Anesthetics are exciting! Implications of pharmacologically-induced nociceptive hyperreflexia

David Archer FRCPC,* Sheldon Roth PhD†

"If this degree of etherization is not well established when the operation begins, the first cut may cause a sudden contraction of the whole muscular system." John Snow describing the 'third stage of etherization' in 1847.

"This is the dream stage of anesthesia. It represents the period of earliest loss of consciousness. The highest cerebral centers are abolished, leaving the secondary centers free to run riot. ... Nervous response to stimulation or to concurrent dreams is exaggerated, and may be expressed in more or less violent physical activity." Arthur Guedel's description of the 'second stage of anesthesia' published in 1951.

WITH the general adoption of rapidly acting intravenous anesthetics, the excitation feared during inhalation inductions is now uncommon in developed countries, but may be manifested by laryngospasm, delirium, or arterial hypertension during emergence from anesthesia. Current management of excitatory phenomena focuses primarily on the specific problems encountered by each patient, rather than attempting to reduce "nervous irritability" (Guedel included the latter as one of the goals of anesthetic premedication). The effects of excitation are not trivial – for example, as postoperative management has improved the peak time for sustaining a perioperative myocardial infarction and moved it from the third postoperative day to the immediate postoperative period.

These clinical observations reflect the biphasic nature of the response to many agents, including anesthetic and hypnotic drugs – excitatory effects that are observed at low doses transition into the prominent depressant effects at higher doses. The general

term for this phenomenon is '*hormesis*'.¹ Although the excitatory effects of anesthetics have been recognized for many decades, the underlying mechanisms remain poorly understood. Discussions of anesthetic mechanisms in modern textbooks and review articles are largely silent on this subject. Perhaps because of the prominent actions of many anesthetics at the γ -aminobutyric acid (GABA_A) receptor, anesthetic excitation is viewed by many as being caused by inhibition of inhibitory pathways (disinhibition). Although disinhibition is a plausible nonspecific mechanism for pharmacologically-induced excitation, there is little published supporting evidence. We have recently reported that low concentrations of pentobarbital increase excitability in hippocampal neurons by mechanisms that involve the intrinsic membrane properties of the neuron, not a reduction in GABA-mediated inhibition.² In general, enquiry into specific mechanisms for the effects of anesthetics seen at low concentrations has been a neglected field of research.

Clinicians recognize that the one thing worse than an inadequate regional or neuraxial block is an inadequate block with a patient who is uncooperative due to sedation. Do patients in this condition feel more pain or do they simply not control their response to it? In their studies examining the influence of anesthetics on the response to somatic pain in man, John Dundee and colleagues showed^{3,4} that low concentrations of anesthetics decrease the pressure pain threshold and increase the 'unpleasantness' of the sensation, suggesting that the patient feels more pain. Using brain mapping with positron emission tomography, Hofbauer *et al.*⁵ demonstrated that propofol, in concentrations associated with mild sedation (0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) enhance thermal pain perception with associated activation of central pain processing regions. In animals, the maximum reduction of nociceptive reflex thresholds occurs

CAN J ANESTH 2008 / 55: 1 / pp 6–10

From the Departments of Anesthesia* and Pharmacology and Therapeutics,† Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

Address correspondence to: Dr. David Archer, Department of Anesthesia, Foothills Medical Center, 1403 29th St. N.W., Calgary, Alberta T2N 2T9, Canada. Phone: 403-944-2439; E-mail: darcher@ucalgary.ca

Supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research and the Canadian Neurotrauma Injury Program, Ottawa, Canada.

at approximately $1/10^{\text{th}}$ of the minimum alveolar concentration (MAC) for volatile anesthetics⁶ and at intravenous anesthetic concentrations that cause mild sedation.⁷ Aversive learning is also enhanced in animals exposed to 0.1 MAC of volatile anesthetics.

We have speculated that enhancement of nociceptive reflexes and electroencephalographic (EEG) activation are part of a constellation of neurological effects that are manifest when neural circuits that are susceptible to the excitatory effects of anesthetics become active. At concentrations that enhance nociceptive reflexes there is activation of the EEG activity measured on the surface⁸ and within the hippocampus.⁹ At the cellular level, low concentrations of pentobarbital are associated with enhanced synaptic transmission.¹⁰ What might render a neuron or a circuit susceptible to excitation by low concentrations of anesthetics? Results from recent studies have cast suspicion on a seemingly unlikely candidate, GABA.

