ont évalué des patients soumis à des craniotomies qui étaient anesthésiés au sufentanil, à l'alfentanil ou au fentanyl avec du protoxyde d'azote et maintien d'une hypocapnie. Le neurochirurgien ignorait le type d'anesthésie, et

on lui demandait d'évaluer les conditions opératoires. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes (R. From, D.O., University de l'Iowa, communication personnelle). Shupak *et al.*<sup>67</sup> et Bristow *et al.*<sup>68</sup> n'ont pas non plus trouvé d'effet ennuyeux sur l'état du site chirurgical lorsqu'on administrait du sufentanil pendant les craniotomies. A ce moment-ci, il semble peu raisonnable de considérer le sufentanil et l'alfentanil comme « contre indiqués », même s'ils devraient être utilisés en association avec l'hypocapnie.

#### Midazolam

L'allure générale des effets des benzodiazépines déjà évaluées en est un de réduction parallèle du débit sanguin et du métabolisme cérébral<sup>69,70</sup> et ils semble probable que le midazolam aura un comportement similaire. Les effets du midazolam sur le débit sanguin cérébral (mais pas sur le métabolisme cérébral) ont aussi été étudiés chez l'homme. Forster a noté une diminution de 30 à 34 pour cent du débit sanguin cérébral<sup>71,72</sup> après l'administration de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de midazolam chez des volontaires non-anesthésiés. La réponse au  $\text{CO}_2$  était maintenue.<sup>73</sup>

L'importance des réductions de débit et de métabolisme cérébral produit par les benzodiazépines est probablement de niveau intermédiaire entre celles produites par les narcotiques (minimal) et les barbituriques (substantiel). En utilisant son modèle de flot veineux chez le chien, Michenfelder a observé une consommation minimale d'oxygène cérébrale de l'ordre de  $2,2 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  pendant l'administration de doses importantes de thiopental.<sup>48</sup> Dans deux études différentes utilisant le même modèle, Fleishcher *et al.*<sup>74</sup> et Nugent *et al.*<sup>75</sup> ont identifié des valeurs de 4,0 et  $2,9 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  respectivement de consommation minimale cérébrale en oxygène avec le midazolam. L'information disponible suggère aussi que l'on peut administrer de façon sécuritaire du midazolam à des patients porteurs d'hypertension intra-crânienne dans la mesure où il n'y a pas de dépression respiratoire (augmentation de  $\text{PaCO}_2$ ).

#### Flumazenil

Le flumazenil (Ro 15-1788) est un inhibiteur compétitif et hautement spécifique des récepteurs de benzodiazépines. Il n'a pas d'effet sur le débit sanguin cérébral de volontaires non-anesthésiés.<sup>72</sup> Chez les chiens anesthésiés au protoxyde d'azote et à l'isoflurane qui n'avaient pas reçu de benzodiazépines, le débit sanguin cérébral, le métabolisme cérébral et la pression intra-crânienne étaient non modifiés après l'administration de flumazenil.<sup>76</sup> Chez les chiens avec une compliance intra-crânienne normale,<sup>74,76</sup> le flumazenil a produit un renversement des effets du midazolam. Cependant, le flumazenil a amené un effet de rebond substantiel mais de courte durée,



au-delà des niveaux de débit sanguin cérébral (augmentation de 44 à 56 pour cent) et de pression intra-crânienne (augmentation de 180 à 217 pour cent) qui précédaient l'administration de midazolam ; la consommation d'oxygène cérébrale n'a pas été touchée. Cet effet n'est pas expliqué mais pourrait être relié à des phénomènes de réveil et de perte de sédation. Cet agent devrait donc être utilisé de façon prudente dans le renversement de la sédation induite aux benzodiazepines, chez les patients avec une compliance intra-crânienne diminuée.

