

# **SEVOFLURAAANIN JA DESFLURAAANIN EEG-VAIKUTUKSET**

Annemari Riihinen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Fysiologian laitos, Anestesiaklinikka  
EVO 9K040  
Marraskuu 2010

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos

## RIIHINEN ANNEMARI: SEVOFLURAAANIN JA DESFLURAAANIN EEG-VAIKUTUKSET

Kirjallinen työ, 22 s.

Ohjaajat: professori Ville Jäntti, dosentti Michael Rorarius

Marraskuu 2010

---

### Sevofluraanin ja desfluraanin eeg-vaikutukset

Avainsanat: inhalaatioanestesia, elektroenkefalografia, epileptiset muutokset.

Työn tarkoituksena oli pohtia kirjallisuuden pohjalta desfluraanin ja sevofluraanin välisiä eroja erityisesti EEG-muutosten kannalta. Kirjallisuushauissa käytin Medline- ja Pubmed-tietokantoja (hakusanat sevoflurane, desflurane, electroencephalogram), oppikirjoja sekä ohjaajani suosittelemia lähteitä.

Sevofluraani ja desfluraani otettiin kliiniseen käyttöön 1990-luvun alussa. Vanhempiin fluorinoituihin anestesia-aineisiin verrattuna sevofluraanin ja desfluraanin molekyyliarakenteet tarjoavat useita etuja, kuten alhaiset veri-kaasujakautumisvakiot. Ominaisuuksiensa vuoksi aineet soveltuvat käytettäväksi mm. päiväkirurgiassa. Aineet metaboloituvat elimistössä vain vähän, eikä niillä ole juuri toksisia vaikutuksia.

Sevofluraanilla ja desfluraanilla on useita vaikutuksia sydämeen ja verenkiertoelimistöön, kuten minuuttivirtauksen, sydämen supistuvuuden ja verisuonten vastuksen väheneminen sekä syketaajuuden nouseminen. Desfluraani on pistävän hajuinen ja ilmaita ärsyttävä, minkä vuoksi se ei sovi naamari-induktiolla annettavaksi. Desfluraani voi aiheuttaa myös bronkospasmeja ja lamata hengitystä. Kaikilla desfluraanipitoisuuksilla veren hiilidioksidipitoisuus nousee ja pH laskee. Sevofluraani ei ärsytä hengitysteitä, vaan se on hajuton tai miellyttävän hajuinen ja sopii käytettäväksi myös lasten naamari-induktiossa. Sevofluraani laajentaa keuhkoputkia sekä estää hypoksian aiheuttamaa verisuonten supistumista. Sevofluraanianestesian aikana hengitystoiminta säilyy. Sevofluraanilla ja desfluraanilla on annoksesta riippuen lihaskiintymistä aiheuttava vaikutusta, joten mm. intubaatio voidaan suorittaa ilman lihasrelaksanttilääkkeitä.

Sekä desfluraani että sevofluraani aiheuttavat EEG:ssä porskevaimentumia anestesian aikana. Anestesian syvetessä on pidempiä vaimentumajaksoja. Sevofluraanianestesian aikana EEG:ssä voidaan lisäksi nähdä piikkejä ja piikki-hidasaaltokomplekseja delta-aktiivisuuden aikana, mitkä viittaavat epileptiformiseen toimintaan. Purkaukset voivat ilmetä yksittäin, komplekseina tai jaksoissa, jotka johtavat joskus epileptisiin purkauksiin tai kohtaukseen. Anestesian aikaisissa epileptisissä kohtauksissa voi ilmetä toonis-kloonisia liikkeitä, mutta usein kohtaus on nähtävissä vain EEG:ssä. Epilepsiaa aiheuttava riski lisääntyy anestesian aikaisella epileptisellä kohtauksella. Desfluraani näyttäisi olevan turvallinen anestesia-aine myös epilepsiaa sairastaville potilaille. Epileptisten muutosten lisäksi sevofluraanin ja desfluraanin vaikutukset eivät juuri eroa toisistaan.

# SISÄLLYS

## SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 INHALAATIOANESTESIA-AINEISTA.....	2
2.1 Desfluraanin ja sevofluraanin historia.....	3
2.2 Desfluraani.....	4
2.2.1 Vaikutukset keskushermostoon.....	6
2.2.2 Sydän- ja verisuonivaikutukset.....	6
2.2.3 Vaikutukset hengityselimistöön.....	7
2.2.4 Hermo-lihas-vaikutukset.....	7
2.2.5 Farmakokinetiikka.....	8
2.2.6 Toksisuus.....	8
2.3 Sevofluraani.....	9
2.3.1 Vaikutukset keskushermostoon.....	10
2.3.2 Sydän- ja verisuonivaikutukset.....	10
2.3.3 Vaikutukset hengityselimistöön.....	10
2.3.4 Hermo-lihas-vaikutukset.....	11
2.3.5 Farmakokinetiikka.....	11
2.3.6 Toksisuus.....	11
3 EEG.....	12
3.1 Desfluraanin aiheuttamat EEG-muutokset.....	14
3.2 Sevofluraanin aiheuttamat EEG-muutokset.....	16
3.3 EEG desfluraani- vs. sevofluraanianestesian aikana.....	18
4 POHDINTA.....	18
5 LÄHTEET.....	20

# 1 JOHDANTO

Desfluraani ja sevofluraani on inhalaatioanestesia-aineita, jotka on otettu kliiniseen käyttöön 1990-luvun alkupuolella. Sevofluraanin käyttö on yleistynyt huomattavasti desfluraania enemmän, vaikka sevofluraanilla on haittavaikutuksena nähtävissä epileptiset muutokset EEG:ssa anestesian induktiovaiheessa. Toisinaan EEG:ssa voidaan havaita jopa epileptisiä purkauksia (Vakkuri 2000, Yli-Hankala ym. 1999). Muissa elimissä aineiden vaikutukset ovat samankaltaisia. Tämän työn tarkoitus on pohtia desfluraanin sekä sevofluraanin etuja ja haittoja sekä vertailla niiden vaikutusta kliiniseen käyttöön kirjallisuuden perusteella.

Kirjallisuutena on käytetty oppikirjoja sekä Pubmed- ja Medline-tietokannoista haettuja katsaus- sekä alkuperäistutkimusartikkeleita. Haku tehtiin basic-haulla käyttäen hakusanoja sevoflurane, desflurane, EEG ja electroencephalogram. Sevoflurane ja desflurane eivät ole MeSH-sanoja, joten advanced-hakua ei voinut käyttää. Edellä mainittujen artikkeleiden lisäksi katsauksessa on käsitelty joitain ohjaajieni suosittelemia artikkeleita.

## 2 INHALAATIOANESTESIA-AINEISTA

Inhalaatioanestesia-aineet ovat huoneenlämmössä joko kaasuja tai helposti höyrystyviä nesteitä. Inhalaatioanesteetit annostellaan hengitysteiden kautta ja vaikutukset välittyvät anesteetin osapaineen noustessa aivoissa tarpeeksi suureksi. Induktiovaiheessa anestesia-aineen pitoisuutta kaasuseoksessa pidetään tarpeeksi korkeana, jotta keuhkorakkuloiden ja veren välille muodostuu tarpeeksi suuri osapaine-ero ja ainetta siirtyy keuhkoista vereen. Tasapainotilan syntyessä keuhkorakkuloiden ja veren välillä siirtyminen molempiin suuntiin on yhtä suurta. Tasapainotilassa keuhkorakkuloiden anestesia-ainepitoisuus lähenee hengitettävän kaasun pitoisuutta. Tasapainotila saavutetaan sitä nopeammin, mitä vähemmän ainetta liukenee vereen. Anestesia-aineen vaikutukset ilmenevät myös sitä nopeammin ja voimakkaammin, mitä vähemmän aine liukenee vereen. Kullakin kudoksella on oma spesifinen kudoksen-veriliukoisuuskerroin kullekin anestesia-aineelle, joka kertoo tasapainotilan saavuttamisnopeudesta kudoksen ja veren välillä. (Rosenberg ym. 2006.)

