



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Influence of central neuraxial blockade on anesthetic pharmacology and brain function**

Sitsen, M.E.

### **Citation**

Sitsen, M. E. (2023, January 10). *Influence of central neuraxial blockade on anesthetic pharmacology and brain function*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3505777>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3505777>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# *Chapter 9*

## **Nederlandse samenvatting en conclusies**

De ruggenprik, ook wel centrale neuraxiale blokkade (CNB) genoemd, is een veelal bekende en relatief gemakkelijke manier om een verdoving te realiseren van de onderste helft van het lichaam en daarmee een operatie in dit gebied uit te voeren zonder de gewaarwording van pijn. Deze techniek kent 3 vormen, epidurale anesthesie, spinale anesthesie en gecombineerd spinale epidurale anesthesie. Deze technieken dragen ook bij aan een goede postoperatieve pijnstilling. De twee meest gebruikte technieken, spinale en epidurale anesthesie, vormen het hoofdonderwerp van dit proefschrift. Zowel spinale als epidurale anesthesie worden wereldwijd bij tienduizenden patiënten dagelijks toegepast en dus jaarlijks bij miljoenen patiënten. Veel effecten van deze technieken zijn nog steeds slecht onderzocht en worden slecht begrepen. CNB leidt tot verstoring van informatie uitwisseling verzonden via de zenuwbanen van en naar de hersenen, ook wel deafferentieatie genoemd, en heeft gevolgen voor 1) de farmacologie van via de bloedbaan (intraveneus) toegediende anesthetica (b.v. propofol), 2) pijnverwerking door het nieuwe evenwicht dat ontstaat tussen de stimulerende en remmende modulatie van aanvoerende pijnprickers, en 3) de verandering van netwerken in de hersenen. Samenvattend, CNB veroorzaakt wijzigingen in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van algemene verdovingsmiddelen, verandering in pijnperceptie en verbindingen/communicatie tussen hersennetwerken. Dit proefschrift beschrijft een aantal van deze onderwerpen bij zowel patiënten als gezonde vrijwilligers. Alle hoofdstukken beschrijven studies die gericht waren op het begrijpen van het effect van CNB en de daaropvolgende kortdurende deafferentieatie op de werking van gebruikte lokaal anesthetica, propofol anesthesie en pijnperceptie.

In **Hoofdstuk 2** wordt het effect van twee verschillende lokaalanesthetica (middelen die de zenuwgeleiding tijdelijk blokkeren) in combinatie met een opiaat, sufentanil, tijdens epidurale analgesie bestudeerd op de werkzaamheid van postoperatieve pijnbestrijding. De twee lokaalanesthetica zijn zogenaamde stereo-isomeren, ze hebben een identieke atomaire samenstelling en chemische eigenschappen, maar bezitten een verschillende ruimtelijke rangschikking van de atomen. Bijvoorbeeld, bupivacaïne is een mengsel van deze twee stereo-isomeren, het is een racemisch mengsel. De twee bestudeerde lokaalanesthetica, ook enantiomeren genoemd, die wij bestudeerden zijn ropivacaïne en levobupivacaïne. Zij hebben identieke fysisch-chemische eigenschappen, maar verschillen in farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen, veroorzaakt door stereoselectieve interacties. Drieënzestig patiënten werden gerandomiseerd om middels een epiduraal ropivacaïne 0.2% of 0.125% of levobupivacaïne 0,125% toegediend te krijgen, gecombineerd met 1 µg/mL sufentanil. De patiënten ondergingen een totale knie vervanging, een operatie die gepaard gaat met veel postoperatieve pijn. Er waren geen verschillen in postoperatieve pijnscores, postoperatieve patiënttevredenheid, motorisch blok, sufentanil verbruik per uur, postoperatieve misselijkheid/braken of jeuk (een bijwerking van opiaten). De groep die ropivacaïne 0,2% kreeg verbruikte significant meer lokaal anestheticum. Deze resultaten geven aan dat de postoperatieve pijnstilling veroorzaakt door deze epidurale toegediende lokaal anesthetica met het opiaat

sufentanil voornamelijk werd bepaald door sufentanil, zonder farmacodynamisch verschil tussen de twee geteste lokaal anesthetica, ropivacaïne en levobupivacaïne. In tegenstelling tot eerdere studies konden wij geen potentieverschil vaststellen tussen de lokaalanesthetica; dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de toevoeging van het opiaat.

