

Miten anestesia vaikuttaa aivoihin?

Anestesia-aineet vaikuttavat yleensä joko tehostaen estävän GABA-välittäjäainejärjestelmän toimintaa tai lamaten kiihottavan glutamaattijärjestelmän toimintaa aivoissa. Silti vieläkään ei ole tunnistettu niitä fysiologisia tapahtumia, jotka selittäisivät anestesia-aineiden aikaansaaman tajuttomuuden mekanismin. Nykyisen tutkimustiedon perusteella anestesia-aineiden vaikutukset välittyvät mahdollisesti kahdella eri mekanismilla. Ne joko vaimentavat suoraan aivokuoren hermosolujen aktiivisuutta tai aiheuttavat tajuttomuuden vaikuttamalla talamuksen, nucleus reticulariksen ja aivokuoren välisten hermoratojen toimintaan. Tajunnan hermostollisia vastineita voidaan tutkia esimerkiksi aivosähkötoiminnan rekisteröinnillä (EEG) ja positroniemissiotomografialla (PET). Niiden avulla on mahdollista selvittää eri mekanismeilla vaikuttavien anestesia-aineiden aiheuttaman tajuttomuuden aikana tapahtuvia paikallisia muutoksia hermosolujen aktivaatiossa, aivojen verenvirtauksessa, energiankulutuksessa ja välittäjäainejärjestelmissä.

Tajunnan mekanismien selvittäminen on noussut ajankohtaiseksi tutkimusaiheeksi molekyyli-tason tutkimustyökalujen ja toiminnallisten kuvantamismenetelmien kehittyessä ja eri tieteenalojen kuten filosofian, lääketieteen ja kognitiivisen neurotieteen yhdistäessä voimansa ja menetelmänsä saman kysymyksen tutkimiseen. Tajunnan ja tajuttomuuden välisen siirtymän mekanismien selvittämisessä anesteziologinen tutkimus on saavuttanut merkittävän aseman. Anestesia-lääkkeillä aikaansaatu tajuttomuus toimii myös mielenkiintoisena mallina tajunnan neuraalisten mekanismien tutkimisessa.

Hermosolujen glukoosin- ja hapenkulutuksessa, sähköisessä toiminnassa sekä välittäjäaineiden vapautumisessa tapahtuu muutoksia yleisanestesia-aineiden pitoisuuden kasvaessa ja ihmisen vaipuessa tajuttomuuteen. Silti vieläkään ei ole varsinaisesti pystytty osoittamaan, mitkä aivoalueet tai aivojen hermoradat ovat ratkaisevassa asemassa tajuttomuuden aikaansaamisessa. Aivojen fysiologisia muuttujia kuten verenvirtausta ja energiankulutusta tutkimalla on kuitenkin mahdollista paikantaa ne aivojen ra-

kenteet, joiden toimintaan lääkeaineet vaikuttavat. Tätä kautta voimme lähestyä tajuntaa säätelevien mekanismien mysteeriä.

Yleisesti hyväksytyyn määritelmän mukaan yleisanestesian osatekijät ovat kivuttomuus, uni, autonomisen hermoston refleksien vaimentuminen tai puuttuminen ja liikkumattomuus (Antognini ja Carstens 2002). Yleisanestesian uni-komponenttiin (tiedottomuuden aiheuttamiseen) on käytettävissä laskimoon ruiskeena tai jatkuvana infuusiona annettavia lääkkeitä (esim. tiopentaali, propofoli, ketamiini) ja hengitysilman mukana annettavia anestesiakaasuja (esim. isofluraani, sevofluraani, desfluraani). Käsittelemme yleisanestesian osatekijöistä lähinnä unta, sillä muiden anestesian osatekijöiden saavuttamiseen tarvitaan ryhmä lääkkeitä, joiden vaikutukset kohdistuvat pääosin selkäytimen hermosoluihin tai hermo-lihasliitokseen. Lisäksi tarkastelemme anestesian aikana aivojen fysiologiassa tapahtuvia muutoksia. Tajunnan ja tajuttomuuden mekanismeista löytyy yksityiskohtaista tietoa esimerkiksi Kandelin ym. (2000) teoksesta.

Anesteettien vaikutusmekanismit

Aiemmin luultiin, että anestesia-aineiden pääasiallinen vaikutus kohdistuisi soluseinämän lipidikalvoon ja estäisi hermoimpulssin etenemistä hermosolun pinnalla. Tämän teorian todistuksena pidettiin eri nukutusaineiden vaikutuksen voimakkuuden ja rasvaliukoisuuden välistä vahvaa korrelaatiota. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että anesteetit vaikuttavat hermosolujen toimintaan solujen pinnalla olevien reseptorien kautta (taulukko). Monimutkaista asiaa hieman yksinkertaistaen anestesia-aineet vaikuttavat yleensä joko aivojen estävää hermovälittäjäainejärjestelmää voimistamalla tai sitten lamaamalla aivojen kiihottavaa hermovälittäjäainejärjestelmää.

