

Cerebral vasospasm - theoretical remarks/ Vasospasme - remarques théorétiques

Patrick Courtheoux, Beatrice Sillard

CHU – Caen, France

Abstract

Vasospasm is a serious complication of subarachnoid hemorrhage and it can cause ischemic brain injury (referred to as “delayed ischemia”) and permanent brain damage due to lack of oxygen in parts of the brain. Delayed ischemia is characterized by new neurological symptoms, and can be confirmed by transcranial doppler or cerebral angiography. About one third of all people admitted with subarachnoid hemorrhage will have delayed ischemia, and half of those suffer permanent damage as a result. It is possible to screen for the development of vasospasm with transcranial doppler every 24–48 hours. A blood flow velocity of more than 120 centimeters per second is suggestive of vasospasm.

A protocol referred to as “triple H” is often used as a measure to treat vasospasm when it causes symptoms; this is the use of intravenous fluids to achieve a state of hypertension (high blood pressure), hypervolemia (excess fluid in the circulation) and hemodilution (mild dilution of the blood). Nimodipine is routinely used as prophylaxis against delayed ischemic neurological deficits associated with vasospasm. If the symptoms of delayed ischemia do not improve with medical treatment, angiography may be attempted to identify the sites of vasospasms and administer vasodilator medication: endovascular infusion of

vasodilatory substances such as papaverine, or of calcium channel blockers such as verapamil; angioplasty may also be performed.

Keywords: angioplasty, delayed ischemia, transcranial doppler, vasospasm

Introduction

Le pronostic de l'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) post anévrysmale reste sévère, en particulier en terme de morbidité, malgré une prise en charge qui s'est considérablement améliorée ces quinze dernières années, en raison essentiellement du vasospasme et de ses conséquences.

C'est en effet l'une des complications les plus graves, elle est responsable d'ischémie cérébrale, néanmoins toutes les ischémies cérébrales ne sont pas secondaires à un vasospasme.

Les patients les plus exposés sont ceux qui ont une HSA importante et un état neurologique initial critique.

Il suscite de nombreux travaux de recherche pour identifier les mécanismes et les médiateurs responsables.

Definition

Le vasospasme (VSP) est une réduction de la lumière artérielle associée à des troubles de la microcirculation, et à des anomalies structurales des vaisseaux.

Il est lié à la présence de sang dans les

espaces sous arachnoïdiens.

Il s'agit d'abord d'une contraction de la fibre musculaire lisse liée à la présence d'oxyhémoglobine puis évolue vers une lésion hyperplasique de la paroi vasculaire.

Il contribue avec l'altération de la barrière hématoencéphalique à la constitution d'un déficit ischémique différé (DID)

Il est fréquent, présent angiographiquement chez 60% des patients et symptomatique dans la moitié des cas. Chez 10 à 15% des patients il laissera des séquelles définitives.

Physiopathologie

Il est lié à la présence de sang dans les espaces sous arachnoïdiens, il fait intervenir de multiples facteurs, mais les mécanismes précis doivent encore être élucidés.

La lyse des érythrocytes libère de l'oxyhémoglobine qui joue un rôle indispensable mais pas suffisant.

L'oxyhémoglobine est cytotoxique au niveau des cellules endothéliales, musculaires lisses et des terminaisons nerveuses périvasculaires.

L'oxyhémoglobine produit une contraction prolongée du muscle lisse, soit par action directe sur les fibres musculaires, soit par des mécanismes indirects, tels que la libération de substances vasoactives par la paroi artérielle ou la production de radicaux libres superoxydes.

L'oxyhémoglobine peut activer le gène de l'endothéline 1 (ET-1), contrecarrer l'effet vasodilatateur puissant de l'oxyde nitrique (NO) au niveau de la paroi vasculaire. Ce déséquilibre entre ET-1 et NO pourrait largement contribuer à la formation du vasospasme.

Les radicaux superoxydes inhibent le NO et stimulent la peroxydation lipidique.

D'autres médiateurs ont été incriminés: l'hémoglobine à l'état ferreux, la protéine kinase C.

