

Miten inhalaatioanesteettien vaikutuksia sydämen toimintaan ja verenkiertoon on tutkittu ja mitä on havaittu

Jouko Jalonen

Meillä on tietty kliininen tuntuma siitä, miten inhalaatioanesteetit vaikuttavat potilaisiimme. Tämä vaikutus on usean eri osatekijän summa, josta eri osatekijöiden yksittäisiä vaikutuksia on mahdollton erottaa. Elimistömme on rakennettu kompensoimaan mitä erilaisimpia poikkeamia homeostaasista, lääkärinkin onneksi! Kun käytämme lääkkeitä, on kuitenkin mielekästä tietää, miten nämä lääkkeet oikein vaikuttavat ja millä mekanismeilla. Seuraavassa yritän eritellä niitä yksittäisiä mekanismeja, joiden yhteisvaikutuksesta syntyy se hemodynaaminen kokonaisvaste, jota seuraamme leikkaussalissa. Tätä varten on välttämätöntä myös kuvata menetelmiä, joilla sydämen ja verenkierron toimintaa on mitattu.

Sydämen toiminta pumppuna

Sydänkammion tehokkuus pumppuna riippuu kammion esitäytöstä (preload), supistumisvireydestä (kontraktiliteetti) ja jälkikuormasta (afterload), käytännössä verisuoniston vastuksesta. Inhalaatioanesteetit vaikuttavat näihin kaikkiin osatekijöihin. Samoin ne vaikuttavat sydäntä ja verenkiertoa sääteleviin mekanismeihin, erityisesti baroreseptorien toimintaan ja autonomisen hermoston aktiviteettiin.

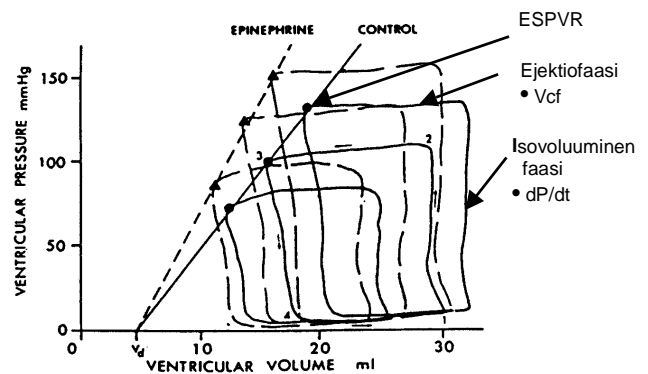
Vaikutukset sydänlihaksen systoliseen toimintaan

Supistumisvireyden mittaaminen

Supistumisvireyden mittaaminen kliinisissä olosuhteissa on varsin työlästä ja suuri osa siitä, mitä tiedämme inhalaatioanesteettien vaikutuksista supistumisvireyteen, perustuu eristetyillä sydänlihassäikeillä tai koe-eläimillä tehtyihin tutkimuksiin. Sydämen pumppaustoimintaa kokonaisuutena voidaan arvioida käytännön työssä Frank-Starlingin täyttöaste -työkuvaajalla, mutta se ei kerro kovin

paljon sydämen toiminnan muutosten mekanismeista.

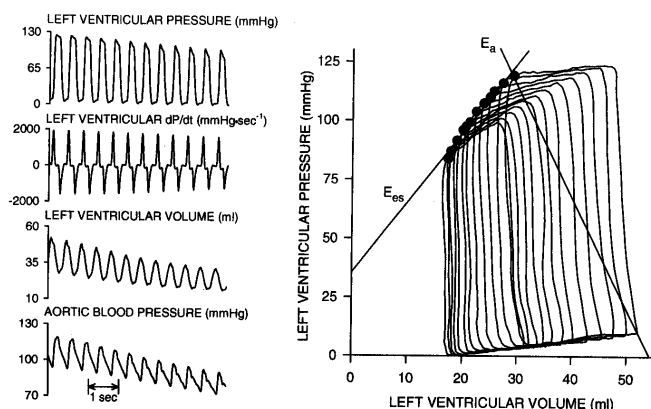
Erilaiset sydämeen istutettuihin ultraäänitekniisiin ja UKG:hen perustuvat tekniikat ovat mahdollistaneet kammion loppudistolisen tilavuuden, ts. todellisen esitäytön mittauksen. Sydänkammion sisäistä painetta mitataan viemällä kammioon katetri, jonka kärjessä on mikromanometri. Näin saadaan mitattua kammion sisäinen paine ja kammion tila-