Epidurale anesthesie wordt toegepast om pijnbestrijding tijdens en na de operatie te bewerkstelligen, en zodoende om de behoefte aan systemische opiaten postoperatief te minimaliseren. In **Hoofdstuk 3** bestudeerden wij de farmacokinetische interactie van epidurale anesthesie (met ropivacaïne) met het anestheticum (slaapmiddel) propofol. In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden achtentwintig patiënten geïncubeerd en toegewezen aan een epidurale injectie met 0 (controleconditie), 50, 100 of 150 mg ropivacaïne. Nadat de epiduraal toegediende medicatie was ingewerkt, werd een gestandaardiseerd toedieningsschema met intraveneus propofol gestart. De patiënten werden gedurende de studieperiode intensief gemonitord. De data werd geanalyseerd met drie-compartmenten-farmacokinetisch. Met een toename van de epidurale blokkade van 0 tot 20 geblokkeerde segmenten daalde de metabole klaring van propofol met ca. 30% van  $2.64 \pm 0.12$  tot  $1.87 \pm 0.08$  L/min. Simulaties toonden verder het effect van epidurale blokkade op de propofol concentraties in het bloed tijdens een standaard klinisch propofol toedieningsschema. Het mechanisme van de aangetoonde interactie kan gerelateerd zijn aan hemodynamische veranderingen veroorzaakt door de epidurale anesthesie, zoals bijvoorbeeld de vermindering van de weerstand in de bloedvaten met aansluitend een verminderde vulling (preload) van het hart en daardoor een lagere bloeddruk. Dit alles heeft een aanzienlijk effect op de verdeling van propofol in het lichaam en de klaring uit het lichaam.

Om meer inzicht te krijgen in de farmacodynamische interactie van epidurale anesthesie en propofol, hebben wij in **Hoofdstuk 4** de bloeddruk, het hartminuutvolume en de bispectrale index-(BIS)-van het electroencefalogram (EEG) bestudeerd. De BIS meet de anesthesiediepte, een maat die wordt aangegeven met een getal tussen de 0 (isoelectrische EEG) en 100 (volledig wakker). De invloed van de dosis en het aantal geblokkeerde segmenten na injectie van het lokaalanestheticum ropivacaïne werd onderzocht en gemodelleerd met een farmacodynamisch sigmoidaal  $E_{MAX}$  model met als parameters: propofol potentie ( $C_{50}$ ), basis parameterwaarden (BLN) en maximaal effect ( $E_{MAX}$ ). Voordat er propofol was toegediend veroorzaakte de epidurale blokkade een significante verlaging van de gemiddelde bloeddruk zonder invloed op de BIS of het hartminuutvolume. Toevoeging van de variabelen “aantal geblokkeerde segmenten” of ropivacaïnedosis aan de farmacodynamische modellen had geen invloed op de propofol  $C_{50}$ , voor geen van de bestudeerde eindpunten. De afwezigheid van een effect van epidurale anesthesie op de BIS wijst erop dat deafferentieatie geen invloed heeft op de diepte van sedatie door propofol. Dit staat in schril contrast met de bevindingen van eerdere gepubliceerde studies, deze studies konden echter geen onderscheid maken tussen farmacokinetische en farmacodynamische effecten van epidurale anesthesie. In onze twee

studies (**Hoofdstukken 3 en 4**) toonden wij aan dat de interactieve effecten van epiduraal toegediende ropivacaïne en het slaapmiddel propofol farmacokinetisch van aard zijn en dat veranderingen in sedatie eerder verband houden met een toename van de plasmaconcentratie dan met een centraal effect in de hersenen.