Kun keuhkorakkuloiden anestesiakaasupitoisuus laskee, alkavat anestesia-aineet poistua elimistöstä uloshengityksen mukana. Anestesia-aineet poistuvat elimistöstä käänteisessä järjestyksessä kudoksiin siirtymisen suhteen, ja poistumisnopeuteen vaikuttavat myös veri-kudoksen sekä veri-kaasu-jakautumisvakiot. Pieni osa anestesia-aineesta voi metaboloitua maksassa (desfluraani 0,02 %, sevofluraani 3,0 %), mutta metaboloituvalla osuudella ei ole merkittävää vaikutusta aineen poistumisnopeuteen. Metaboliatuotteet vaikuttavat mahdollisiin elinvaurioiden syntymiseen anestesian jälkeen. Anestesiasta herätään, kun aineen pitoisuus aivoissa alittaa pitoisuuden, jolla vaikutukset saadaan aikaan. (Rosenberg ym. 2006.)

Anestesia-aineiden tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Vanhojen hypoteesien mukaan molekyyli-tason vaikutuskohteita olisivat reseptoriproteiinit tai lipidikalvot. Tämänhetkisten hypoteesien mukaan lipidikalvoilla ei ole juuri merkitystä anestesia-aineiden vaikutusten välittymisessä, ja reseptorien merkitystä on korostettu. Anesteetit vaikuttavat ainakin GABA<sub>A</sub>-reseptoreihin (gamma-aminovoihappo, inhibitorinen välittäjäaine) ja tiettyihin kaliumkanaviin (2PK, two-pore K<sup>+</sup>-channel). Anestesia-aineet vahvistavat GABA<sub>A</sub>:n indusoimaa Cl<sup>-</sup>-virtaa tai aiheuttavat suoraa reseptorin aktivaatiota GABA:n puuttuessa. Reseptoriaktivaation aiheuttamat toiminnalliset

vasteet riippuvat reseptorin alatyypikoostumuksesta. Suurin osa  $GABA_A$ -reseptoreista, joihin anesteetit vaikuttavat, ovat ekstrasynaptisia ja niiden kautta aiheutuu toonista inhibitiota. (Franks 2008.)

2PK-kanavat muokkaavat hermosolujen eksitointikykyä. Anesteettien aiheuttama kanavan aktivaatio aiheuttaa hermosolujen inhibitiota joko hyperpolarisoimalla solukalvoja ja/tai lisäämällä solukalvon konduktanssia, josta seuraa eksitatoristen virtojen vaikutusten väheneminen. 2PK-kanavat ovat pääasiassa presynaptisia ja niiden aktivaatio on inhibitorista eksitoivissa synapseissa ja eksitatorista inhibitorisissa synapseissa. (Franks 2008.)

NMDA-reseptorit (N-metyyli-D-aspartaatti) ovat postsynaptisia reseptoreja glutamatergisissa synapseissa. Ne välittävät synaptisen toiminnan hitaita komponentteja. Inhaloitavat anestesia-aineet inhiboivat NMDA-reseptoria. Synaptisen välityksen nopeita komponentteja välittävät non-NMDA-reseptorit (AMPA, kainaatit), mutta ne ovat vain vähän sensitiivisiä anestesia-aineille. Muita mahdollisia anestesia-aineiden vaikutuskohtia ovat glysiinireseptorit, sykliset nukleotidivälitteiset kanavat sekä presynaptisten  $Na^+$ -kanavien tietyt alatyypit. (Franks 2008.)

## 2.1 Desfluraanin ja sevofluraanin historia

Ensimmäiset inhaloitavat anestesia-aineet ennen nykyaikaisia halogenoituja aineita olivat eetteri, kloroformi ja typpioksiduuli eli ilokaasu. Aineet olivat käytössä lähes vuosisadan kunnes 1900-luvun alussa alettiin kehittää uusia aineita. Nykyisin edellä mainituista aineista on kliinisessä käytössä enää ilokaasu. Eetterit poistuivat kliinisestä käytöstä niiden helpon syttyvyyden ja kloroformi toksisuutensa vuoksi. Fluorinaatiokemian keksimisen jälkeen tuli mahdolliseksi valmistaa halogenoituja anestesia-aineita. (Eger ym. 2003.)

Ensimmäinen laajasti menestynyt halogenoitu anestesia-aine, halotaani, otettiin käyttöön vuonna 1951. Halotaanin menestyminen markkinoilla perustui sen tehon voimakkuuteen sekä syyttömömyyteen, ja sitä voitiin käyttää maski-induktiossa myös lapsilla. Halotaanilla on useita epäsuotuisia sivuvaikutuksia (maksatoksisuus, kardiovaskulaariset ongelmat), joten pian halotaanin käyttöönoton jälkeen oli tarpeen

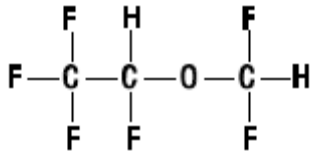
kehittää uusia inhalaatioanestesia-aineita. 1960-luvulla aloitetussa tutkimuksessa tavoitteena oli kehittää uusi inhaloitava anesteetti, jolla olisi yhtä hyvä vaikutusteho, mutta vähemmän sivuvaikutuksia. Tutkimuksessa kehitettiin satoja uusia fluoripitoisia yhdisteitä, joista isofluraani, enfluraani, desfluraani sekä sevofluraani päätyivät kliiniseen käyttöön. Kehitysprosessissa keskeisiä tavoitteita olivat aineen inhaloitavuus, syttymättömyys ja stabiilius hiilidioksidin absorptioon käytettävässä soda-lime -kalkissa (95 % kalsiumhydroksidia (CaOH), 2,1 % natriumhydroksidia (NaOH) sekä 2,9 % kaliumhydroksidia (KOH)). Vaatimukset rajoittivat aineiden hiilten lukumäärän neljään ja vetyjen yhteen. Myös valmistamisen tuli onnistua suhteellisen edullisesti ja suurina määriä kerralla. (Terrell 2008.)

Desfluraanin kehityksen lähtömateriaalina käytettiin  $\text{CF}_2\text{HCl}$ :ia (freon 22) ja sevofluraanin  $(\text{CF}_3)_2\text{CH-OH}$ :ia, joista pääasiassa fotokemiallisella kloorauksella ja korvaamalla kloridi fluoridilla saatiin aikaan halutut ominaisuudet (Terrell 2008). Fluorinaatioreaktiolla pystyttiin korvaamaan raskaammat halogeenit fluoridilla ja näin tehtiin mahdolliseksi aineiden alhaisempi liukoisuus ja parempi kontrolloitavuus. Esimerkiksi desfluraani eroaa isofluraanista vain alfaetyylihiileen sitoutuvan fluoriatomin verran. Isofluraanin kloorin korvaaminen fluorilla desfluraanissa laski aineen liukoisuutta huomattavasti (kaasu-veriliukoisuus isofluraani 1,40; desfluraani 0,45). (Eger ym. 1997.) Alhainen liukoisuus vereen ja kudoksiin aiheuttaa nopeamman alveolaarisen pitoisuuden nousun induktiossa sekä eliminaatiovaiheessa kudoksista keuhkorakkuloihin siirtymisen, nopeamman tasapainotilan kudosten ja veren välille sekä paremman kontrollin alveolaariseen pitoisuuteen (Eger 1995).

Sevofluraanin stabiilius soda-lime-kalkissa ei läpäissyt vaatimuksia, joten patentoinnin jälkeen sitä ei heti lähdetty kehittämään eteenpäin. Teoriassa voisi olla edelleen mahdollista kehittää uusia inhalaatioanestesia-aineita, mutta 1960-luvulla kehitykselle oli tarve halotaanin ollessa ainoa inhalaatioanesteetti. (Terrell 2008.)

## 2.2 Desfluraani

Desfluraani eli 1-fluori-2,2,2-trifluorietyylidifluorimetyylieetteri (kuva 1) on verrattain uusi höyrystyvä anestesia-aine. Se on otettu kliiniseen käyttöön Suomessa



**Kuva 1.** Desfluraanin (C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>OF<sub>6</sub>) kemiallinen rakenne (lähde: <http://www.rxlist.com/suprane-drug.htm>)

vuonna 1994 ja yleisesti maailmalla 1990-luvulla. Desfluraani on molekyylinä pysyvä ja sen veri-kaasujakautumisvakio on 0,45. Alhaisen veri-kaasujakautumisvakion sekä nopean induktion ja eliminaation vuoksi desfluraani sopii hyvin päiväkirurgiaan. Molekyylistä on olemassa kaksi optista isomeeriä, joiden vaikutukset ovat toisiaan vastaavat. Huoneenlämmössä desfluraani on pistävänhajuinen kirkas neste ja sillä on alhainen kiehumispiste sekä korkea höyrystymispaine (taulukko 1). Aineen höyrystäminen vaatii erityisen höyrystimen. (Rosenberg ym. 2006.) Desfluraanin hengitysteitä ärsyttävää vaikutusta sekä anestesiakaasun tarvetta induktion aikana voidaan vähentää esilääkkeillä (fentanyyli, midatsolaami). Fentanyylin ja midatsolaamin käyttö myös voi parantaa hemodynaamista stabiiliutta induktion aikana, eivätkä ne pidennä merkittävästi anestesiasta palautumista. (Kelly ym. 1993a.) Tarkkaa reseptoritason vaikutuskohtaa ei tunneta, mutta desfluraani vaikuttaa useisiin elimistön osiin, kuten keskushermostoon, sydämeen ja verenkiertoelimistöön, hengityselimistöön sekä hermo-lihasliitoksiin. (Rosenberg ym. 2006.)

