

# Anestesian ja sedaation vaikutukset EEG:n spektraalientropiaan ja aivojen alueelliseen verenvirtaukseen

Positroniemissiotomografia- ja EEG-tutkimuksia terveillä miespuolisilla koehenkilöillä

Anu Maksimow

Turun yliopisto 29.9.2006

Vastaväittäjä professori Leena Lindgren, Tampereen yliopisto

**A**ivojen sähköisen toiminnan aiheuttamien jännitevaihteluiden rekisteröintiä, elektroencefalografiaa (EEG), on lisääntyvässä määrin hyödynnetty eri lääkeaineiden keskushermostovaikutusten tutkimisessa<sup>1-3</sup>. Erilaisia EEG-signaaliin perustuvia anestesian syvyyden mittareita on kehitetty viime vuosina kiihtyvään tahtiin, uusimpana on markkinoille tuotu EEG:n spektraalientropian laskemiseen perustuva entropiamonitori<sup>4</sup>, M-ENTROPY™ (GE Healthcare, Helsinki). Tämän uuden anestesian hypnoottista komponenttia mittaavan monitorin on todettu toimivan luotettavasti hypnoosin syvyyden arvioimisessa tavallisimpia anesteetteja käytettäessä<sup>5-8</sup>. Entropiamonitorin toimivuutta ei kuitenkaan ole tutkittu S-ketamiinianestesian aikana, eikä sen soveltuvuutta deksmedetomidinilla aikaansaadun sedaation syvyyden monitorointiin ole vielä tutkittu. Lisäksi näiden aineiden vaikutuksista aivojen sähköiseen toimintaan ihmisellä ei ole aiempaa tutkimustietoa.

Anestesia-aineiden keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten objektiivisen mittaamisen ja anestesian tai sedaation syvyyden määrittämisen lisäksi suuri mielenkiinnon kohde anestesiologiassa tutkimuksessa on anestesian kannalta tärkeiden aivorakenteiden paikallistaminen. Molekyytilitason mekanismien selvittäminen on tuottanut

tietoa siitä, miten anestesia-aineiden vaikutus solutasolla välittyy<sup>9,10</sup>, mutta vieläkään ei tiedetä sitä mitkä aivoalueet ovat merkittävässä roolissa anestesian ja tiedottomuuden aikaansaamisessa. Verenvirtauksen ja aineenvaihdunnan kytkeytyminen toisiinsa on vahvistettu monissa eri koeasetelmissa, ja näin ollen aivojen alueellista verenvirtausta tutkimalla saadaan tietoa eri aivoalueiden aktiivisuuden muutoksista esimerkiksi nukutuksen aikana<sup>11-15</sup>. Hermosolujen aktiivisuuden vähetessä niiden hapen ja sokerin kulutus pääsääntöisesti pienenee, ja solujen aineenvaihdunnan hidastumisesta seuraa verenvirtauksen väheneminen niissä aivojen osissa joiden toiminta vaimenee<sup>16</sup>. Aivojen verenvirtauksen ja aineenvaihdunnan tutkiminen on mahdollista positroniemissiotomografian avulla.

Positroniemissiotomografia eli PET on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä, joka perustuu lyhytikäisten positroneja lähettävien isotooppien käyttöön. Lähes minkä tahansa luonnossa esiintyvän molekyylin tai lääkeaineen hiili-, happi-, tai typpi-atomi voidaan korvata sen säteilevällä isotoopilla, joten aineen ominaisuudet eivät muutu leimaamisen yhteydessä. Elimistössä tämä leimattu molekyyli luovuttaa positronin, joka kudoksessa edetessään kohtaa hyvin nopeasti elektronin. Näiden kahden vastakkaisen hiukkasen kohdatessa

tapahtuu annihilaatio, jossa molemmat hiukkaset häviävät. Annihilaation yhteydessä vapautuu kaksi vastakkaisiin suuntiin etenevää säteilykvanttia jotka havaitaan PET-kameran detektoreilla. PET-kuvauslaite käsittelee saamansa signaalit siten, että voidaan muodostaa kolmiulotteinen kuva leimattun molekyylin jakautumisesta esimerkiksi aivoissa. Tässä väitöskirjatyössä aivojen verenvirtausta mitattiin käyttämällä PET-merkkiaineena <sup>15</sup>O-leimattua vettä ja sokerinkulutusta mitattiin käyttämällä fluori-<sup>18</sup>-leimattua glukosianalogia fluoro-deoksiglukosia ([<sup>18</sup>F]FDG).

