

## PET-KAMERAN AVULLA UUTTA TIETOA IHMISEN TIETOISUUDEN MYSTEERISTÄ

**Anestesiologinen tutkimus herättää hyvin harvoin muiden alojen tutkijoiden mielenkiinnon, suuresta yleisöstä puhumattakaan. Dosentti Harry Scheininin johtama turkulainen PET-tutkimusryhmä on siinä kuitenkin onnistunut.**

▶ Tutkimusryhmän julkaisemassa vapaaehtoistutkimuksessa selvitettiin anesteettien aiheuttaman tajuttomuuden jälkeiseen havahtumiseen liittyviä verenvirtausmuutoksia aivokuorella ja aivojen syvissä osissa. Koehenkilöt noudattivat sanallista kehotusta limbisten ja subkortikaalisten rakenteiden aktivoituessa, ennen kuin heidän aivokuorensa verenvirtaustilanteessa oli tapahtunut mitään muutosta. Tulokset ovat hieman hämmentäviä. Onko ihmisellä aivokuoren alaisten rakenteiden säätelemä tajuisuus, joka reagoi kehoitukselle korteksin toiminnasta riippumatta? Toimimmeko vaistoilla myös jääkiekkokaukalon ulkopuolella? Missä päätöksentekomme itse asiassa tapahtuu?

Finnanest haastatteli tutkimusryhmän johtajaa, dosentti Harry Scheininä.

**Olette julkaisseet hienon tutkimuksen, joka on saavuttanut laajan julkisuuden. Voitko hyvin lyhyesti kertoa, mitä haitte, mitä löysitte, ja mitä se merkitsee?**

Tutkimuksessa nukutettiin terveitä vapaaehtoisia koehenkilöitä kahdella eri anestesia-aineella, deksmedetomidinilla ja propofolilla (n=10/lääke). Deksmetomidiniin aiheuttama tajuton tila on kumottavissa kevyellä ravistelulla tai kovalla äänellä ilman muutosta lääkkeen annostelussa. Tutkimuksen kannalta tällä ominaisuudella oli kriittinen merkitys, sillä lääkkeen oma vaikutus

aivotoimintaan vakioitui eikä päässyt häiritsemään itse tajunnan muutokseen liittyviä ilmiöitä. Aivojen aktiivisuutta erilaisissa tajunnan tiloissa mitattiin positroniemissiotomografialla (PET). Odotimme ”valojen syttyvän” ensiksi aivojen kuorikerroksessa, jonka ajatellaan olevan korkeimpien aivotoimintojen ja ihmisen tietoisuuden tyyssija. Deksmetomidinilla aiheutetusta tajuttomasta tilasta heräämiseen liittyi kuitenkin aivojen syvien rakenteiden ja limbisen järjestelmän aktivoituminen sekä päälakija otsalohkoalueiden toiminnallisen yhteyden palautuminen. Yllättäen samat syvät rakenteet, eli aivorunko, talamus, hypothalamus ja isoaivojen pihhtiöimun etuosa, aktivoituivat myös propofolianestesian jälkeen.

### Faktat

- Tutkimusryhmä Jaakko Långsjö, Michael Alkire, Kimmo Kaskinoro, Kiroki Hayama, Anu Maksimow, Kaike Kaisti, Sargo Aalto, Riku Aantaa, Satu Jääskeläinen ja Antti Revonsuo johtajanaan dosentti Harry Scheinin julkaisi artikkelinsa *Returning from Oblivion: Imaging the Neural Core of Consciousness*. *J Neurosci* 2012; 32: 4935-43.
- Artikkelin on ladattavissa: <http://www.jneurosci.org/content/32/14/4935.full.pdf+html>
- Mediatiedote: (<http://www.aka.fi/fi/A/Suomen-Akatemia/Mediapalvelut/Tiedotteet1/Suomalaisutkijat-kurkistivat-tajunnan-tuolle-puolen/>)
- Artikkelin oli viikoittain ilmestyvän *The Journal of Neuroscience* -lehden (IF 7.18) huhtikuun luetuin.
- Artikkelia on referoitu Helsingin Sanomien (15.5.) lisäksi useissa ulkomaisissa sanomalehdissä, kuten *The New York Times*'ssa (12.4.) ja *The Guardian*'issa. Sitä on referoitu *Nature*-lehden "Research Highlights" -palstalla (17.5.).