Aivojen tärkein estävä välittäjäaine on gamma-aminovoihappo (GABA). Nukutuslääkkeistä propofoli, tiopentaali ja haihtuvat anesteetit kohdistavat vaikutuksensa GABA_A-reseptoriin ja voimistavat GABAergista neurotransmissiota, jolloin neuronit hyperpolarisoituvat ja niiden vaste ulkopuoliseen ärsykkeeseen vaiheutuu. Tärkein kiihottava välittäjäaine aivoissa on glutamaatti, ja esimerkiksi ketamiinin, ksenonin ja typpioksiduulin vaikutukset perustuvat glutamaattijärjestelmän NMDA-reseptoreiden salpaukseen. Haihtuvat anesteetit estävät myös aivojen nikotiinireseptoreiden aktivoitumista (Rada ym. 2003), ja tehohoitopotilaiden sedatioon käytettävän deksmedetomidiniin vaikutukset puolestaan välittyvät adrenergisen alfa₂-reseptorin kautta. Osansa anesteettien vaikutuksesta voi olla myös Na⁺-kanavien salpauksella ja K⁺-kanavien aktivaatiolla (Franks ja Lieb 1997, Hemmings ym. 2005). Molekyyl- ja solutason vaikutusmekanismien selvittämisestä on kuitenkin vielä pitkä matka anestesia-aineiden aiheuttaman tajuttomuuden neuraalisen perustan ymmärtämiseen.

Aivojen verenvirtauksen ja energiankulutuksen muutokset

Ravintoaineet ja happi kulkeutuvat aivojen eri osiin veren kuljettamana, ja neuronien aktiivisuudesta aiheutuva lisääntynyt energia ja hapen

TAULUKKO. Yleisimmät anestesia-aineet ja niiden pääasialliset reseptoritason vaikutusmekanismit yksinkertaistaen esitettyinä. Monilla aineilla on todettu myös muita reseptorivaikutuksia, joita on käsitelty lyhyesti tekstissä.

Anestesia-aine	Kohdereseptori
Laskimoanesteetit	
Tiopentaali	GABA _A
Propofoli	GABA _A
Ketamiini	NMDA
Deksmedetomidini	Alfa ₂
Haihtuvat anesteetit	
Isofluraani	GABA _A
Sevofluraani	GABA _A
Desfluraani	GABA _A
Kaasut	
Typpioksiduuli	NMDA
Ksenon	NMDA

tarve lisäävät verenvirtausta aktivoituneilla alueilla (Vafae ja Gjedde 2004). Koska anestesia-aineet yleensä vähentävät hermosolujen aktiivisuutta, anestesian aiheuttamia alueellisia muutoksia aivojen verenvirtauksessa voidaan pitää neuroanatomisina osoituksina niistä alueellisen aktiivisuuden muutoksista, joita anestesia saa aikaan aivoissa. Kvantamistutkimuksilla, kuten positroniemissiotomografialla (PET), voidaan paikantaa paitsi verenvirtauksen myös energiankulutuksen muutokset ihmisäivoissa anestesian aikana sekä tunnistaa anestesian kannalta ratkaisevassa roolissa olevat aivorakenteet (Alkire ym. 1995 ja 1999).

Eri aivoalueiden osuutta anestesiaan liittyvän tajuttomuuden syntyyn on tutkittu aivojen verenvirtaustutkimusten avulla (Kaisti ym. 2002 ja 2003, Prielipp ym. 2002). PET:llä tehtävä aivojen alueellisen verenvirtauksen tutkimus soveltuu erityisen hyvin anesteettien aivo vaikutusten selvittämiseen, sillä verenvirtaustutkimuksien paikanerottelukyky on riittävän tarkka ja niissä käytetyn ¹⁵O-isotoopin lyhyt puoliintumisaika (kaksi minuuttia) mahdollistaa usean peräkkäisen tutkimuksen tekemisen lyhyin väliajoin (kuva 1).

Propofoli on sekä anestesian induktioon että ylläpitoon soveltuva, yleisesti käytössä oleva laskimoanesteetti, jonka vaikutukset välittyvät ensisijaisesti GABA-välittäjäainejärjestelmän



KUVA 1. Anestesiologinen PET-tutkimus Turun PET-keskuksessa. Keskellä kuvaa on GE Advance -PET-kamera. Koehenkilö makaa nukutettuna ja pää aseteltuna muovisten päätukien avulla kamerasisään. Kamerasen vasemmalla puolella on anestesiakaasua annosteleva ventilaattori ja oikealla puolella anestesiainmonitori koehenkilön elintoimintojen seuraamista varten sekä kannettava tietokone jatkuvaa datankeräystä varten.

kautta (Alkire ja Haier 2001, Salmi ym. 2004). Koko aivojen verenvirtauksen on osoitettu vähenävän jopa yli 50 % propofolianestesian aikana, mikä ilmentää varsin laaja-alaista vaimenemista aivokuoren neuronaktiivisuudessa (Kaisti ym. 2002). Propofolianestesian aiheuttamaa aivojen alueellisen verenvirtauksen vähenemistä on havaittu voimakkampana kuin muualla mediaalisessa talamuksessa, cuneuksessa, precuneuksessa, pihtipoimun (gyrus cinguli) takaosassa sekä parietotemporaalisissa ja frontaalikorteksissa. Verenvirtauksen väheneminen on siis selvemmin havaittavissa alueilla, jotka osallistuvat tarkkaavuuden ohjaamiseen, emotionaaliin ja assosiativisiin toimintoihin, autonomisen hermoston säätelyyn sekä kivun aistimiseen (Fiset ym. 1999, Kaisti ym. 2002).