## Tutkimuksen tarkoitus

Tämän väitöskirjatutkimuksen tarkoituksena oli selvittää positroniemissiotomografiaa ja EEG-rekisteröintiä käyttäen anestesia-aineiden vaikutuksia aivojen alueelliseen verenvirtaukseen ja aivojen sähköiseen toimintaan terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Aivojen verenkiertoon ja neuronin aktiivisuuden kohdistuvien vaikutusten tutkimisella pyrittiin saamaan uutta tietoa sevofluraanin, propofolin ja S-ketamiinin keskushermostovaikutuksista ja aineiden käytöstä anestesiassa. Lisäksi selvitettiin eri anesteettien vaikutuksia kvantitatiiviseen aivosähkökäyrään (qEEG) ja tutkittiin Entropiamonitorin toimivuutta. Pyrimme selvittämään mittaako Entropiamonitori luotettavasti tajunnan tasoa S-ketamiinianestesian ja deksmedetomidinisedaation aikana, ja tutkimme aivokuoren neuronien aktiivisuuden yhteyttä EEG:n spektraalientropiaan yhdistämällä aivojen verenvirtaustutkimus jatkuvaan Entropiamonitorointiin (State Entropy (SE) ja Response Entropy (RE)) sevofluraani- ja propofolianestesian aikana.

## Osatyöt

Tutkimuksiin osallistui yhteensä 35 nuorta, tervettä mieskoehenkilöä. Koehenkilöiden terveydentila varmistettiin lääkärintutkimuksen ja laboratorionkoekokeiden avulla ja lisäksi jokainen koehenkilö haastateltiin huolellisesti ennen nukutustutkimuksia. Nukutuslääkkeinä käytettiin propofolia, sevofluraania, S-ketamiinia tai deksmedetomidinia. Koehenkilöt nukutettiin tai sedatoitiin näillä lääkeaineilla ja aivoissa tapahtuvia muutoksia tutkittiin ennen nukutusta/sedaatiota ja sen aikana joko PET-menetelmää tai EEG-rekisteröintiä käyttäen tai sitten yhdistämällä nämä molemmat menetelmät.

Ensimmäisessä osatyössä (osajulkaisu I) sel-

vitimme aivojen alueellisen verenvirtauksen ja EEG:n spektraalientropian yhteyttä sevofluraani- ja propofolianestesian aikana. Aivojen alueellinen verenvirtaus määritettiin PET-menetelmää käyttäen kahdeksalla terveellä vapaaehtoisella miehellä 1, 1,5 ja 2 MAC sevofluraanianestesiassa ja kuudella vastaavalla koehenkilöllä 1, 1,5 ja 2 EC<sub>50</sub> propofolianestesiassa. Rekisteröimme EEG:tä koko tutkimuksen ajan ja laskimme Entropiamonitorin laskenta-algoritmia käyttäen raakasignaalista spektraalisen entropian taajuuskaistalla 0,8–32 Hz. Käytimme tulosten analysoimiseen ns. vokselianalyysia jonka avulla voidaan havaita eri tilojen välillä (esim. hereillä ja anestesiassa) eri aivoalueilla tapahtuvat tilastollisesti merkittävät muutokset ilman etukäteen valittavia mielenkiintoalueita.

