Editorial

Catecholamines and neuraxial anaesthesia

R. Kozody MD FRCP

Catecholamines were introduced to neuraxial anaesthesia more than 80 years ago when Braun¹ successfully added epinephrine to cocaine to prolong the duration of spinal anaesthesia. Since that time epinephrine has remained the adjunct of choice for spinal anaesthesia despite a popularity that has varied widely. With the introduction of epidural anaesthesia epinephrine was again demonstrated to be the adjunct of choice for prolonging local anaesthetic blockade and minimizing blood levels of local anaesthetics.

The popularity of epinephrine is primarily related to its availability, consistent affect and lack of neurological problems. With spinal anaesthesia epinephrine 200 µg: significantly prolongs the duration of tetracaine spinal anaesthesia, prolongs the terminal regression of lidocaine spinal anaesthesia and has little effect on bupivacaine spinal anaesthesia. With epidural anaesthesia, epinephrine 5 µg · ml⁻¹ prolongs the duration of both lidocaine and bupivacaine epidural anaesthesia and lowers initial blood levels of these agents. The mechanism for differing actions of epinephrine with local anaesthetics in the spinal and epidural space is still debated; however, differing vascularities and vascular responses appear to be a factor.

The lumbar epidural space has numerous large veins which come into direct contact with the epinephrine containing local anaesthetic solutions. In dogs, injection of epinephrine 200 µg into the subarachnoid space produces dural vasoconstriction but fails to reduce regional spinal cord blood flow. Direct application of epinephrine to the pial vessels produces local vascular blanching; however, with a dose of 200 µg and regional CSF dilution alterations in regional spinal cord blood flow in dogs are not significant.

Neurological deficits following spinal anaesthesia with or without epinephrine are exceedingly rare. Although sporadic case reports have implicated epinephrine as a cause of spinal cord ischaemia numerous large series have demonstrated the safety of its use.² Support for catecholamine-induced spinal cord ischaemic injury was generated in the 1970s by the post-traumatic catecholamine-induced

spinal cord ischaemic injury theory which has since been shown to be incorrect. Current case reports of neurological injury following spinal anaesthesia have focused on the underlying pathology such as AV malformations, accidental injection of the wrong drug, a complication of the lumbar puncture, i.e., bleeding or infection, or severe physiological aberration. In view of our current understanding, the concept of epinephrine-induced spinal cord injury with spinal anaesthesia should be abandoned.

The search for an agent which is superior to epinephrine as an adjunct to spinal and epidural anaesthesia has continued since its introduction. Beta sympathetic agonists have been shown to be of little value. The use of indirect sympathomimetics such as ephedrine has been shown to be inferior to epinephrine.

The introduction of the alpha₁ agonist phenylephrine was a considerable advance² but it has failed to replace epinephrine. Equivalent or inferior efficacy compared with epinephrine, and associated systemic hypertension with larger doses has limited the widespread use of phenylephrine. The partial success of phenylephrine, however, pointed in the direction of the alpha agonists and led in part to the recent interest in the alpha₂ agonists notably clonidine. Clonidine has direct CNS, and direct spinal cord antinociceptive properties. When clonidine 150 µg is combined with tetracaine or bupivacaine prolongation of spinal anaesthesia occurs in humans and animals which is superior to that observed with epinephrine.³ Vagal-induced bradycardia may occur with intrathecal clonidine which, although readily correctable with atropine, adds a potential complication and may limit its widespread use. The search for more potent alpha₂ agonists without side effects remains a promising area.

The demonstration that both alpha₁ and alpha₂ agonists may prolong spinal anaesthesia suggests that an ideal agent may be a mixed alpha agonist. Norepinephrine, an agent previously considered dangerous in spinal anaesthesia, occurs endogenously and has combined alpha agonist properties. Goto *et al.*⁴ have previously reported on the efficacy of norepinephrine in spinal anaesthesia; however, the levels of CSF norepinephrine were high. Their present study, although it has some methodological problems, suggests several important factors.

