Editorial

Sympathetic mechanisms in post-operative pain

J.B. Forrest MB PhD FRCPC FFARCS

Postoperative pain after major surgery is often inadequately treated with opiates alone. The paper by De Kock, Pichon and Scholtes, in this issue, is a good example of a well-designed prospective study of the role of the sympathetic nervous system in postoperative pain. Clonidine, an α_2 adrenoceptor agonist effectively reduced the postoperative PCA morphine requirements in their patients after major surgery. These investigators, in concluding that clonidine has a synergistic action with morphine make an important observation. They also point out that it is possible to increase the efficacy of analgesia while at the same time to reduce the incidence of side effects if a "balanced analgesia" approach is used. As long ago as 1878 it was recognized that the sympathetic nervous system was involved in nociception,¹ by mediating vasomotor, sudomotor and other reflex efferent responses to painful stimuli. A quarter-century later, Weber² blocked the pain of thermal injury with epinephrine applied to the dorsal spinal nerves in the cat, suggesting a possible afferent adrenergic mechanism of analgesia (antinociception). The discovery in 1948 by Ahlquist³ of two types of adrenoceptor, the α and β receptors, stimulated numerous pharmacological, autoradiographic and molecular genetic studies in an effort to characterize these receptors and define their respective functions. At least two generic α -adrenoceptors have now been identified together with five pharmacological subtypes (α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2B} , and α_{2C}).⁴ It seems likely that a third α_1 subtype also exists. The characteristic assay function of α_1 and α_2 receptors is inhibition of hormone-stimulated increases in phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate hydrolysis and cAMP respectively. α_2 agonists, such as clonidine, dexmedetomidine, medetomidine and dexmedetomidine increase cAMP accumulation in cultured fibroblasts⁴ by a mechanism that involves arachidonic acid metabolism.

When α -sympathomimetic compounds are injected

into cerebral ventricles profound analgesia results,^{5,6} and is associated with hyperpolarization of mid-brain neurones.⁵ Further, animal studies have demonstrated that the inhibition of nociception, by epinephrine applied to the dorsal horn of the spinal cord, is an α_2 agonist response⁷⁻⁹ that potentiates the analgesic effects of spinal opioid receptor agonists.^{10,11} Although some studies have suggested that α_2 -mediated analgesia requires an opioid receptor interaction,¹²⁻¹⁵ it seems likely that α_2 receptors directly mediate the descending medullo-spinal noradrenergic inhibition of spinal neurones in the dorsal horn.^{7,16-20} α_2 receptors are present on dorsal horn primary afferent neurones^{17,19-21} and when activated by agonists, such as epinephrine, inhibit the neuronal release of substance-P and other nociceptive peptides at this site.^{19,22} In addition to spinal α_2 adrenoceptor-mediated analgesia, central α_2 receptors have been identified in the nucleus locus coeruleus in the medulla, that when stimulated produce analgesia.^{23,24} Lesions in the locus coeruleus potentiate the analgesia of intrathecal clonidine but not intrathecal morphine, suggesting adrenergic-specific nociceptive activity in the locus coeruleus.^{25,26}

There are four stages in the nociceptive response to acute tissue injury, such as that associated with surgery, and the sympathetic nervous system is involved at each stage. Stage 1 is activation of a chemical mediator cascade following initial cellular damage. Stage 2 is sensitization of peripheral nerve endings within injured tissues causing primary hyperalgesia. Stage 3 is the onset and persistence of sensitization of spinal nerves, efferent reflexes and secondary hyperalgesia in tissues around the area of injury and in some cases, distant to it (referred pain). Stage 4 is resolution of neuronal sensitization, wound healing and recovery of normal sensation. The intensity of nociceptive afferent impulses is greatest in Stages 2 and 3, and numerous efficacy studies report that pretreatment with antinociceptive agents attenuates pain levels considerably during these stages. In other words it is much easier to prevent the onset of severe postoperative pain than it is to treat it when it has already occurred.

From the Department of Anaesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 3Z5.