**Taulukko 1.** Desfluraanin ja sevofluraanin ominaisuuksia

Ominaisuus	Desfluraani	Sevofluraani
MAC, 100% O <sub>2</sub> (%)	6-7	2,0
MAC, 70% N <sub>2</sub> O (%)	3	0,66
Veri-kaasujakautumisvakio	0,45	0,7
Kiehumispiste (°C)	22,8	58,6
Höyrystymispaine 20 °C (mmHg)	669	157
Metabolia elimistössä (% saadusta annoksesta)	0,02	1-5
Poistumisnopeus elimistöstä (l/min)	4,6	3,6
Toksisuus	ei	ei
Epileptiformiset muutokset EEG:aan	ei	kyllä
Hengitysteiden ärsytys	kyllä	ei



### **2.2.1 Vaikutukset keskushermostoon**

Hudetz kollegoineen (2009) havaitsi eläinkokeessaan desfluraanin vaikuttavan primaarisen sensorisen aivokuoren herätevasteisiin. Tutkimuksessa rotille aiheutettiin visuaalisia herätepotentiaaleja (visually evoked potential, VEP). Ihmistutkimuksilla saaduista tuloksista poiketen rotilla herätepotentiaalain varhaiskomponentit vaimenivat desfluraanianestesian aikana. Myöhäisemmän vasteen vaimeneminen visuaalisille stimuluksille näyttäisi olevan riippuvainen desfluraanin pitoisuudesta. Myöhemmän vasteen vaimeneminen voi olla yhteydessä aivokuoren kommunikaatio- ja integraatiotoimintojen vaimenemiseen yleisanestesian aikana. (Hudetz ym. 2009.)

### **2.2.2 Sydän- ja verisuonivaikutukset**

Desfluraanin sydän- ja verisuonivaikutukset voidaan jakaa kahteen osaan: aineen suoriin vaikutuksiin ja vaikutuksiin autonomisen hermoston kautta. Autonomisen hermoston välittämät vaikutukset voivat olla sympaattisen hermoston aktivaatiosta tai keuhkojen paikallisesta ärsytyksestä johtuvaa. Typpioksiduuli tai sympaattisen aktivaation antagonistit (mm. opioidit) voivat vaimentaa hetkellisiä sydämen ja verisuonten muutoksia. (Muzi ym. 1996, Pacentine ym. 1995.)

Desfluraani vähentää annoksesta riippuvalla tavalla sydämen supistuvuutta, sydämen minuuttivirtausta, systeemisten verisuonten vastusta sekä verenpainetta, mutta nostaa sydämen syketaajuutta kaikilla anestesian tasoilla (Young ja Apfelbaum 1995). Myokardiumin supistuvuuden vähenemiseen viittaa sydämen minuuttivirtauksen säilyminen muuttumattomana sykkeen noustessa. Sydämen oikean puolen täyttöpaine sekä verisuonten vastus laskee. Sydämen ejektiofraktio sekä iskuutilavuus säilyvät ennallaan aina 1,66 MAC-pitoisuuteen saakka. Tästä matalammilla anestesian tasoilla syketaajuuden tihentymisestä riippumatta sydämen työ säilyy alkuperäisellä tasolla. Sydänlihaksen toiminnan aleneminen näyttää johtuvan vähentyneestä supistuvuudesta sekä komplianssista. (Weiskopf ym. 1991a.)

Desfluraanilla on todettu aivoverisuonia laajentava vaikutus ainakin eläinkokeissa. Desfluraani vähentää aivoverisuonten vastusta, mistä voi seurata kallonsisäisen paineen nousu (Young & Apfelbaum 1995). Anestesian aikana aivoverisuonten itsesäätely on viivästynyt, mutta säilyy 0,5 MAC:iin saakka. Yli 1,5 MAC:in pitoisuuksilla aivoverenkierron itsesäätely katoaa. (Strebel ym. 1995.)

### 2.2.3 Vaikutukset hengityselimistöön

Desfluraani lamaa hengityselimistöä, ärsyttää ilmäteitä sekä voi aiheuttaa keuhkoputkien spasmeja annoksesta riippuvalla tavalla. Hengityksen lamaantuminen ilmenee pääasiassa kertahengitystilavuuden (tidal volume) pienenemisenä. (Lockhart ym. 1991.) Desfluraani aiheuttaa kaikilla pitoisuuksilla hiilidioksidin osapaineen nousua sekä valtimoveren pH:n laskua (Weiskopf ym. 1991b). Laskimoveren hapen osapaine sekä happisaturaatio voivat olla suurempia yli 90 minuuttia kestävästä anestesian aikana kuin hereillä olevalla potilaalla (Weiskopf ym. 1991a). Desfluraanin pistävä haju voi ärsyttää ilmäteitä. Maski-induktion aikana yli 6 %:n desfluraanipitoisuudet voivat aiheuttaa apneaa, lisääntynyttä limaneritystä, hengityksen pidättämistä, yskimistä sekä kurkunpään spasmeja. Kertahengitystilavuuden pieneneminen kompensoituu hengitystaajuuden lisääntymisellä. Tästä mekanismista huolimatta keuhkorakkuloiden minuuttitilavuus ja tuuletus vähenevät. Yli 0,82 MAC:in pitoisuudet voivat myös vaimentaa ventilatorista vastetta hiilidioksin osapaineen nousulle. (Lockhart ym. 1991.)

Hengitysteiden ärsytyksellä voi olla yhteys sympaattisen aktivaation lisääntymiseen. Muzin ja kollegoiden (1996) tutkimuksen mukaan sekä ylä- että alahengitysteissä on vaikutuskohtia desfluraanille. Ylähengitysteiden merkitys sympaattisen aktivaation lisääntymisessä on vähäisempi. Desfluraanin aiheuttama aktivaatio vaikuttaa pääasiassa sydämen syketaajuuteen ja keskivaltimopaineeseen. (Muzi ym. 1996.)

### 2.2.4 Hermo-lihas-vaikutukset

Desfluraani aiheuttaa annoksesta riippuen lihaslamaa. Lihasvasteiden voimakkuus n. ulnariksen stimulaatiolle vähenee sitä enemmän, mitä suuremmalla pitoisuudella desfluraania annetaan (Kelly ym. 1993b). Anestesian aikana lihasrelaksaatiota seurataan antamalla neljän sähköärsyksen sarja (train-of-four, TOF) n. ulnarikseen. Caldwellin ryhmän (1991) tutkimuksen mukaan desfluraanilla olisi vaikutusta hermo-lihasliitoksen pre- sekä postjunktionaalisille kalvoille. Desfluraani pidentää ainakin pankuroniumin ja suksinyylikoliinin vaikutusaikoja. (Caldwell ym. 1991.) Desfluraani lisää myös muiden non-depolarisoivien hermo-lihasliitosta estävien aineiden toimintaa (Patel & Goa 1995).

### 2.2.5 Farmakokinetiikka

Vähäisen liukoisuuden vuoksi desfluraanin farmakokineettisiin ominaisuuksiin kuuluu nopea tasapainotilan saavuttaminen kaasun ja kudoksen osapaineiden välille. Myös aineen eliminaatio ja poistuminen elimistöstä tapahtuu nopeasti. Wash-in-vaihe, jossa desfluraanin loppuhengityspitoisuus keuhkorakkuloissa ( $F_a$ ) lähestyy inspiroitavaa konsentraatiota ( $F_i$ ), on desfluraanilla inhalaatioanesteeteista nopein.  $F_a/F_i$  suhteen nopea nousu johtuu myös alhaisesta veri-kaasu-jakautumisvakioista. Toisaalta myös eliminaatiota kuvaava suhde  $F_a/F_{a0}$  laskee nopeasti anestesian annon loputtua.  $F_a/F_i$ :n nopea nousu mahdollistaa nopean induktion, mutta desfluraanin pistävän hajun vuoksi maski-induktio ei ole mahdollinen. (Yasuda ym. 1991.)

