



**Annalotta Scheinin**  
LL, erikoistuva lääkäri  
Turun yliopisto ja Tyks, TOTK



**Harry Scheinin**  
Dosentti, erikoislääkäri  
Turun yliopisto ja Terveystalo Pulssi



**Jaakko Långsjö**  
LT, erikoislääkäri  
Turun yliopisto ja Tays

# Voiko anestesiologia auttaa ihmisen tietoisuuden neuraalisten mekanismien selvittämisessä?

Edelleen on mysteeri, miten subjektiivinen tajunnan elämys itsestä ja ympäristöstä voi syntyä materiaalisessa aivokudoksessa.

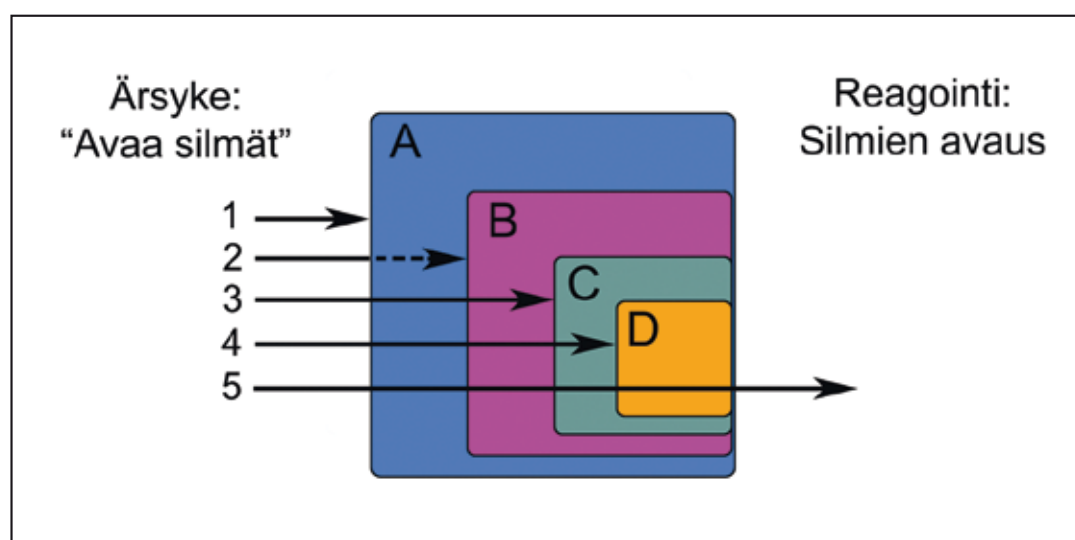
Ihmisen tietoisuuden synty on yksi suurimmista tieteen ja filosofian ratkaisemattomista kysymyksistä. Kun tiedelehti Science vuonna 2005 listasi tulevien vuosikymmenten 125 tärkeintä tutkimuskohdetta, ihmisen tietoisuus oli listalla toisena (1). Neurotieteiden huima kehitys viimeisten vuosikymmenten aikana on tuonut aivotutkijat filosofien rinnalle pohtimaan tietoisuutta ja synnyttänyt kokonaan uuden tieteenalan, neurofilosofian. Edelleen on kuitenkin mysteeri, miten subjektiivinen tajunnan elämys itsestä ja ympäristöstä voi syntyä materiaalisessa aivokudoksessa.

Tajuttomuus tai tiedottomuus on tila, jossa henkilö on täysin kykenemätön kokemaan tai tuntemaan mitään. Unen ja anestesian aikana kadotamme käsityksemme ulkopuolisesta maailmasta ja vajoamme eräänlaiseen unholaan. Mutta olemmeko sittenkään tajuttomia (Kuva 1)? Sekä anestesian että normaalin unen aikana voimme uneksia, mikä on merkki oman sisäisen maailmamme tajuisesta kokemuksesta. Vaikka ympäristön

ärsykkeet voivat joskus vaikuttaa uniemme sisältöön (stimulusinkorporaatio), uneksiessamme olemme yleensä irtikytkeytyneitä todellisuudesta (2). Unesta heräämisen ja anestesiasta toipumisen jälkeen tajuntamme palaa ja kytkeydymme jälleen ympäristöömme.