La conséquence est une atteinte morphologique de la paroi artérielle avec une hyperplasie de l'intima et une fibrose sous endothéliale, et une atteinte fonctionnelle avec une altération de la vasodilatation endothélium dépendant et contrôlée par l'innervation extrinsèque.

L'oxyhémoglobine contribue à constituer le vasospasme et à le pérenniser.

Les lésions morphologiques peuvent persister plusieurs semaines après un spasme, bien que les signes cliniques aient régressé.

L'une des raisons qui conduit à l'ischémie cérébrale pourrait être une perte de l'autorégulation.

Diagnostic clinique

Il peut survenir dès le troisième jour, est maximal au cours de la deuxième semaine et peut durer quatre semaines.

Il n'est pas toujours symptomatique cliniquement.

Il est suspecté sur l'apparition de signes cliniques nouveaux tels que confusion, somnolence, troubles de la conscience, déficit neurologique moteur, aphasie.

Il faut exclure les autres causes de détérioration neurologique, à savoir hydrocéphalie, œdème cérébral, hémorragie intracérébrale, crises convulsives infracliniques, troubles hydroélectrolytiques, hypoxie, hypercapnie, méningite nosocomiale.

Il s'accompagne d'hyperthermie, d'HTA, de leucocytose.

Le diagnostic paraclinique se fait par le doppler transcrânien (DTC) et l'artériographie.

Le DTC est un examen simple, facile non invasif et reproductible. Il peut être réalisé quotidiennement au lit du malade, permettant de déceler ou de suspecter un vasospasme et de poser l'indication d'une artériographie cérébrale, qui est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic.

Les artères cérébrales présentent un pic systolique aigu suivi d'une décroissance lente des vitesses laissant persister un flux important en fin de diastole.

Les paramètres étudiés sont les vitesses circulatoires, moyennes, systoliques et diastoliques, la direction du flux, la résistance vasculaire (IR) qui reflète les résistances du territoire d'aval.

Le VSP réduisant la section du vaisseau, et comme $V = Q/S$ (où V est la vitesse, Q le débit et S la section du vaisseau), on comprend aisément que plus le spasme est serré, plus la vitesse est élevée, à condition que le débit soit stable.

Le VSP est qualifié de discret pour des vitesses moyennes (Vm) entre 80 et 130 cm/s, de modéré entre 130 et 200 cm/s et de sévère au-delà de 200 cm/s.

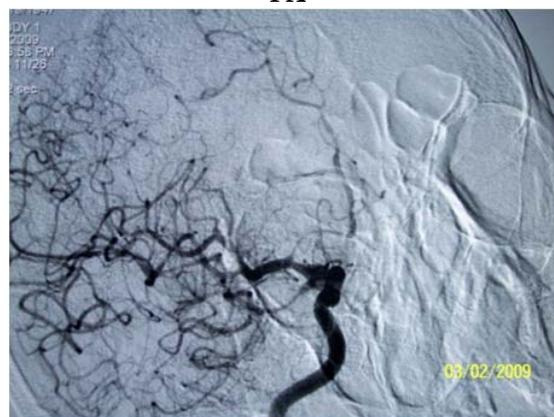
Une augmentation de la Vm en 24 H de plus de 50 cm/s est fortement évocatrice de VSP.

Il n'est validé en pratique clinique que sur l'artère cérébrale moyenne (ACM) accessible au niveau de la fenêtre temporelle.

Sa valeur prédictive positive est bonne, néanmoins la Vm peut être accélérée par une augmentation du débit et le diagnostic différentiel avec une hyperhémie n'est pas toujours aisé. On peut s'aider de l'index de Lindegaard pour les différencier. L'index de Lindegaard est le rapport de la Vm de l'ACM à celle de la carotide interne cervicale. Sa valeur normale est de 1,7. Supérieur à 3 il est hautement évocateur de VSP, supérieur à 6 le VSP est sévère.



