

Kimmo Kaskinoro

LT, erikoislääkäri
Tyks, TOTTEK-klinikka
kimmo.kaskinoro[at]tyks.fi

ANESTESIA-AINEIDEN AIHEUTTAMAN TAJUNNANMENETYKSEN VAIKUTUKSET KVANTITATIIVISEEN AIVOSÄHKÖKÄYRÄÄN SEKÄ BISPEKTRAALI- JA SPEKTRAALIENTROPIAINDEKSEIHIN

Kimmo Kaskinoro

Turun yliopisto 8.6.2013

Vastaväittäjä

Professori Markku Hynynen, Hyks, Jorvin sairaala

Esitarkastajat

Professori Esa Mervaala, Itä-Suomen yliopisto
Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

► Tieteen suurena haasteena tulee olemaan tajuisuuden neurologisten ja solutason ilmiöiden selvittäminen. Tiedelehti *Science* listasi vuonna 2005 125 tieteen suurinta haastetta tulevan vuosisadan aikana. Tajuisuuden ymmärtämisen ongelma oli listalla toisena. (1,2) Anestesia-aineilla voidaan aiheuttaa palautuva tajuttomuuden tila ja sitä kautta ne tarjoavat keinon tutkia tajuisuuden mekanismeja. (3–5)

Anestesia-aineet vaikuttavat pääasiassa kahdella eri tavalla. Ne joko lisäävät inhiboivan gamma-aminovoihapon (GABA) vaikutusta tai vähentävät kiihdyttävän N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) reseptorien aktiivisuutta. Yleisimmin käytetyt anestesia-aineet, propofoli ja sevofluraani, vaikuttavat pääasiassa GABA_A reseptorien kautta. (6–8) Ketamiini ja ksenon ovat aineita, jotka aiheuttavat anestesian NMDA inhibiition välityksellä. (9,10)

Väitöskirja ja osatyöt

The effects of anesthetic induced loss of consciousness on quantitative electroencephalogram, and Bispectral and Spectral Entropy indices
<http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/90503/AnnalesD1075KaskinoroDISS.pdf?sequence=2>

Osatyöt

1. Kaskinoro K, Maksimow A, Georgiadis S, Långsjö J, Karjalainen P, Scheinin H, Jääskeläinen SK. EEG responsiveness to verbal command at anesthetic-induced loss of consciousness. Submitted for publication.
2. Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjö JW, Aantaa R, Jääskeläinen SK, Kaisti K, Särkelä M, Scheinin H. Wide individual variability of Bispectral index and Spectral Entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2011; 107: 573-80.

3. Långsjö JW, Alkire MT, Kaskinoro K, Hayama H, Maksimow A, Kaisti KK, Aalto S, Aantaa R, Jääskeläinen SK, Revonsuo A, Scheinin H. Returning from oblivion: imaging the neural core of consciousness. *J Neurosci* 2012; 32: 4935-43.
4. Laitio R, Kaskinoro K, Särkelä M, Kaisti KK, Salmi E, Maksimow A, Långsjö JW, Aantaa R, Kangas K, Jääskeläinen SK, Scheinin H. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 108: 63-70.
5. Kaskinoro K, Maksimow A, Scheinin H, Laitio R, Aantaa R, Kärki T, Hinkka-Yli-Salomäki S, Jääskeläinen SK. Normobaric hyperoxia does not induce significant electroencephalogram changes in healthy male subjects. *Internet of Neuromonit* 2009; 6 (1).

▶ LT, erikoislääkäri Kimmo Kaskinoro sai väitöskirjastaan SAY:n Vuoden väitöskirja –palkinnon 2013.

Sedaatiota ja kivunlievitystä voi aiheuttaa selektiivinen α_2 -reseptorin agonisti deksmedetomidiini. (11,12)

Aivoissa anestesia-aineet vaikuttavat useammalla tavalla. Ne aiheuttavat muutosta sähköisessä toiminnassa, verenvirtauksessa ja metaboliassa. (13,14) Sähköisen toiminnan muutoksia voidaan mitata aivosähkökäyrän (EEG) avulla. Kliinisessä anestesiatyössä käytetään EEG:n pohjautuvia anestesiaansyvyysmittareita, jotta voitaisiin optimoida anestesia-aineiden käyttö. Aivojen alueellisen verenvirtauksen ja metabolian mittaamiseen voidaan käyttää positroni emissiotomografiaa (PET).

Väitöskirjatyössä tutkittiin deksmedetomidiinin, propofolin, sevofluraanin ja ksenonin vaikutuksia EEG:an sekä kahden kaupallisen anestesiaansyvyysmittarin, Bispectral Index (BIS) ja Entropy käyttäytymistä. Hitaasti nostettuja lääkepitoisuuksia käytettiin deksmedetomidiinilla, propofolilla ja sevofluraanilla. EEG:n reaktiivisuutta tutkittiin kliinisesti samankaltaiseksi määritetyillä tajunnan tasoilla sekä arvioitiin BIS:n ja Entropian kykyä erottaa tajuisuus tajuttomuudesta. PET-kuvauksilla



>> Vasemmalta vastaväittäjä Markku Hynynen, väittelijä Kimmo Kaskinoro ja kustos Harry Scheinin.

tutkittiin muutoksia aivojen aktiivisuudessa tajuisuuden palatessa deksmedetomidiniin ja propofolin aiheuttaman tajunnanmenetyksen jälkeen. Lisäksi tutkittiin normaali-paineisen hyperoksian, jota tarvittiin tyypin poistamiseen elimistöstä ennen ksenon-anestesian induktiota, vaikutuksia EEG:an.