Yleisimmällä Suomessa käytössä olevalla kaasumaisella anesteetilla sevofluraanilla saadaan aikaan nopea anestesian alku, joten sitä voidaan käyttää sekä induktio- että ylläpitolääkkeenä. Myös sevofluraani vaikuttaa ensisijaisesti GABA-välittäjäainejärjestelmän kautta (Hirota ja Roth 1997, Salmi ym. 2004). Pieninä, subanesteettisina pitoisuuksina sevofluraani jopa hiukan lisää aivojen verenvirtausta (Kolbitsch ym. 2001). Anesteettisena annoksena sevofluraanin on todettu vähentävän paitsi koko aivojen verenvirtausta myös alueellista verenvirtausta, eniten cuneuksen, precuneuksen, posteriorisen limbuksen ja talamuksen alueella (Kaisti ym. 2002). Glukoosinkulutus vähenee sekä propofoli- että sevofluraanianestesian aikana alueilla, jotka liittyvät sensorisiin tai motori-

siin toimintoihin. Lisäksi sevofluraani vaikuttaa propofolia enemmän taka-aivojen ja talamuksen glukoosinkulutukseen, mikä viittaa siihen, että näiden aineiden vaikutus välittyy ainakin osittain eri mekanismien kautta (Jeong ym. 2006). Mutta ovatko nämä aivojen verenvirtauksen ja energiankulutuksen paikalliset muutokset seurausta tajunnan menetyksestä vai syy siihen?

Anestesian aiheuttama tajuttomuus

Aivokuoren metabolian on todettu vähenevän jopa 40–50 % anesteettien vaikutuksesta (Alkire 1998, Alkire ym. 1999). Mutta se, minkälaiset neuronaaalliset mekanismit aiheuttavat tämän kuorikerroksessa tapahtuvan vaimenemisen, on

Aivokuoren metabolia vähenee jopa 40–50 % anesteettien vaikutuksesta

edelleen kiistelty aihe ja intensiivisen tutkimuksen kohde. Esiin on noussut kaksi teoriaa: ensimmäisen mukaan anesteetit vaikuttavat subkortikaalisiin, unta ja vireystilaa sääteleviin sekä sensorista informaatiota välittäviin rakenteisiin, jotka puolestaan vaimentavat kortikaalisten neuronien toimintaa (Fiset ym. 1999, Alkire ym. 2000). Toinen teoria esittää anesteettien vaikuttavan suoraan kortikaalisiin kohteisiin ja näin vähentävän aivokuoren aktiivisuutta. Tätä teoriaa puoltavat kokeet, joissa anesteettien on todettu hyvinkin pieninä pitoisuuksina vaimentavan hiiren tai rotan aivoleikkeen kortikaalisten neuronien aktiivisuutta (Antkowiak 2002, Hentschke ym. 2005).

John ja Prichep kuvasivat vuonna 2005 »anestesiakaskadin», joka esittää anesteettien vaikutuksesta aiheutuvan tajunnanmenetyksen kuusiportaisena tapahtumana. Tämän teorian mukaan aivoverkoston (nouseva retikulaarinen aktivaatiojärjestelmä) aktiivisuuden vähentyminen vaimentaa talamukseen ja aivokuoreen kohdistuvaa aktivaatiota ja johtaa edelleen talamuksen nucleus reticulariksen GABAergisten solujen hyperpolarisaatioon. Tämä puolestaan salpaa talamokortikaaliset yhteydet ja aiheuttaa parietofrontaalisen aivokuoren toiminnallisen irtikykytyymisen ja kognition häiriintymisen. Lo-

puksi kaskadi johtaa tajunnan heikkenemiseen sekä frontaalisen delta- ja theeta-aktiivisuuden lisääntymiseen. Tämän teorian toimivuus on kuitenkin kyseenalaista esimerkiksi ketamiinia käytettäessä, sillä tämän aineen vaikutuskohdat ja EEG-vaikutukset poikkeavat olennaisesti GABAergisen järjestelmän kautta vaikuttavien anesteettien ominaisuuksista.