Runsas liukoisuus vereen ja kudoksiin hidastaa anestesiasta palautumista, koska aine poistuisi aivoista ja kudoksista vähitellen. Desfluraanin puhdistuma keuhkojen kautta on n. 4 l/min ja kokonaispuhdistuma elimistöstä 4,6 l/min. Vanhemmilla inhalaatioanesteeteilla (halotaani, isofluraani) puhdistumat ovat n. 4 l/min tai alle. (Yasuda ym. 1991.) Noin 0,02 % desfluraanista defluorinoituu maksassa CYP2E1 entsyymiryhmän vaikutuksesta (Bremerich ym. 1999). Kuitenkaan merkittäviä määriä desfluraanin metaboliatuotteita (inorgaanisia ja orgaanisia fluoridiyhdisteitä ja trifluoroasetattihappoa) ei ole voitu havaita virtsassa tai seerumissa desfluraanianestesioiden jälkeen (Sutton ym. 1991).

### 2.2.6 Toksisuus

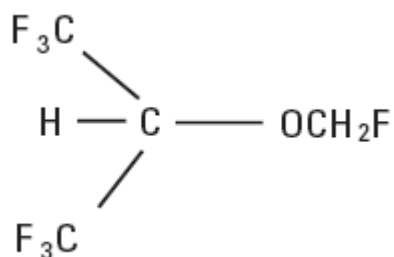
Desfluraani ei juuri metaboloidu elimistössä (0,02 %), joten maksa- ja munuaistoksista fluoridia ei synny merkittäviä määriä. Suttonin ryhmän tutkimuksessa (1991) noin 7 tunnin desfluraanianesterialle altistuneilla vapaaehtoisilla trifluoroasetattihapon pitoisuus seerumissa sekä sen erityis virtsaan kohosi merkitsevästi anestesian jälkeisten vuorokausien aikana. Pitoisuudet jäivät kuitenkin noin tuhat kertaa halotaanilla saatuja arvoja alhaisemmiksi. (Sutton ym. 1991.) Desfluraanin ei katsota olevan toksinen munuaisille tai maksalle, vaikka teoreettinen mahdollisuus sille on olemassa. Suurin ongelma desfluraanin käytössä on sen reaktio soda-limekalkin kanssa, jossa voi muodostua pieninäkin määrinä vaarallista hiilimonoksidia ( $CO$ , häkä). Reaktiossa desfluraanin difluorometoksy-ryhmä ( $-CF_2H$ ) reagoi soda-limen kanssa muodostaen häkää. Häkä aiheuttaa pieniä määriä karboksihemoglobiinin muodostumista, joka estää hapen normaalia sitoutumista hemoglobiiniin. Absorberin hyvällä huollolla voidaan

minimoida hänen syntyminen. Tutkimusten mukaan potilailla, joilla on normaali hematokriitti, haittoja ei pitäisi ilmetä tai ne ovat lieviä. Aneemisilla potilailla riski liiallisen karboksihemoglobiinin muodostumiseen on olemassa. (Bedi & Howard Fee 2001, Bremerich ym. 1999.)

### 2.3 Sevofluraani

Sevofluraani eli fluorimetyyli 1,1,1,3,3,3-heksafluori-2-2-propyylietteri (kuva 2) on otettu ensimmäisenä kliiniseen käyttöön 1990-luvun alussa Japanissa (Suomessa v. 1995). Käyttöönottoa viivästytti tutkijoiden huolestuneisuus sevofluraanin biohajoamisessa syntyvistä toksisista yhdisteistä. Vuonna 1994 sevofluraani vakiinnutti paikkansa anestesia-aineiden markkinoilla. (Young & Apfelbaum 1995.)

Sevofluraani on huoneenlämmössä kirkas, syttymätön neste, joka on hajuton tai hyvin miedosti tuoksuva. Sevofluraanin kiehumispiste on korkeampi kuin desfluraanilla ja höyrystymispaine matalampi (taulukko 1). (Bedi & Howard Fee 2001.) Sevofluraani liukenee huonosti vereen (veri-kaasu-jakautumisvakio 0,7), joten sillä on nopea induktiovaikutus. Myös herääminen sevofluraanianestesiasta on nopeampaa kuin esimerkiksi halotaani- tai isofluraanianestesoista. Lyhyen anestesiasta toipumisajan vuoksi sitä käytetään paljon päiväkirurgisissa toimenpiteissä. (Rosenberg ym. 2006.) Myöskään sevofluraanin tarkkoja molekyyli-tason vaikutuskohtia ei tunneta, mutta tämänhetkisten teorioiden mukaan ne ovat kuten desfluraanilla ja muilla anesteeteilla.



**Kuva 2.** Sevofluraanin (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OF<sub>7</sub>) kemiallinen rakenne (lähde: <http://www.rxlist.com/ultane-drug.htm>)

Todennäköisesti yleisanestesia aiheutuu suurelta osin GABA<sub>A</sub>-reseptoreihin vaikuttamalla (Franks 2008). Sevofluraani vaikuttaa keskushermostoon, sydän- ja verenkiertoelimistöön, hengityselimistöön ja hermo-lihasliitosten aktiviteettiin pääasiassa kuten desfluraani (Patel & Goa 1996). Sevofluraanilla ei ole hengitysteitä ärsyttävää vaikutusta, joten sitä voidaan käyttää myös maski-induktiossa. Se lamaa osin hengityselimistöä. Aine soveltuu miellyttävän hajunsa vuoksi annettavaksi myös lapsille maski-induktiossa. (Rosenberg ym. 2006.)

### **2.3.1 Vaikutukset keskushermostoon**

Sevofluraanin epileptogeenista vaikutusta on epäilty sen käytön alusta asti. Epileptiformisia muutoksia EEG:ssa voi esiintyä myös potilailla, joilla ei ole taipumusta epileptisiin kohtauksiin (Yli-Hankala ym. 1999). Anestesian aikaisia epileptisiä kohtauksia voi olla toonis-kloonisia liikkeitä sisältävä tai ilman kliinisiä merkkejä tapahtuva kohtaus. Jatkuvassa anestesian aikaisessa EEG-rekisteröinnissä voidaan havaita myös kohtaukset, joihin ei liity lihasliikkeitä. (Constant ym. 2005.)

### **2.3.2 Sydän- ja verisuonivaikutukset**

Sevofluraani lamaa desfluraanin tavoin sydämen supistumisvireyttä. Sevofluraani pidentää diastolen aikaista kammioiden täyttymistä, mikä voi vaimentaa sekä verenkiertoa että hengitystä. Sevofluraani vaikuttaa negatiivisesti sydänlihaksen relaksaatioon sekä supistuksen voimakkuuteen. Malan kollegoineen (1995) havaitsi tutkimuksessaan sevofluraanianestesian aikana sydämen syketaajuuden säilyvän muuttumattomana. Anestesia laskee keskivaltimopainetta, keskimääräistä keuhkovaltimopainetta sekä sydämen iskuilavuusindeksiä. Sydämen työ vähenee aina 2 MAC:in pitoisuuteen saakka. 2 MAC:in sevofluraanipitoisuudella verisuonten perifeerinen vastus laskee. Malanin tutkimuksen mukaan laskimopaine laskee 1,5 MAC:in pitoisuudella ja laskimoveren hemoglobiinin saturaatio nousee, sekä hapenkulutus lisääntyy anestesian aikana. (Malan ym. 1995.)

### **2.3.3 Vaikutukset hengityselimistöön**

Sevofluraani laajentaa keuhkoputkia sekä estää hypoksian aiheuttamaa verisuonten supistumista. Sevofluraanianestesian aikana spontaanihengitys säilyy. Toisin kuin desfluraani, sevofluraani ei ärsytä hengitysteitä eikä aiheuta yskimistä. Annoksesta riippuen sevofluraani voi vaimentaa keuhkotuuletusta. Keuhkotuuletuksen

vaimeneminen voi johtua pallean toiminnan ja supistuvuuden muutoksista tai ydinjatkoksen hengityskeskukseen menevien neuroneiden vaimenemisesta. Ventilaation tehon aleneminen johtaa lisääntyneeseen hengitysfrekvenssiin, kertahengitys- ja minuuttitilavuuden pienenemiseen sekä hiilidioksidin osapaineen nousuun. (Young & Apfelbaum 1995.)