During the mid-1990's neurophysiologic studies revealed the surprising result that GABA, considered to be the prototypical inhibitory neurotransmitter, also exerts important excitatory effects. Although the GABA-mediated excitatory depolarizing potential has been reported for decades, its neurophysiologic role was not recognized until technical advances allowed investigators to control critical factors at the cellular level (for review see Stein and Nicoll).¹¹ Briefly, excitatory bicarbonate-mediated depolarizing potentials can be induced by intense GABA_A receptor stimulation. One of the effects of GABA depolarization is to allow full activation of the N-methyl-D-aspartate receptor. The latter contributes to synaptic plasticity in a variety of regions in the central nervous system, including the hippocampus where it is critical for certain forms of learning and memory and in the dorsal horn of the spinal cord where it plays a role in spinal cord "wind-up". Low¹² and high doses¹³ of GABA-ergic anesthetics enhance GABA depolarization. Conditions that block GABA depolarization also inhibit nociceptive hyperreflexia induced with propofol, pentobarbital and midazolam.¹⁴

If the excitatory effects of GABA are pharmacologically enhanced by low concentrations of anesthetics that leave synaptic transmission intact, there may be clinical implications. Specifically, does the nociceptive hyperreflexia that occurs during emergence from anesthesia outlast the presence of the drug and contribute to hyperalgesia in the postoperative period? Do low concentrations of anesthetics modify the induction of abnormal hippocampal synaptic plasticity, perhaps contributing to reversible cognitive dysfunction and memory loss? Fortunately, studies to date suggest

that noxious stimulation during the excitation phase of emergence does not lead to persistent increases in nociception.¹⁵ Excitatory concentrations of pentobarbital have failed to modify the induction of synaptic plasticity in the hippocampus.¹² The clinical relevance of nociceptive hyperreflexia and anesthetic excitation is therefore probably limited to the emergence phase.

In our studies we have frequently used barbiturates because of their suitability in the experimental models rather than because of their clinical relevance. Notwithstanding this limitation, similar effects on nociceptive reflexes have been documented for a wide variety of anesthetics, raising the possibility that an intervention to reduce excitability in the nervous system might blunt emergence excitation. Since administration of a globally depressant drug would defeat the purpose of emergence from anesthesia, a suitable drug would specifically reduce the pharmacologically-induced increase in excitability. Although a precise understanding of the cellular mechanisms of pharmacologically-induced excitation might be helpful in identifying suitable candidates for reducing emergence excitation, it is not absolutely necessary. At the suggestion of colleagues, we tested the novel antiepileptic, levetiracetam, for activity in reducing nociceptive hyperreflexia and reported that it is effective in this role.¹⁶ Levetiracetam is an interesting member of the piracetam family of compounds that was discovered to have anti-epileptic properties by empirical (off the shelf) testing without having a clear understanding of its mechanism of action. Levetiracetam is very well tolerated in high doses and in normal neurons is devoid of physiological effects. In experimental models of epilepsy levetiracetam exerts its effects on groups of neurons that exhibit abnormally increased excitability. In our studies, levetiracetam blunted nociceptive hyperreflexia without measurable sedative effects.

Hopefully, these studies provide 'a good start' for further research into the mechanisms of action of low concentrations of anesthetics. The research community stands to benefit from further study in this domain through improved understanding of the currently 'mysterious' mechanisms of anesthesia. The clinical anesthetic community and patients may ultimately benefit from improved control of frequently unpleasant and occasionally dangerous excitatory phenomena that occur during emergence from general anesthesia.

Les anesthésiques, c'est excitant... Implications de l'hyperréflexivité nociceptive provoquée par pharmacologie

« Si ce degré d'éthérisation n'est pas bien établi lorsque débute l'opération, la première incision pourrait provoquer une contraction soudaine du système musculaire dans son intégralité. » John Snow décrivant le '3^e stade d'éthérisation' en 1847.

