Editorial

Nitrous oxide 1844-1990

J.P. O'Connor MD FRCP

The history of nitrous oxide is the history of anaesthesia as we know it. When Horace Wells conceived the idea that nitrous oxide might be given to relieve the pain of dental extraction, then was successfully anaesthetized himself for the removal of a troublesome molar tooth and subsequently anaesthetized others,¹ he began a clinical practice that has allowed the surgeon to invade the patient at will. It has been suggested that the relative safety of the gas has shielded it from serious investigation until the latter half of this century.² Indeed, it does seem surprising to be investigating the effects of a drug nearly 150 years after its introduction. In this issue of the Journal, Konstadt *et al.*³ present the results of a clinical investigation of nitrous oxide and its effects on the pulmonary circulation and right and left ventricular performance.

The early apparatus for nitrous oxide delivery was cumbersome and awkward. Until the development of reliable equipment to deliver gas from pressurized sources, the use of nitrous oxide was severely restricted. One prominent American anaesthetist, E.I. McKesson, felt strongly that nitrous oxide was the preferred anaesthetic of the day and developed a successful practice and business out of the manufacture of machines with which he could rapidly and precisely alter the flow of nitrous oxide and oxygen.⁴ This was necessary, in his practice, since he employed a technique which involved the patient breathing 100 per cent nitrous oxide until he was anaesthetized and then introducing oxygen into the breathing circuit. The comparative study of nitrous oxide and its effects, however, awaited the widespread use of "gas-oxygen" anaesthesia with hyperventilation and neuromuscular blockade as developed by Gray *et al.*⁵

The cardiovascular effects of nitrous oxide, long held to be an inert gas with no important physiological effects, were first examined in the 1950s. *In vitro* preparations demonstrated that nitrous oxide was a myocardial depressant.⁶ Subsequent experiments in dogs and humans demonstrated that nitrous oxide is a myocardial depres-

sant but that this effect is offset by a centrally mediated activation of the sympathetic nervous system.^{7,8} These combined effects result in a decrease of cardiac output but an increase in systemic vascular resistance with a resultant increase in systemic blood pressure and left ventricular work. These effects are variable and depend on the concentrations used, the age and health of the subjects, the use of other medications and anaesthetics, and on the presence and effects of surgical stimulation.⁸ Nitrous oxide has been shown to reduce reversibly the oxidase activity of isolated bovine heart muscle cytochrome oxidase.¹⁰ Whether interference in electron transfer in this enzyme system is the cause of the direct myocardial depression seen in man is unknown.

Reports in humans¹¹ and experimental preparations¹² have suggested that nitrous oxide may deleteriously affect the heart that is subject to ischaemia but that an effect on coronary blood flow is not the cause of this dysfunction.¹³ Nathan¹⁴ has suggested that this effect may be related to increases in myocardial oxygen demand which are the result of sympathetic stimulation associated with nitrous oxide. In his dog model, when heart rate and perfusion pressures were controlled, no effects of nitrous oxide on the ischaemic myocardium could be demonstrated other than the expected mild depression of contractile indices. Two clinical studies using intraoperative echocardiography support these findings;^{15,16} however, one patient in the study by Slavik,¹⁵ with preexisting poor ventricular function, demonstrated worsening of ventricular function with nitrous oxide. Another factor has probably prevented the widespread study of this issue. Nitrous oxide has the potential to expand intravascular air bubbles because of the 30-1 ratio of its blood/gas solubility coefficient when compared with nitrogen. Intravascular air is only a serious concern during cardiopulmonary bypass and particularly during and after "open" procedures. Perhaps because of this admittedly small risk and mild myocardial depression, many anaesthetists have not used nitrous oxide for cardiac surgery. Indeed, in the two most recent large trials of anaesthetics and outcome in coronary artery surgery the investigators either specifically excluded nitrous oxide¹⁷ or did not report its use.¹⁸ Rao *et al.*,¹⁹ in their retrospective non-randomized study, suggested that nitrous

Departments of Anaesthesia, Vancouver General Hospital and the University of British Columbia.

oxide, when added to a narcotic, oxygen, relaxant technique, increased the risk of a postoperative myocardial infarction (PMI) in a group of patients undergoing noncardiac surgery following a previous myocardial infarction. The incidence of PMI when nitrous oxide was used with a volatile agent, however, was low and comparable with narcotic, oxygen techniques. This study, because of its design, could not address these apparently conflicting results. Nitrous oxide increases left ventricular stroke work index, an effect partially offset by the volatile agents.⁹ If heart rate, contractility, afterload and coronary perfusion pressure are not controlled during anaesthesia and surgical stimulation in the presence of coronary artery disease the predictable result is myocardial ischaemia. Whether nitrous oxide *per se* is an increased risk factor is not known.