1 A



1 B

Figure 1 A, 1 B Lateral right ICA angiogram with cerebral vasospasm



Figure 1 C CT image with cerebral ischaemia

Pour distinguer hyperhémie et spasme on peut aussi s'aider de la saturation en O₂ du sang veineux à la sortie du cerveau c'est-à-dire au niveau de la jugulaire interne (S_{vj}O₂). Une S_{vj}O₂ basse (< 55%) correspondant à une grande extraction de l'O₂ est en faveur d'un débit bas et donc d'un spasme. Les résultats asymétriques au DTC sont également un argument en faveur d'un spasme, mais il existe des spasmes bilatéraux.

Mais il y a des faux négatifs, les principaux étant le VSP périphérique et le VSP du siphon carotidien avec chute du débit d'aval.

L'arteriographi cerebrale

C'est l'examen de référence qui confirme le diagnostic, elle visualise le rétrécissement du calibre artériel qui est concentrique, à contour régulier. Il peut être focal, segmentaire ou diffus.

Il existe un délai de remplissage vasculaire accru pouvant imposer une augmentation du temps d'acquisition angiographique avec retard d'apparition des temps parenchymateux et veineux.

Traitement

Le traitement préventif est basé sur l'utilisation de la nimodipine, inhibiteur calcique, vasodilatateur, agissant préférentiellement au niveau des artéioles cérébrales. Son mode d'action est de minorer les conséquences du vasospasme; Ses effets sont liés à une diminution de la calcitoxicité intracellulaire neuronale, à une amélioration de la circulation collatérale leptoméningée et à des effets rhéologiques.

Elle s'utilise habituellement par voie intraveineuse la première semaine, à la dose de 2mg/H, puis per-os à la dose de

360mg/jour, soit 2 cp toutes les 4H. La durée totale du traitement est de 3 semaines. En fait il n'y a pas d'arguments pour utiliser la voie intraveineuse en dehors d'une intolérance digestive.

Chez les patients grade 4-5 de la WFNS elle doit s'utiliser sous contrôle de la PIC.

La correction de toute hypotension, de toute hypovolémie participe également à la prévention du vasospasme.

D'autres traitements pharmacologiques ont été proposés dans la prévention du vasospasme: la nicardipine, le tirilazad, le magnésium, mais qui actuellement ne peuvent être recommandés dans la prévention et le traitement du vasospasme.

Le nitroprussiate intrathécal, donneur d'oxyde nitrique, serait intéressant pour la prévention et le traitement du VSP, mais nous n'avons pas l'expérience.

L'enoxaparine, héparine de bas poids moléculaire, semble prometteuse, mais elle n'a pas été testée contre la nimodipine qui est actuellement le traitement de référence.

Le traitement hémodynamique a pour but d'augmenter le débit sanguin cérébral des territoires d'aval. La triple H thérapie associant Hypervolémie, Hémodilution, Hypertension artérielle aurait montré une efficacité dans la prévention du VSP mais n'améliore pas les déficits ischémiques installés, et donc la survie. Elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires qu'ils soient neurologiques ou systémiques. (œdème cérébral, HTIC, infarctus hémorragique)

La complication systémique la plus fréquente est l'œdème pulmonaire, surtout après expansion volémique.

De ces trois «H» il ne reste en pratique clinique que l'HTA associée à une normovolémie, PAM souhaitable 120 mmhg, limitée à 100 mmhg quand il existe un infarctus cérébral (avis d'expert).

Ce traitement s'effectue en unités de soins intensifs, sous contrôle de la mesure continue de PA sanglante et d'un abord veineux profond.

L'HTA nécessite souvent le recours à des amines vasopressives, l'amine de choix étant la noradrénaline.

Il importe de contrôler les paramètres biologiques et cliniques dont la température.

Le traitement endovasculaire

Il comporte l'injection intra-artérielle de vasodilatateurs ou la réalisation d'une angioplastie.

Les vasodilatateurs utilisés sont la papavérine et la nimodipine (1 mg, soit 5ml ramené à 10 ml en 10 à 20 mn). Leur demi-vie courte explique que leur action soit transitoire, rendant compte des bons résultats angiographiques et des moins bons résultats cliniques. Ils doivent être renouvelés.