« Il s'agit là du stade onirique de l'anesthésie. Cette phase représente la période de perte de conscience la plus précoce. Les centres cérébraux les plus élevés sont abolis, cédant la place au déchaînement des centres secondaires. ... La réaction nerveuse aux stimuli ou aux rêves simultanés est exagérée, et peut s'exprimer par une activité physique plus ou moins violente. » Description du '2^e stade d'anesthésie' par Arthur Guedel, 1951.

Grâce à l'adoption généralisée d'agents anesthésiques intraveineux à action rapide, l'excitation redoutée durant les inductions par inhalation est désormais un fait rare dans les pays développés ; toutefois, elle peut se manifester par un laryngospasme, le délire ou l'hypertension artérielle lors de l'émergence de l'anesthésie. La prise en charge actuelle des phénomènes d'excitation se concentre principalement sur les problèmes spécifiques rencontrés par chaque patient plutôt que sur une tentative de réduction générale de « l'irritabilité nerveuse » (Guedel comptait déjà cette dernière parmi les cibles de la prémédication anesthésique). Les effets de l'excitation ne sont pas moindres : par exemple, la prise en charge post-opératoire a amélioré la période critique de survenue de l'infarctus du myocarde périopératoire et l'a déplacé du troisième jour postopératoire à la période suivant immédiatement l'opération.

Ces observations cliniques reflètent la nature biphasique de la réaction à de nombreux agents, y compris les agents anesthésiques et hypnotiques : les effets excitateurs que l'on observe à des doses faibles deviennent d'importants effets dépresseurs à des doses plus élevées. Le terme générique pour décrire ce phénomène est '*l'hormèse*'.¹ Bien que les effets d'excitation des agents anesthésiques soient

connus depuis plusieurs décennies, les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. On en parle peu lorsqu'on se penche sur les mécanismes des anesthésiques dans les manuels modernes et les articles de synthèse. En raison peut-être des effets importants de plusieurs anesthésiques au niveau du récepteur d'acide gamma-aminobutyrique (GABA_A), l'excitation produite par les anesthésiques est souvent considérée comme étant provoquée par l'inhibition des voies inhibitrices (désinhibition). Bien que la désinhibition soit un mécanisme non spécifique plausible de l'excitation provoquée par un agent pharmacologique, il y a peu de preuves publiées. Nous avons récemment rapporté que de faibles concentrations de pentobarbital augmentent l'excitabilité des neurones de l'hippocampe par le biais de mécanismes impliquant les propriétés intrinsèques de la membrane du neurone, et non pas une réduction de l'inhibition médiée par le GABA .² De façon générale, l'approfondissement des connaissances sur les mécanismes spécifiques des effets des anesthésiques observés dans le cas de concentrations faibles est un domaine de recherche qui a été négligé.

Pour les cliniciens, il existe une situation pire qu'un bloc régional ou neuraxial inadapté : c'est un bloc inadapté chez un patient non coopératif en raison de la sédation. Les patients dans cet état ressentent-ils davantage de douleur ou ne contrôlent-ils simplement pas leurs réactions à la douleur ? Dans leurs études examinant l'influence des agents anesthésiques sur la réaction à la douleur somatique chez l'humain, John Dundee et collègues ont démontré^{3,4} que des concentrations faibles d'anesthésiques diminuent le seuil de douleur de pression et augmentent le « caractère désagréable » de la sensation, ce qui suggère que le patient ressent davantage de douleur. À l'aide d'une cartographie cérébrale effectuée par tomographie par émission de positrons, Hofbauer *et coll.*⁵ ont démontré que le propofol, lorsqu'il est administré en concentrations associées à une sédation faible ($0,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), aiguise la perception de la douleur thermique avec l'activation associée des régions centrales de traitement de la douleur. Chez l'animal, la réduction maximale des seuils de réflexe nociceptif survient à environ un dixième de la concentration alvéolaire minimale (MAC) pour les agents anesthésiques volatils⁶ et à des concentrations d'anesthésique intraveineux causant une sédation faible.⁷ L'apprentissage du comportement d'évitement est également accentué chez les animaux exposés à 0,1 MAC d'anesthésiques volatils.