### Les agents d'inhalation

#### *Le sevoflurane*

Scheller *et al.*<sup>77</sup> ont étudié les effets du sevoflurane chez des lapins normaux. Il ne se distingue pas de l'isoflurane en termes d'effets sur le débit sanguin cérébral, la consommation cérébrale d'oxygène, la pression intra-crânienne et l'EEG. Puisque le sevoflurane est relativement insoluble (coefficient sang/gaz de 0,60), l'induction et l'émergence sont rapides. Cependant, il y a libération d'ions fluor *in vivo*<sup>78</sup> et le sevoflurane est instable en présence de chaux sodée, libérant dans ce contexte des métabolites dont la toxicité n'a pas été évaluée.<sup>79</sup> Le sevoflurane n'a pas encore été mis sur le marché en Amérique du Nord.

#### *Desflurane*

Le desflurane identifié d'abord comme le I 653, est aussi un nouvel éther halogéné relativement insoluble (avec un coefficient de répartition sang/gaz de 0,42). Il exige des systèmes d'administration différents de ceux utilisés pour les autres agents volatils, puisqu'il est un gaz à la température de la pièce. Il n'y a pas eu à date d'investigation de ses effets sur la fonction cérébrale. Rampil *et al.*<sup>80</sup> ont comparé la courbe dose-réponse des effets du I 653, de l'isoflurane et de l'enflurane sur l'EEG, chez le porc. Les tracés d'EEG observée avec l'isoflurane et le desflurane sont très semblables. Lorsqu'on induit l'hypocapnie pendant l'anesthésie à 1,2 MAC de desflurane, les convulsions surviennent avec l'enflurane mais pas avec l'I 653 ou l'isoflurane.

### Musculo-relaxants

#### *Vécuronium et atracurium*

L'utilisation du vécuronium et de l'atracurium apparaît raisonnable en neuro-anesthésie. Le vécuronium à des doses de 0,1 à 0,14 mg·kg<sup>-1</sup> amène une réduction modeste de la pression intra-crânienne et de la pression artérielle moyenne avec peu de changements importants dans la pression de perfusion cérébrale lorsqu'administré à des patients avec tumeur intra-crânienne.<sup>81,82</sup> Rosa *et*

*al.*<sup>83</sup> rapportent que l'atracurium, à 0,6 mg·kg<sup>-1</sup>, donné aux patients avec une lésion expansive intra-crânienne, pendant l'anesthésie au pentothal, protoxyde d'azote et fentanyl, n'apporte pas de changement de pression intra-crânienne, de pression artérielle moyenne ou de tension veineuse centrale. On retrouve un effet semblable de l'atracurium après administration à des singes<sup>84</sup> et des chats<sup>85</sup> chez lesquels on avait produit de l'hypertension intra-crânienne expérimentale. Un des métabolites de l'atracurium, le laudanosine, peut être épileptogène. Cependant, même si des doses importantes d'atracurium ont produit des EEG d'éveil chez les chiens, le débit sanguin cérébral, le métabolisme cérébral et la pression intra-crânienne n'ont pas été modifiées.<sup>86</sup> Chez les chats, le seuil de convulsion à la lidocaïne n'est pas modifié pendant la paralysie à l'atracurium, le vécuronium ou le pancuronium.<sup>87</sup> Chez les lapins, l'administration de la laudanosine n'a pas augmenté la sévérité de l'activité épileptoïde causée par l'application directe de céphalosporine sur la surface corticale.<sup>88</sup> Il apparaît très peu probable que l'atracurium soit épileptogène chez l'homme.<sup>89,90</sup> L'atracurium va probablement produire une certaine libération d'histamine.<sup>91</sup> Cependant, l'ordre de grandeur de cet effet est tel qu'il a peu de chances d'avoir une pertinence clinique.