### **2.3.4 Hermo-lihas –vaikutukset**

Suuret sevofluraanipitoisuudet aiheuttavat lihasrelaksaatiota hermo-lihasliitosten tasolla ja intubaatio voidaan tarvittaessa suorittaa ilman lihasrelaksanttilääkkeitä. Larynx-maski voidaan asettaa pienemmälläkin sevofluraanipitoisuudella. Sevofluraani lisää non-depolarisoivien lihasrelaksanttilääkkeiden (mm. cisatrakuuri, rokuronium) vaikutusta ja vähentää lihasrelaksanttien tarvetta operaation aikana. (Patel & Goa 1996, Young & Apfelbaum 1995.)

### **2.3.5 Farmakokinetiikka**

Vähäisen veriliukoisuutensa vuoksi sevofluraanilla on nopea induktiovaikutus sekä eliminaatio. Tasapainotila keuhkorakkuloiden ja veren välille saavutetaan keskimäärin 30 minuutissa. Inhalaatioanestesia-aineista vain desfluraani ja typpioksidiuuli vaikuttavat nopeammin. Poistuminen elimistöstä ei tapahdu yhtä nopeasti kuin desfluraanin, mutta lähes kaksi kertaa nopeammin kuin isofluraanin. Puhdistuma keuhkojen kautta on 3,58 l/min ja elimistöstä kokonaisuudessa 3,62 l/min. (Patel & Goa 1996.)

Noin 1–5 % sevofluraanista metaboloituu maksassa CYP2E1 entsyymien vaikutuksesta. Defluorinaatioreaktion pääasiallinen metaboliatuote on heksafluoroisopropanoli, joka konjugoidaan edelleen glukuronidiin ja eritetään virtsaan. Muutaman vuorokauden kuluttua anestesian päättymisestä veressä voidaan havaita fluoriyhdisteitä vähän, jos ollenkaan. (Patel & Goa 1996.)

### **2.3.6 Toksisuus**

Sevofluraania metaboloituu elimistössä enemmän kuin desfluraania. Hajoamisreaktiossa syntyvä epäorgaaninen fluoridi on suurina pitoisuuksina toksista munuaisille. Sevofluraanianestesioiden jälkeen potilailla ei ole kuitenkaan voitu havaita kliinisesti merkittävää munuaistoimintojen heikkenemistä. Sevofluraanin

reaktiossa soda-limen kalium- ja natriumhydroksidien (KOH, NaOH) kanssa syntyy pieniä määriä Yhdiste A:ta (fluorometyyli-2,2-difluoro-1-(trifluorometyyli)vinyylieetteri, Compound A). Eläinkokeissa on osoitettu Yhdiste A:n olevan toksinen munuaisille. Toksisuutta ihmisille ei ole osoitettu. (Bedi & Howard Fee 2001.)

### 3 EEG

Elektroencefalogrammi eli EEG mittaa solunulkoisesti aivohermosolukkojen synkronisia kalvojännitteiden muutoksia. Laite muuntaa graafiseksi esitykseksi kahden eri pisteen välisen jännite-eron. EEG:ssä nähtävät taajuudet sijoittuvat 0,3–70 Hz:n välille. Normaalisessa valvetilassa olevalla aikuisella keskinopeat (8–13 Hz) ja nopeat (14–30 Hz) taajuudet ovat vallitsevia. Hyvin hitaat (0,3–7 Hz) ja nopeat (>30 Hz) taajuudet esiintyvät vain harvoin. Hitaisiin taajuuksiin luetaan delta- (<3,5 Hz) sekä thetarytmit (4–7,5 Hz). Keskinopeaa taajuutta on alfarytmi (8–13 Hz) ja nopeaa betarytmi (>13 Hz). Betarytmi on tavallisimmin välillä 14–30 Hz. Yli 30 Hz:n taajuudella tapahtuvaa toimintaa nimitetään gammatoiminnaksi. Aaltojen amplitudit päänahalta rekisteröidyssä EEG:ssä vaihtelevat enimmäkseen välillä 10–100  $\mu$ V. Lapsilla ja aikuisilla fysiologiset EEG-löydökset poikkeavat toisistaan, sillä EEG muuttuu aivojen kypsymisprosessin seurauksena ja etenkin hermosolujen myelinisaatio vaikuttaa aivojen sähköisiin potentiaaleihin. Vastasyntyneiden EEG:ssä nähdään normaalisti pääasiassa hitaita rytmejä ja aikuisilla nopeat taajuudet sekä pienemmät amplitudit (10–50  $\mu$ V) ovat vallitsevia. (Partanen ym. 2006.)

Normaalissa EEG:ssä alfarytmiä nähdään aivojen takaosissa henkilön ollessa silmät suljettuna rentoutuneessa valvetilassa. Tajunnantilan laskiessa alfarytmi leviää okkipitaalilohkoilta laajemmalle alueelle. Betatoimintaa nähdään runsaasti kevyessä torkeudessa sekä tajunnantason laskiessa erityisesti liikeaivokuorella, mutta myös primaarisella tuntoaivokuorella. Betarytmiä voivat lisätä myös mm. kielelliset, kognitiiviset sekä psyykkiset ponnistelut. Theta-aktiivisuus lisääntyy hyperventilaatiossa, tajunnan tason laskiessa sekä unen aikana. Myös rentoutuneessa valvetilassa etenkin nuorilla aikuisilla voidaan nähdä frontaalaisesti sekä frontosentraalisesti theta-aktiivisuutta, joiden amplitudit ja morfologia vaihtelevat. Alle

10-vuotiaan EEG:ssa deltarytmit muodostavat <10 % nähtävistä taajuuksista. Delta-aktiivisuutta voidaan nähdä normaalisti myös yli 60-vuotiailla, tajunnan tason laskiessa, hyperventilaatiossa ja erityisesti hidasaaltouksen aikana. Aikuisella yleistynyt delta-aktiivisuus on patologinen löydös ja viittaa encephalopatiaan. (Tatum ym. 2006.)

EEG-signaali muodostuu pääasiassa neuroneiden synaptisesta aktiivisuudesta, joista sekä kiihdyttävät (eksitatoriset, EPSP) että hillitsevät (inhibitoriset, IPSP) postsynaptiset potentiaalit tuottavat rekisteröitävää aktiivisuutta. Neuronien solunulkoiset tapahtumat, kuten synapsiaktiivisuus, ovat tarpeeksi hitaita rekisteröitäviksi EEG:aan. Nonsynaptiset sekä lyhytkestoiset yksittäiset aktiopotentiaalit ovat niin nopeita ja asynkronisia, etteivät ne ole rekisteröitävissä EEG:aan. Rekisteröityäkseen EEG:aan solunulkoiset ja sisäiset virrat tarvitsevat summautumista sekä aivokuoren hermosolujen dendriittien yhdensuuntaisuutta. (Partanen ym. 2006.) Tarvitaan n. 108 neuronin yhteisvaikutus 6 cm<sup>2</sup>:n alueella rekisteröityvän potentiaalin aikaansaamiseksi. EEG:aan rekisteröityvät potentiaalit ovat pääasiassa kerrosten 3, 5 ja 6 vertikaalisesti asettuneiden pyramidaalisolujen synnyttämää. Na<sup>+</sup>-välitteisiä lyhytkestoisia potentiaaleja esiintyy synkronisesti fysiologisen unen tai patologisen epileptogeenisen aktiivisuuden aikana. Jänniteherkät Ca<sup>2+</sup>-välitteiset aktiopotentiaalit esiintyvät synkronisesti dendriittien EPSP:en kanssa. Hyperpolarisaation jälkeiset potentiaalit (after hyperpolarization potentials, AHP) ovat amplitudiltaan ja kestoltaan synaptisten tapahtumien kaltaisia ja rekisteröitävissä EEG:aan. AHP:t aiheuttavat unenaikaisia delta-aaltoja. Valveessa asetyylikoliini, katekoliamiini sekä histamiini estävät hyperpolarisaatioon liittyvien delta-aaltojen syntymistä. Aukkoliitoksin toisiinsa yhteydessä olevat astrosyytit synnyttävät rekisteröitäviä potentiaaleja depolarisoimalla hermosoluja ja estämällä depolarisaation jälkeisiä purkauksia. (Olejniczak 2006.)