Nous avons émis l'hypothèse que la stimulation des réflexes nociceptifs et l'activation électroencéphalographique (EEG) font partie d'une constellation d'effets neurologiques qui se manifestent lorsque les circuits

neuraux sensibles aux effets excitateurs des anesthésiques deviennent actifs. Il y a activation de l'activité EEG mesurée à la surface⁸ et dans l'hippocampe⁹ dans le cas de concentrations d'anesthésiques qui stimulent les réflexes nociceptifs. Au niveau cellulaire, de faibles concentrations de pentobarbital sont associées à une transmission synaptique accrue.¹⁰ Qu'est-ce qui pourrait rendre un neurone ou un circuit sensible à l'excitation par faible concentration d'anesthésiques ? Les résultats d'études récentes nous ont amené à soupçonner un candidat inattendu : le GABA.

Au milieu des années 90, des études neurophysiologiques ont surpris en révélant que le GABA, considéré comme le prototype d'un neurotransmetteur inhibiteur, exerce également d'importants effets excitateurs. Bien que le potentiel de dépolarisation excitateur modifié par le GABA soit connu depuis des dizaines d'années, son rôle neurophysiologique n'a toutefois pas été reconnu avant que des progrès technologiques ne permettent aux chercheurs de contrôler des facteurs critiques au niveau cellulaire (voir Stein et Nicoll).¹¹ Pour résumer, les potentiels dépolarisants excitateurs produits par le bicarbonate peuvent être provoqués par une stimulation intense du récepteur GABA_A. Un des effets de la dépolarisation par le récepteur GABA est la possibilité d'une activation complète du récepteur N-méthyl-D-aspartate. L'activation de ce récepteur contribue à la plasticité synaptique dans plusieurs régions du système nerveux central, y compris dans l'hippocampe, où la plasticité est cruciale pour certaines formes d'apprentissage et de mémoire, et dans la corne dorsale de la moelle épinière où elle joue un rôle dans la sensibilisation (wind-up) de la moelle épinière. Des doses faibles¹² et élevées¹³ d'agents anesthésiques GABA-ergiques stimulent la dépolarisation du GABA. Les conditions bloquant la dépolarisation par le GABA inhibent également l'hyperréflexivité nociceptive provoquée par le propofol, le pentobarbital et le midazolam.¹⁴

Si les effets excitateurs du GABA sont augmentés au niveau pharmacologique par de faibles concentrations d'anesthésiques qui n'affectent pas la transmission synaptique, il pourrait y avoir des répercussions cliniques. En particulier, l'hyperréflexivité nociceptive survenant pendant l'émergence de l'anesthésie dure-t-elle plus longtemps que la présence du médicament, et contribue-t-elle à l'hyperalgésie en période postopératoire ? Est-ce que de faibles concentrations d'anesthésiques modifient l'induction d'une plasticité synaptique anormale de l'hippocampe, provoquant peut-être des dysfonctions cognitives réversibles et une perte de mémoire ? Heureusement, à ce jour

les études suggèrent qu'une stimulation nociceptive pendant la phase d'excitation de l'émergence n'a pas pour effet des augmentations permanentes de la nociception.¹⁵ Des concentrations excitatrices de pentobarbital n'ont pas réussi à modifier l'induction de la plasticité synaptique de l'hippocampe.¹² Ainsi, la pertinence clinique de l'hyperréflexivité nociceptive et de l'excitation anesthésique se limite probablement à la phase d'émergence.