### Le doppler trans-cranien

Le doppler trans-crânien (DTC) permet d'évaluer de façon totalement non-invasive le profil de vélocité du débit sanguin dans les vaisseaux à l'intérieur, et adjacents au polygone de Willis. La vélocité du débit est en général en corrélation raisonnable avec le débit sanguin cérébral, même s'il y a des exceptions; e.g., dans le vasospasme, la vélocité maximale du flot sanguin augmente alors qu'au même moment le débit sanguin cérébral total diminue. Certaines publications mentionnent l'utilisation du DTC pour identifier le début du vasospasme,<sup>92</sup> dans la détermination de la mort cérébrale,<sup>93</sup> pour définir la présence ou l'absence d'auto-régulation et/ou de réponse au CO<sub>2</sub> dans la période intra-opératoire,<sup>94</sup> dans l'évaluation pré-opératoire de la nécessité d'utiliser une dérivation temporaire pendant l'endartérectomie carotidienne,<sup>95</sup> dans l'identification des patients susceptibles de bénéficier d'une dérivation temporaire au moment du clampage de l'artère carotide interne,<sup>96</sup> et dans l'identification des états d'hypoperfusion après endartérectomie carotidienne. Halsey *et al.*<sup>97</sup> ont rapporté un travail dans lequel le débit sanguin cérébral régional, les modifications d'EEG, et les variations de vélocité mesurées par le DTC sont comparées au moment de l'interruption du flot carotidien.<sup>97</sup> Ce travail a montré que les changements de l'électro-encéphalogramme avaient une meilleure corrélation avec le débit sanguin cérébral régional qu'avec

les changements de vélocité. Le doppler trans-crânien a aussi été efficace pour déterminer le passage de l'air et/ou de débris dans l'artère cérébrale moyenne pendant et après la circulation extra-corporelle<sup>98</sup> (Maurice Albin, M.D., communication personnelle). Aucune de ces applications, si on exclut l'utilisation du DTC dans l'identification du vaso-spasme, est suffisamment bien établie pour être proposée comme approche suggérée. Il y a encore beaucoup de travail à faire pour déterminer les circonstances dans lesquelles le DTC deviendra un outil de surveillance clinique utile.

### Réanimation liquidienne

Il y a toujours un débat en cours sur le rôle des cristalloïdes isotoniques (avec la réduction de pression oncotique qui s'en suit) dans la production ou l'aggravation de l'œdème cérébral. Les données scientifiquement acceptables pour supporter cette position sont très limitées<sup>99</sup> et se voient contredites par des travaux bien faits qui suggèrent que les cristalloïdes ne créent pas cette situation.<sup>100,101</sup>

Pourquoi cette réduction dans la pression oncotique qui accompagne inévitablement une réanimation extensive avec des cristalloïdes isotoniques, ne produit-elle pas d'œdème cérébral alors qu'il est évident pour les cliniciens et les gens de laboratoire que cette approche produit de l'œdème dans les autres tissus, e.g., les muscles et les intestins? L'explication se retrouve dans les différences entre les dimensions des « pores fonctionnelles » de la barrière hémato-encéphalique et de celles des autres réseaux capillaires de l'organisme. Il y a restriction à l'admission des colloïdes dans le liquide interstitiel du cerveau et la seule contribution aux forces provoquant l'œdème se fait via l'influence sur l'osmolalité sérique. Un changement de 50 pour cent de pression oncotique au-delà des valeurs normales produit au plus un changement de 1 à 2 mol·L<sup>-1</sup> dans l'osmolalité sérique. Cependant, il y a une certaine inquiétude à propos des régions du cerveau endommagées modérément et qui peuvent avoir des atteintes certaines de la barrière hémato-encéphalique, de telle sorte que la perméabilité capillaire cérébrale devient semblable à celle des autres tissus. On a essayé de trouver des preuves de ce phénomène dans au moins deux études, dans lesquelles on a diminué la pression colloïde dans une situation de dommage cryogénique et dans lesquelles le tissu cérébral a été échantillonné dans des régions à distances variables du centre de la lésion.<sup>100,101</sup> Ces travaux n'ont pas réussi à faire apparaître la formation d'œdème dans quelque région du cerveau que ce soit, à partir du centre de la lésion, jusqu'au cerveau normal éloigné de la zone endommagée.

