

Paradoxical Emergence

Administration of Subanesthetic Ketamine during Isoflurane

Anesthesia Induces Burst Suppression but Accelerates Recovery

Viviane S. Hambrecht-Wiedbusch, Ph.D., Duan Li, Ph.D., George A. Mashour, M.D., Ph.D.

Anesthesiology. 2017 Mar;126(3):482-494. doi: 10.1097/ALN.0000000000001512. PMID: 28099246

ABSTRACT

Background: Promoting arousal by manipulating certain brain regions and/or neurotransmitters has been a recent research focus, with the goal of trying to improve recovery from general anesthesia. The current study tested the hypothesis that a single subanesthetic dose of ketamine during isoflurane anesthesia would increase cholinergic tone in the prefrontal cortex and accelerate recovery.

Methods: Adult male rats were implanted with electroencephalography electrodes (frontal, parietal, and occipital cortex) and a microdialysis guide cannula targeted for the prefrontal cortex. After establishing general anesthesia with isoflurane, animals were randomly assigned to receive a saline control or ketamine injection. When isoflurane was discontinued nearly 90 min after drug or saline administration, recovery from anesthesia was measured by experimenters and blinded observers. During the entire experiment, electrophysiologic signals were recorded and acetylcholine was quantified by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection.

Results: A single dose of subanesthetic ketamine caused an initial 125% increase in burst suppression ratio (last isoflurane sample: $37.48 \pm 24.11\%$ vs. isoflurane after ketamine injection: $84.36 \pm 8.95\%$; $P < 0.0001$), but also a significant 44% reduction in emergence time (saline: 877 ± 335 s vs. ketamine: 494 ± 108 s; $P = 0.0005$; $n = 10$ per treatment). Furthermore, ketamine caused a significant 317% increase in cortical acetylcholine release (mean after ketamine injection: 0.18 ± 0.16 pmol vs. ketamine recovery: 0.75 ± 0.41 pmol; $P = 0.0002$) after isoflurane anesthesia was discontinued.

Conclusions: Administration of subanesthetic doses of ketamine during isoflurane anesthesia increases anesthetic depth but—paradoxically—accelerates the recovery of consciousness, possibly through cholinergic mechanisms.

[和訳]

背景: 特定の脳領域および/または神経伝達物質を操作することによって興奮を促進することは最近の研究で注目されており、それは、全身麻酔からの回復を改善することを目標としている。現在の研究は、イソフルラン麻酔中のケタミンの少量投与が前頭前野皮質のコリン作動性緊張を高め、回復を加速するという仮説を検証した。

方法: 成体雄ラットに、脳波電頭電極（前頭、頭頂および後頭皮質）および前頭大脳皮質を標的とする微小透析ガイドカニューレを移植した。イソフルランで全身麻酔を確立した後、無作為に生理食塩水コントロールまたはケタミン注射を受けるように動物を割り当てた。薬物または生理食塩水投与の約90分後にイソフルランを中止した場合、麻酔からの回復を実験者および盲目化した観察者によって測定した。全実験中、電気生理学的シグナルを記録し、電気化学的検出を用いた高速液体クロマトグラフィーによりアセチルコリンを定量した。

結果: 麻酔下ケタミンの単回投与は、バーストサプレッションの125%の増加をもたらした（イソフルラン単独: $37.48 \pm 24.11\%$ 、ケタミン注射後のイソフルラン: $84.36 \pm 8.95\%$; $P < 0.0001$ ）同時に覚醒時間を44%減少させた。（生理食塩水: 877 ± 335 秒、ケタミン: 494 ± 108 秒; $P = 0.0005$; $n = 10$ ）。さらに、ケタミンはイソフルランが中止された後の皮質アセチルコリン放出の有意な317%の増加を引き起こした（ケタミン注射後の平均: 0.18 ± 0.16 pmol、麻酔覚醒中: 0.75 ± 0.41 pmol; $P = 0.0002$ ）。

結論: イソフルラン麻酔中のケタミンの投与麻酔深度を増加するが、一方で、おそらくコリン作動性機構を介して、意識の回復を逆説的に加速する。