From the Department of Anaesthesia, University of Alberta, Edmonton, Alberta.

First the addition of norepinephrine to epidural anaesthesia in humans in a dose of $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ reversibly prolongs the duration of anaesthesia. The CSF norepinephrine levels increased to $336 \pm 85 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, a level not significantly different from that observed in individuals with chronic pain related to post-herpetic neuralgia $254 \pm 58 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$.

Secondly, their results suggest the acute efficacy of norepinephrine as an adjunct to bupivacaine epidural anaesthesia in post-herpetic neuralgia in which CSF norepinephrine levels are elevated. The implications are that the authors are on an ascending limb of a dose-response curve for norepinephrine in epidural anaesthesia and higher doses may provide further benefit if systemic side effects are not a limiting factor.

The study is intriguing but preliminary, offering a potentially useful idea rather than a clinically applicable procedure. Much animal work needs to be performed with regard to dose-response curves, local anaesthetic agents used, gross and histological neuropathology, and long-term effects before a controlled clinical study can be undertaken.

In conclusion, although no definite answers can be gained from the present study, could the authors again be pointing the way to nonspecific alpha agonists in neuraxial anaesthesia?

Les catécholamines et l'anesthésie du nevraxe

En ajoutant de l'adrénaline à une solution de cocaïne, prolongeant ainsi la durée de l'anesthésie rachidienne obtenue, Braun¹ fut le premier, au début du siècle, à employer des catécholamines dans l'anesthésie du nevraxe. Malgré une popularité variable, l'adrénaline est depuis lors restée le complément de choix à l'anesthésique local pour le bloc sous-arachnoïdien. Avec l'avènement de l'anesthésie péridurale, on utilisa l'adrénaline pour prolonger la durée du bloc aux anesthésiques locaux et diminuer les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Les avantages de l'adrénaline tiennent de sa disponibilité, de la constance de son action et de sa sûreté sur le plan neurologique. En anesthésie rachidienne, une dose de $200 \mu\text{g}$ d'adrénaline prolonge la durée d'un bloc à la tétracaine, ralentit la régression finale de celui à la lidocaïne mais ne modifie pas l'effet de la bupivacaine. Pourtant, à raison de $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, l'adrénaline prolonge l'action de la lidocaïne et de la bupivacaine lors d'un bloc péridural et

en diminue les concentrations plasmatiques précoces. Même si on a pas encore tout à fait résolu ces divergences d'action entre les sites péridural et rachidien, il semble qu'un arrangement vasculaire différent puisse y être pour quelque chose.

L'espace péridural lombaire contient plusieurs grosses veines qui viennent en contact avec les solutions anesthésiques à l'adrénaline. Chez le chien, l'application directe d'adrénaline sur les vaisseaux de la pie-mère les fait se contracter toutefois, avec la dilution dans le LCR, l'injection de $200 \mu\text{g}$ d'adrénaline dans l'espace sous-arachnoïdien amène une vasoconstriction de la dure-mère sans modification du flot sanguin médullaire.

Les cas de problèmes neurologiques à la suite d'une anesthésie rachidienne avec ou sans adrénaline sont extrêmement rares. Même si on a essayé d'impliquer l'adrénaline dans quelques cas d'ischémie médullaire, de nombreux dossiers confirment son inocuité.² Pendant les années soixante-dix, on avait bien craint une ischémie médullaire induite par l'adrénaline, mais c'était dans la foulée de la théorie sur le rôle des catécholamines et de l'ischémie dans les traumatismes de la moelle épinière, théorie caduque aujourd'hui. On pense maintenant que les problèmes neurologiques survenant après une anesthésie rachidienne sont le fait d'une pathologie pré-existante telle une malformation artério-veineuse, l'injection d'une solution toxique, une complication de la ponction (saignement ou infection) ou encore une aberration physiologique. Avec ce que l'on sait, on devrait abandonner ce concept de lésion médullaire induite par l'adrénaline lors d'une anesthésie rachidienne.