The effects of nitrous oxide on the pulmonary circulation have been less well characterized. Nitrous oxide either prevents uptake of norepinephrine in the pulmonary vasculature²⁰ or causes its increased release²¹ in experimental preparations. This suggests a mechanism for the increase in systemic and pulmonary vascular resistances which is occasionally seen with nitrous oxide.⁹ Clinical reports, however, have suggested that nitrous oxide can increase pulmonary vascular resistance²² or have minimal effects.²³

The study by Konstadt *et al.*³ provides an interesting perspective on this issue. They used a thermodilution catheter, that is able to sense rapidly changes in injectate temperature, with which they could examine right ventricular ejection fraction and an echocardiographic assessment of left ventricular function. They selected a small segment of patients to study who had a known cause of pulmonary hypertension (mitral valve disease). Their findings, that nitrous oxide caused little haemodynamic consequences, agree with earlier results in infants studied postoperatively after a similar anaesthetic technique.²³ Whether their conclusion that this is due to a reduction in sympathetic tone as a result of high-dose narcotics is correct remains to be demonstrated. Since a considerable proportion of patients demonstrate "breakthrough" hypertension during sternotomy and aortic dissection²⁴ with this anaesthetic technique, it would have been interesting to examine the effects of nitrous oxide vs nitrogen in the setting of surgical stimulation and anaesthesia. The authors have described a useful model for the study of biventricular function that is unique and which may become a valuable method for the haemodynamic assessment of anaesthetic agents by the clinical investigator.

It has been suggested recently that anaesthesia could be provided as effectively and at less cost if nitrous oxide were to be abandoned.^{25,26} Clinical evidence has suggested that its prolonged use in intestinal surgery may increase

morbidity²⁷ and nitrous oxide has well known adverse effects on methionine metabolism.²⁸ Despite this there has been an increased use of nitrous oxide for non-anaesthetic purposes.^{29,30} We need more specific studies on whether anaesthetic agents, including nitrous oxide, have any effect on outcome. These studies will need to be large, comprehensive, well designed and probably utilize statistical methods not commonly employed by the clinical investigator.^{31,32} Most of us feel that the agents we choose and the way we use them affect our patient's anaesthetic and perioperative course. After nearly 150 years we should be able to demonstrate it.

Protoxyde d'azote 1844-1990

L'histoire du protoxyde d'azote est celle de l'anesthésie comme on la connaît. Quand Horace Wells a conçu l'idée que le protoxyde d'azote peut être administré pour l'analgésie lors de l'extraction dentaire et que plus tard il se l'est administré avec succès pour extraire une molaire douloureuse et subséquemment l'a administré à d'autres,¹ il a créé une méthode clinique pratique qui a permis aux chirurgiens d'opérer à volonté sur les patients. Il a été suggéré que c'est la sécurité relative de ce gaz qui l'a protégé des investigations sérieuses et ce jusqu'à la dernière moitié de ce siècle.² En effet, il apparaît surprenant d'investiguer actuellement les effets d'une drogue 150 ans approximativement après son introduction. Dans ce numéro du Journal, Konstadt *et al.*³ présentent les résultats d'une investigation clinique sur le protoxyde d'azote et ses effets sur la circulation pulmonaire et la performance des ventricules gauche et droit.

Les premiers appareils pour administrer le protoxyde d'azote étaient encombrants et malcommodes. Jusqu'au développement d'un équipement fiable qui délivre ce gaz d'une source à haute pression, l'utilisation du protoxyde d'azote était sévèrement restreinte. Un anesthésiste américain célèbre, E.E. McKesson, était convaincu que le protoxyde d'azote était l'agent anesthésique préféré du temps et a développé aussi une pratique et un commerce florissants en produisant des machines avec lesquelles il pouvait rapidement et avec précision, altérer le flot de protoxyde d'azote et d'oxygène.⁴ Ceci était nécessaire, dans sa pratique, étant donné qu'il employait une technique où le patient respirait 100 pour cent de protoxyde d'azote jusqu'à ce qu'il soit anesthésié puis introduisait de l'oxygène dans le circuit anesthésique. L'étude compara-

tive du protoxyde d'azote et de ses effets devait cependant attendre l'utilisation largement étendue de l'anesthésie au "gaz-oxygène" avec hyperventilation et blocage neuromusculaire comme développé par Gray *et al.*⁵