Cellular injury causes an efflux of hydrogen ion and potassium which together with trauma to peripheral nerve endings stimulates the primary afferent nerves. These nociceptive afferent impulses activate intraneuronal transport of substance-P from the central part of the nerve cell towards the peripheral endings. Substance-P sensitizes the nerve endings to further nociceptive stimulation (lower threshold plus augmented response), as well as causes vasodilation and tissue oedema and triggers the release of bradykinin, serotonin and histamine. In addition, norepinephrine and dopamine are released from damaged adrenergic nerves and small blood vessels.

The release of these monoamines stimulates cellular synthesis of several phospholipids involved in nociception by uncoupling non-esterified free fatty acid such as arachidonic acid. Prostacyclins (PGI), prostaglandins (PGA, E and F series), thromboxanes (TxB) and other endoperoxides are synthesized by cyclo-oxygenase, while leukotrienes and other hydroperoxides are synthesized by lipoxygenase and all except TxB are active nociceptors. Sympathomimetic amines (epinephrine and norepinephrine) potentiate the effects of leukotrienes on WBCs to stimulate further release of substance-P. The release of norepinephrine occurs in part due to direct damage to adrenergic nerves but also secondary to efferent sympathetic reflexes acting at neuro-effector junctions, mainly in vascular and other smooth muscle cells. The release of substance-P at the dorsal horn initiates the propagation of nociception to the spinothalamic pathway as well as efferent sympathetic and motor reflexes. A second sensitization of dorsal horn cells (known as "wind up") now links with the sensitization in the injured tissues to form a closed-loop nociceptive pathway that becomes self-sustaining, even when the stimuli from the injured tissues begin to subside.

The sympathetic nervous system thus acts in two ways in nociception. Firstly, there is potentiation of the release of chemical mediators of nociception (Stage 1) and augmentation of sensitization to substance-P (Stage 2). Secondly, norepinephrine and α_2 agonism in the dorsal horn neurones and in the locus coeruleus in the medulla play the major role in the descending medullo-spinal inhibition of nociception by inhibiting the spinal actions of substance-P.

The selectivity, specificity and potency of various α_2 adrenoceptor agonists has been studied in detail.²⁷ The α_2 to α_1 binding ratio for clonidine is 220 : 1 compared with 1620 : 1 for medetomidine, and even higher for its isomer dexmedetomidine. The newer compounds, medetomidine and dexmedetomidine provide a means of specific α_2 therapy for pain without the disadvantage of concomitant partial α_1 effects. Analgesic potency and duration of action seem to vary with the

lipid solubility of these compounds in much the same way as narcotics and volatile anaesthetics. Although initial evaluation of analgesia with α_2 agonists²⁹⁻³³ is encouraging, efficacy and safety studies³⁴⁻³⁶ indicate that further investigation is needed to fully assess their value as adjuncts for postoperative analgesia. The study of De Kock *et al.* add further evidence of the clinical analgesic effects of an α_2 agonist, clonidine, without any increase in adverse effects. These compounds have provided considerable new insight into the mechanisms of pain after surgery.

Les mécanismes sympathiques de la douleur postopératoire

Souvent, on n'arrive pas à contrôler adéquatement la douleur postopératoire en employant seulement des morphiniques. L'article de De Koch, Pichon et Scoltes, que vous trouverez plus loin, offre l'exemple d'une bonne étude prospective sur le rôle joué par le système nerveux sympathique lorsqu'il y a douleur postopératoire. Après une intervention chirurgicale majeure, la clonidine, qui stimule les récepteurs adrénergiques α_2 , réduisait chez leurs patients la demande de morphiniques à la pompe PCA. En concluant que la clonidine agit en synergie avec la morphine, les auteurs marquent un point important. Ils soulignent aussi qu'en attaquant la douleur sur plusieurs fronts, il est possible d'améliorer la qualité de l'analgésie tout en minimisant les effets secondaires qui y sont associés. C'est en 1878 qu'on a entrevu que le sympathique pouvait moduler la douleur¹ en modifiant les phénomènes vasomoteurs, sudomoteurs et autres manifestations réflexes à la stimulation douloureuse. Un quart de siècle passa avant que Weber² n'arrive à bloquer la douleur d'une brûlure en appliquant de l'adrénaline sur les nerfs spinaux du chat, suggérant du même coup l'existence de mécanismes adrénergiques analgésiques. En 1948, Alquist³ distingua deux types de récepteurs adrénergiques, les α et les β . Ceci ouvrit la porte à de multiples études pharmacologiques, autoradiographiques et de génétique moléculaire visant à caractériser les structures et les fonctions des dits récepteurs. Aujourd'hui, nous connaissons deux familles de récepteurs α subdivisées en sous-types pharmacologiques: α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ⁴ et il existe probablement un troi-