Kuva 1. Sydänkammion systolisen funktion mittasuureita. Inotrooppi lisää supistumisvireyttä ja kuvattujen suureiden lukuarvoa. Mukailtu Suga H ym., Circ Res 1973; 32:314 (1)

vuus jatkuvina suureina. Kun nämä yhdistetään samalle näytölle, saadaan kammion paine-tilavuuskuvaaja. Kuvassa 1 on esitetty vasemman kammion paine-tilavuuskuvaajan avulla niitä mittasuureita, joita on käytetty kokeellisessa ja kliinisessä tutkimuksessa supistumisvireyden arviointiin. Ehkä puhutaimmin supistumisvireyttä mittaa kammiovolyymien ja kammion sisäisen paineen riippuvuuskuvaaja, josta saatu suure ESPVR (end-systolic pressure-volume relationship, elastanssi) muuttuu lineaarisesti esitäytön mukaan ja saadun suoran kulmakerroin (ESPVR slope) kuvaa supistumisvireyttä. Systolen ejektiofaasia voidaan kvantitoida mittaamalla kammioseinämän (lasketun) ympärysmittan maksimaalista muutosnopeutta (V_{cf}). Systolen isovoluminisen vaiheen aikana voidaan mitata maksimaalista painemuutosta, dP/dt . Näiden suureiden haittapuoli on, että ne ovat enemmän tai vähemmän riippuvaisia esitäytöstä tai jälkikuormasta, jotka siis pitäisi pystyä pitämään koelosuhteissa vakiona, jotta mitattaisiin puhtaasti supistumisvireyttä.

Kuvassa 2 on esitetty tyypillinen koejärjestely, jota on käytetty lukuisissa inhalaatioanesteettienkin vaikutuksia tutkivissa kokeissa, joita olemme vuosien mittaan lukeneet esimerkiksi Anesthesiologystä. Koe-eläimeen (tavallisesti koira) on asennettu pysyvästi katetrit kammion sisäisen paineen ja kammion tilavuuden jatkuvaa mittausta varten. Esitäytön nopeaa muuttamista varten alaonttolaskimon ympärille on asennettu hydraulinen kiristin. Kun sydämeen palaavaa verimäärää vähennetään äkillisesti alaonttolaskimo sulkeamalla, saadaan kuvassa



Kuva 2. Koejärjestely, jossa alaonttolaskimo hetkellisesti sulkeamalla saadaan sarja vasemman kammion paine-tilavuussilmukoita. Näistä voidaan mitata kammion elastanssi E_{es} , "preload recruitable stroke work" ja valtimoston elastanssi E_a . Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DA. Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996; 85:403-413 (2).

2 näkyvät muutokset kammion paineessa ja tilavuudessa sekä vastaavat muutokset paine-tilavuussilmukassa. Kammion loppusystolisen paineen ja kammion esitäytön (kuvassa mustat pallukat, elastanssi kussakin täyttötilassa) välillä on siis suora riippuvuus eri täyttöasteissa. Tätä riippuvuutta kuvaavan suoran kulmakerroin E_{es} , kuvaa supistumisvireyttä. Edelleen, yhden sydämen syklin paine-tilavuussilmukan pinta-alaa käytetään sykäyksen (stroke) paine-tilavuustyön (iskutyö, stroke work, SW) mittana. Esitäytön muuttuessa nopeasti saadaan kuvattua iskutyön ja esitäytön välinen riippuvuus, josta käytetään nimitystä "preload recruitable stroke work", PRSW. Tämäkin riippuvuus on lineaarinen kuten paine-loppudiasistolinen tilavuussuhde. Mitattuna käytetään jälleen kulmakerrointa, M_w . Kuvan toinen suure, E_a , on valtimoston tehokas elastanssi: kammion loppusystolisen paineen ja isku-tilavuuden suhde.

