Is anesthesia good for you? Timing is everything!

David M. Ansley MD FRCPC

Experimental and clinical evidence points to the potential protective effects of volatile anesthetic agents mediated largely through, or “downstream” from, a preconditioning mechanism. This evidence has cast a somewhat long shadow on the efficacy, and perhaps, the relevance of using their *in* counterparts to achieve a similar goal.

In this issue of the Journal, Rodriguez-Lopez *et al.* challenge this notion in an *in vivo* experimental swine model of suprarenal ischemia-reperfusion and abdominal aortic surgery.¹ Propofol, applied in a clinically relevant dose, was associated with preservation of renal function attributed to a reduction in postoperative indices of oxygen derived free radical activity, inflammatory responses, and the expression of inducible nitric oxide synthase compared to animals treated with sevoflurane. Given the burgeoning interest in the role of volatile anesthesia mediated organ protection, these results are somewhat surprising and open to interpretation.

While the hemodynamic aberrations attendant with aortic cross clamping are readily appreciated, the impact of ischemia-reperfusion on local and distal organ injury has attracted lesser degrees of interest for clinicians. As our understanding of underlying pathophysiologic mechanisms has increased, so too has our interest in the potential impact of anesthetic choice on obviating adverse postoperative outcomes. In this context, the findings of Rodriguez-Lopez are of clinical relevance, and begs the question – *Is anesthesia good for you?* Some appreciation of the relative contributions of the ischemic and reperfusion intervals to mechanisms of organ injury and repair is required to discern such an answer.

The ischemic interval is a period of variable free radical generation and cell signalling involved in the generation and release of inflammatory mediators. Mediators of protection - antioxidant capacity of tissue and L-arginine, a precursor of nitric oxide - are depleted.^{2,3} Lower torso ischemia may increase the

circulating level of xanthine oxidase released by the liver, providing the necessary milieu for a generalized increase in the formation of free radicals thought responsible for cell and tissue injury.⁴ This occurs either by direct or indirect actions mediated in part by neutrophil activation and myeloperoxidase release.

Of interest, volatile anesthetics may paradoxically support such processes.⁵ Residual sub MAC concentrations in tissue may serve as substrate for free radical production. Myeloperoxidase supplied from activated neutrophils or monocytes, catalyzes the oxidation of halides (Cl⁻, Br⁻, or F⁻) to produce highly toxic hypohalous acids, that can extend tissue injury over hours to days. Isoflurane has been previously shown to accentuate free radical mediated renal injury associated with a decline in intracellular antioxidant enzymatic defense.⁶ We do not know what contribution the use of sevoflurane may make to this transition in the kidney. The findings of Rodriguez-Lopez *et al.* make it worthwhile to consider such a possibility. One would have expected however, if that were the case, that the maximal decline in renal function would have been preceded by, or occur in parallel with a change in free radical activity, inflammatory cytokines, and nitric oxide activity. This did not happen.

The preconditioning effect of 30 min of ischemia has been previously documented in similar models. The increased expression of inducible nitric oxide synthase seen in the sevoflurane group may reflect an adaptive response to inflammatory mediators - a form of late preconditioning - rather than indirect evidence of nitric oxide mediated free radical tissue injury as suggested.⁷ Unfortunately, the Rodriguez-Lopez *et al.*¹ study was not designed to distinguish these effects, making interpretation of their results somewhat complex.

Alternatively, the conditions of reperfusion may be the primary determinant of tissue injury and repair in their experimental model.⁸ In this context, effective antioxidant intervention may be a prerequisite to

From the Department of Anesthesia, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

Address correspondence to: Dr. David M. Ansley, Department of Anesthesia, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Room 3200, 3rd Floor JPP, 910 West 10th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 4E3, Canada. Phone: 604-875-4111, ext. 68431; Fax: 604-875-5344; E-mail: david.ansley@vch.ca

preservation of organ function. Propofol, by its varied antioxidant and anti-inflammatory effects on cells and tissues may be ideally suited to confer such an effect. The dual enhancement of red cell and tissue antioxidant capacity with propofol to prevent tissue antioxidant depletion may have changed the tolerance to ischemia or shifted the threshold at which tissue injury during reperfusion might have otherwise occurred. The presence of the drug during the first few minutes of tissue reperfusion might serve to offset the cellular response to the ischemic insult and modulate its consequences, defining a new therapeutic strategy that bypasses a preconditioning mechanism of protection. The pathways involved have yet to be determined.