Les effets cardiovasculaires du protoxyde d'azote, longtemps tenu pour être un gaz inerte ne représentant aucun effet physiologique important, furent initialement examinés dans les années 1950. Les préparations *in vitro* ont démontré que le protoxyde d'azote amenait une dépression myocardique.⁶ Les expériences subséquentes chez les chiens et les humains ont démontré que le protoxyde d'azote déprimait le myocarde mais que cet effet est balancé par une activation centrale du système nerveux sympathique.^{7,8} Ces effets combinés ont pour effet de diminuer le débit cardiaque et d'augmenter la résistance vasculaire systémique avec conséquemment une augmentation de la pression artérielle systémique et du travail du ventricule gauche. Ces effets sont variables et dépendent des concentrations utilisées, de l'âge et de l'état de santé des sujets, de l'utilisation d'autres médications et d'agents anesthésiques, et de la présence et les effets de la stimulation chirurgicale.⁸ On a démontré que le protoxyde d'azote réduit d'une façon réversible l'activité du cytochrome oxydase avec une préparation isolée de muscle cardiaque de bœuf.¹⁰ On ignore si cette interférence dans le système enzymatique de transfert d'électron serait la cause directe de la dépression myocardique vue chez l'humain.

Les études chez l'humain¹¹ et les préparations expérimentales¹² ont suggéré que le protoxyde d'azote serait délétère chez le cœur sujet à l'ischémie et que l'effet sur le flot sanguin coronarien n'est pas la cause de cette dysfonction.¹³ Nathan¹⁴ a suggéré que cet effet serait relié à une augmentation de la demande d'oxygène par le myocarde qui résulterait de la stimulation sympathique associée au protoxyde d'azote. Dans son étude chez les chiens, quand la fréquence cardiaque et les pressions de perfusion furent contrôlées, aucun effet du protoxyde d'azote sur le myocarde ischémique ne pouvait être démontré à l'exception d'une légère diminution prévue des indices de contractilité. Deux études cliniques utilisant l'échocardiographie peropératoire supportent ces trouvailles,^{15,16} cependant un patient de l'étude de Slavik,¹⁵ avec une mauvaise fonction ventriculaire préexistante a démontré une détérioration de la fonction ventriculaire avec le protoxyde d'azote. Un autre facteur a probablement empêché l'étude extensive de ce point. Le protoxyde d'azote, potentiellement, augmente les bulles gazeuses intravasculaires à cause d'un coefficient de solubilité sang/gaz de 30–1 comparativement à l'air. L'air intravasculaire serait un problème sérieux uniquement lors de la circulation extracorporelle et particulièrement pendant et après les interventions «ouvertes». C'est

peut être à cause de ce risque minime et de la dépression myocardique légère que plusieurs anesthésistes n'utilisent pas le protoxyde d'azote lors de la chirurgie cardiaque. En effet, dans les deux récentes grandes études sur les anesthésiques et l'issue en chirurgie coronarienne, les investigateurs ont spécifiquement exclu le protoxyde d'azote¹⁷ ou n'ont pas rapporté son usage.¹⁸ Rao *et al.*,¹⁹ dans leur étude rétrospective non-randomisée, ont suggéré que le protoxyde d'azote, lorsqu'additionné au narcotique, oxygène, relaxant musculaire, augmente le risque de l'infarctus du myocarde postopératoire chez un groupe de patients subissant une chirurgie non-cardiaque après infarctus du myocarde au préalable. L'incidence d'infarctus du myocarde postopératoire, quand le protoxyde fut utilisé avec un agent volatil, était cependant bas et comparable avec celui des techniques utilisant narcotique et oxygène. Cette étude, à cause de sa conception, ne pouvait s'adresser à ces résultats conflictuels d'apparence. Le protoxyde d'azote augmente l'index de travail du ventricule gauche, un effet partiellement balancé par les agents volatils.⁹ Si la fréquence cardiaque, la contractilité, la postcharge et la pression de perfusion coronarienne ne sont pas contrôlées lors de l'anesthésie et de la stimulation chirurgicale en présence d'une maladie coronarienne, le résultat prévisible serait l'ischémie myocardique. On ignore si le protoxyde d'azote en soi est un facteur de risque aggravant.