Om het effect van deafferentiatie op hersennetwerken te onderzoeken, hebben wij een reeks studies verricht naar het effect van spinale anesthesie in rusttoestand en door het uitvoeren van een taak met behulp van beeldvorming: functionele magnetische resonantie (fMRI). **Hoofdstuk 5** beschrijft het effect van spinale anesthesie op functionele verbindingen tussen delen in de hersenen in de rusttoestand bij gezonde vrijwilligers en op pijnperceptie in niet-verdoofde huidgebieden (d.w.z. huid boven het niveau van het verdovingsblok). In totaal kregen 12 proefpersonen een spinale anesthesie met 15 mg bupivacaïne of een “nep” injectie. Om de effecten van spinale deafferentiatie op de functionele verbindingen tussen hersengebieden te bepalen, gebruikten we een modelvrije analyse van tien bekende, vooraf gedefinieerde breinnetwerken. De acute spinale deafferentiatie resulteerde in snelle veranderingen in de hersennetwerken, vooral in één van de tien netwerken, het sensorisch-motorische netwerk. Dit netwerk is betrokken bij de uitvoering van bewegingen en de waarneming van sensaties, zoals pijn en warmte, in het lichaam. Bovendien werd een significante toename van de pijngevoeligheid tijdens spinale anesthesie op het niet-verdoofde huidgebied vastgesteld. Wij stellen dat de toename van de pijngevoeligheid het best verklaard kan worden door het ontstaan van een nieuwe balans in breinnetwerken door het ontbreken van aanvoerende sensore informatie naar het brein (veroorzaakt door de acute deafferentiatie).

Gezonde mensen kunnen pijnsignalen beïnvloeden door deze signalen te dempen. Dit mechanisme wordt endogene pijnstilling genoemd. Om het effect van spinale deafferentiatie op endogene pijnmodulatie te kwantificeren, testten wij het effect van spinale anesthesie op offset analgesia (OA), een relatief nieuw ontdekte uiting van endogene pijnmodulatie in **Hoofdstuk 6**. OA wordt gedefinieerd door de vermindering van de waarneming van de pijnintensiteit tijdens een pijnprikkel met behulp van hitte op de huid (thermische stimulatie) na een kleine afname (1 °C) van de temperatuur. OA wordt veroorzaakt doordat op spinaal of centraal niveau de systemen die zijn gericht op het versterken van de pijnvermindering gestimuleerd worden. In deze gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie bij 22 gezonde mannelijke vrijwilligers tijdens spinale anesthesie en een controle conditie (afwezigheid van spinale anesthesie) werden statische thermische pijnprikkelers toegediend en offset analgesie gemeten. De toegenomen pijnwaarneming op een niet-verdoofd huidgebied tijdens spinale anesthesie, zoals gerapporteerd in **Hoofdstuk 5**, werd bevestigd. Tijdens de deafferentiatie was de OA-respons minder dan in de controleconditie. Bij onderzoek in neuropathische pijnpatiënten en patiënten met fibromyalgie is al eerder een verlies van de OA-respons waargenomen. De discussie over het mechanisme van OA is nog gaande, maar onze gegevens ondersteunen het idee dat OA ontstaat op plaatsen in de hersenen die betrokken

zijn bij de activering van pijnmodulerende zenuwbanen. Dat wil zeggen dat er centraal in de hersenen zenuwsystemen geactiveerd worden die de pijnstilling bevorderen.