Hentschke ym. (2005) selvittivät tutkimuksessaan kaasumaisten anesteettien vaikutuksia rotan somatosensorisen kuorikerroksen hermosoluihin. In vivo -koeasetelmassa todettiin isofluraanin ja enfluraanin aiheuttavan noin 50 %:n vähenemisen solujen spontaanissa aktiopotentialitoiminnassa jo subanesteettisilla pitoisuuksilla. Tutkimuksen in vitro -osassa viljeltyjen kortikaalisten neuronien aktiivisuus väheni vastaavasti, ja koska anesteettien neuronitoimintaa lamaava vaikutus oli samanlainen ilman subkortikaalisten rakenteiden osallisuutta, tutkijat päättelivät, että kaasumaisten anesteettien aiheuttama sedaatio välittyy pääosin neokorteksin GABA_A-reseptorien kautta (Hentschke ym. 2005). On myös mahdollista, että anestesia-aineet aiheuttavat unenkaltaisen tilan vaikuttamalla samanaikaisesti sekä subkortikaalisiin rakenteisiin että aivokuoren solujen aktiivisuuteen eri mekanismeilla (Antkowiak 2002).

Alkire ym. esittivät vuonna 2000 haihtuvilla anesteeteilla suoritettujen tutkimusten perusteella teorian, jonka mukaan erilaiset anesteetit voisivat aiheuttaa tajuttomuuden yhteisen mekanismin kautta. PET-menetelmällä suoritettu toiminnallinen kuvantaminen osoitti, että sekä isofluraani että halotaani vähensivät aivojen glukoosinkulutusta eniten talamuksessa, keskiaivojen formatio reticulariksessa, etuaivojen basaali-alueella ja aivokuoren takaraivo-osassa. Havainnon perusteella pääteltiin, että anestesia-aineet häiritsevät tai vaimentavat talamuksesta aivokuoreen ja takaisin talamukseen suuntautuvien hermoratojen toimintaa, mikä johtaa talamokortikaalisten neuronien hyperpolarisaatioon ja tajunnan menetykseen. Näitä PET-tuloksia hyödynnettiin myöhemmin aivojen eri osien välisiä yhteyksiä kartoittavassa tutkimuksessa, jossa todettiin talamuksen ja aivokuoren toiminnallinen irtikykytyminen anestesia-aineilla aiheutetun

tajuttomuuden aikana (White ja Alkire 2003).

Talamuksen ja aivokuoren välisten yhteyksien lisäksi anestesia-aineet estävät aivokuoren eri osien sekä muiden keskenään kommunikoivien aivoalueiden toiminnallisia yhteyksiä (funktionaalinen konnektiivisuus). Neuronien vuorovaikutus aivokuoren eri alueiden välillä on tärkeää eri aistimusten yhdistämisessä yhdeksi havaintokokonaisuudeksi, ja funktionaalinen konnektiivisuus kuvaa sitä, miten kahden tai useamman, toisistaan erillään sijaitsevan aivoalueen toiminta on yhteydessä toisiinsa. Toiminnallisella magneettikuvauksella on osoitettu, että subanesteettinen sevofluraanipitoisuus vähentää motoristen neuroniverkostojen interaktiivisuutta ja saa aikaan aivopuoliskojen toiminnallisen eriytyksen. Anesteettinen sevofluraanipitoisuus puolestaan lamaa kokonaan aivokuoren motoristen neuroniverkostojen vuorovaikutuksen (Peltier ym. 2005). Nykytiedon mukaan tajunnan menetys liittyy ennemminkin tajuntaa ylläpitävien kognitiivisten prosessien ja neuroniverkostojen yhteistoiminnan häiriintymiseen kuin niiden toiminnan täydelliseen lakkaamiseen (Mashour 2006). Onkin odotettavissa, että tajunnan mekanismien tutkimus keskittyy tulevaisuudessa aiempaa enemmän niihin muutoksiin, joita tapahtuu aivojen eri osien yhteyksissä tajunnan heikentyessä.

Anesteettien vaikutukset aivojen sähköiseen toimintaan

Anestesia-aineiden aiheuttama tajunnan heikkeneminen aiheuttaa yleisimmin hitaan, suuriamplitudisen EEG-aktiivisuuden (delta ja theeta) lisääntymisen ja samanaikaisen nopean, pieniamplitudisen alfa- ja beetatoiminnan vähentymisen (Gugino ym. 2001). Tämä yleinen hidastuminen EEG-toiminnassa johtuu anesteettien aiheuttamasta talamokortikaalisten (kolinergisten) ratojen irti kytkeytymisestä ja tahdistuksen siirtymisestä alemmas aivorun-

koon (aivoverkoston), jolloin aivokuoressa syntyy hidasta, synkronista delta- ja theeta-aktiivisuutta (Gugino ym. 2001, Dahaba 2005). Käytettäessä esimerkiksi kasvavina annoksina propofolia, desfluraania ja isofluraania seuraa tajuttomuus, jonka yhteydessä on havaittu käytetystä lääkaineesta riippumaton yleinen lisääntyminen EEG:n tehossa 1,5–25 Hz:n taajuusalueella, tätä seuraava hitaan delta- ja theeta-aaltotoiminnan lisääntyminen eniten etualueilla ja suurtaajuisten gammatoiminnan väheneminen anestesian ylläpidon aikana (John ym. 2001).