Vaikutukset terveeseen sydämeen

Mittaamisen vaikeudesta huolimatta jo kauan on ollut ilmeistä, että inhalaatioanestetit vähentävät sydämen supistumisvireyttä annoksesta riippuvalla tavalla. 1980-luvulta lähtien myös mekanismeja on selvitelty lukuisissa tutkimuksissa. Halotaanin ja enfluraanin on todettu vähentävän elastanssia (ESPVR) 20 %, kun annos oli 0.7 MAC (3). Samoihin aikoihin osoitettiin, että isofluraani lamaa sydänlihasta selvästi vähemmän kuin halotaani sekä koiralla (4) että lapsipotilailla (5). Desfluraania on verrattu isofluraaniin ja todettu näiden kahden vähentävän supistumisvireyttä samassa määrin (6, 7). Eri mittareilla vähenemä on luokkaa 20-30 % MAC-tasolla 1.2 ja 30-50 % MAC-tasolla 1.8. Sevofluraania on verrattu isofluraaniin kroonisesti instrumentoidulla koiralla (8,9). Supistumisvireyden mittarit osoittavat noin 30 % vähenemää MAC-tasolla 1.2 ja 50-60 % vähenemää MAC-tasolla 1.8-2.0. Kikura ym. vertasivat (ASA 1-2) potilailla UKG:tä hyväksikäyttäen sevofluraanin ja enfluraanin (mukana 60 % N_2O) vaikutuksia (10): V_{cf} ei vähentynyt merkittävästi sevofluraanilla, mutta kylläkin enfluraanilla. Pagel ym. vertasivat desfluraanin, isofluraanin, halotaanin ja enfluraanin (1.25 ja 1.75 MAC) vaikutuksia supistumisvireyteen, kun autonominen hermosto oli intakti tai salvattu: salpaus ei vaikuttanut muiden anesteettien aiheuttamaan vasteeseen, mutta desfluraanin lamavaikutus oli pienempi 1.75 MAC:lla, kun autonominen säätely toimi (11). Halotaanin ja enfluraanin lamavaikutus oli

tietenkin suurempi kuin isofluraanin tai desfluraanin. Terveessä sydämessä näyttäisi siis vaikutus supistumisvireyteen olevan seuraava: halotaani = enfluraani > isofluraani = desfluraani = sevofluraani. Typpioksidiuuli lamaa koiran sydämen supistumisvireyttä. Pagel ym. osoittivat (12), että jos autonominen hermosto salvataan (propranololi + atropiini + heksametoni), N₂O vähensi sekä elastanssia että ultraäänitekniikalla mitattua segmentaalista sydänlihaksen supistumista samassa määrin kuin potentit inhalaatioanesteetit. Perusanesteettina oli joko isofluraani tai sufentaniili. Intaktissa elimistössä sympaattinen hermosto kuitenkin kompensoi käytännössä tämän lamavaikutuksen.

Vaikutukset sairaaseen sydämeen

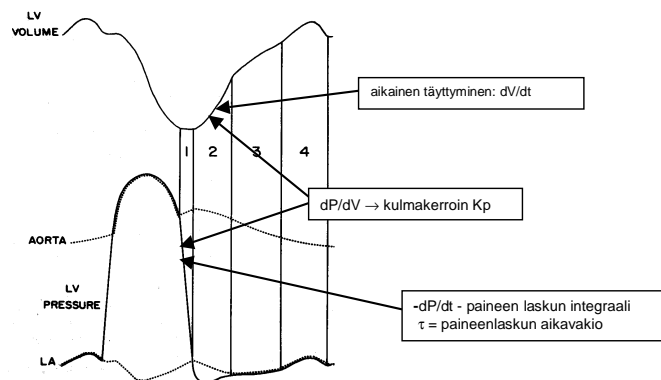
Yleisesti ottaen inhalaatioanesteetit lamaavat sairasta sydänlihasta enemmän kuin tervettä – eristetyillä lihassäikeillä tehtyjen tutkimusten mukaan. Kliinissä tilanteessa asia on paljon mutkikkaampi. Samanaikaiset vaikutukset jälkikuormaan ja sydämen hapenkulutukseen voivat itse asiassa kompensoida suoran kontraktiiteettia vähentävän vaikutuksen (13). Blandin ja Lowensteinin klassisessa tutkimuksessa havaittiin, että halotaani suojaa sydäntä sepelvaltimoa ahtauttamalla aiheutetulta iskemialta (14). Samoin on todettu, että koiralle indusoidussa kahden suonen sepelvaltimoahtaumassa (LAD ja LCx) desfluraani ja sevofluraani (1.1 ja 1.6 MAC) paransivat supistumisvireyttä ahtautuneiden suonten alueella, vaikka diastolista toimintaa mittaavat suuret huononivat: sydänlihas tuli jäykemmäksi (15).

Vaikutukset diastoliseen toimintaan

Diastolisen funktion mittaaminen

Diastolen vaiheet on esitetty kuvassa 3: isovoluuminen relaksaatio (1), nopea kammion täyttymisvaihe (2), diastaasi (3) ja eteissupistuksen aiheuttama lopputäyttyminen (4).