Molemmat lääkeaineet vähensivät sekä aivokuoren että koko aivojen verenvirtausta huomattavasti jo 1 MAC/EC<sub>50</sub> anestesiassa<sup>12</sup>. Molemmissa ryhmissä myös spektraalientropia laski pitoisuudesta riippuvaisesti ja spektraalientropian lasku oli suoraan yhteydessä verenvirtauksen vähenemiseen. Sevofluraanianestesian aikana merkitsevin yhteys spektraalientropian ja alueellisen verenvirtauksen välillä todettiin laajoilla alueilla päälakilohkossa sekä osissa otsa- ja ohimolohkoa. Propofolianestesiassa muuttujien välillä todettiin merkitsevä yhteys otsalohkossa, ohimolohkossa ja osassa päälakilohkoa.

Toisessa osatyössä (osajulkaisu II ja III) tutkimme subanesteettisen ja anesteettisen S-ketamiinin vaikutuksia aivojen alueelliseen verenvirtaukseen ja hapenkulutukseen sekä anesteettisen S-ketamiinin vaikutuksia aivojen sokerinkulutukseen PET-menetelmällä. Lisäksi rekisteröimme EEG:tä ja EEG:n spektraalientropiaa hereilläolon, subanesteettisen sekä anesteettisen S-ketamiini-infuusion aikana selvittääksemme miten S-ketamiini vaikuttaa aivojen sähköiseen toimintaan. EEG-signaali analysoitiin visuaalisesti sekä kvantitatiivisesti käyttäen perinteistä taajuuskaista-analyysia. Tutkimukseen osallistui kahdeksan tervettä, miespuolista koehenkilöä. Tämän tutkimuksen EEG-dataa verrattiin propofolilla nukutettujen kuuden koehenkilön EEG-rekisteröinteihin, vertailun avulla pyrimme selvittämään syitä siihen miksi Entropiamonitori ei toiminut luotettavasti S-ketamiinianestesian aikana.

S-ketamiini annosteltiin laskimoon tavoiteohjatusti, ja subanesteettinen (150 ng/ml) annos aiheutti aivojen verenvirtauksen lisääntymisen lähes kaikilla tutkituilla aivoalueilla mutta hapenkulutus ja aivojen veritilavuus eivät muuttuneet. Anes-

teettinen S-ketamiini (1 500–2 000 ng/ml) lisäsi aivojen verenvirtausta huomattavasti, vaikka aivojen hapen- tai sokerinkulutuksessa ei tapahtunut muutosta hereilläoloon verrattuna. Koko aivojen veritilavuus lisääntyi 51,9 % S-ketamiinianestesian aikana. Alueellisia muutoksia aivojen sokerinkulutuksessa havaittiin ainoastaan talamuksessa jossa sokerinkulutus lisääntyi 11,7 %.

Anesteettisen S-ketamiinin aikana SE:n keskiarvo oli 55 ja RE:n 72, mutta molemmissa muutujissa havaittiin suuri yksilön ja ryhmän välinen vaihtelu. Esimerkiksi yhdellä koehenkilöllä SE pysyi alueella 81–89 koko anestesian ajan. Entropian avulla ei pystytty luotettavasti arvioimaan hypnoosin syvyyttä, sillä kliinisesti arvioiden ja anestesian jälkeen suoritetun systemaattisen kyselyn perusteella kaikki koehenkilöt olivat tiedottomassa tilassa anesteettisen S-ketamiinin annostelun aikana vaikka SE ja RE eivät tätä luotettavasti osoittaneet.

Huomattavin ero S-ketamiinin ja propofolin aiheuttamissa EEG-muutoksissa oli se, että anesteettinen pitoisuus propofolia aiheutti hitaan deltatoiminnan lisääntymisen ja nopean EEG-aktiivisuuden vähenemisen, kun taas S-ketamiini lisäsi nopeataajuista EEG-aktiivisuutta. S-ketamiini lisäsi EEG-aktiivisuutta 20–70 Hz taajuudella, ja tämä nopeataajuinen toiminta oli yhteydessä korkeisiin SE ja RE lukemiin S-ketamiinianestesian aikana.