Syvämmässä unessa EEG-toiminta vaimenee edelleen, ja useimpia – etenkin GABAergisen välittäjäainejärjestelmän kautta vaikuttavia – anesteetteja suurina pitoisuuksina käytettäessä voidaan saavuttaa purskevaimentuma ja lopulta inaktiivinen EEG (Rampil 1998). Etenkin GABA-järjestelmän kautta vaikuttavien anesteettien deltatoimintaa lisäävän ominaisuuden vuoksi on ajateltu, että anestesia-aineiden aikaansaama tajuttomuus ja fysiologinen uni välittyvät mahdollisesti samojen mekanismien kautta. Non-REM-unen aikana talamuksen neuronit tahdistavat ja synkronoivat kortikaalisia neuroneja ja saavat aikaan nk. deltaunen (McCormick ja Bal 1997). Tähän ajatukseen tukeutuen on ehdotettu, että deltatoimintaa aiheuttavat anes-

YDINASIAT

- **Useimpien yleisanesteettien vaikutus välittyy joko GABA_A- tai NMDA-reseptorien kautta.**
- **Talamus ja aivoverkosto sekä niiden ja aivokuoren välinen vuorovaikutus ovat avainasemassa anestesia-aineiden aikaansaadussa tajuttomuudessa.**
- **Anesteetit vaikuttavat ilmeisesti useiden molekyylimekanismien ja neuroniverkkojen kautta ja häiritsevät tajuntaa ylläpitävien hermojärjestelmien toimintaa.**
- **Tajunnan hermostollisia vastineita voidaan selvittää tutkimalla tajuttomuuden aikana tapahtuvia muutoksia aivojen alueellisessa verenvirtauksessa, energiankulutuksessa ja sähköisessä toiminnassa.**

teetit kohdistaisivat vaikutuksensa suoraan tai epäsuorasti talamuksen neuroneihin.

Aivot ja anestesiaindeksit

EEG-signaalista on erilaisten laskenta-algoritmien perusteella muodostettu indeksejä, jotka kuvaisivat yksinkertaisesti anesteettien aivovaiikutuksia. Bispektraali-indeksi (BIS) perustuu tehospektrin analysoimiseen ja EEG:n synkroniaan eri aivoalueilla, ja sen on todettu korreloivan

NMDA-reseptoreja salpaavan ominaisuutensa vuoksi ketamiinin on ajateltu suojaavan hermosoluja

hyvin unen syvyyteen sekä lääkeainepitoisuuden tavallisimpia anesteetteja käytettäessä. BIS-indeksin käytön avulla on pyritty vähentämään hereilläolon mahdollisuutta ja optimoimaan anesteettien annoksia turvallisen anestesian ja nopean toipumisen saavuttamiseksi (Gan ym. 1997, Myles ym. 2004).

Samankaltainen anestesian syvyyden seurantalaitte on Suomessa kehitetty entropiamonitori (Viertiö-Oja ym. 2004). Entropia kuvaa epäjärjestyksen määrää sulkeisessa järjestelmässä, ja EEG:n entropia tarkoittaa EEG-signaalin epäjärjestyttä ja sattumanvaraisuutta. Anesteettien on todettu aiheuttavan EEG-signaalin säännöllistymistä ja tehon painottumista hitaille taajuuskaistoille, ja tämän perusteella entropiamonitori määrittää unen syvyyttä laskemalla EEG:n tehospektristä nk. spektraalisen entropian. Sekä BIS- että entropiamonitori rekisteröivät EEG- ja EMG-signaalia otsalta. BIS- ja entropiamonitorin on havaittu toimivan epäluotettavasti NMDA-reseptorien kautta vaikuttavia anesteetteja käytettäessä. S-ketamiinin aiheuttamien EEG-muutoksien perusteella ajatellaan, että synä monitorien virheelliseen toimintaan ovat S-ketamiinin ja todennäköisesti myös rasemisen ketamiinin aiheuttama suurtaajuinen EEG-aktiivisuus (gammatoiminta) sekä vähäiset EEG:n delta-taajuuskaistalle (noin 1–3,5 Hz) sijoittuvan tehon eli deltatehon muutokset, jotka nämä monitorit virheellisesti tulkitsevat liittyvän hereillä oloon (Maksimow ym. 2006).