Kammion sisäisen paineen vähenemisnopeus voidaan mitata invasiivisesti isovoluumisen relaksaation aikana ($-dP/dt$, vähenemän aikavakio t) tai kammion tilavuuden muutosnopeus (dV/dt). Noninvasiiviset menetelmät perustuvat UKG:hen ja dopplerdataan. Hiippaläppäaukon kautta tapahtuvan verenvirtauksen profiiliin perustuvia mittauksia on käytetty runsaasti, vaikka monet muutkin tekijät kuin kammion diastoliset ominaisuudet vaikutta-

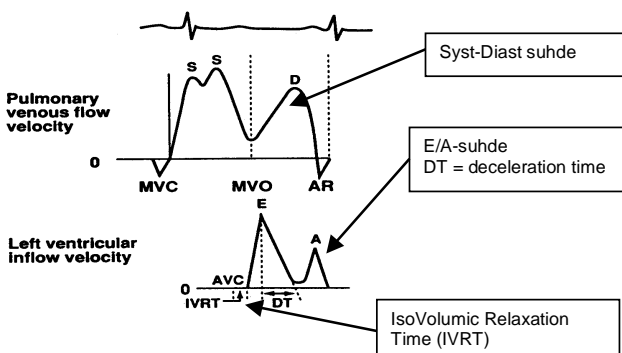


Kuva 3. Diastolen vaiheet ja diastolista funktiota kuvaavia suureita. dV/dt : maksimaalinen tilavuusmuutos aikayksikössä; dP/dV : paine-tilavuusintegraali; $-dP/dt$: maksimaalinen paineenlaskunopeus; t : paineen laskusta mitattu aikavakio. Mukailtu Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC. Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (1). Anesthesiology 1993; 79:836-854 (16).

vat niihin. Keuhkolaskimon virtausprofiili kuvaa ehkä luotettavammin kammion diastolista toimintaa ja sekin voidaan mitata UKG:n ja Dopplerin avulla.

Inhalaatioanesteettien vaikutukset

Sekä isofluraani että desfluraani pidentävät täyttymisaikavakioita t mutta eivät vaikuta terveen vasemman kammion jäykkyyteen (dP/dV) 1.5 MAC:n



Kuva 4. Vasemman kammion diastolisen toiminnan estimointi UKG:llä dopplerteeniikalla keuhkolaskimon ja hiippaläpän virtausnopeuksista. Lisääntynyt kammioseinämän jäykkyys vähentää ja hidastaa hiippaläppäaukon kautta tapahtuvaa vasemman kammioon aikaista (E) täyttymistä ja eteissupistuksen aiheuttama täyttymisosoitus (A) korostuu. Samalla isovoluumiseen relaksaatioon kuluva aika (IVRT) ja E-aallon laskunopeus (deceleration time, DT) pitenee ja . Keuhkovaltimovirtauksesta mitataan samoja asioita ja nämä kaksi mittausta täydentävät toisiaan. S: systolinen faasi; D: diastolinen faasi; MVC: mitral valve closure; MVO: mitralvalve opening; AVC: aortic valve closure. Mukailtu Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. J Am Soc Echocardiogr 1991; 4:379-392 (17).

pitoisuutena kroonisesti instrumentoidulla koiralla, jonka autonominen hermosto toimii (18). Sevofluraanin vaikutus on samanlainen: t kasvaa annosriippuvaisesti ad 50 % MAC-tasolla 1.75 ja kamion täyttymisnopeus dV/dt vähenee vastaavassa määrin (8). Typpioksiduuli ei ilmeisesti vaikuta merkittävästi diastoliseen toimintaan, onpa sen jopa esitetty parantavan aikaista diastolista täyttymistä (19).

Inhalaatioanesteettien vaikutus saattaa poiketa iskeemisessä sydänlihaksessa tärkeällä tavalla: ainakin akuutissa iskemiassa sekä desfluraani että isofluraani estivät jossain määrin sepelvaltimon sulun aiheuttamaa t:n lisääntymistä ja seinämän jäykistymistä iskeemisellä alueella (15). Myös systolinen toiminta parani näillä samoilla alueilla. Siten inhalaatioanesteettien aiheuttamien myokardiumin diastolisen toiminnan muutosten kliininen merkitys ei ole aivan selvä iskeemisessä sydämessä. Joka tapauksessa jopa 40 %:lla sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista sydämen diastolinen funktio on huonontunut vaikka systolinen funktio on normaali ja inhalaatioanesteetin vaikutuksilla voisi olla näillä potilailla suurikin merkitys.