Vervolgens beoordeelden wij het effect van spinale deafferentiatie op de hersenen door een fMRI studie uit te voeren waarbij we tijdens het scannen van de proefpersonen een pijnprikkel toedienden, beschreven in **Hoofdstuk 7**. Tweeëntwintig gezonde proefpersonen namen deel aan deze gerandomiseerde cross-over studie (spinale versus controle-experimenten uitgevoerd op twee verschillende dagen). Op beide dagen werden de proefpersonen op twee tijdstippen gescand: voor en na de spinale anesthesie of voor en na de controleconditie (pre en post). Spinale anesthesie resulteerde in verlies van motoriek en gevoel tot de hoogte van het borstbeen. Gekalibreerde warmte/pijnstimuli werden toegediend in de MRI aan de rechter (niet-verdoofde) onderarm in een box-car design (blokken van 10 seconden aan en daarna 25 seconden uit). Wij waren vooral geïnteresseerd in de verschillen in BOLD-respons op de pijnprikkel onder spinale anesthesie versus controleconditie, de effecten van spinale anesthesie op pijn-gerelateerde verandering van hersenactiviteit. Samengevat zagen we dat het verlies van sensorische en motorische activiteit ten gevolge van spinale anesthesie een significante invloed had op hersengebieden die betrokken zijn bij de sensorisch-motorische en cognitieve verwerking van pijnprikkels door warmte. Veranderingen in de pijngevoeligheid werden gezien in niet-gedeafferentierde huidgebieden, dat wil zeggen, op dermatomen boven het niveau van de spinale verdoving, althans in een deel van de deelnemers. De volgorde van behandeling beïnvloedde significant de pijngevoeligheid en activering van hersengebieden die betrokken zijn bij warmtesensatie en cognitieve verwerking van pijn.

### Toekomstperspectief

Centrale neuraxiale blokkade (CNB), dat wil zeggen spinale of epidurale anesthesie, is een gangbare techniek in de anesthesie om chirurgische ingrepen in het onderste deel van het lichaam mogelijk te maken. Voor verschillende operaties is het gebruik van neuraxiale anesthesie nuttig. Voor spinale anesthesie bijvoorbeeld is het succespercentage zeer hoog met bovendien een hoge voorspelbaarheid, een hoge patiënten tevredenheid, een laag complicatiepercentage, een betere pijncontrole dan intraveneuze anesthesie, een vroeger herstel van de darmfunctie, minder behoefte aan systemische opioïden, minder hypo- of hyperventilatie door een betere pijncontrole, een beter herstel en een vroege revalidatie/revalidatie. Centrale neuraxiale blokkade wordt vaak gebruikt in combinatie met een slaapmiddel om de patiënt tijdens de operatie te laten slapen. In dit proefschrift komen twee hoofdthema's tot uiting: (1) CNB beïnvloedt het cardiovasculaire systeem hoofdzakelijk door sympathische blokkade, waardoor de systemische vaatweerstand en de bloeddruk worden verlaagd. Deze hemodynamische veranderingen beïnvloeden de distributie en klaring van slaapmiddelen en beïnvloeden op deze manier de farmacologie van deze intraveneus toegediende slaapmiddelen (in dit geval propofol); en (2) de abrupte blokkade van aanvoerende en neergaande signalen door CNB naar het centrale zenuwstelsel leidt tot een

nieuwe balans van hersennetwerken en hersengebieden die betrokken zijn bij pijnregulering. Dit zijn belangrijke observaties die verdere evaluatie verdienen en meegenomen moeten worden in de klinische behandeling van patiënten. Het effect van de hemodynamische effecten op de farmacokinetiek van slaapmiddelen wordt bijvoorbeeld niet meegenomen in klinische infusiemodellen van propofol. Verbeterde infusiealgoritmen die wel rekening houden met de gemeten hemodynamische effecten van CNB kunnen de kans op het optreden van bijwerking, zoals een te diep niveau van anesthesie/sedatie of hypotensie, verminderen.

Eerdere studies concludeerden dat het versterkte sedatieve effect van neuraxiale blokkade tijdens sedatie of anesthesie verband houdt met deafferentiatie. De in dit proefschrift gepubliceerde resultaten komen niet overeen met deze conclusie, aangezien wij aantoonde dat niet deafferentiatie, maar de hoogte van de verdoving en de daardoor ontstane veranderingen in de farmacokinetiek verantwoordelijk zijn voor hogere bloedconcentraties van propofol dan verwacht, waardoor er een schijnbaar dieper niveau van anesthesie (verminderde arousal) ontstaat. Verdere studies zijn nodig om na te gaan of andere verdovingsmiddelen of hypnotica, zoals dexmedetomidine en remimazolam, op soortgelijke wijze worden beïnvloed door neuraxiale blokkade.