On a bien cherché des substituts à l'adrénaline comme complément aux anesthésiques locaux pour l'anesthésie rachidienne et péridurale. Les β -agonistes se sont avérés inutiles et les sympatomimétiques indirects comme l'éphédrine, inférieurs à l'adrénaline. La phényléphrine (α_1 agoniste) offre bien quelque potentiel,² mais son efficacité ne dépasse pas celle de l'adrénaline et, à bonne dose elle peut causer de l'hypertension, ce qui a probablement limité sa popularité. Toutefois, le succès, tout relatif, de la phényléphrine a pavé la voie aux autres α -agonistes, et ouvert la porte aux α_2 -agonistes telle la clonidine. Cette dernière exerce des propriétés analgésiques aux niveaux cérébral et médullaire. Ajoutés à de la tétracaine ou à de la bupivacaine, $150 \mu\text{g}$ de clonidine prolongent la durée de l'anesthésie rachidienne chez l'homme et l'animal, mieux que ne le ferait l'adrénaline.³ Avec la clonidine intrathécale, on peut cependant observer de la bradycardie, sensible à l'atropine; c'est un effet secondaire ennuyeux qui en limitera peut-être l'usage. La quête d'un autre α_2 -agoniste plus puissant mais dépourvu d'effet secondaire se poursuit.

Si les agonistes de type α_1 et α_2 prolongent tous deux

le bloc sous-arachnoïdien, un agoniste à effet mixte pourrait peut-être s'avérer idéal. La noradrénaline, une substance endogène que l'on craignait en anesthésie rachidienne, a une action agoniste sur les récepteurs α_1 et α_2 . Goto⁴ a démontré son efficacité en anesthésie rachidienne, mais il a atteint des concentrations de noradrénaline importantes dans le LCR. Malgré ses lacunes méthodologiques, l'article du présent numéro souligne plusieurs points importants.

D'abord, l'addition de noradrénaline à raison de $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ prolonge chez l'humain la durée de l'anesthésie péridurale. Les concentrations de noradrénaline dans le LCR atteignaient alors le niveau de $336 \pm 85 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ comparable au $254 \pm 58 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ des victimes de névralgie post-herpétique.

Ensuite, l'efficacité de la noradrénaline exogène à titre de complément à la bupivacaine en anesthésie péridurale pour douleurs post-herpétiques, alors qu'il y a déjà beaucoup de noradrénaline endogène dans le LCR, suggère qu'on pourrait peut-être encore en augmenter la dose si cela ne s'accompagne pas d'effet secondaire systémique.

Cet article est intrigant mais il propose plus une idée originale qu'un outil clinique applicable dans l'immédiat. Des études chez l'animal devront d'abord permettre de préciser la relation dose-effet, les types d'anesthésiques affectés et l'impact histopathologique et fonctionnel à long terme. C'est seulement après cela qu'on pourra entreprendre des essais cliniques en bonne et due forme.

Sans présumer des conséquences ultimes de l'article en question, il est possible que ses auteurs soient à l'avant garde de l'usage d'agonistes α non-spécifiques dans l'anesthésie du névraxe.

References

- 1 Braun H. Lokal Anesthetie, ed 1, Leipsig. JA Barth, 1905; Braun H. Local Anesthesia, 3rd ed. (translated by P. Shields), Philadelphia. Lea and Febiger. 1914, 143.
- 2 Moore DC, Bridenbaugh LD. Spinal (subarachnoid) block. JAMA 1966; 195: 907-12.
- 3 Bedder MD, Kozody R, Palahniuk RJ, Cumming MO, Pucci WR. Clonidine prolongs canine tetracaine spinal anaesthesia. Can Anaesth Soc J 1986; 33: 591-6.
- 4 Goto F, Fujita N, Fujita T. Cerebrospinal fluid catecholamine levels and duration of spinal anaesthesia. Can J Anaesth 1988; 35: 157-61.