En dépit de ce qui va suivre, il faut reconnaître que les données disponibles ne représentent pas une évaluation

exhaustive des effets des colloïdes et des cristalloïdes sur le cerveau en phase de réanimation. Les travaux faits à date ont été accomplis dans le cadres de dommages par ischémie cérébrale et par lésion cryogénique. Même si la lésion cryogénique est largement acceptée comme un équivalent d'une blessure cérébrale fermée, la validité de l'analogie n'a jamais été bien démontrée. En fait la situation idéale consisterait à étudier la formation d'œdème dans des modèles de lésion céphalique par percussion. Le temps d'exposition dans les expériences à date est plutôt limité. Ces périodes expérimentales ont varié entre 45 minutes et 12 heures. L'on pense plutôt que des périodes plus longues sont requises pour que les effets d'une réanimation liquidienne rapide se manifestent, et les neurochirurgiens et traumatologues se rappellent de façon anecdotique l'apparition soudaine d'œdème cérébral sévère à peu près 48 heures après une réanimation aux cristalloïdes. Ce phénomène n'est pas apparu dans les études systématiques, et son explication demeure obscure.

Si les circonstances et/ou des modes locaux de pratique dictent l'utilisation d'un colloïde, quelles solutions seront appropriées pour les patients traumatisés avec dommage cérébral? L'albumine est totalement acceptable, mais elle est dispendieuse et sa disponibilité est variable. Le dextran nuit au croisement des groupes sanguins et devrait dès lors être évité. L'amidon (hetastarch) peut en fait produire une coagulopathie modérée, probablement parce qu'il agit au niveau du facteur VIII.<sup>102</sup> Il est probablement sage de suivre les recommandations du manufacturier et de ne pas dépasser 20 mg·kg<sup>-1</sup> de préparation amidonnée. Le pentastarch (Pentastan<sup>®</sup>, Dupont) est un nouveau polymère d'amidon récemment disponible. Actuellement il est approuvé seulement pour utilisation dans la leucophrèse. Il a un poids moléculaire moyen inférieur de moitié à celui de l'hétastarch et il est excrété plus rapidement (90 pour cent en 24 heures). Les données préliminaires indiquent qu'il a moins d'effets sur la coagulation.<sup>103</sup> A date cependant, il y a eu une seule étude clinique de ces effets sur la coagulation. Cette étude n'a pas démontré d'effets indésirables, mais impliquait l'administration de seulement 25 mg·kg<sup>-1</sup> en 24 heures.<sup>104</sup>

Il y a eu beaucoup d'intérêt pour l'utilisation des solutions cristalloïdes hypertoniques dans la réanimation du choc hypovolémique.<sup>105</sup> Il y a des données de laboratoire et cliniques qui suggèrent que l'utilisation de ces solutions (e.g., des solutions avec concentration double de sels) est efficace pour la réanimation volémique et produit moins d'œdème cérébral que les solutions isotoniques.<sup>106,107</sup> Dans des circonstances où la barrière hémato-encéphalique est relativement intacte (dans de telles conditions le réseau capillaire cérébral est imperméable au sodium) on devrait s'attendre à ce que le salin hypertonique ait un effet diurétique osmolaire similaire à

celui de toute autre solution hyper-osmolaire, e.g., le mannitol. Les solutions de cette nature pourraient devenir partie intégrante des manœuvres de réanimation du futur. Cependant, à ce moment-ci, probablement en partie à cause des incertitudes concernant les implications physiologiques de l'état hyper-osmolaire produit, ces solutions sont utilisées actuellement uniquement dans des protocoles de recherche.