sième type d' α_1 . On peut distinguer les récepteurs α_1 et α_2 en employant des tests qui mesurent l'inhibition de la stimulation hormonale des taux de phosphatidylinositol 4, l'hydrolyse du 5-biphosphate et de l'AMP cyclique respectivement. Les agonistes α_2 , tels la clonidine, la dextomidine, la médétomidine et la dexmédétomidine provoquent l'augmentation de l'AMP cyclique de fibroblastes en culture⁴ en modifiant le métabolisme de l'acide arachidonique.

L'injection de sympathomimétiques alpha dans les ventricules cérébraux entraîne une analgésie intense,^{5,6} avec hyperpolarisation des neurones du mésencéphale.⁵ Par des études animales, on a aussi démontré que l'action analgésique de l'adrénaline appliquée à la corne postérieure de la moelle épinière relevait d'une stimulation des récepteurs α_2 ⁷⁻⁹ et qu'elle augmentait l'effet analgésique des agonistes des récepteurs morphiniques médullaires.¹⁰⁻¹¹ Même si certains travaux ont suggéré la nécessité d'une interaction avec les récepteurs morphiniques pour expliquer l'effet analgésique des agonistes α_2 ,¹²⁻¹⁵ il est probable qu'ils parviennent seuls à moduler l'inhibition noradrénergique des neurones spinaux survenant dans la corne dorsale et provenant des centres supérieurs.^{7,16-20} On retrouve les récepteurs α_2 sur les neurones primo-afférents de la corne dorsale^{17,19-21} et lorsqu'ils sont stimulés avec de l'adrénaline par exemple, ils inhibent localement la libération neuronale de substance P et autres peptides de la douleur.^{19,22} On a aussi identifié des récepteurs α_2 centraux, dans le locus coeruleus du bulbe rachidien et leur stimulation entraîne de l'analgésie.^{23,24} D'ailleurs, l'altération du locus coeruleus potentialise l'action analgésique de la clonidine intrathécale mais non celle de la morphine intrathécale, suggérant ainsi une activité adrénergique spécifique dans la modulation de la douleur au sein de cette structure.²⁵⁻²⁶

Le système nerveux sympathique influence les quatre stades de la réponse douloureuse à une destruction tissulaire comme il en survient lors d'une intervention chirurgicale. Le premier stade est celui du déclenchement d'une cascade de médiateurs chimiques résultant du traumatisme cellulaire. Le deuxième voit la sensibilisation des terminaisons nerveuses périphériques entraînant l'hyperalgésie primaire. Lors du troisième stade, il y a activation et persistance de la sensibilisation des nerfs rachidiens, des réflexes efférents et l'instauration d'hyperalgésie secondaire des tissus entourant le site de la blessure et parfois de sites distants (douleur référée). Au stade quatre, la sensibilisation neuronale s'estompe, il y a guérison des tissus et restauration d'une sensibilité normale. Les afférences douloureuses sont pires aux stades deux et trois et de nombreuses études suggèrent qu'un prétraitement avec des analgésiques diminue considérablement la douleur de ces stades. Il semble donc plus facile de prévenir l'avènement

de la douleur postopératoire que de la juguler lorsqu'elle s'est installée.

La lésion cellulaire amène la libération d'ions d'hydrogène et de potassium qui s'ajoutant au traumatisme de la terminaison nerveuse stimule le neurone afférent primaire. Ce trafic afférent douloureux active le transport intraneuronal de la substance P du centre vers la périphérie. La substance P sensibilise la terminaison nerveuse à la stimulation douloureuse (en diminue le seuil et amplifie la réponse), entraîne de la vasodilatation, de l'œdème tissulaire et la libération de bradykinine, de sérotonine et d'histamine. De plus, les nerfs adrénergiques lésés et les petits vaisseaux sanguins laissent échapper de la noradrénaline et de la dopamine.