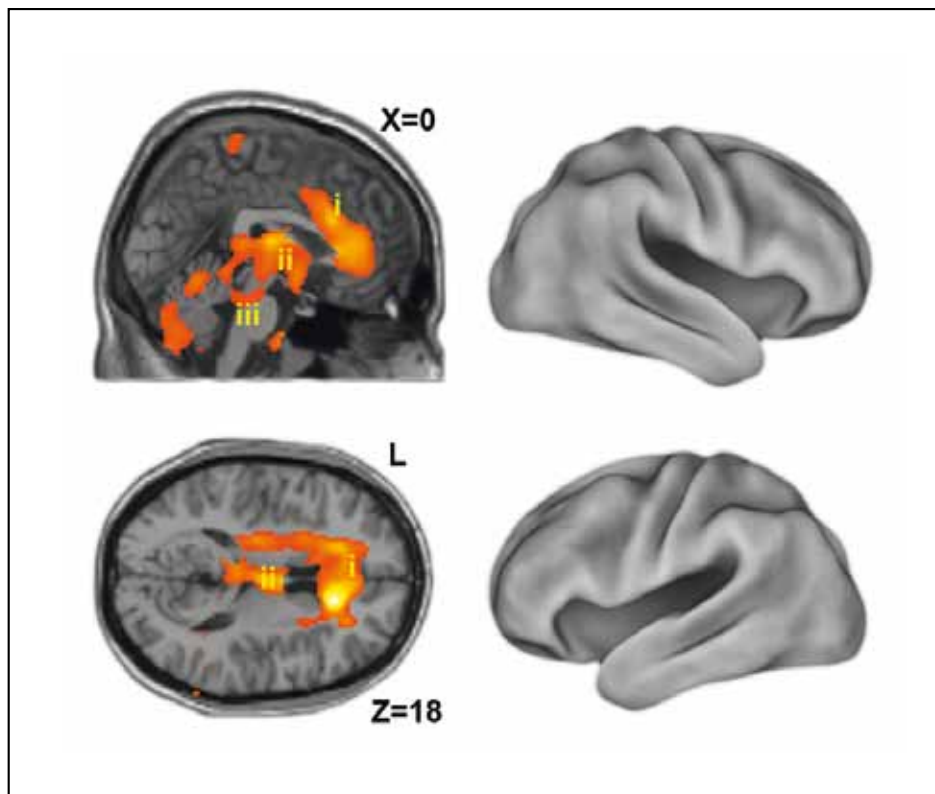
Kuva 1. Osa tutkijoista PET-kamerahuoneessa. Vasemmalta Michael Alkire (University of California, Irvine, Yhdysvallat), Harry Scheinin, Anu Maksimow, Jaakko Långsjö, Kimmo Kaskinoro ja Satu Jääskeläinen.

Tämä viittaa yhteiseen, lääkeaineesta riippumattomaan heräämismekanismiin (Kuva 2).

Koska nykyaikaisilla kuorikerroksen aivosähkökäyrän eli EEG:n mittaamiseen perustuvilla anestesian syvyyssmittareilla, horroskoopeilla (anestesiologi Jarkko Mäkelän keksimä mainio termi!), ei voida tunnistaa aivojen syvien rakenteiden aktivoitumista, tutkimus paljastaa, miksi ne eivät aukottomasti kykene erottamaan tajuista tilaa tajuttomasta tai havaitsemaan hereilläoloa anestesian aikana. Primitiivisen tietoisuuden neuraalisten korrelaattien löytymisellä voi myös olla merkitystä ihmisen tietoisuuden mysteerin ratkaisemisessa. Tutkimus myös osoittaa, miten lähelle filosofista ongelmaa mielen ja ruumiin välisestä suhteesta voidaan kokeellisen lääketieteen menetelmin päästä. On kuitenkin edelleen arvoitus tieteelle, miten tietoisuus voi syntyä aivojen neurobiologisista ilmiöistä.