Het bovenstaande betekent niet dat deafferentiatie zonder farmacodynamische effecten is. Blokkade van afferente en efferente input naar het brein heeft wel degelijk een effect op verschillende hersennetwerken. Er zijn voldoende klinische aanwijzingen dat na deafferentiatie veranderingen in de hersenen optreden, bijvoorbeeld na een acute beroerte of na een ruggenmergletsel. Hier laten we zien dat ook pijnperceptie wordt beïnvloed tijdens CNB door veranderingen in verschillende hersennetwerken. Pijn is een complexe sensatie met verscheidene factoren die de perceptie ervan beïnvloeden. Factoren zoals genetica, neurodegeneratie, cognitie, context, sensibilisatie, emotie, stemming, veerkracht, geslacht en eerdere ervaringen zijn enkele van de factoren die betrokken zijn bij de persoonlijke pijnperceptie. Zelf-gerapporteerde pijnintensiteit wordt beschouwd als de gouden standaard voor pijnmeting in de klinische praktijk, maar de betrouwbaarheid van deze subjectieve metingen kan gemakkelijk worden beïnvloed door de fysiologische en psychologische toestand van de patiënt en door de vooringenomenheid van de beoordelaar (arts, verpleegkundige of onderzoeker). Daarom is er een toenemende behoefte aan een instrument dat de pijn kan objectiveren. Meta-analyses van diverse studies naar pijnverwerking in de hersenen tonen consistent de betrokkenheid van specifieke hersengebieden bij pijnverwerking. Er zijn ook studies die deze betrokkenheid gekwantificeerd hebben als functie van de pijnintensiteit. Onze fMRI-studies hebben een aantal aspecten van de complexiteit van acute pijnverwerking en pijnperceptie verhelderd, maar dan in vrijwilligers zonder onderliggend pijnprobleem. Andere studies tonen dat de fMRI niet goed in staat is om afwijkende breinactiviteit bij patiënten met chronische pijn aan het licht te brengen. Mogelijk bestaan er alleen subtiele en diffuse ruimtelijk verschillen binnen het pijnnetwerk of is fMRI meer gevoelig voor nieuwe

experimentele (acute) pijn dan langer bestaande chronische pijn. Het is duidelijk dat verdere studies nodig zijn, bijvoorbeeld met gebruikmaking van deep learning van fMRI-gegevens, die de opsporing van specifieke fMRI-gerelateerde biomarkers voor pijn mogelijk maken.

## Conclusies

Uit het gepresenteerde onderzoek kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. Postoperatieve pijncontrole van een epidurale anesthesie/opiaat combinatie wordt voornamelijk bepaald door het toegediende opioïd;
2. Epidurale anesthesie heeft een significante interactie met de farmacokinetiek van propofol wat leidt tot een afname van de propofol klaring en een daarmee gepaard gaande verhoogde propofol plasma concentratie;
3. Er is geen farmacodynamische interactie tussen epidurale anesthesie en intraveneus toegediend propofol;
4. Spinale anesthesie induceerde significante veranderingen in een van de tien bekende functioneel verbonden hersennetwerken in rusttoestand, het sensorisch motorische netwerk;
5. Spinale anesthesie vermindert de offset analgesia respons, een teken dat spinale deaffectatie de endogene modulatie van pijn beïnvloedt;
6. Spinale anesthesie leidt tot een verhoogde pijngevoeligheid in niet verdoofde huidgebieden en verandert de activatie in hersengebieden die betrokken zijn bij de sensorisch-motorische en cognitieve verwerking van thermische pijnprikkels.