Au niveau cellulaire, ces substances monoaminées contribuent au découplage des acides gras non-estérifiés tel l'acide arachidonique, stimulant ainsi la synthèse de plusieurs phospholipides jouant un rôle dans les mécanismes nociceptifs. Les prostacyclines (PGI), prostaglandines (PGA, E et F), thromboxanes (TxB) et autres endoperoxides résultent de l'activité de la cyclo-oxygénase alors que les leukotriènes et autres hydroperoxydes sont produits par la lipoxigénase. Toutes, sauf les TxB, induisent de la douleur. Les amines sympathomimétiques (adrénaline et noradrénaline) potentialisent l'effet des leukotriènes sur les globules blancs, contribuant ainsi à la libération d'encore plus de substance P. La destruction de fibres nerveuses adrénergiques entraîne la libération de noradrénaline, qui survient aussi au site de jonctions neuro-efféctrices situées dans les vaisseaux et autres fibres musculaires lisses lors de l'activation de réflexes sympathiques. La libération de substance P dans la corne dorsale de la moelle induit la propagation de la transmission douloureuse vers les centres supérieurs et l'activation de réflexes efférents moteurs et sympathiques. Une sensibilisation secondaire des cellules de la corne dorsale interagit avec la sensibilisation neuronale survenue au site de la lésion, formant un cercle vicieux de transmission douloureuse autosuffisant qui perdure même lorsque s'atténue le stimulus tissulaire initial.

Le système nerveux sympathique module de deux façons la genèse et la transmission de la douleur. D'abord il potentialise la libération des médiateurs chimiques de la douleur (Stade 1) et amplifie la sensibilisation aux effets de la substance P (Stade 2). Ensuite, par ses effets α_2 au niveau des neurones de la corne dorsale et du locus coeruleus du bulbe rachidien, la noradrénaline joue un rôle primordial au niveau des voies descendantes inhibitrices de la douleur et ce, en entravant les effets de la substance P au niveau de la moelle.

On connaît bien la spécificité et la puissance des divers agonistes α_2 .²⁷ Le ratio d'affinité α_2/α_1 de la clonidine est de 220 alors qu'il est de 1620 pour la médé-

tomidine et encore plus pour la dexmédétomidine, son isomère. Ces nouveaux composés, la médétomidine et la dexmédétomidine permettent d'obtenir une thérapie analgésique spécifique pour les récepteurs α_2 sans encourir d'effet α_1 ennuyeux. Leur efficacité analgésique et leur durée d'action semblent être fonctions de leur solubilité lipidique comme celles des morphiniques et des anesthésiques en inhalation. Même si l'évaluation initiale de l'analgésie offerte par les agonistes α_2 semble prometteuse,²⁹⁻³³ des travaux sur leur efficacité et leur sécurité³⁴⁻³⁶ démontrent que d'autres études sont de mise avant d'établir leur vraie place en période postopératoire. Le travail de De Kock et coll. souligne qu'on peut mettre à profit le potentiel analgésique d'un agoniste α_2 , la clonidine, sans qu'il en résulte d'effet secondaire indésirable. Au delà de cette mise en garde, on doit réaliser que ces composés nous ont permis d'approfondir notre compréhension de la douleur postopératoire.