The clinical implications are distinct and important. Anesthesia may be a useful adjunct to current ischemia-reperfusion therapies. Both *iv* and volatile anesthetics may confer their effects via differing activities involving the nitric oxide system. It is interesting to speculate propofol may be well suited to exert an acute protective effect. Sevoflurane may impair antioxidant defenses but confer delayed protection against impending ischemic challenges to the kidney.

Hopefully, as we learn more about *iv* agents and their mechanisms of action, future studies will draw conclusions based on comparing the application of both inhalational and *iv* anesthetics in a "protective" concentration, in a variety of settings to clarify their respective effects. Suffice it to say, the clinical application of either class of drug for this purpose is still in the experimental stage and ... "*further study is required...*"

L'anesthésie est-elle bonne pour vous ? Tout est dans le bon moment !

La preuve expérimentale et clinique indique des effets protecteurs potentiels des anesthésiques volatils s'exerçant surtout par un mécanisme de preconditionnement ou étant en aval de ce mécanisme. Cette évidence a jeté toute une ombre sur l'efficacité et, peut-être, le bien-fondé d'utiliser leurs homologues *iv* pour atteindre un objectif similaire.

Dans le présent numéro du Journal, Rodriguez-Lopez *et coll.* remettent en question cette notion avec un modèle expérimental porcin *in vivo* d'ischémie-reperfusion suprarénale et de chirurgie aortique abdominale.¹ Le propofol, en dose clinique appropriée et comparé au sévoflurane, a été associé à la préservation de la fonction rénale attribuée à la réduction : des indices postopératoires de l'activité des radicaux libres dérivés de l'oxygène, des réactions inflammatoires et de l'expression de l'oxyde nitrique synthase inductible. Étant donné l'intérêt croissant pour le rôle de protection organique des anesthésiques volatils, ces résultats sont plutôt surprenants et sujets à interprétation.

Tandis que les aberrations hémodynamiques qui accompagnent le clamping de la crosse aortique sont facilement comprises, l'impact de l'ischémie-reperfusion sur la lésion organique locale et distale présente moins d'intérêt pour les cliniciens. Notre compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents a augmenté, de même notre intérêt dans l'impact potentiel du choix anesthésique visant à éviter des suites opératoires indésirables. Dans ce contexte, les résultats de Rodriguez-Lopez sont cliniquement pertinents et présument de la réponse à la question – *L'anesthésie est-elle bonne pour vous ?* Pour nuancer la réponse, il faut une certaine évaluation de la contribution relative des intervalles d'ischémie et de reperfusion aux mécanismes de lésion et de réparation organiques.

L'intervalle ischémique est une période de génération variable de radicaux libres et de transmission des signaux cellulaires impliquées dans la production et la libération des médiateurs de l'inflammation. Les médiateurs de la protection - capacité antioxydante des tissus et de la L-arginine, un précurseur de l'oxyde nitrique - sont épuisés.^{2,3} L'ischémie du torse inférieur peut augmenter le niveau circulant de la xanthine oxydase libérée par le foie, fournissant le milieu nécessaire à l'accroissement généralisé de la formation de radicaux libres présumés responsables de la lésion cellulaire et tissulaire.⁴ Cela survient autant par des actions directes qu'indirectes originant de l'activation neutrophile et de la libération de la myéloperoxydase.

Fait intéressant, les anesthésiques volatils peuvent paradoxalement favoriser de tels processus.⁵ Des concentrations tissulaires inférieures à la concentration alvéolaire minimale (CAM) peuvent servir de substrat à la production de radicaux libres. La myéloperoxydase provenant des neutrophiles ou des monocytes activés, catalyse l'oxydation des halogénures (Cl⁻, Br⁻, ou F⁻) pour produire des acides hypohaloïdes hautement toxiques qui peuvent étendre la lésion tissulaire en quelques heures ou quelques jours. On a montré déjà

que l'isoflurane accentue la lésion rénale originant des radicaux libres et associée au déclin de la défense enzymatique antioxydante intracellulaire.⁶ Nous ne savons pas comment le sévoflurane peut contribuer à cette transition dans le rein. Les résultats de Rodriguez-Lopez *et coll.* encouragent à considérer une possibilité semblable. On aurait pu s'attendre toutefois, si c'était le cas, à ce qu'un changement dans l'activité des radicaux libres, des cytokines inflammatoires et de l'activité de l'oxyde nitrique précède le déclin maximal de la fonction rénale ou y soit parallèle. Cela ne s'est pas produit.