L'angioplastie n'est réalisée qu'au niveau du siphon carotidien et de la partie proximale de l'ACM. Elle doit être la plus précoce possible après l'apparition de signes cliniques de déficit ischémique. Elle donne de bons résultats mais sa complication majeure est la rupture artérielle.

Perspectives d'avenir

Une anti-endothéline est en cours d'évaluation pour le traitement préventif et curatif du VSP.

Elle serait efficace dans un modèle expérimental, chez l'animal.

L'endothéline-1 est un peptide, vasoconstricteur puissant dont l'activité résulte de l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium.

Son implication dans la physiopathologie

du VSP a été prouvée.

L'oxyhémoglobine et la thrombine présente dans le LCR après une HSA peuvent augmenter la libération d'endothéline

Les antagonistes de l'endothéline préviennent et traitent le VSP dans les modèles expérimentaux d'HSA, la molécule en cours d'étude est le CLOZASANTAN. Les premiers résultats sont encourageants mais doivent être confirmés par une nouvelle étude actuellement en cours (l'étude CONSCIOUS-1)

Cette perspective encourageante termine cet exposé.

Conclusion

Le VSP est en grande partie responsable de la lourde morbidité qui persiste après une HSA post anévrismale.

Sa prévention, sa détection doivent rester une préoccupation majeure lors de la prise en charge de l'HSA.

L'avènement d'un traitement préventif ou curatif constituera un progrès indéniable pour les malades victimes d'HSA.

Comments

In this article Courteoux and Sillard present more theoretical remarks on cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH).

Cerebral vasospasm is a common complication following aneurysmal SAH, which can take place in up to half of patients after bleeding occurs. The most common cause of death and disability in patients with SAH in a subacute setting is

delayed cerebral ischemia caused by cerebral vasospasm. The patient with acute subarachnoid hemorrhage needs to be managed in an intensive care unit (ICU). Low reactivity, drowsiness or lethargy with or without focal neurological deficit means cerebral vasospasm, until proven otherwise and emergency CT must be performed. A prompt diagnosis of cerebral vasospasm is the first step in the management of SAH patients. The gold standard in detection cerebral vasospasm is angiography, but it is relevant only 50 % in the diagnosis of hemodynamically relevant vasospasm. There are some diagnosis techniques to assess regional cerebral blood flow (rCBF): positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), Xe-CT, MRI. The most prominent technique for a noninvasive assessment of rCBF is transcranial Doppler sonography.

As treatment - hypertensive hypervolemic hemodilution (triple H) is indicated and the goal is to maximize cerebral blood flow (CBF) to areas of vasospasm to prevent or reverse neurological symptoms. On statin therapy and cerebral ischemia: there are recent studies contradict each other concerning the benefits of statin therapy to prevent vasospasm and delayed cerebral ischemia. Also endovascular infusion of vasodilatory

substances and angioplasty may be performed.

We hope new methods of detection and treatment of vasospasm will lead to a future in which cerebral vasospasm will be a concern of the past and will reduce the incidence of delayed neurological deficits.

Șt.M. Iencean, MD, PhD
Editor - Romanian Neurosurgery

References

1. Aaslid R: Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neu ro chir Suppl* 72:47-57, 1999
2. Adams HP Jr: Prevention of brain ischemia after aneurysmal sub arachnoid hemorrhage. *Neurol Clin* 10:251-268, 1992
3. Borel CO, McKee A, Parra A, Haglund MM, Solan A, Prabha kar V, et al: Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34: 427-433, 2003
4. Lu D, Mahmood A, Goussev A, Schallert T, Qu C, Zhang ZG, et al: Atorvastatin reduction of intravascular thrombosis, increase in cerebral microvascular patency and integrity, and enhancement of spatial learning in rats subjected to traumatic brain injury. *J Neurosurg* 101:813-821, 2004
5. Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39(9):2622-6
6. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*. 2010;41(1):e47-52.