Inhalaatioanesteetit ja arytmiaherkkyys adrenaliinille

Erityisesti halotaani herkistää sydämen rytmihäiriöille: koirilla tarvitaan halotaanianestesian aikana vain 15-20 % kontrollitilanteen adrenaliinimäärästä aiheuttamaan kammioisälyöntejä (20). Sen sijaan ainakin desfluraanin ja isofluraanin läsnäollessa sydän on huomattavasti resistentimpi adrenaliinin aiheuttamille arytmioille: tarvitaan noin viisinkertainen määrä adrenaliinia (21). Eläinkokeiden perusteella ominaisuus on seuraava: halotaani > enfluraani > sevofluraani > isofluraani = desfluraani. Koe-eläimillä tiopentaali-induktio herkistää tälle vaikutukselle 3-5 tunniksi, mutta mekanismeja ei tunneta. Potilailla isofluraani, desfluraani ja sevofluraani ovat osoittautuneet samanarvoisiksi adrenaliinin aiheuttamien arytmioiden suhteen (22,23). Näissä tutkimuksissa ruiskutettiin nenän limakalvolle adrenaliinia transsfenoidaalisen hypofysektomian yhteydessä ja suhteutettiin adrenaliiniannos esiintyneisiin kammioarytmioihin. Monet rytmihäiriölääkkeet ovat osoittautuneet tehokkaiksi estämään inhalaatioanesteettien aiheuttamia arytmioita, mm. beetasalpaajat, dexmedetomidini, diltiatseemi ja amiodaroni.

Vaikutus barorefleksin ja sympaattisen hermoston kautta tulevaan kontrolliin

Barorefleksikaari koostuu aortankaaresta ja sinus caroticuksessa olevista venytysreseptoreista, afferenteista hermoista, ydinjatkoksen vasomotorisesta keskuksesta ja efferenteistä autonomisista hermoista. Refleksikaaren afferentti osa aistii sekä verenpaineen nousun että nousun muutosnopeuden ja efferentti osa hidastaa sykettä ja vähentää sympaattisen hermoston välittämää verisuonten tonusta ja lisää parasympaattista tonusta (depressorirefeksi). Verenpaineen lasku puolestaan lisää refleksikaaren välityksellä sympaattista aktiviteettia (pressorirefeksi). Halotaani herkistää baroreseptoreita niin, että sympaattinen tonus vähenee ja verenpaine laskee (24). Inhalaatioanesteetit salpaavat myös osittain postganglionisia sympaattisia säikeitä, lamaavat vasomotorista keskusta ja vähentävät noradrenaliinin vapautumista ääreisverisuonia säätelevissä sympaattisissa hermopäätteissä (28). Sekä reaktiokynnys että afferenttien impulssien määrä vähenee. Hypertoonikoilla barorefleksin aiheuttama vaste on vaimentunut ja reaktiokynnys siirtynyt korkeammalle painetasolle (29). Kuitenkin isofluraani lamasi baroreseptorikontrollia samalla tavalla normotensiivisillä ja hypertensiivisillä kaneilla (30). Diabeettista neuropatiaa sairastavilla barorefleksin efferentti osa ei toimi normaalisti (29) ja ilman oireista neuropatiaakin insuliinista riippuvaisen diabeetikon sympaattinen ja parasympaattinen verenkierron säätely on häiriintynyt (31). Kirurginen stimulaatio ei sinänsä vaikuta baroreseptorirefleksin herkkyyteen, mutta lisää luonnollisesti sympaattista tonusta ja sillä tavoin vähentää heikentyneen reflektorisen verenpaineen säätelyn vaikutuksia. On huomattava, että baroreseptorirefeksi on huonosti kehittynyt vastasyntyneillä ja siten nämä ovat erityisen herkkiä inhalaatioanesteeteille (32).

Taulukko 1. Inhalaatioanesteettien kliinisiä hemodynaamisia vaikutuksia.

	HR	BP	CO	SVR	CVP	PCWP
Halotaani	↔	↓	↓	↔	↑	↑
Isofluraani	↑	↓	↔	↓	↑	↑
Desfluraani	↑(↑)	↓	↔	↓	↑	↔↑
Sevofluraani	↔	↓	↔	↓	↑	↔↑
N ₂ O	↑	↔↑	↔	↔	↓	↔↑

Desfluraani aktivoi sympaattista hermostoa, kun sisäänhengitettyä pitoisuutta lisätään äkillisesti (33). Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti suorasta desfluraanin aiheuttamasta ärsytyksestä hengitysteissä (34, 35).