Aineisto ja menetelmät

Kaikki tutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla miehillä yhteensä 57 koehenkilöä. Deksmetomidiniä, propofolia ja sevofluraania annosteltiin pieninä pitoisuuksina ja pitoisuutta nostettiin 10 minuutin välein kunnes koehenkilö ei reagoi- nut pyyntöön avata silmät. Tajuntaa testattiin viiden minuutin välein. Samalla rekisteröitiin EEG:tä, BIS:ä ja Entropiaa. PET tutkimuksessa samat koehenkilöt jotka olivat deksmedetomidiniin ja propofoli ryhmässä saivat samaa lääkettä uudelleen. Tällä kerralla annostelu aloitettiin 50% siitä pitoisuudesta, jolla tajunta edellisellä kerralla oli mennyt. Annosta nostettiin 25% 12 minuutin välein kunnes tajunta menetettiin. Tajuntaa testattiin kerran jokaisella annospor- taalla. Aivojen alueellista verenvir- tausta mitattiin jokaisella pitoisuus- tasolla käyttäen PET kuvantamista ja merkkiaineena O¹⁵ leimattua vettä. Ksenon anestesiassa (1 MAC), 17 koehenkilöltä mitattiin BIS ja Entropia arvoja ja kahdeksalta EEG:a. Normaali-paineisen korkean happipitoisuuden EEG:tä mitattiin tunnin ajan, jolloin koehenkilöt hengittivät 100% happea 5 cmH₂O CPAP maskilla.

Tulokset

Tajunnan menetykseen tarvittu keski- määräinen (SD) deksmedetomidini pitoisuus oli 1,93 ng/ml (0,37) ensimmäisessä osassa ja PET-tutkimuk- sessa 2,1 (0,6). Propofolilla vastaavat pitoisuudet olivat 2,2 µg/ml (0,56)

ja 2,19 µg/ml (0,61). Sevofluraanilla loppuhengityksen pitoisuus oli keski- määrin 0,93% (0,26).

Deksmetomidiniin ja propofoli aiheuttivat nousua matalataajuisten ja korkea-amplitudisten (delta 0,5–4 Hz ja theta 4,1–8 Hz) EEG kaistojen tehoissa portaittain nostetuilla lääkepitoisuuksilla, kun hereilläoloa verrattiin tajunnanmenetykseen. Sevofluraanilla nousua havaittiin delta-kaistalla ja alfa-hidas beta (8,1–15 Hz) kaistan tehon lisäys havaittiin sekä propofolilla että sevofluraanilla. EEG:n reaktiivisuus sanalliseen pyyntöön tajuttomassa tilassa säilyi parhaiten propofolilla ja hävisi lähes täysin sevofluraanilla. BIS- ja Entropiamonitoreiden kyky erottaa tajuisuus tajuttomuudesta osoittautui varsin huonoksi. Tajunnan palatessa deksmedetomidiniin ja propofolin aiheuttaman tajunnanme- netyksen jälkeen aktivoituivat aivojen syvät lajinkehityksellisesti vanhat osat; aivorunko, talamus, hypotala- mus ja etummainen pihtipoimu, ei kuorikerros. Ksenon-anestesiassa aktiivisuus lisääntyi EEG:n delta, theta ja alfa (8–12 Hz) taajuuksilla. Tasaisessa ksenon-anestesiassa BIS- ja Entropia- arvot olivat matalia ja nämä mittarit näyttivät toimivan hyvin. Normaali- paineinen korkea happipitoisuus itsessään ei aiheuttanut muutoksia EEG:an.

Johtopäätökset

EEG:n reaktiivisuus säilyy parhaiten propofolilla ja sevofluraanilla se katoaa lähes kokonaan. BIS- ja Entropiamonitit eivät pysty luotettavasti erottelemaan tajuissaan olevaa tilaa tajuttomasta. Ksenon anestesiassa EEG:n hitaissa taajuuksissa tapahtuu lisääntymistä. BIS- ja Entropiamonitit näyttävät toimivan luotettavasti, kun käytetään ksenon anestesiaa. Normaalipaineinen korkea happi- pitoisuus ei vaikuta EEG:n. ■

Viitteet

1. Kennedy D, Norman C. What don't we know? *Science* 2005; 309: 75.
2. Miller G. What is the biological basis of consciousness? *Science* 2005; 309: 79.
3. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 322: 876-80.
4. Stamatakis EA, Adapa RM, Absalom AR, Menon DK. Changes in resting neural connectivity during propofol sedation. *PLoS One* 2010; 5: e14224.
5. Schrouff J, Perlberg V, Boly M, ym. Brain functional integration decreases during propofol-induced loss of consciousness. *Neuroimage* 2011; 57: 198-205.
6. Ghiani CA, Tuligi G, Maciocco E, ym. Biochemical evaluations of the effects of loreclezole and propofol on the GABAA receptor in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1527-34.
7. Alkire MT, Haier RJ. Correlating in vivo anaesthetic 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.
8. 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.
9. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
10. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, ym. How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998; 396: 324.
11. Scheinin M, Schwinn DA. The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoceptor agonists? *Anesthesiology* 1992; 76: 873-5.
12. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, ym. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9950-5.
13. John ER, Prichep LS, Kox W, ym. Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *Conscious Cogn* 2001; 10: 165-83.
14. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, ym. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96: 1358-70.