Kolmannessa osatyössä (osajulkaisu IV) tutkimme Entropiamonitorin soveltuvuutta deksmedetomidinilla aikaansaadun sedaation syvyyden määrittämiseen. Lisäksi analysoimme EEG-signaalin sisällön kvantitatiivisesti ja visuaalisesti kaikilla tutkimuksen tasoilla. Deksmetomidinia annosteltiin tavoiteohjatusti 17 yhdelletoista koehenkilölle, aluksi EEG:tä ja Entropiaa rekisteröitiin perustilassa ilman lääkettä, ja tämän jälkeen aiheutettiin lievä sedaatio (plasman deksmedetomidinipitoisuus 0,5 ng/ml) noin 45 min ajaksi. Tämän jälkeen lääkeaineinfuusion tavoitepitoisuutta nostettiin edelleen supratherapeuttiselle tasolle (plasman deksmedetomidinipitoisuus 5 ng/ml) ja näin aiheutettiin tajunnan menetys ja syvä sedaatio. Infuusion lopussa koehenkilöt herätettiin voimakkaalla äänellä ja tarvittaessa kevyesti ravistaen.

State Entropy:n (SE) keskiarvo ennen deksmedetomidini-infusiota oli 84 laskien tasolle 66 matalan ja edelleen tasolle 20 korkean dexmedetomidinipitoisuuden aikana. Tajunnan menetys ja herääminen analysoitiin erikseen ja SE reagoi merkittävästi ( $P < 0,001$  eri tilojen välillä) sekä ta-

junnan menetyksen että palautumisen yhteydessä. Entropian muutokset olivat yhteneväiset kaikilla koehenkilöillä ja monitorin suorituskykyä kuvaavat laskennalliset suureet (sensitiivisyys, spesifisyys) osoittivat monitorin toimivan luotettavasti. Korkeamman dexmedetomidinipitoisuuden aikana EEG:ssä todettiin runsaasti unispindeleitä, ja lisäksi EEG:ssä tapahtui selkeä kokonaistehon nousu ja hitaiden kaistojen (delta ja theta) tehojen lisääntyminen syvän dexmedetomidinisedaation aikana.

## Johtopäätökset

Sevofluraani ja propofoli vähensivät verenvirtausta aivoissa annosvasteisesti, ja lisäksi aivojen verenvirtauksen paikallinen väheneminen oli yhteydessä EEG:n spektraalientropian laskuun molemmissa lääkeryhmissä. Sekä sevofluraani- että propofoliryhmässä anestesian aiheuttama aivojen verenvirtauksen ja entropian väheneminen olivat yhteydessä toisiinsa muistin, tarkkaavaisuuden, havainnoinnin ja suunnittelun kannalta tärkeillä aivoalueilla, eri juuri niillä alueilla joiden aktiivisuuden uskotaan vähenevän anestesian aikana. Tässä työssä käytettyjen menetelmien yhdistämistä voidaan mahdollisesti jatkossa hyödyntää anestesian mekanismeja välittävien aivoalueiden tutkimisessa.

Tutkimuksen toisessa osatyössä todettiin, että S-ketamiini aiheutti laaja-alaisen aivojen verenvirtauksen lisääntymisen, mutta ainoastaan vähäisiä muutoksia sokerin ja hapen aineenvaihdunnassa. Lisäksi aivojen veritilavuus lisääntyi S-ketamiinikukutuksen aikana huomattavasti ja tämä löydös viittaa siihen, että S-ketamiini ei sovellu aivovauriosta kärsivien tai muiden neurokirurgisten potilaiden nukuttamiseen. Entropiamonitorointi ei mitannut luotettavasti S-ketamiinilla aikaansaadun nukutuksen syvyyttä, koska S-ketamiinin aiheuttama korkeataajuinen EEG-aktiivisuus sekoitti laitteen laskentakaavan. Löydöksen perusteella Entropiamonitorin laskentakaavaa on jo ryhdytty parantamaan. Lisäksi S-ketamiinikukutuksen aikana kaikkien koehenkilöiden EEG-rekisteröinneissä todettiin runsaasti korkeataajuisia gamma-sukkuloita, joita ei nukutuksen aikana esiinny tavallisimpia nukutusaineita käytettäessä.