Dans le cadre des études que nous avons menées, nous avons fréquemment eu recours aux barbituriques en raison de leur applicabilité aux modèles expérimentaux plutôt qu'en raison de leur pertinence clinique. Nonobstant cette limite, des effets semblables sur les réflexes nociceptifs ont été observés et documentés pour une diversité d'agents anesthésiques, donnant naissance à la possibilité qu'une intervention dans le but de réduire l'excitabilité dans le système nerveux pourrait atténuer l'excitation lors de l'émergence. Etant donné que l'administration d'un agent complètement inhibiteur irait à l'encontre de l'objectif d'émergence de l'anesthésie, un médicament approprié réduirait spécifiquement l'augmentation de l'excitabilité provoquée par les médicaments. Bien qu'une compréhension précise des mécanismes cellulaires de l'excitation provoquée par des agents pharmacologiques puisse être utile à l'identification de candidats qui pourraient réduire l'excitation à l'émergence, celle-ci n'est pas strictement nécessaire. Des collègues ont suggéré de tester le lévétiracétam, une nouvelle molécule antiépileptique, pour son activité dans la réduction de l'hyperréflexivité nociceptive, et nous avons observé que ce médicament est efficace dans cette fonction.¹⁶ Le lévétiracétam est un membre intéressant de la famille des composés du piracétam ; il a été découvert empiriquement (off the shelf) qu'il avait des propriétés antiépileptiques, mais nous ne comprenons pas encore clairement son mécanisme d'action. Le lévétiracétam est très bien toléré à des dosages élevés et n'a pas d'effets physiologiques sur les neurones normaux. Dans les modèles expérimentaux d'épilepsie, le lévétiracétam exerce ses effets sur des groupes de neurones qui montrent un niveau anormalement accru d'excitabilité. Dans le cadre des études que nous avons menées, le lévétiracétam a diminué l'hyperréflexivité nociceptive sans effets sédatifs mesurables.

Avec un peu de chance, ces études sont un 'bon départ' pour des recherches plus approfondies sur les mécanismes d'action de faibles concentrations d'agents anesthésiques. La communauté de chercheurs bénéficierait d'études plus poussées dans ce domaine grâce à une meilleure compréhension des mécanismes encore

‘mystérieux’ de l’anesthésie. La communauté anesthésique clinique et les patients bénéficieront peut-être finalement d’un contrôle amélioré des phénomènes excitateurs généralement désagréables, voire parfois dangereux, qui surviennent pendant l’émergence de l’anesthésie générale.

References

- 1 Henschler D. The origin of hormesis: historical background and driving forces. *Human Exp Toxicol* 2006; 25: 347–51.
- 2 Archer DP, Roth SH. Low concentrations of pentobarbital enhance excitability of rat hippocampal neurons. *Anesth Analg* 2007; 105: 993–7.
- 3 Dundee JW. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia II. The effect of thiopentone and pentobarbitone. *Br J Anaesth* 1960; 32: 407–14.
- 4 Dundee JW, Moore J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. IV. The effect of sub-anaesthetic concentrations of inhalation agents. *Br J Anaesth* 1960; 32: 453–9.
- 5 Hofbauer R, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology* 2004; 100: 386–94.
- 6 Zhang Y, Eger EI II, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000; 91: 462–6.
- 7 Ewen A, Archer DP, Samanani N, Roth SH. Hyperalgesia during sedation: effects of barbiturates and propofol in the rat. *Can J Anaesth* 1995; 42: 532–40.
- 8 Ebling WF, Danhof M, Stanski DR. Pharmacodynamic characterization of the electroencephalographic effects of thiopental in rats. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19: 123–43.
- 9 Archer DP, Roth SH. Pharmacodynamics of thiopentone: nocifensive reflex threshold changes correlate with hippocampal electroencephalography. *Br J Anaesth* 1997; 79: 744–9.
- 10 Archer DP, Samanani N, Roth SH. Small-dose pentobarbital enhances synaptic transmission in rat hippocampus. *Anesth Analg* 2001; 93: 1521–5.
- 11 Stein V, Nicoll RA. GABA generates excitement. *Neuron* 2003; 37: 375–8.
- 12 Archer DP, Nguyen KQ, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital enhances gamma-aminobutyric acid-mediated excitation without altering synaptic plasticity in rat hippocampus. *Anesth Analg* 2007; 104: 840–6.
- 13 Staley K. Enhancement of the excitatory actions of GABA by barbiturates and benzodiazepines. *Neurosci Lett* 1992; 146: 105–7.
- 14 Wang B, Samanani N, Roth SH, Archer DP. Spinal carbonic anhydrase contributes to nociceptive reflex enhancement by midazolam, pentobarbital, and propofol. *Anesthesiology* 2003; 98: 921–7.
- 15 Archer DP, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital induces nocifensive hyperreflexia, not hyperalgesia in rats. *Can J Anesth* 2000; 47: 687–92.
- 16 Archer DP, Lamberty Y, Wang B, Davis MJ, Samanani N, Roth SH. Levetiracetam reduces anesthetic-induced hyperalgesia in rats. *Anesth Analg* 2007; 104: 180–5.