Tajuntaa ei kyetä vielä objektiivisesti mittaamaan. Tästä johtuen esimerkiksi leikkauspotilaan oletetaan usein olevan tajuton, kun hän nukutusainetta saatuaan käy reagoimattomaksi. Reagoimattomuus ei kuitenkaan ole tae tajuttomuudesta. Pahimmillaan reagoimaton potilas voi olla täysin tajuisaan ja selvillä ympäristön tapahtumista. Tahaton hereilläolo yleisanestesian aikana on edelleen merkittävä kliininen ongelma ja sitä esiintyy 0,1–1 %:lla leikkauspotilaista. Anestesiasyvyysmittareiden kehittäminen ja yleistyminen on vähentänyt riskiä, mutta frontaalisen aivokuoren sähköisen toiminnan (EEG:n) muutosten seuraaminen ei kuitenkaan näytä olevan lopullinen ratkaisu ongelmaan (3). Myös leikkaussalien

Unen ja anestesian aikana kadotamme käsityksemme ulkopuolisesta maailmasta ja vajoamme eräänlaiseen unholaan.



Kuva 1. Tajuisen reagoitokykyyn vaikuttavat tekijät. Sensorinen ärsyke johtaa mielekkääseen vasteeseen vain silloin, kun kaikki tajuisen prosessoinnin osatekijät (A, tajuien tila; B, tietoisuus ärsykkeestä sekä kyky sen ymmärtämiseen) ja toiminnallinen valmius (C, halu ja aikomus reagoida; D, kyky reagoida) toimivat normaalisti. Nuolet kuvaavat ärsyksen prosessointia eri tajunnantiloissa: 1, mikään ärsyke ei saavuta tajuntaa (esim. aivokuolema, erittäin syvä anestesia); 2, unennäkö normaalin unen tai anestesian aikana, jolloin ympäristön ärsykkeet voivat (mutta eivät välttämättä: katkoviiva) vaikuttaa unisältyöön (stimulusinkorporaatio); 3, haluttomuus reagoida; 4, kyvyttömyys reagoida (esim. hereilläolo anestesiassa); 5, ärsyke johtaa mielekkääseen reagointiin (normaali valveillaolo). Modifioitu J Neurosci -lehestä (17).

ulkopuolella olisi suuri lääketieteellinen tarve yksinkertaiselle menetelmälle mitata tajuntaa luotettavasti. Esimerkiksi aivovamman tai aivojen verenkiertovajauksen vuoksi aivojen toiminta häiriintyy ja tajunta heikkenee. Joskus taas potilaan reagoitokyky saattaa häiriintyä vaikka kognitiiviset kyvyt ja tietoisuus säilyisivät (ns. Locked in -tila). Jos potilas ei pysty tuottamaan tahdonalaisia liikkeitä, puhetta tai minkäänlaista merkkiä tietoisesta tilasta, ulkopuolinen tajunnantason arviointi on erittäin haastavaa tai jopa mahdotonta.

Moderneja aivokuvantamismenetelmiä, esim. positroniemissiotomografiaa (PET) ja funktionaalista magneettikuvausta (fMRI) käyttäen on mahdollista tutkia reagoimattoman potilaan kognitiivista kykyä (4). Owen ym. havaitsivat, että ns. ”vegetatiiviseksi” virheellisesti diagnosoidun potilaan aivotoiminta vastasikin normaalia tervettä aivotoimintaa aktivoiden spesifisiä aivoalueita eri kuvittelutehtävien aikana. Toisaalta, kognitiivinen prosessointi ja tietoinen tajunta (*“awareness”*) eivät aina kulje käsi kädessä. Potilaalla saattaa esimerkiksi olla kognitiivista toimintaa (aivojen >>