Talamuksen tumakkeet sekä kortikaaliset alueet toimivat jatkuvasti vuorovaikutuksessa aikaansaaden kortikaalisten postsynaptisten potentiaalien välisen synkronian. Aivojen okkipitaaliosissa hallitsevan alfataajuuden syntymisessä suurin merkitys näyttäisi olevan paikallisilla kortikaalisilla yhteyksillä. Alfataajuutta syntyy myös muualla korteksin alueilla. Talamokortikaaliset yhteydet eivät juuri vaikuta alfarytmien syntymiseen. Myös valvetilan nopeat taajudet, beta ja gamma, syntyvät korteksilla. Valveessa aivosillan ja talamuksen välinen kolinerginen rata inhiboi unisukkuloiden ja

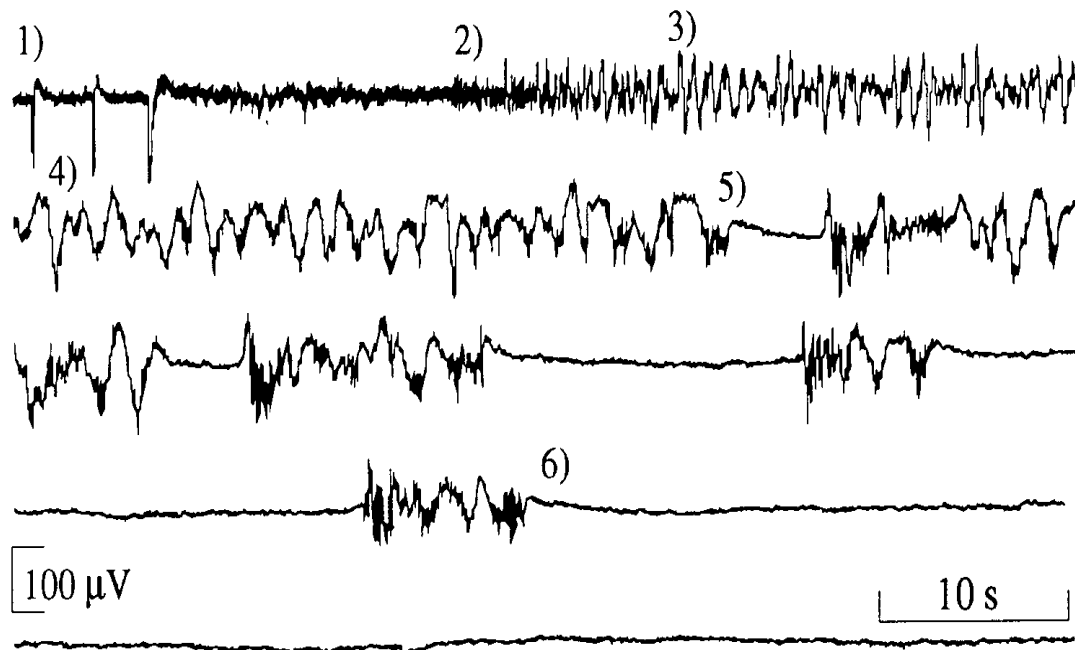


korkea-amplitudisen delta-aktiivisuuden syntymistä. Unisukkulat syntyvät talamuksen retikulaarimakkeen GABAergisten hermosolujen purkautuessa rytmisissä sykleissä. Purkaukset vaikuttavat talamokortikaalisten ratojen hermosoluihin ja niistä edelleen laajalle alueelle aivokuoren hermosoluihin. Ratojen neuroneissa tapahtuu purkauksia GABA:a vapauttavien inhibitoristen potentiaalien jälkeen, mikä johtaa synkronisiin EPSP:hin korteksilla. Deltatoiminta riippuu  $K^+$ -virroista jänniteherkissä ionikanavissa korteksin ja talamuksen neuroneissa. Patologinen deltatoiminta johtuu todennäköisesti aivokuoren kolinergisen afferentin toiminnan vähydestä tai puuttumisesta. (Partanen ym. 2006.)

### **3.1 Desfluraanin aiheuttamat EEG-muutokset**

Anestasioissa käytettävät pitoisuudet desfluraania aiheuttavat annoksesta riippuen EEG:n vaimenemista (kuva 3). Anestesia-aineen pitoisuuden suurentaminen lisää aivokuoren sähköisen aktiviteetin vaimenemista. Bruhnin ym. tutkimuksessa (2000) todettiin, että desfluraanin pitoisuuden kasvaessa EEG:n säännöllisyys lisääntyy. Tällöin myös Entropy-indeksin (laskennallinen arvo EEG:ssa ilmenevien taajuuksien suhteesta) luotettavuus kasvaa ja anestesian kliininen seuranta onnistuu Entropy-monitorilla. (Bruhn ym. 2000.) Alle 1 MAC:in pitoisuudet desfluraania eivät aiheuta somatosensoristen herätepotentiaalien (somatosensory evoked potentials, SSEP) katoamista. Desfluraani ei aiheuta myöskään epileptogeenisiä muutoksia EEG:aan edes potilaan ollessa hypokapninen tai annettaessa kuuloherätepotentiaaleja (auditory evoked potentials, AEP). (Rampil ym. 1991.)

EEG:ssa klassisessa kivuliaan stimuluksen aiheuttamassa eksitatorisessa herätevasteessa delta-aktiivisuus vähenee ja alfa- sekä betataajuudet lisääntyvät. Yli 1,6 MAC:in pitoisuudet aiheuttavat desfluraanianestesiassa purskevaimentumia. Röpcken ja kollegoiden (2001) tutkimuksessa seurattiin tarvetta desfluraanipitoisuuden nostoon kirurgisen stimuluksen aikana. Kirurgisen operaation aikana voidaan tarvita jopa 2–3 -kertainen pitoisuus stimuluksettomaan hetkeen verrattuna. Tutkimuksen tulos tukee kliinistä käytäntöä, jossa anestesia-aineen pitoisuutta nostetaan, mikäli potilas reagoi kivuliaaseen stimuluksen. (Röpcke ym. 2001.)



**Kuva 3.** EEG anestesian syvetessä. Muutama silmänräpäys ennen anestesiaa (1), sitä seuraa anestesian induktiossa beta- ja alfatoiminnan ilmaantuminen (2). Deltataajuista rytmiä (3), joka hidastuu sekä kasvaa amplitudiltaan (4). Suppressio (5), joka toistuu yhä pidempänä kunnes EEG on jatkuvasti suppressiossa (6). (Lähde: Kaisa Hartikainen, väitöskirja 1997)

Vakkurin ym. (2005) tutkimuksessa selvitettiin desfluraanin aiheuttaman takykardian yhteyttä EEG-aktivaation muutoksiin. Pitoisuuden nopea nostaminen aiheutti syketaajuuden muutoksia sekä desfluraani- että sevofluraaniryhmässä. Desfluraani aiheutti lyhytkestoisen ja terävän nousun syketaajuuteen, mutta siihen ei liittynyt epileptistä toimintaa. (Vakkuri ym. 2005b.)

Leslie ryhmineen vertasi desfluraani- ja propofolianestesioiden aikaista unien näkemistä tutkimuksessaan (2009). Unien näkemisessä ei ollut eroa ryhmien välillä. Unien näkeminen näyttäisi sijoittuvan heräämistä edeltävään aikaan tai nopeiden silmänliikkeiden (rapid eye movements, REM) aikaiseksi. EEG:ssa voidaan havaita korkeataajuisia muutoksia ja harvoja unisukkuloita (spindel) heräämistä edeltävän viiden minuutin aikana. Nämä muutoksen EEG:ssa voivat viestiä joko unien näkemisestä tai amnesian tason vähenemisestä. Alfataajuuksinen toiminta unen aikana koostuu pääasiassa unisukkuloista, jotka ovat tyypillisiä non-REM-unelle. Näitä sukkuloita voidaan nähdä sekä fysiologisessa unessa että yleisanestesiassa, kun talamokortikaaliset hermosolut hyperpolarisoituvat ja siirtyvät purskeita synnyttävään tilaan. Toisaalta endogeeniset kolinergiset- ja aminergiset systeemit aiheuttavat