Les effets du protoxyde d'azote sur la circulation pulmonaire ont été bien moins caractérisés. Le protoxyde d'azote dans des préparations expérimentales a soit empêché la captation de la norépinéphrine par les vaisseaux pulmonaires²⁰ ou causé l'augmentation de sa libération.²¹ Ceci suggère un mécanisme pour l'augmentation des résistances systémique et pulmonaire qu'on voit occasionnellement avec le protoxyde d'azote.⁹ Les études cliniques, cependant, ont suggéré que le protoxyde d'azote peut augmenter la résistance vasculaire pulmonaire²² ou avoir des effets minimes.²³

L'étude de Konstadt *et al.*³ fournit une perspective intéressante sur ce point. Ils ont utilisé un cathéter à thermodilution, qui est capable de détecter rapidement les changements de température du liquide injecté, avec lequel ils peuvent examiner la fraction d'éjection du ventricule droit et une évaluation échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche. Ils ont choisi un petit nombre de patients ayant une hypertension pulmonaire préalable (maladie valvulaire mitrale). Leur trouvaille, que le protoxyde d'azote provoque peu d'altération hémodynamique, est en accord avec d'autres résultats déjà publiés chez les enfants étudiés en période postopératoire après une technique anesthésique similaire.²³ Il reste à démontrer que leur conclusion que ceci est due à une réduction du tonus sympathique résultant de l'admi-

nistration de hautes doses de narcotiques est vrai. Etant donné qu'une proportion considérable de patients démontrent une poussée hypertensive lors de la sternotomie et de la dissection aortique²⁴ avec cette technique anesthésique, il serait intéressant d'examiner les effets du protoxyde d'azote versus l'air dans une situation identique de stimulation chirurgicale et d'anesthésie. Ces auteurs ont décrit un modèle utile et unique pour l'étude de la fonction biventriculaire et qui pourrait devenir une méthode de choix pour évaluer l'hémodynamie des agents anesthésiques par des chercheurs cliniques.

Il a été suggéré récemment que l'anesthésie pourrait être administrée aussi efficacement et à moindre coût si on abandonnait le protoxyde d'azote.^{25,26} L'évidence clinique suggère que son utilisation prolongée pour une chirurgie intestinale peut augmenter la morbidité²⁷ et que le protoxyde d'azote possède des effets néfastes sur le métabolisme de la méthionine.²⁸ Malgré cela, on observe une augmentation de l'utilisation du protoxyde d'azote pour des fins non-anesthésiques.^{29,30} On a besoin d'autres études plus spécifiques pour savoir si les agents anesthésiques incluant le protoxyde d'azote ont des effets sur l'issue. Ces études doivent être complètes, incluant une grande population bien conçue et probablement utilisant des méthodes statistiques non-couramment employées par l'investigateur clinique.^{31,32} La plupart d'entre nous pensent que les agents que l'on choisit et la façon de les utiliser affectent l'issue périopératoire de nos patients. Après approximativement 150 ans on devrait être capable de le démontrer.