Inhalatioanesteettien vaikutus verisuoniseinämään

Paikallinen verenkierron tonuksen säätely on monimutkainen järjestelmä, johon osallistuvat endoteelin elektrokemialliset tekijät, ympäröivän kudoksen kemia, sympaattinen hermosto ja suonen seinämän sileä lihas. Solunsisäinen kalsium on lopulta yhteinen säätelyn välittäjä. Inhalaatioanesteettien on perinteisesti katsottu laajentavan verisuonia vähentämällä niiden seinämän sileän lihaksen tonusta. Isofluraani voi kuitenkin lisätä seinämän tonusta eristetyissä kanin tai rotan sepelvaltimoissa riippuen seinämän esijännityksestä; halotaani laajentaa sepelvaltimoita kaikissa olosuhteissa (36). Lihaseinämän tonus lisääntyy kun intraluminaalinen paine ylittää 70-80 mmHg, mutta suonensisäisen virtauksen lisääntyminen taas vähentää seinämäjännitystä, ts. myogeeninen tonus ja endoteelivälitteinen virtausriippuvainen dilaatio ovat normaalisti tasapainossa. Sevofluraani ei vaikuta tähän tonukseen eristetyissä sepelvaltimoissa, desfluraani vähentää virtausvälitteistä vasodilaatiota (37). On mielenkiintoista, että isofluraanin tonusta lisäävä vaikutus on heikompi kollateraaliverenkierrosta riippuva sydänlihosalueelta eristetyssä valtimossa kuin normaalilueelta eristetyssä (38) Intaktissa koe-eläimessä kuitenkin yllämainittujen tekijöiden yhteisvaikutuksesta syntyy annoksesta riippuva vasodilaatio (26). Silti eri inhalaatioanesteettien vaikutus voi kohdistua erisuuruksena erisuuruksiin valtimoihin (39).

Inhalaatioanestettien vaikutukset hemodynaamiikkaan

Se hemodynaaminen vaste inhalaatioanesteeteille, jonka me näemme potilaita hoitaessamme, on tulosta niiden vaikutuksista sydänlihakseen, ääreisverisuonten seinämiin, baroreseptorirefleksiin, autonomiseen säätelyyn ja kirurgisen stimulaation aiheuttamaan vasteeseen. Kliinisistä hemodynaamisista vaikutuksista on oppikirjatietoa (40), josta seuraavassa taulukko ja lyhyt yhteenvedo. Halotaani vähentää annoksesta riippuen systeemiverenpainetta

sekä sydämen iskutilavuutta ja minuuttivirtausta, vaikka täyttöpaineet samalla nousevat. Syke ja laskeutu systeemivastus eivät muutu. Isofluraani puolestaan laskee systeemivastusta ja sydämen minuuttivirtaus pysyy muuttumattomana, mutta samalla syke ja täyttöpaineet nousevat. Sevofluraani laskee myös verenpainetta, mutta ei yleensä nostaa sykettä. Vaste desfluraanille on hyvin samanlainen kuin isofluraanille. Desfluraani voi kuitenkin lisätä sympaattista aktiiviteettia ja sitä kautta sykettä ja verenpainetta, kun annosta nostetaan äkillisesti ja paljon (1 MAC:sta 2 MAC:iin). Kliinisessä käytössä desfluraanin hemodynaaminen vaste on kuitenkin hyvin samanlainen kuin isofluraanin.