**PET-tutkimus on valtaosalle lukijoista aika vierasta aluetta. Miten tällaista tutkimusta tehdään? Voidaanko täsmällinen havaitsemishetki kuvata tällä tekniikalla vai onko siinä ajallinen viive ja jos on, kuinka pitkää?**

Kyseessä on varsin kallis menetelmä, joka perustuu lyhyen puoliintumisaajan omaavien radioaktiivisten (positroneja säteilevien) aineiden käyttöön. Radionuklidin valmistamiseen tarvitaan syklotroni. Kun vapautunut positroni (jolla on elektronin massa, mutta positiivinen varaus) törmää kudoksessa elektroniin, tapahtuu ns. annihilaatioreaktio, jossa syntyy kaksi vastakkaiseen suuntaan matkaavaa gammakvanttia, jotka havaitaan kehon ulkopuolella olevassa kiderenkaassa (PET-kamerassa). Tutkimuksessa käytettiin <sup>15</sup>O-merkittyä vettä, jonka avulla voidaan määrittää aivojen alueellinen verenvirtaus neuraalisen aktiivisuuden mittana. <sup>15</sup>O:n puoliintumisaika on noin 2 minuuttia mahdollistaen PET-kuvausten toiston noin 10 minuutin välein (5 puoliintumisaikaa). PET:n aikaresoluutio on huomoinmpi kuin esim. funktionaalisen



magneettikuvauksen (fMRI) ja paljon huomoinmpi kuin EEG:n. Yksi PET-vesitutkimus kestää noin 90 sekuntia, jonka aikana koehenkilön tajunnan tilan tuli olla mahdollisimman stabiili (silmät olivat aina kiinni kuvauksen aikana). Käytännössä tutkimus tehtiin siten, että koehenkilön tilan selvittämisen jälkeen odotettiin vähintään minuutti ennen kuvausta. Heti kuvauksen jälkeen varmistettiin, että tajunnan tila ei ollut muuttunut.

**Montako vuotta näin työlästä tutkimusta työstiittiin?**

Suunnittelu aloitettiin jo vuonna 2005 ja tutkimus tehtiin vuoden 2006 aikana. Analyysiin kului paljon aikaa ja vasta alkusyksystä 2009 ymmärsimme, että olimme mahdollisesti löytäneet jotakin merkittävää uutta. Tästä kului vielä pari vuotta ensimmäiseen submissioniin ja siitäkin noin 1½ vuotta ennen kuin juttu hyväksyttiin The Journal of Neuroscience -lehteen. Ei PET-tutkimus näin työlästä ja hidasta yleensä ole, ja myönnettäköön se nyt tässä, että

Kuva 2. Tajunnan palautumiseen nukutuksen jälkeen liittyy aivojen syvien ja lajinkehityksellisesti primitiivisten rakenteiden eikä aivokuoren aktivoituminen. Vasemmalla: Pitkittäinen (ylempi kuva) ja horisontaalinen (alempi kuva) leikkaus, jotka osoittavat pihtipoinun etuosan (i), ta-lamuksen (ii) sekä aivorungon (iii) Locus coeruleuksen eli sinertävän aivotäplän (parabrakiaalisen alueen) aktivoitumisen. PET-löydökset on asetettu magneettikuva-leikkeiden päälle. Oikealla: Aivojen pintakuvat osoittavat, että kuorikerroksella ei tapahdu aktivaatiotason muutosta tajunnan palautuessa. X = x-koordinaatti, L = aivojen vasen puoli, Z = z-koordinaatti.

suurin syy aikataulun venymiseen oli minun siirtymiseni yliopistolta yksityislääkäriksi keväällä 2007. Mutta, lopussa kiitos seiso.