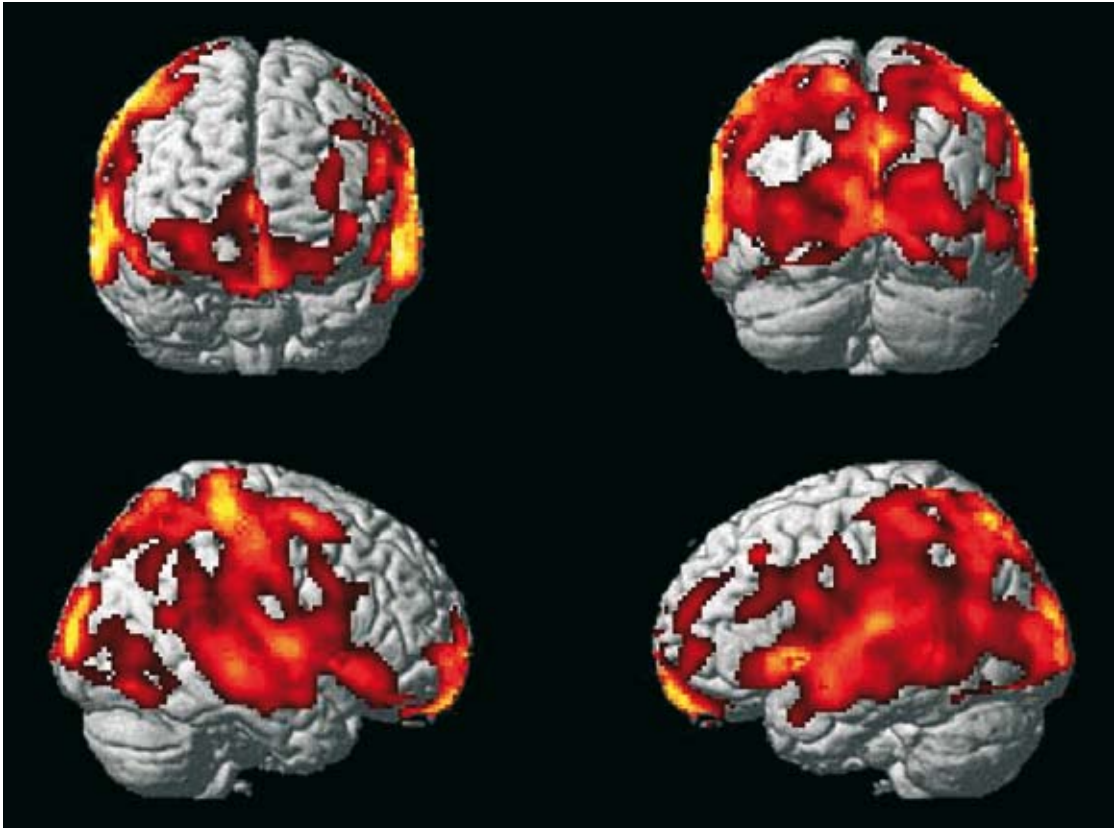
EEG-rekisteröintiin perustuvien aivomoni-

torien tehtävä on mitata kortikaalista lääkeainevaikutusta ja tuottaa tiivistetty ja helposti tulkittava indeksi anestesian aivovaiikutuksista (unen syvyydestä). Näitä monitoreja käytettäessä on kuitenkin muistettava, että ne tuottavat klinikon tueksi tietoa potilaan EEG-toiminnasta hyvin pelkistetyssä muodossa (ja vain toisesta aivopuoliskosta) mutta eivät tarjoa kattavaa neurofysiologista arviota aivojen sähköisestä toiminnasta tai esimerkiksi epileptiformisesta aktiivisuudesta.

Vaikka monia yleisanestesia-aineita voidaan käyttää epileptisen kohtauksen hoitoon, saattavat nämä samat lääkeaineet aiheuttaa epileptistä kohtaustoimintaa osalla potilaista. Esimerkiksi sevofluraanilla on todettu olevan epileptogeenisiä ominaisuuksia; epileptiformista EEG-aktiivisuutta on todettu sekä epileptiapotilailla että terveillä koehenkilöillä (Yli-Hankala ym. 1999, Jääskeläinen ym. 2003, Constant ym. 2005). Epileptiformista EEG-aktiivisuutta voidaan havaita sevofluraanianestesian induktiovaiheessa kaasun pitoisuuden suurentuessa nopeasti, mutta myös tasapainotilan aikana voi esiintyä kohtaustoimintaa (Kaisti ym. 1999). Lisäksi hypokapnia voi altistaa epileptiselle purkaukselle sevofluraanianestesian aikana (Vakkuri ym. 2000).

Anestesia ja neuroprotektio

Aiemmin neuroprotektiivisuuden katsottiin perustuvan pelkästään anesteetin kykyyn vaimentaa hermosolujen metabolistia ja sähköistä aktiivisuutta. Nykyisin merkittävänä tekijänä pidetään glutamaattijärjestelmän NMDA-reseptorien salpaamista ja solunsisäisen signaalikaskadin aktivoitumista siten, että solujen suojaamiseen osallistuvien geenien ilmentyminen muuttuu anesteetin vaikutuksesta (Koerner ja Brambrink 2006). NMDA-reseptoreja salpaavan ominaisuutensa vuoksi ketamiinin on ajateltu suojaavan hermosoluja, sillä aivokudoksen vaurioituessa esimerkiksi iskemian johdosta glutamaatin vapautuminen lisääntyy huomattavasti, mikä johtaa neuronien ylistimulaatioon, solunsisäisen kalsiumpitoisuuden kasvuun ja solukuolemaan. Eläinmalleissa S-ketamiinin neuroprotektiivinen



KUVA 2. PET-kuva, jossa merkkiaineena on käytetty ^{11}C :llä leimattua flumatseniilia. Kuvassa erottuvat värillisinä ne aivoalueet joissa GABA_A -reseptoriagonistin flumatseniilin sitoutuminen on merkittävästi lisääntynyt propofolianestesian aikana hereillä oloon verrattuna. Värin intensiteetti kuvaa merkittävyyden tasoa: merkittävimmät löydökset erottuvat keltaisina. Flumatseniilin sitoutumisen lisääntyminen ilmentää GABA ergisen välittäjäainejärjestelmän toiminnan tehostumista propofolianestesian aikana laajoilla alueilla otsa-, ohimo- ja päälakilohkojen kuorikerroksessa.