References

- 1 Hart D. Sympathetic pain. Practitioner (Lond) 1878; XXI: 342-6.
- 2 Weber H. Uber Anesthesie durch Adrenalin. Verh Dtsch Ges Int Med 1904; 21: 616-9.
- 3 Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948; 153: 586-9.
- 4 Harrison JK, Pearson WR, Lynch KR. Molecular characterization of α_1 and α_2 -adrenoceptors. Trend Pharmacol Sci 1991; 12: 62-7.
- 5 Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homa E, Suzuki M. Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurones in the dorsal horn of the spinal cord. Anesthesiology 1984; 60: 269-75.
- 6 Yaksh TL, Reddy SVR. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. Anesthesiology 1981; 54: 451-67.
- 7 Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha-adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. J Pharmacol Exp Ther 1983; 224: 552-8.
- 8 Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha₂ adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interaction with morphine. Eur J Pharmacol 1987; 138: 169-77.
- 9 Loomis CW, Jhamandas K, Milne B, Cervenka F. Monoamine and opioid interactions in spinal analgesia and tolerance. Pharmacol Biochem Behav 1987; 26: 445-51.
- 10 Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH. Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural morphine. Anesthesiology 1983; 58: 257-62.
- 11 Spaulding TC, Fielding S, Venafró JJ, Harbaus L. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. Eur J Pharmacol 1979; 58: 19-25.
- 12 Drasner K, Fields HL. Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in rats. Pain 1988; 32: 309-12.
- 13 Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha₂ adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. Anesth Analg 1989; 68: 194-200.
- 14 Post C, Archer T, Minor BG. Evidence for cross-tolerance to the analgesic effects between morphine and selective alpha₂ adrenoceptor agonists. J Neural Transm 1988; 72: 1-9.
- 15 Xie CW, Tang J, Han JS. Clonidine stimulates the release of dynorphin in the spinal cord of the rat. Neurosci Lett 1986; 65: 224-8.
- 16 Fitzgerald M. Monamines and descending control of nociception. Trends Neurosci 1986; 9: 51-2.
- 17 Guyenet PG, Cabot JB. Inhibition of sympathetic preganglionic neurones by catecholamines and clonidine mediation by an alpha-adrenergic receptor. J Neurosci 1981; 1: 908-17.
- 18 Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. Pharmacol Biochem Behav 1985; 22: 845-58.
- 19 Jeffinijica S, Semba K, Randic M. Norepinephrine reduces excitability of single cutaneous primary afferent c-fibres in the spinal cord of the cat. Brain Res 1981; 456-63.
- 20 Post C, Gordh T Jr, Minor BG, Archer T, Freedman J. Antinociceptive effects and spinal cord concentrations after intrathecal injections of guanfacine or clonidine in the rat. Anesth Analg 1987; 66: 317-24.
- 21 Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A. An alpha₂ receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones. Brain Res 1985; 334: 243-54.
- 22 Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance-P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. Brain Res 1985; 359: 177-82.
- 23 Margalit D, Segal M. A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of the nucleus locus coeruleus. Psychopharmacol 1979; 62: 169-83.
- 24 Marwaha J, Kehne JH, Commissaris RL, Lakoski J, Shaw W, Davis M. Spinal clonidine inhibits firing in locus coeruleus. Brain Res 1982; 276: 379-82.
- 25 Ossipov MH, Chatterjee TK, Gebhart GF. Locus coeruleus lesions in the rat enhance the antinociceptive potency of centrally administered clonidine but not morphine. Brain Res 1985; 341: 320-30.
- 26 Reddy SVR, Maderdrut L, Yaksh TL. Spinal cord pharma-

- cology of adrenergic agonist-mediated antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 525–33.
- 27 Virtanen R, Savola J-M, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9–14.
- 28 Maze M, Tranquilli W. α_2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581–605.
- 29 Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2: 231–2.
- 30 Bonnet F, Boico O, Rostaing S, et al. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465–9.
- 31 Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase 1. *Anesthesiology* 1989; 71: 640–6.
- 32 Tryba M, Zenz M, Strumpf M. Clonidine IV is equally effective as morphine IV for postoperative analgesia: a double blind study (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75: A1085.
- 33 Delauney L, Leppert C, Dechaubry V, Paubillier F, Bonnet F. Epidural clonidine reduces epidural fentanyl requirements and side-effects in post-operative patients (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75: A1086.
- 34 Smith BD, Baudendistee LJ, Gibbons JJ, Schweiss JF. A comparison of two epidural α_2 agonists, guanfacine and clonidine, in regard to duration of antinociception, and ventilatory and hemodynamic effects (abstract). *Anesthesiology* 1991; 75: A655.
- 35 Penon C, Eccoffey C, Cohen SE. Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg* 1991; 72: 761–4.
- 36 Bellaiche S, Bonnet F, Sperandio M, Lerouge P, Cannet G, Roujas F. Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 353–7.