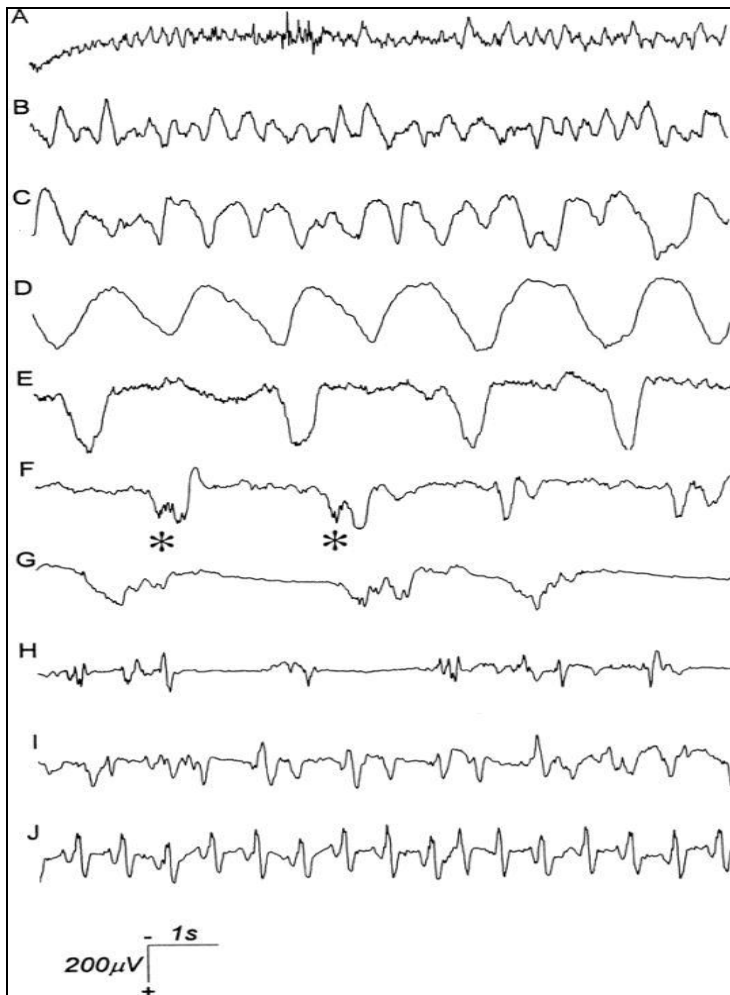
kuorialueelle ja talamukseen depolarisaatiota, mikä vähentää sukkula-aktiivisuutta EEG:ssa. (Leslie ym. 2009.)

### **3.2 Sevofluraanin aiheuttamat EEG-muutokset**

Sevofluraani-induktion aikana EEG:ssa nähdään samankaltaista taajuuden hidastumista kuin muilla anestesia-aineilla, mutta ensimmäisen minuutin aikana räpytysheijasteen katoamisen aikaan rekisteröinnissä nähdään hetkellinen beta-aktiivisuuden lisääntyminen. Beta-aktiivisuus hidastuu nopeasti alle 2 Hz:n delta-aktiivisuudeksi, joka on enimmillään induktion toisen minuutin kohdalla. Tämän jälkeen taajuus kiihtyy 2–4 Hz, mikä jää vallitsevaksi, kunnes pupillit ovat supistuneet ja asettuneet sentraalisesti. Pupillien asettuessa keskelle myös bispektraalinen indeksi (BIS) antaa suurempia arvoja kuin induktion keskivaiheessa, jolloin taajuuden hidastuminen on maksimissaan. Jaksottaisia purskevaimentumia voi ilmetä syvemmissä anestesiassa, joko korkeammalla hengityksen lopputilavuudella tai pitempiketoisessa anestesiassa. (Constant ym. 2005.)

Epileptiformisia muutoksia voidaan nähdä anestesian syvetessä. Ensimmäiset merkit epileptisestä aktiivisuudesta ovat piikit (spike) delta-aaltojen aikana (spike-wave). Piikit voivat esiintyä yksittäin, komplekseina (multiple spike-wave, multiple spike) tai jaksottaisina purkauksina (polyspike), jotka johtavat jaksottaisiin epileptiformisiin purkauksiin tai kohtaukseen (kuva 4). Nämä muutokset tapahtuvat useimmiten delta-aktiivisuuden tai purskevaimentumien aikana. Epileptiset kohtaukset havaitaan syvän anestesian aikana, kun purskevaimentumia esiintyy. Toisinaan anestesian aikaisiin epileptisiin kohtauksiin liittyy toonis-kloonisia liikkeitä, mutta yleensä kohtaukset tapahtuvat ilman kliinisiä merkkejä ja ovat huomattavissa vain EEG:ssa. (Constant ym. 2005.)

Epileptisten muutosten esiintymiseen vaikuttaa potilaan epilepsia, taipumus kuumeouristeluun ja toisinaan myös patologiset muutokset aivoissa. Esilääkityksellä voidaan vähentää kohtausten esiintymistä. Bentsodiatsepiinit vähentävät alfa- sekä



**Kuva 4.** EEG-ilmioitä. Nopea (A), hidas (B), delta (C), hidas delta-aktiivisuus (D), monofaasinen hidas delta-aktiivisuus (E) hidas delta-aktiivisuus ja piikkejä (F), purskevaimentuma (G), purskevaimentuma ja piikkejä (H), jaksottainen purkaus (I), rytminen jaksottainen purkaus (J). (Lähde: Yli-Hankala ym. 1999)

lisäävät beta-aktiivisuutta, mikä voi estää kohtausten syntymistä. Hyperventilaatio voi laukaista epileptisen kohtauksen hidastamalla EEG:aa ja aiheuttamalla molemminpuolisesti synkronista delta-aktiivisuutta. Samalla vähentyy alfa- ja betatoimintaa erityisesti lapsilla. Hyperventilaation aikana veren hiilidioksidipaine ( $pCO^2$ ) laskee ja aivoverenkierto vähentyy, mikä hidastaa sähköistä toimintaa. Aikuisten keskushermosto voi olla vähemmän herkkä veren  $pCO^2$ -muutoksille. Induktion aikaiseen ventilaatioon liittyvä hypokapnia lisää EEG:ssa nähtäviä muutoksia. Typpioksiduuli aiheuttaa nopeaa oskillatorista aktiivisuutta (<34 Hz) sellaisilla pitoisuuksilla, jotka aiheuttavat tajuttomuutta. Tämä voi vähentää kohtausten ilmenemistä potilailla, joilla tiedetään oleva epileptisiä taipumuksia. Narkoottiset lääkkeet hidastavat EEG:a, mutta mm. sulfentaniili ja fentanyyli voivat suojata sevofluraanin epileptogeenisiltä vaikutuksilta. (Constant ym. 2005.)

### 3.3 EEG desfluraani- vs. sevofluraanianestesian aikana

Sevofluraanilla ja desfluraanilla on samankaltaiset vaikutukset keskushermostoon ja EEG:aan käytettäessä. EEG muuttuu synkroniseksi ja afferentit sensoriset neuronit vaimenevat ylemmissä kipukeskuksissa. Deltatoiminta lisääntyy ja nopeampi betatoiminta vähenee. Desfluraanianestesian aikana ei ilmene purskevaimentumia. SSEP:lla on samankaltaiset vasteet sevofluraani ja desfluraanianestesioiden aikana. (Freye ym. 2004.)

Vakkurin ym. (2005) tutkimuksen mukaan desfluraani näyttäisi olevan turvallinen anestesia-aine epilepsiaa sairastaville potilaille. Sevofluraanianestesioiden aikana korkeimmat syketaajuudet ilmenivät potilailla, joilla havaittiin epileptogeenisiä muutoksia. Desfluraani ei aiheuttanut epileptiformista aktiivisuutta. Kliinisessä työssä käytettävät monitorointimenetelmät (BIS, Entropy) ovat hyödyllisiä anestesian syvyyden arvioinnissa. On kuitenkin tärkeää seurata raaka-EEG:ta operaation aikana, jotta mahdolliset epileptiformiset muutokset voidaan jäljittää mm. äkillisten hemodynaamisten muutosten aikana. (Vakkuri ym. 2005a.)

Fassoulakin ym. (2006) tutkimuksessa todettiin BIS-tason 40–50 tai 20–30 ylläpitoon vaadittavan ( $MAC_{BIS}$ ) jopa 0,2 % suurempaa konsentraatiota sevofluraania kuin desfluraania. Toisaalta pienempi konsentraatio sevofluraania kuin desfluraania riittää vaimentamaan kivuliaan stimuluksen aiheuttaman vasteen. Tutkimuksessa verrattiin  $MAC_{BIS}$ -arvoa siihen pitoisuuteen, joka vaadittiin BIS:n alentamiseksi stimulusta edeltävälle tasolle. (Fassoulaki ym. 2006.)