ominaisuus on osoitettu (Proescholdt ym. 2001), mutta vakuuttavaa näyttöä ihmisten osalta ei ole vielä esitetty. Lisäksi S-ketamiini lisää anesteettisena annoksena huomattavasti koko aivojen verenvirtausta ja aivojen veritilavuutta jopa yli 50 % (Långsjö ym. 2005). Tämä voi toisaalta vaikuttaa haitallisesti nostaen aivopainetta.

Myös jalokaasu ksenon salpaa NMDA-reseptoreja ja suojaa neuronituhoa vaimentamalla glutamaatin eksitotoksisia vaikutuksia (Schmidt ym. 2005). Ksenonin neuroneja suojaava vaikutus perustuu osin myös TREK-1 K^+ -kanavan avautumiseen (Franks ja Honoré 2004). Tuoreiden tutkimusten valossa ksenon saattaa olla tulevaisuudessa ihanteellinen neuroanesteetti, sillä neuroprotektiivisten ominaisuuksien lisäksi se vähentää aivojen alueellista glukoosinkulutus-

ta ja verenvirtausta säilyttäen samalla näiden välisen tasapainon (Laitio ym. julkaisematon havainto). Ksenonanestesian aikana glukoosinkulutus vähenee talamuksessa ja aivokuoren eri osissa, mikä vahvistaa oletusta näiden rakenteiden merkityksestä tajunnan säätelyssä (Rex ym. 2006, Laitio ym. julkaisematon havainto). Toistaiseksi ksenonkaasun käyttöä anesteettina kuitenkin rajoittavat korkea hinta ja annosten laitteille asettamat erityisvaatimukset.

Lopuksi

Anestesiologinen tutkimus on tärkeää tajunnan ja sen mekanismien selvittämisessä. EEG-rekisteröinnin avulla voidaan havaita kortikaalisten neuronien aktiivisuuteen kohdistuvat anesteet-

tien vaikutukset. PET-menetelmä taas mahdollistaa lääkeainevaikutuksien anatomisen paikallistamisen myös syvissä aivorakenteissa (Heinke ja Schwarzbauer 2002). Nämä kaksi menetelmää yhdistämällä voidaan saada aiempaa tarkempaa tietoa tajuttomuutta välittävistä hermostollisista vastineista. Vielä merkittävämpiä tuloksia voidaan saavuttaa yhdistämällä toiminnalliseen kuvantamiseen ja sähköfysiologisiin menetelmiin välittäjäainejärjestelmien kuvantaminen PET-menetelmällä selektiivisiä reseptorimerkkiaineita käyttäen. Turun PET-keskuksessa toimiva tutkimusryhmämme on mm. tutkinut eri anesteettien vaikutusta aivojen GABA_A-reseptoriin välittäjäainejärjestelmään käyttämällä PET-merkkiaineena GABA_A-reseptoriin spesifisesti sitoutuvaa flumatseniilia (kuva 2) (Salmi ym. 2004 ja 2005). Flumatseniili on GABA_A-reseptoriantagonisti, joka kuvaa epäsuorasti GABA_A-reseptorin aktivoitumista. Flumatseniilin sitoutuminen lisääntyy, kun GABA_A-reseptorit aktivoituvat esimerkiksi anesteetin vaikutuksesta.

Käynnissä on myös Suomen Akatemian rahoittama tietoisuuden neurofilosofiaa kartoittava tutkimuskokonaisuus yhteistyössä professori Antti Revonsuon Turun yliopiston kognitiivisen neurotieteen laitoksessa toimivan tutkimusryhmän kanssa. Tavoitteenamme on selvittää tajunnan hermostollisia vastineita eri mekanismeilla vaikuttavien anestesia-aineiden aiheuttaman tajuttomuuden aikana. Tulevaisuuden haasteina on tajunnan ja anestesian mekanismien tarkempi selvitys aiemmin mainittuja menetelmiä sekä myös muita neurotieteen tutkimusvälineitä käyttäen. Tajuttomuuden aiheuttavien tekijöiden tunnistaminen on olennainen osa monipuolisempien ja luotettavien anestesian syvyyden mittareiden kehitystyössä. Kun tajunnan ja tajuttomuuden kannalta keskeiset mekanismit onnistutaan tunnistamaan, voidaan ymmärtää paremmin myös tajuttomuutta aiheuttavia patologioita tiloja.