L'effet du préconditionnement de 30 min d'ischémie a été antérieurement documenté dans des modèles similaires. L'expression accrue de l'oxyde nitrique synthase inductible observée dans le groupe sévoflurane peut indiquer une réponse adaptative aux médiateurs de l'inflammation - une forme de préconditionnement tardif - plutôt qu'une preuve indirecte de lésion tissulaire s'exerçant par les radicaux libres comme on le suppose.⁷ Malheureusement, l'étude de Rodriguez-Lopez *et coll.*¹ n'a pas été conçue pour distinguer ces effets, ce qui rend l'interprétation de leurs résultats quelque peu complexe.

Aussi, les conditions de la reperfusion pourraient être le principal déterminant de la lésion et de la réparation tissulaires dans leur modèle expérimental.⁸ Dans ce contexte, une intervention antioxydante efficace pourrait être un prérequis à la préservation de la fonction organique. Le propofol, par ses effets antioxydants et anti-inflammatoires variés sur les cellules et les tissus, pourrait être idéalement adapté pour produire cet effet. Avec le propofol, la double amélioration de la capacité antioxydante des globules rouges et des tissus pour prévenir la déplétion antioxydante tissulaire peut avoir changé la tolérance à l'ischémie ou modifié le seuil auquel la lésion tissulaire aurait pu se produire par ailleurs pendant la reperfusion. La présence de médicament pendant les premières minutes de la reperfusion tissulaire aurait pu arrêter la réponse cellulaire à l'insulte ischémique et moduler ses conséquences, définissant une nouvelle stratégie thérapeutique qui contourne le mécanisme de protection du préconditionnement. Les voies empruntées sont à déterminer.

Les implications cliniques sont distinctes et importantes. L'anesthésie peut être un auxiliaire utile au traitement courant d'ischémie-reperfusion. Les anesthésiques *iv* et volatils peuvent tous deux produire leurs effets par des activités distinctes impliquant le système de l'oxyde nitrique. Il est intéressant de réfléchir au fait que le propofol pourrait aussi bien exercer un effet protecteur immédiat. Le sévoflurane

peut nuire aux défenses antioxydantes mais conférer une protection différée contre les actions ischémiques menaçantes pour le rein.

Heureusement, à mesure que nous en apprenons sur les agents *iv* et leurs mécanismes d'action, d'autres études vont tracer des conclusions fondées sur la comparaison de l'application de deux anesthésiques par inhalation et *iv* selon une concentration «protectrice», dans une variété de situations pour clarifier leurs effets respectifs. Inutile de dire que l'application clinique de l'une ou l'autre classe de médicaments utilisés dans ce but est toujours au stade expérimental et ... «d'autres études seront nécessaires...».

References

- 1 Rodriguez-Lopez JM, Sanchez-Conde P, Lozano FS, *et al.* Laboratory investigation: Effects of propofol on the systemic inflammatory response during aortic surgery. *Can J Anesth* 2006; 53: 701-10.
- 2 De Vecchi E, Pala MG, Di Credico G, *et al.* Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery. *Heart* 1998; 79: 242-7.
- 3 Waddington S, Cook HT, Reavely D, Jansen A, Cattell V. L-arginine depletion inhibits glomerular nitric oxide synthesis and exacerbates rat nephrotoxic nephritis. *Kidney Int* 1996; 49: 1090-6.
- 4 Yokoyama Y, Beckman JS, Beckman TK, *et al.* Circulating xanthine oxidase: potential mediator of ischemic injury. *Am J Physiol* 1990; 258(4 Pt 1): G564-70.
- 5 Lal M, Schoneich C, Monig J, Asmus KD. Rate constants for the reactions of halogenated organic radicals. *Int J Radiat Biol* 1988; 54: 773-85.
- 6 Durak I, Ozturk HS, Dikmen B, *et al.* Isoflurane impairs antioxidant defence system in guinea pig kidney. *Can J Anesth* 1999; 46: 797-802.
- 7 Smart N, Mojet MH, Latchman DS, Marber MS, Duchon MR, Heads RJ. IL-6 induces PI 3-kinase and nitric oxide-dependent protection and preserves mitochondrial function in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 164-77.
- 8 Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 448-60.