References

- 1 Frost EAM. A History of Nitrous Oxide. In: Eger EI (Ed.). Nitrous Oxide. New York; Elsevier 1985: 1-22.
- 2 Leighton KM, Koth B. Some aspects of the clinical pharmacology of nitrous oxide. *Can Anaesth Soc J* 1973; 20: 94-103.
- 3 Konstadt SN, Reich DL, Thys DM. Nitrous oxide does not exacerbate pulmonary hypertension on ventricular dysfunction in patients with mitral valve disease. *Can J Anaesth* 1990; xx, xx-xx.
- 4 McKesson EI. Development of the modern gas apparatus. In: McCarthy KC (Ed). *Anesthesia Papers*. Toledo: Private, 1953: 9-32.
- 5 Gray TC, Halton J. Technique for the use of d-tubocurarine chloride with balanced anaesthesia. *Br Med J* 1946 2: 293-5.
- 6 Price HL, Helpick M. Effects of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen ion concentration upon myocardial function of the dog heart lung preparation. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 115: 206-16.
- 7 Eisele JH, Trenchard D, Stubbs J, Guz A. The immediate cardiac depression by anaesthetics in conscious dogs. *Br J Anaesth* 1969; 41: 86-93.
- 8 Eisele JH, Smith NT. Cardiovascular effects of 40 per cent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1972; 51: 956-63.
- 9 Eisele JH. Cardiovascular effects of nitrous oxide. In: Eger EI (Ed). *Nitrous Oxide*. New York: Elsevier, 1985; 125-56.
- 10 Einarsson O, Caughey WS. Interactions of the anesthetic nitrous oxide with bovine heart cytochrome c oxidase. Effects on protein structure, oxidase activity and other properties. *J Biol Chem* 1988; 263: 9199-205.
- 11 Moffitt EA, Sethna DH, Gary RJ, Raymond MJ, Matloff JM, Bussell JA. Nitrous oxide added to halothane reduces coronary flow and myocardial oxygen consumption in patients with coronary disease. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 5-9.
- 12 Philbin DM, Foex D, Drummond G, Lowenstein E, Ryder WA, Jones LA. Post systolic shortening of canine left ventricle supplied by a stenotic coronary artery when nitrous oxide is added in the presence of narcotics. *Anesthesiology* 1985; 62: 166-74.
- 13 Ramsay JG, Arvieux CC, Foex D et al. Regional and myocardial function in the dog when nitrous oxide is added to halothane in the presence of critical coronary artery constriction. *Anesth Analg* 1986; 65: 431-6.
- 14 Nathan HJ. Control of hemodynamics prevents worsening of myocardial ischemia when nitrous oxide is administered to isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1989; 71: 686-94.
- 15 Slavik JR, La Mantia KR, Kopriva CJ, Prokope, Ezekowitz MD, Barash PG. Does nitrous oxide cause regional wall motion abnormalities in patients with coronary artery disease? *Anesth Analg* 1988; 67: 695-700.
- 16 Mitchell MM, Prakash O, Rulf EN, Van Daele ME, Calahan MK, Roelandt JR. Nitrous oxide does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease and poor ventricular function. *Anesthesiology* 1989; 71: 526-34.
- 17 Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70: 179-88.
- 18 Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, Davalle M, Dabir R, Ivankovich AD. Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 1989; 70: 189-98.
- 19 Rao TL, Jacobs KH, El-Etr AA. Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiology* 1983; 59: 499-505.
- 20 Naito H, Gillis CN. Effects of halothane and nitrous oxide on removal of norepinephrine from the pulmonary circulation. *Anesthesiology* 1973; 39: 575-80.

- 21 *Rorie DK, Tyce GM, Sill JC.* Increased norepinephrine release from dog pulmonary artery caused by nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986; 65: 560–4.
- 22 *Landry LD, Emerson CW, Philbin DM, Palacios I, Goldblatt A, Block P.* The effect of nitrous oxide on pulmonary vascular resistance in children. *Anesth Analg* 1980; 59: 548–9.
- 23 *Hickey PR, Hansen DD, Strafford M, Thomson JE, Jonas RE, Mayer JE.* Pulmonary and systemic hemodynamic effects of nitrous oxide in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1986; 65: 374–8.
- 24 *Wynands JE, Townsend GE, Wong P, Whalley DG, Shrikant CB, Patel YC.* Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high and very high dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 661–5.
- 25 *Eger EI.* Should we not use nitrous oxide? In: Eger EI (Ed.). *Nitrous Oxide*. New York: Elsevier. 1985: 340–3.
- 26 *Moseley H, Kumar AY, Bhavani Shankar PSR, Homi J.* Should air-oxygen replace nitrous oxide oxygen in general anaesthesia? *Anaesthesia* 1987; 42: 609–12.
- 27 *Scheinin B, Lindren L, Scheinin TM.* Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery. *Br J Anaesth* 1990; 64: 154–8.
- 28 *Nunn JF.* Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesth* 1987; 59: 3–13.
- 29 *Pinell MC, Linscott MS.* Nitrous oxide in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 395–9.
- 30 *Lichtigfield FJ, Gilman MA.* Analgesic nitrous oxide for alcohol withdrawal is better than placebo. *Int J Neurosci* 1989; 49: 71–4.
- 31 *Mangano DT.* Anesthetics, coronary artery disease and outcome: unresolved controversies. *Anesthesiology* 1989; 70: 175–8.
- 32 *Smith LR.* Observational studies and predictive models. *Anesth Analg* 1990; 70: 235–9.