### Protection cérébrale

#### *Protection pharmacologique*

Un grand nombre de stratégies de protection cérébrale continuent d'être évaluées autant en laboratoire qu'en clinique. Leur objectif est d'interrompre la cascade d'événements pathologiques déclenchés par l'ischémie à différents niveaux, à mesure que cette cascade progresse de la perte de production d'énergie via la libération de neurotransmetteurs, à l'accumulation de calcium intracellulaire, l'activation de kinases, lipases et protéases variées, la peroxydation des lipides membranaires, la formation d'éicosanoïdes variés et de radicaux libres. Certains résultats de laboratoire indiquent un certain avenir pour entre autres : des antagonistes des récepteurs de NMDA (e.g., MK-801<sup>108,109</sup>), des anti-oxidants (e.g., les 21-aminostéroïdes<sup>110</sup>), les inhibiteurs de formation de radicaux libres (e.g., déféroxamine<sup>111</sup>), les récupérateurs de radicaux libres (e.g., la dismutase des super oxydes<sup>112</sup>), et les inhibiteurs de formation des eicosanoïdes (e.g., les inhibiteurs de la lipoxigénase<sup>113</sup> et de la cyclo-oxygénase<sup>114</sup>). Malgré ces travaux, il y a vraiment peu d'additions à la liste de mesures qui sont véritablement applicables en clinique à ce moment-ci. L'utilisation des antagonistes des canaux calciques après l'hémorragie sous-arachnoïdienne est l'exception (voir la section sur la chirurgie anévrysmale ci-dessus). Les bloqueurs de canaux calciques ont aussi montré des effets prometteurs dans le contexte de l'accident cérébro-vasculaire autant chez l'animal<sup>115</sup> que dans une étude chez l'homme<sup>116</sup> et pourront éventuellement être d'application courante dans ce contexte. De plus, un rapport très récent (non revu par les pairs)<sup>117</sup> a montré la première évidence d'un effet neurologique bénéfique de la nimodipine administrée après l'arrêt cardiaque chez l'homme. Quoique très loin d'être largement acceptable à ce stade-ci, l'utilisation des bloqueurs des canaux calciques, sans aucun doute deviendra l'objet d'études importantes dans le futur immédiat. L'isoflurane est aussi envisagé par certains comme étant un protecteur cérébral. Référez-vous à la section sur la chirurgie anévrysmale citée plus haut pour une discussion sur ce sujet.

#### *Protection non-pharmacologique*

Nous devenons de plus en plus conscients que même des degrés modérés d'élévation de la glycémie ont le potentiel d'aggraver les conséquences neurologiques d'un événement ischémique cérébral.<sup>118</sup> Il deviendrait normal que les solutions contenant du glucose soient administrées seulement pour les indications cliniques spécifiques lorsqu'il y a un risque quelconque d'événements ischémiques intra-opératoires, par exemple. Ceci dit, dans la grande majorité des circonstances per-opératoires, les solutions qui contiennent du glucose offrent peu ou pas d'avantages cliniques et il devrait y avoir peu de controverse sur cet ajustement de pratique. On n'a pas encore répondu aux questions inévitables sur l'opportunité et la rapidité avec laquelle les traitements d'une glycémie élevée avec l'insuline vont ramener les risques à des niveaux comparables à ceux existants en normoglycémie. A ce stade-ci, l'administration d'insuline (avec ses risques particuliers) chez les patients avec hyperglycémie modéré, e.g., 175–250 mg·dl<sup>-1</sup> n'est pas justifiée. On reconnaît aussi l'impact de degrés modestes d'hypothermie sur la réduction des effets d'un épisode ischémique.<sup>119</sup> Même si elle n'est pas largement établie, la pratique d'induire un degré d'hypothermie modérée, e.g., 33–34° C dans des situations où les événements ischémiques peuvent se produire (e.g., occlusion ventriculaire temporaire pendant la chirurgie anévrysmale), a des fondements logiques et peut devenir populaire.

### Références

(Voir page Sxcv)