Inhalaatioanesteettien vaikutus sepelvaltimokiertoon

Sepelvaltimosuoniston metabolinen autoregulaatio on niin voimakas, että se on määräävä tekijä sepelvaltimoverenkierron säätelyssä. On huomattava, että tärkein tietämys inhalaatioanesteettien vaikutuksista sepelvaltimokiertoon on saatu epäsuorista mittauksista, joissa on suhteutettu perfuusiopaineen, hapenkulutuksen, sepelvaltimovirtauksen ja happiekstraktion muutokset toisiinsa. Halotaanin, enfluraanin ja isofluraanin vaikutukset terveisiin sepelvaltimosuoniin ovat suhteellisen vähäiset (41,42), jopa iskemiasta toipuvassa (sian) sydämessä (43), siksi määräävä sepelvaltimoiden paikallinen autoregulaatio on. Summavaikutus on kuitenkin vasodilaatio ja sepelvaltimokierron vastuksen väheneminen isofluraanilla, desfluraanilla ja sevofluraanilla (7,11,44). Isofluraani vähentää sepelvaltimokierron vastusta enemmän kuin desfluraani tai halotaani (11). Kersten ym. (45) tutkivat sevofluraanin vaikutuksia koiralla, jolla oli aikaisemmin kehitetty kollateraaliverenkierto, suljettu sitten LAD-suoni ja aiheutettu vielä kriittinen LCx-suonen ahtauma. Sevofluraani 1.0 ja 1.4 MAC-pitoisuudella ei muuttanut verenkierron jakaumaa sydämen kerrosten tai iskeemisen ja normaalin sydänlihosalueen välillä ja myös paikallinen sydänlihaksen funktio säilyi.

Inhalaatioanesteetit ja sydänlihaskemia

Reiz ym. (46) herättivät 1983 epäilyn siitä, että isofluraani voisi aiheuttaa sydänlihaskemiaa laajentamalla voimakkaasti normaalien sepelvaltimoiden

suonittamalla alueella pieniä sepelvaltimohaaroja, jolloin ahtautuneen sepelvaltimon ruokkimalla alueella verenvirtaus vähenisi kriittisesti. Tätä ilmiötä on nimetty steal-syndroomaksi. Sama työryhmä vertasi sydämen verenkiertoa ja happitaloutta sepelvaltimotautisilla potilailla, joille tehtiin abdominaaliortan leikkaus, kun päänesteettinä oli joko halo- taani, isofluraani tai fentanyl (47). Sydänlihaskemiamia oli 35, 37 ja 24 %:lla potilaista, mutta isofluraani erosi muista ryhmistä siten, että iskeemillä potilailla sydämen happiekstraktio väheni, merkittävästi yli 1 % isofluraanin sisäänhengityskonsentraatioilla. Steal-ilmiö on voitu osoittaa tilanteessa, jossa kriittisen ahtauman takana oleva lihasalue on riippuvainen kollateraaliverenkierrosta; arviot tällaisen anatomian yleisyydestä vaihtelevat 7 % ja 23 %:n välillä (48). Isofluraanin osuutta iskemian synnyssä on selvitetty epäsuorasti useissa kliinisissä tutkimuksissa sepelvaltimotautisilla potilailla (49-52). Näiden perusteella isofluraanin aiheuttama sydänlihaskemia on harvinainen, jos annos on korkeintaan 1 % ja muut hemodynaamiset häiriöt (hypotensio, takykardia) vältetään. Isofluraani ei ole näissä tutkimuksissa juurikaan lisännyt sydänperäisten komplikaatioiden esiintyvyyttä muihin anestesiamenetelmiin verrattuna. Helmanin ym. tutkimuksessa kuitenkin (52) desfluraanilla nukutetuilla potilailla oli induktion yhteydessä enemmän iskemiaa kuin sufentaniililla nukutetuilla, todennäköisesti desfluraanin aiheuttaman sympaattisen aktivoinnin ja hemodynaamisten muutosten vuoksi.

Kirjallisuusviitteet

1. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32:314
2. Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DA. Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology* 1996; 85:403-413.
3. Van Trigt P, Christian CC, Fagreau L, ym. Myocardial depression by anesthetic agents (halothane, enflurane and nitrous oxide): quantitation based on end-systolic pressure-dimension relations. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 243-7
4. Merin RG. Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology*. 1981; 55: 398-408
5. Wolf WJ, Neal MB, Peterson MD. The hemodynamic and cardiovascular effects of isoflurane and halothane anesthesia in children. *Anesthesiology*. 1986; 64: 328-33
6. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37:203-210
7. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, ym. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1991; 74: 568-74
8. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, ym. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 1994; 81: 156-67
9. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, ym. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1990; 74:659-662
10. Kikura M, Ikeda K. Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. *Anesthesiology* 1993; 79:235243
11. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1991; 74: 539-51
12. Pagel PS, Kampinen JP, Schmeling WT, Warltier DC. Effects of nitrous oxide on myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:1148-1157
13. Kanaya N, Fujita S. The effects of isoflurane on regional myocardial contractility and metabolism in "stunned" myocardium in acutely instrumented dogs. *Anesth Analg* 1994; 79:447-454
14. Bland JHL, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976; 45:287-293
15. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, ym. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1995; 83:1021-1035
16. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC. Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 1993; 79:836-854
17. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4:379-392
18. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology* 1991; 74:1103-1114
19. Houlitz E, Caidahl K, Hellström Å, ym. *Anesth Analg* 1995; 81:243-248
20. Joas TA, Stevens WC. Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during forane, halothane and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1971;35:48-53
21. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Holmes MA, ym. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989; 70:293-298
22. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, ym. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to adrenaline. *Anesthesiology* 1994; 80:545-549,
23. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 79:943-947
24. Duke PC, Fownes D, Wade JG. Halothane depresses baroreflex control of