## 4 POHDINTA

Sevofluraani ja desfluraani on kehitetty samaan aikaan ja ne on otettu kliiniseen käyttöön 1990-luvun alussa. Desfluraani ei kuitenkaan saavuttanut samanlaista suosiota kliinisessä työssä kuin sevofluraani (Terrell 2008). Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat käytännössä samanlaiset (Malan ym. 1995, Weiskopf ym. 1991a), eikä farmakokinetiikassa (Patel & Goa 1995, Patel & Goa 1996) tai metaboloitumisessa (Bedi & Howard Fee 2001) ole merkittäviä eroja. Sevofluraanin

käytettävyys kliinisessä työssä on parempi kuin desfluraanin, koska se ei vaadi erityistä höyrystintä (Rosenberg ym. 2006) eikä se ärsytä ilmaita anestesian induktiossa (Young & Apfelbaum 1995). Toisaalta desfluraanin farmakokinetiikka on hiukan suotuisampi nopealle ensivaiheen palautumiselle anestesiasta (Patel & Goa 1995, Yasuda ym. 1991) ja ilmaiten ärsyyntymistä voidaan vähentää esilääkkein (Kelly ym. 1993a).

Desfluraanilla ei ilmene samankaltaisia epileptiformisia EEG-muutoksia kuin sevofluraanilla, joten se voi olla turvallinen anestesia-ainevaihtoehto epilepsiaa sairastaville (Vakkuri ym. 2005a). Desfluraani vaimentaa anestesian aikana EEG:aa siten, että alfa- ja betataajuuksinen toiminta lisääntyy. Sevofluraanianestesian aikana voidaan nähdä paitsi käyrän vaimenemista, myös piikkejä ja piikkihidasaaltokomplekseja, jotka viittaavat epileptiseen purkaukseen. Näitä purkauksia nähdään myös henkilöillä, jotka eivät sairasta epilepsiaa tai ole taipuvaisia epileptisiin kohtauksiin. (Constant ym. 2005.) Desfluraanin käytön ongelma liittyy sen korkeaan höyrystymispaineeseen, joka vaatii erityisen höyrystinlaitteen sekä lämpötilan, kun taas sevofluraani puolestaan sopii höyrystettäväksi tavallisemmilla laitteilla. (Rosenberg ym. 2006)

## 5 LÄHTEET

- Bedi A, Howard Fee JP. Inhalational anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001 14:387-92:Aug.
- Bremerich DH, Dudziak R, Behne M. Carbon dioxide absorption: toxicity from sevoflurane and desflurane. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999 12:455-9:Jul.
- Bruhn JMD, Ropcke HMD, Hoefft AMD, Ph.D. Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 2000 92:715-26:March.
- Caldwell JEMBCB, Laster MJDVM, Magorlan TMD, ym. The Neuromuscular Effects of Desflurane, Alone and Combined with Pancuronium or Succinylcholine in Humans. *Anesthesiology* 1991 74:412-8:March.
- Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth* 2005 15:266-74:Apr.
- Eger EI, Eisenkraft JB, Weiskopf RB, toim. History of Modern Inhaled Anesthetics. Kirjassa: *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics* 2003, s. 1-5.
- Eger EI, 2nd. New drugs in anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1995 33:61-80:Winter.
- Eger EI, 2nd, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997 87:517-26:Sep.
- Fassoulaki A, Kaliontzi H, Petropoulos G, Tsaroucha A. The effect of desflurane and sevoflurane on cerebral oximetry under steady-state conditions. *Anesth Analg* 2006 102:1830-5:Jun.
- Franks NP. General Anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature* 2008 9:370-86.
- Freye E, Bruckner J, Latasch L. No difference in electroencephalographic power spectra or sensory-evoked potentials in patients anaesthetized with desflurane or sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2004 21:373-8:May.
- Hudetz AG, Vizuite JA, Imas OA. Desflurane selectively suppresses long-latency cortical neuronal response to flash in the rat. *Anesthesiology [verkkolehti]* 2009 111:231-9:Aug.
- Kelly RE, Hartman GS, Embree PBCRNA, Sharp G, Artusio JEJ. Inhaled Induction and Emergence from Desflurane Anesthesia in the Ambulatory Surgical Patient: The Effect of Premedication. *Anesthesia & Analgesia* 1993a 77:540-3:September.

Kelly RE, Lien CA, Savarese JJ, Belmont MR, Hartman GS, Russo JR, Hollmann C. Depression of Neuromuscular Function in a Patient During Desflurane Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1993b 76:868-71:April.

Leslie K, Sleight J, Paech MJ, Voss L, Lim CW ja Sleight C. Dreaming and electroencephalographic changes during anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Anesthesiology* [verkkolehti] 2009 111:547-55:Sep.

Lockhart SHPD, M.D., Rampil IJMD, Yasuda NMD, Eger EIIIIMD, Welskopf RBMD. Depression of Ventilation by Desflurane in Humans. *Anesthesiology* 1991 74:484-8:March.

Malan TPJ, DiNardo JA, Isner RJ, ym. Cardiovascular Effects of Sevoflurane Compared with Those of Isoflurane in Volunteers. *Anesthesiology* 1995 83:918-28:November.

Muzi ME, Thomas J., Hope WG, Robinson BJ, Bell LB. Site(s) Mediating Sympathetic Activation with Desflurane. *Anesthesiology* 1996 85:737-47:October.

Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006 23:186-9:Jun.

Pacentine GGDO, Muzi M, Ebert TJ. Effects of Fentanyl on Sympathetic Activation Associated with the Administration of Desflurane. *Anesthesiology* 1995 82:823-31:April.

Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia, Duodecim 2006.

Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 1995 50:742-67:Oct.

Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996 51:658-700:Apr.

Rampil IJMS, M.D., Lockhart SHPD, M.D., Eger EIIIIMD, Yasuda NMD, Weiskopf RBMD, Cahalan MKMD. The Electroencephalographs Effects of Desflurane in Humans. *Anesthesiology* 1991 74:434-9:March.

Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001 94:390-9:discussion 5A; Mar.

Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Takkunen O, toim. Anestesiologia ja tehohoito, Duodecim 2006.

Strebel S, Lam AM, F.R.C.P.C., Matta B, F.R.C.A., Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and Static Cerebral Autoregulation during Isoflurane, Desflurane, and Propofol Anesthesia. *Anesthesiology* 1995 83:66-76:July.



Sutton TSAB, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EIII. Fluoride Metabolites After Prolonged Exposure of Volunteers and Patients to Desflurane. *Anesthesia & Analgesia* 1991 73:180-5:August.

Tatum WO,4th, Husain AM, Benbadis SR, Kaplan PW. Normal adult EEG and patterns of uncertain significance. *J Clin Neurophysiol* 2006 23:194-207:Jun.

Terrell RC. The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 2008 108:531-3:Mar.

Vakkuri A. Effects of Sevoflurane Anesthesia on EEG Patterns and Hemodynamics. *Väitöskirja* 2000.

Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VH, Sarkela M, Korttila KT, Paloheimo MP, Yli-Hankala AM. A rapid increase in the inspired concentration of desflurane is not associated with epileptiform encephalogram. *Anesth Analg* 2005a 101:396-400:table of contents; Aug.

Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VH, Sarkela M, Korttila KT, Paloheimo MPJ, Yli-Hankala AM. A Rapid Increase in the Inspired Concentration of Desflurane Is Not Associated with Epileptiform Encephalogram. *Anesthesia & Analgesia* 2005b 101:396-400:August.

Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI,2nd, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, Lockhart SH, Johnson BH, Freire B, Kelley S. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991a 73:143-56:Aug.

Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P, Eger EIII, Yasuda N, Lockhart SH, Rampil IJ, Laster MDVM, Freire B, Peterson N. Cardiovascular Actions of Desflurane With and Without Nitrous Oxide During Spontaneous Ventilation in Humans. *Anesthesia & Analgesia* 1991b 73:165-74:August.

Yasuda NMD, Ph.D., Lockhart SHPD, M.D., Eger EIIIIMD, Weiskopf RBMD, Johnson BHMS. Kinetics of Desflurane, Isoflurane, and Halothane in Humans. *Anesthesiology* 1991 74:489-98:March.

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Sarkela M, Lindgren L, Korttila K, Jantti V. Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1999 91:1596-603:Dec.

Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational Anesthetics: Desflurane and Sevoflurane. *Journal of clinical Anesthesia [verkkolehti]* 1995 7:564-77.