Kirjallisuutta

- Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:323–33.
- Alkire MT, Haier RJ. Correlating in vivo anesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *Br J Anaesth* 2001;86:618–26.
- Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, Shah NK, Wu JC, Kao YJ. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995;82:393–403.
- Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000;9:370–86.
- Alkire MT, Pomfrett CJD, Haier RJ, ym. Functional brain imaging during anesthesia in humans. Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999;90:701–9.
- Antkowiak B. In vitro cortical mechanisms of anaesthetic action. *Br J Anaesth* 2002;89:102–11.
- Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002;89:156–66.
- Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth* 2005;15:266–74.
- Dahaba AA. Different conditions that could result in the Bispectral Index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005;101:765–73.
- Fiset P, Paus T, Daloz T, ym. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999;19:5506–13.
- Franks NP, Honoré E. The TREK K_{sp} channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:601–8.
- Franks NP, Lieb WR. Inhibitory synapses. Anaesthetics set their sites on ion channels. *Nature* 1997;389:334–5.
- Gan TJ, Glass PS, Windsor A, ym. Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87:808–15.
- Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;87:421–8.
- Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic actions in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Br J Anaesth* 2002;89:112–22.
- Hemmings HC, Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:503–10.
- Hentschke H, Schwarz C, Antkowiak B. Neocortex is the major target of sedative concentrations of volatile anaesthetics: strong depression of firing rates and increase of GABA_A receptor-mediated inhibition. *Eur J Neurosci* 2005;21:93–102.
- Hirota K, Roth SH. Sevoflurane modulates both GABA_A and GABA_B receptors in area CA1 of rat hippocampus. *Br J Anaesth* 1997;78:60–5.
- Jeong YB, Kim JS, Jeong SM, Park JW, Choi IC. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol anesthesia on regional cerebral glucose metabolism in humans using positron emission tomography. *J Int Med Res* 2006;34:374–84.
- John ER, Prichep LS, Kox W, ym. Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *Conscious Cogn* 2001;10:165–83.
- John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade. A theory how anesthesia suppress consciousness. *Anesthesiology* 2005;102:447–71.
- Jääskeläinen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003;61:1073–8.
- Kaisti K, Jääskeläinen SK, Rinne JO, Metsähonkala L, Scheinin H. Epileptiform discharges during 2 MAC sevoflurane anesthesia in two healthy volunteers. *Anesthesiology* 1999;91:1952–5.
- Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, ym. Effects of sevoflurane, propofol, ja adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, ja blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99:603–13.
- Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, ym. Effects of surgical levels of propofol ja sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in

- healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002;96:1358–70.
- Kandel ER, Schwarz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill 2000.
- Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:481–6.
- Kolbitsch C, Lorenz IH, Hörmann C, *ym*. Sevoflurane and nitrous oxide increase regional cerebral blood flow (rCBF) and regional cerebral blood volume (rCBV) in a drug-specific manner in human volunteers. *Magn Reson Imaging* 2001;19:1253–60.
- Långsjö JW, Maksimow A, Syrjänen E, *ym*. S-Ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology* 2005;103:258–68.
- Maksimow A, Särkelä M, Långsjö JW, *ym*. Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1660–8.
- Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth Analg* 2006;103:975–82.
- McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 1997;20:185–215.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757–63.
- Peltier SJ, Kerstens C, Hamann SB, Sebel PS, Byas-Smith M, Hu X. Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia. *Neuroreport* 2005;28:285–8.
- Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR, *ym*. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decrease regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002;95:1052–9.
- Proescholdt M, Heimann A, Kempfski O. Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res* 2001;904:245–51.
- Rada EM, Tharakan EC, Flood P. Volatile anesthetics reduce agonist affinity at nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Anesth Analg* 2003;96:108–11.
- Rampil IJ. A Primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980–1002.
- Rex S, Schaefer W, Meyer PH, *ym*. Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans. *Anesthesiology* 2006;105:936–43.
- Salmi E, Kaisti KK, Metsähonkala L, *ym*. Sevoflurane and propofol increase 11C-flumazenil binding to gamma-aminobutyric acidA receptors in humans. *Anesth Analg* 2004;99:1420–6.
- Salmi E, Långsjö JW, Aalto S, *ym*. Subanesthetic ketamine does not affect 11C-flumazenil binding in humans. *Anesth Analg* 2005;101:722–5.
- Schmidt M, Marx T, Glöggel E, Reinelt H, Schirmer U. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 2005;102:929–36.
- Vafaee MS, Gjedde A. Spatially dissociated flow-metabolism coupling in brain activation. *Neuroimage* 2004;21:507–15.
- Vakkuri A, Jäntti V, Särkelä M, Lindgren L, Korttila K, Yli-Hankala A. Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction: effect of delaying the onset of hyperventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:713–9.
- Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, *ym*. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:154–61.
- White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 2003;19:402–11.
- Yli-Hankala A, Vakkuri A, Särkelä M, Lindgren L, Korttila K, Jäntti V. Epileptiform EEG during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1999;91:1596–603.

ANU MAKSIMOW, LT

Turun yliopisto, Valtakunnallinen PET-keskus

PL 52

20500 Turku

SATU JÄÄSKELÄINEN, dosentti

TYKS, kliininen neurofysiologia

Kiinamyllynkatu 4–8

20520 Turku

HARRY SCHEININ, professori

Turun yliopisto, Valtakunnallinen PET-keskus

PL 52

20500 Turku