**Teitte yhteistyötä Michael Alkiren ryhmän kanssa. Miten työ jakautui Turun ja Kalifornian yliopistojen välillä?**

Tutkimus suunniteltiin ja toteutettiin kokonaan Turussa. Alkire tuli konkreettisesti mukaan vuoden 2007 aikana ja hänen osuutensa tulosten analysoinnissa oli ratkaiseva. Meillä ei ollut aikaisempaa kokemusta >>

käytetystä monimuuttuja-analyysimenetelmästä (Partial Least-Squares, PLS), jonka avulla pystyimme erottamaan tajunnan tilaan liittyvät muutokset lääkkeiden muista vaikutuksista. Mainittakoon myös, että Alkiren 90-luvun puolivälissä Anestesiologiassa julkaisemat ensimmäiset PET-työt propofolin ja isofluraanin aiheuttamista aivojen metaboliamuutoksista ihmisellä innoittivat aikanaan minua aloittamaan anestesiologiset kuvantamistutkimukset Valtakunnallisessa PET-keskuksessa Turussa.

### **Kuka keksi nerokkaan tutkimusasetelmaidean?**

Tutkimuksen suunnitteluun, toteutukseen ja raportointiin osallistui iso joukko ihmisiä, mutta ajatus tutkia eri mekanismeihin vaikuttavista lääkeaineista oli varmaan minun. Deksedetomidiniin ainutlaatuisen ominaisuuksien takia oli mahdollista herättää koehenkilöt muuttamatta lääkkeen annostelua kuvausten aikana. Itse asiassa tutkimuksessa oli 4 eri ryhmää (edellisten lisäksi myös sevofluraani ja ksenon) ja keräsimme muutakin kuin PET-dataa, mutta kaasuanesteettien mahdollisten suorien verenvirtausvaikutusten takia flow-kuvaukset tehtiin vain propofoli- ja deksmedetomidiniryhmille. Anestesiologi Kimmo Kaskinoro kantoi suurimman vastuun tutkimuksen käytännön toteutuksesta ja anestesiologi, LT Jaakko Långsjö kirjoittamisesta yhdessä Michael Alkiren kanssa. Jaakon rooli koko tutkimusprojektin toteuttamisessa on ollut aivan ratkaiseva.

### **Miksi tutkimukseen näyttää saaneen varsin paljon kansainvälistäkin huomioita?**

Tähän on varmasti monta selitystä. Ihmisen tietoisuus ja sen mekanismit kiinnostavat, paitsi anestesiologeja ja aivotutkijoita, myös filosofeja ja maallikoita. Professori Antti Revonsuo avulla onnistuimme laajentamaan näkökulmaa anestesiologiasta neurofilosofiaan, millä varmasti oli ratkaiseva merkitys uutiskynnyksen ylittymiseen näin monella foorumilla. Mutta: tiedotukseen ja erityisesti mediatiedotteeseen panostimme

myös todella paljon. Suomalaisten tutkijoiden on perinteisesti ollut vaikea tuoda esille saavutuksiaan, vaikka aktiivisen tiedottamisen pitäisi oikeastaan olla velvollisuutemme rahoittajiamme ja yhteiskuntaakin kohtaan. Yhteistyö Suomen Akatemian ja Turun yliopiston viestintäyksiköiden kanssa oli paitsi hedelmällistä, myös erittäin opettavaista.

**Tutkitte havahtumista ei-kivuliaalle ärsykkeelle. Kliinissä anestesiassa mukana on nosiseptiokomponentti. Reaktiosille ajatellaan syntyvän juuri tutkimissanne aivojen syvässä rakenteissa. Teoreetikot esittävät, että opioidin tehtävä on estää informaation siirtyminen korteksille, ja hypnoottin tehtävä on ylläpitää unta, joko korteksilla tai talamo-kortikaalisesti. Nosiseption mittareina käytetään subkortikaalisia säätelyjärjestelmiä, kuten kasvolihasten EMG:aa ja autonomisen hermoston aktiivisuutta. Voidaanko tutkimukseenne tuloksia käyttää "kliinisen" anestesiailman mallinnuksen apuna?**