Viimeisessä osatyössä deksmedetomidinin aiheuttaman unen aikana EEG-signaali muistutti hyvin paljon normaalin fysiologisen unen aikaisista rekisteröintiä, ja aine lisäsi merkittävästi matalataajuisia EEG-aktiivisuutta hereillä oloon verrat-

tuna. Deksmetomidiniä käytettäessä Entropia-monitori kuvasi luotettavasti tajunnantason vaihteluita, ja sen avulla voitiin erottaa tajunnan eri tasot toisistaan hyvin tarkasti. Tutkimuksessamme Entropia-monitori toimi luotettavasti deksmedetomidinisedaation syvyyden määrittämisessä terveillä, nuorilla koehenkilöillä. Lisätutkimuksia tarvitaan näiden tulosten soveltamiseksi kliiniseen käytäntöön.

Tämän väitöskirjatutkimuksen tuloksia voidaan jatkossa hyödyntää nukutuksen ja tajunnan perusmekanismien tutkimuksessa sekä lisätutkimusten jälkeen soveltaa myös kliiniseen käytäntöön leikkauksen aikana ja tehohoidossa. □

#### Väitöskirja ja osatyöt

Anu Maksimow: The Effects of anesthesia and sedation on EEG spectral entropy and regional cerebral blood flow. Positron Emission Tomography and EEG Studies on Healthy Male Subjects

- I Maksimow A, Kaisti KK, Aalto S, Mäenpää M, Jääskeläinen S, Hinkka S, Martens S, Särkelä M, Viertiö-Oja H, Scheinin H. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2005; 60: 862–869.
- II Långsjö JW, Maksimow A, Syrjänen E, Kaisti KK, Aalto S, Oikonen V, Hinkka S, Aantaa R, Sipilä H, Viljanen T, Parkkola R, Scheinin H. S-Ketamine Anesthesia Increases Cerebral Blood Flow in Excess of the Metabolic Needs in Humans. *Anesthesiology* 2005; 103: 258–268.
- III Maksimow A, Särkelä M, Långsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, Yli-Hankala A, Hinkka-Yli-Salomäki S, Scheinin H, Jääskeläinen S. Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117:1660–1668.
- IV Maksimow A, Snapir A, Särkelä M, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, Jääskeläinen S, Hinkka-Yli-Salomäki S, Scheinin M, Scheinin H. Assessing the depth of dexmedetomidine-induced sedation with EEG spectral entropy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51:22–30.

#### Kirjallisuusviitteet:

1. Rampil IJ. A Primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
2. John ER, Prichep LS, Kox W, Valdés-Sosa P, Bosch-Bayard J, Aubert E, Tom M, diMichele F, and Gugino LD. Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *Conscious Cogn* 2001; 10: 165–183.
3. Dressler O, Schneider G, Stockmanns G, and Kochs EF. Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *Br J Anaesth* 2004; 93: 806–809.
4. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, and Meriläinen P. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the

Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154–161.

5. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, and Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 145–153.
6. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1283–1290.
7. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; 93: 645–654.
8. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, and Viertiö-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 274–279.
9. Martin DC, Plagenhoef M, Abraham J, Dennison RL, and Aronstam RS. Volatile anesthetics and glutamate activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 809–817.
10. Franks NP and Lieb WR. Inhibitory synapses. Anesthetics set their sites on ion channels. *Nature* 1997; 389: 334–335.
11. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, Shah NK, Wu JC, and Kao YJ. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 1995; 82: 393–403.
12. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, Oikonen V, Aalto S, Jääskeläinen S, Hinkka S, and Scheinin H. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96: 1358–1370.
13. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, Hinkka S, Metsähonkala L, and Scheinin H. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 603–613.
14. Långsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipilä H, Kurki T, Silvanto M, and Scheinin H. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 614–623.
15. Fiset P, Paus T, Daloze T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB, and Evans AC. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999; 19: 5506–5513.
16. Alkire MT, Pomfrett CJD, Haier RJ, Gianzero MV, Chan CM, Jacobsen BP, and Fallon JH. Functional brain imaging during anesthesia in humans. Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999; 90: 701–709.
17. Talke PO, Lobo E, and Brown R. Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 65–70.