- heart rate in man. *Anesthesiology*. 1977; 46: 184-7
25. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, ym. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1984; 60: 173-9
 26. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995; 81 Suppl:S11-S22
 27. Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1995; 82: 919-25
 28. Seagard JL, Hopp FA, Donegan JH, ym. Halothane and the carotid sinus reflex: evidence for multiple sites of action. *Anesthesiology*. 1982; 57: 191-202
 29. Olshan AR, O'Connor DT, Cohen IM, ym. Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am J Med*. 1983; 74: 233-42
 30. Bell LB, Wilson DJ, Quandt LM, Kampine JP. Renal sympathetic and heart rate baroreflex function in conscious and isoflurane anaesthetized normotensive and chronically hypertensive rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995; 22: 701-10
 31. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM, ym. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Invest*. 1986; 78: 366-74
 32. Murat I, Lapeyre G, Saint Maurice-C. Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology*. 1989; 70: 395-400
 33. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*. 1993; 79: 444-53
 34. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Daniel M, Noorani-M. Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1173-8
 35. Muzi M, Ebert TJ, Hope WG, ym. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology*. 1996; 85: 737-47
 36. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW. Vasomotor responses of rat coronary arteries to isoflurane and halothane depend on preexposure tone and vessel size. *Anesthesiology*. 1995; 83: 1323-30
 37. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW. Effect of sevoflurane and desflurane on the myogenic constriction and flow-induced dilation in rat coronary arterioles. *Anesthesiology*. 1999; 90: 1422-7
 38. Park KW, Lowenstein E, Dai HB, ym. Direct vasomotor effects of isoflurane in subepicardial resistance vessels from collateral-dependent and normal coronary circulation of pigs. *Anesthesiology*. 1996; 85: 584-91
 39. Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Wartier DC. Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology*. 1996; 85: 112-20
 40. Park KW, Haering JM, Reiz S, Lowenstein E. Effects of inhalation anesthetics on systemic hemodynamics and the coronary circulation. *Kirjasa Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN (toim.): Cardiac Anesthesia, 4. painos, WB Saunders, Philadelphia 1999, sivut 537-572*
 41. Hickey RF, Sybert PE, Verrier ED, Cason BAAD. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart *Anesthesiology* 1988; 68: 21-30
 42. Hickey RF, Cason BA, Shubayev IAD. Regional vasodilating properties of isoflurane in normal swine myocardium. *Anesthesiology* 1994; 80: 574-81
 43. Hickey RF, Cason BA, Shubayev IAD. Regional vasodilating properties of isoflurane in stunned swine myocardium. *J Card Surg*. 1994; 9(Suppl): 430-6
 44. Graf BM, Vicenzi MN, Bosnjak ZJ, Stowe DF. The comparative effects of equimolar sevoflurane and isoflurane in isolated hearts. *Anesth Analg*. 1995; 81: 1026-32
 45. Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, ym. Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology*. 1994; 81: 995-1004
 46. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, ym. Isoflurane - a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1983; 59: 91-7
 47. Hohner P, Nancarrow C, Backman C, ym. Anaesthesia for abdominal vascular surgery in patients with coronary artery disease (CAD), Part I: Isoflurane produces dose-dependent coronary vasodilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994; 38: 780-92
 48. Buffington CW, Davis KB, Gillispie S, Pettinger M. The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of the Coronary Artery Surgery Study Registry. *Anesthesiology*. 1988; 69: 721-7
 49. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, ym. Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg*. 1991; 72: 22-7
 50. Leung JM, Goehner P, O'Kelly BE, ym. Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group. *Anesthesiology*. 1991; 74: 838-47
 51. Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, ym. Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. Sevoflurane Venture Group. *Can J Anaesth*. 1996; 43: 890-9
 52. Helman JD, Leung JM, Bellows WH, ym. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. *Anesthesiology*. 1992; 77: 47-62

Jouko Jalonen, professori
Anestesiologian yksikkö, TYKS
20520 Turku