Tämä on tärkeä kysymys. Kirurginen stimulaatio puuttui tutkimuksettamme ja siksi on oikeastaan väärin puhua (yleis)anestesiasta. Artikkelissämme on kuitenkin selkeästi tuotu esille, että tarkoitimme anestesiolla lääkkeillä indusoitua tajunnan tai tietoisuuden puuttumisen tilaa. Koehenkilöiden tajunnan tila tarkistettiin pyytämällä heitä avaamaan silmänsä. Opioidit voivat todella estää informaation pääsyn tietoisuuteen, ja yleisanestesian analgeettista ja hypnoottista komponenttia ei voida kokonaan erottaa toisistaan. Kipu vaikuttaa anestesiaauneen ja päinvastoin. Jokainen anestesiälääkäri tietää, että kivulias potilas herää nopeammin kuin kivuton. Myös muu kuin nosiseptiivinen sensorinen informaatio voi johtaa arousal –reaktioon ja ”sytyttää” korteksin. Se että herääminen tapahtuu syvien rakenteiden ja retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän kautta ei sinänsä ole uutta ja ihmeellistä, mutta se, että mielekkäseen reagointiin riitti primitiivisten aivonosien aktivoiminen lähes

ilman korteksia, oli tutkimuksemme merkittävin uusi havainto. Mielestäni löydöksemme tukee niitä ajatuksia ja teorioita, joiden mukaan anestesian induktio (”nukahtaminen”) ja herääminen eivät ole toistensa peilikuvia, vaan että herääminen anestesiasta on aktiivinen neurobiologinen prosessi, johon todennäköisesti osallistuu osin samoja radastoja ja välittäjäaineita (mm. oreksiini ja histamiini) kuin normaaliin uni-valvetilan säätelyyn. Jo vanhastaan tiedetään, että vaikka otamme huomioon tasapainottomuusviiveen, tajunta palautuu huomattavasti matalammalla anestesiälääkkeen pitoisuudella kuin tajunnan menettäminen. Elmistö pyrkii tavallaan vastustamaan tajunnan tilan muutosta (ns. keinulautaeffekti).

**Joskus nosiseptio aiheuttaa heijasteen, joka kuvautuu EEG:n voimakkaana hidastumisena (delta arousal, jota on kutsuttu myös paradoksaaliseksi arousaliksi). Tämä liittyy yleensä tilanteeseen, jossa opioidia ei käytetä. Minkä aivoalueen tai alueiden aktivoitumisesta tällöin on kyse?**

Eläinkokeiden perusteella kyse on retikulaarisen aktivaatiojärjestelmän aivorunkotasolta syntyvästä arousal –reaktiosta, joka näkyy korteksilla. Tämä ilmiöhän voi paradoksaalisesti alentaa BIS:iä, Entropia ja muita numeerisia EEG-mittalukuja, ja johtaa siksi harhaan. Keventämisen sijaan anestesiaa pitäisikin syventää.

**Potilaathan puuhastelevat yhtä ja toista anestesian induktiossa, anestesian kestäessä ja myös juttelevat heräämöseurantansa aikana orientoituneen tuntuiseksi, ilman että heillä olisi mitään muistikuvia tapahtuneesta. Voidaanko tätä ilmiötä selittää tällä primitiivisten aivonosien aktivoitumisella ja/tai keskushermoston kaipuulla takaisin unholaan? Mitä pidät perioperatiivisen amnesian mekanismina?**

Muisti edustaa korkeampaa aivotoimintaa ja tuloksemme perusteella on tavallaan helppo ymmärtää anestesiaan liittyvä amnesia ja

muistin häiriintyminen. Amnesia ja tajuttomuus ovat kuitenkin erillisiä ilmiöitä, ja anestesia- ja lääkkeiden on osoitettu aiheuttavan amnesiaa jo hyvin pienillä, tuskin edes sedatiivisilla annoksilla. Tästä on väistämättä seuraa, että eksplisiittisen muistikuvan puuttuminen ei välttämättä tarkoita, että koehenkilö/potilas olisi ollut tajuton. Mutta toisaalta: Onko henkilö joka ei muista puolta sekuntia vanhempia asioita tajuissaan? Me emme tutkineet amnesiaa omassa työssämme, mutta anesteettien muistivaikutuksista on viime aikoina julkaistu lukuisia mielenkiintoisia kuvantamistutkimuksia. Anesteetit voivat vaikuttaa sensorisen tiedon tallentamiseen ja palauttamiseen, ja mediaalinen temporaalilohko ja erityisesti hippokampus ja amygdala lienevät kriittisiä rakenteita periooperatiivisen amnesian kannalta. Tilan puutteen ja asian monimutkaisuuden takia vastaan vaikeaan kysymykseen näin lyhyesti.

**Peräänkuulutat EEG:aa parempaa aivomonitorointia. Pystytkö kuvittelemaan, mitä se saattaisi olla? PET ilmeisesti tällaisenaan ei ainakaan voi tulla kyseeseen - vai voiko?**

Kaikesta huolimatta - ja kuten toisaalla tässä lehdessä kirjoitan - olen itse vankkumaton horroskooppien (BIS, Entropy) käytön puolestapuhuja.

Tutkimuksemme kuitenkin osoitti syyn miksi ne eivät ole herkkiä todentamaan tajunnan tilan muutoksia herkässä transiiovaiheessa: "Primitiivinen tajunta" palautuu ensin syvissä rakenteissa. Itse asiassa olemme aikaisemmassa vapaaehtoisuutemme osoittaneet, että nykyisin laajassa käytössä olevat horroskoopit eivät kykene erottamaan syvää tajuista sedaatiota tilasta, jossa koehenkilö on juuri menettänyt tajuntansa. Näen kaksi vaihtoehtoa paremmalle aivomonitorille: Joko pitäisi kehittää menetelmiä aivojen sähköisen toiminnan muutosten mittaamiseksi syvemmältä aivokudoksesta (impedanssimetrografia voisi olla tällainen menetelmä?) tai sitten EEG-mittausta pitäisi parantaa havaitsemaan muutoksia eri aivoalueiden välisessä kommunikaatiossa (konnektiivisuudessa). Herätevasteiden mittaamiseen liittyy omat ongelmansa. PET:aa voidaan käyttää näiden kaikkien menetelmien tutkimisessa ja kehittämisessä.

**Tutkimuksenne tulos on huikeava läpimurto tajuisuuden palaamiseen liittyvän kuvantamisen alalla. Onko jatkotöitä jo suunnitteilla?**

Olemme miettineet mahdollisuuksia erottaa "primitiivinen tajunta" korkeammasta, assosiativisesta tajunnan tasosta kuvantamistutkimuksen

keinoin. Myös se epätodennäköinen mahdollisuus, että koehenkilömme olivatkin tajuttomuuden sijasta tajuissaan, mutta eivät pystyneet avaamaan silmiään eivätkä muistaneet tätä jälkeenpäin, on askarruttanut mieltämme. Tutkimuksemme on myös johtanut hulluun science fiction -ideaan, voisiko ihmisen tietoisuuteen vaikuttaa ei-farmakologisesti esim. magneettistimulaatiolla. Huh. ■

**Arvi Yli-Hankala**

arvi.yli-hankala@pshp.fi

## Erikoistuvan kannustusapuraha

Erikoistuvan kannustusapuraha (500 €) myönnetään hakemuksesta yhdistyksen jäsenelle, joka läpäisee Anestesiologia ja tehohoito –erikoislääkärikoulustelun ensi yrittämällä.

Apurahaa on haettava kuuden kuukauden kuluessa hyväksymiskirjeen saamisesta.

Apurahaa haetaan vapaamuotoisella hakemuksella, joka sisältää

- Hakijan yhteystiedot (osoite, sähköpostiosoite, puhelinnumero ja pankkiyhteys)
- Kahden kollegan allekirjoittaman vakuutuksen siitä, että hakija ei aiemmin ole osallistunut erikoistumistenttiin. Allekirjoittajista toisen täytyy olla hakijan esimies.
- Todistusjäljennöksen hyväksytysti suoritettua erikoistumistentistä.

**Dokumentit toimitetaan kirjeenä SAY:n rahastonhoitajalle:**

Eero Pesonen, HYKS, Meilahden sairaala, Leikkausosasto, PL 340, 00029 HUS.