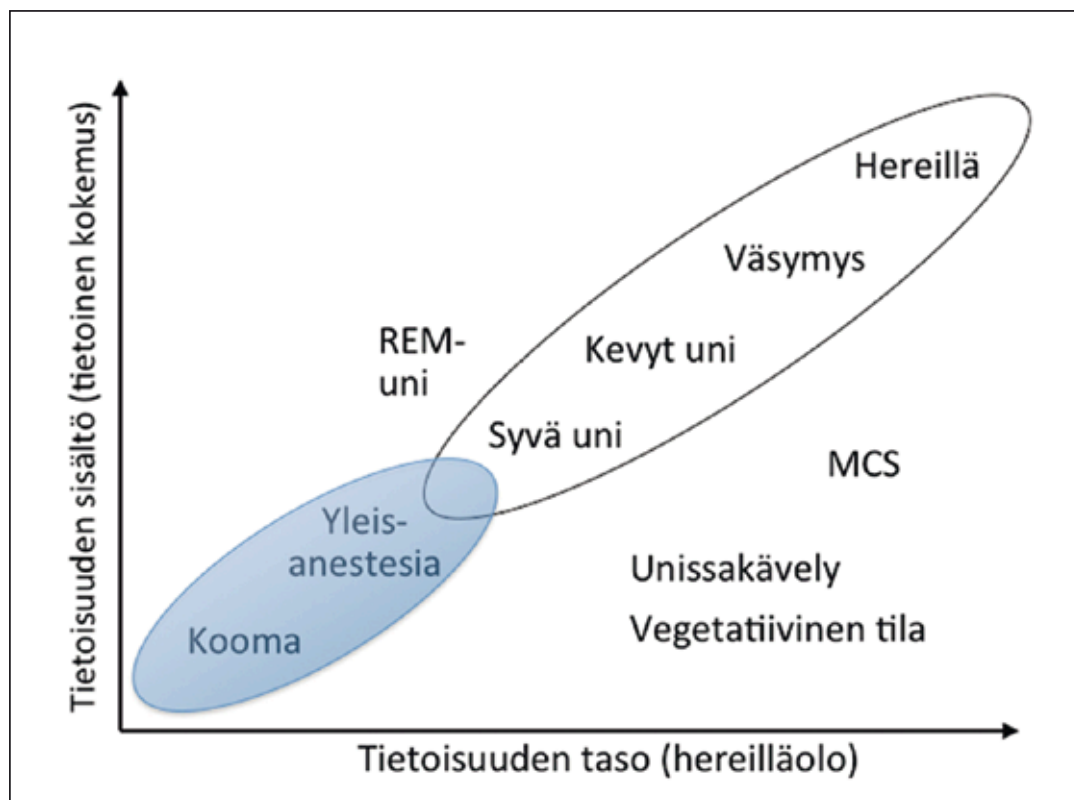
**Pahimmillaan reagoimaton potilas voi olla täysin tajuissaan ja selvillä ympäristön tapahtumista.**

reagointi tuttuun ääneen tai kuvaan), vaikka hän ei olisi tietoinen itsestään tai ympäristöstään. Tämä edelleen vaikeuttaa syvästi tajuttoman potilaan diagnosointia ja tajunnantason arviointia (5).

Käden tai varpaiden liikuttamista kuviteltaessa terve aivo aktivoituu osittain samalla tavalla kuin varsinaisen motorisen liikkeen suorittamisen aikana. Tämä aktiivisuusmuutos on mahdollista havaita myös EEG:llä. Crusen ym. (6) tutkimuksessa 19 % vegetatiiviseksi diagnosoiduista potilaista pystyi EEG:n perusteella toteuttamaan annetun kuvittelutehtävän osoittaen näiden potilaiden olevan enemmän tajuissaan kuin diagnoosin perusteella oletettiin. Tosin lehdessä käydyn vilkkaan kirjeenvaihdon perusteella ei EEG-vasteen tulkinta ehkä olekaan niin yksiselitteistä. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) yhdistettynä EEG:hen on ehkä lupaavin uusi menetelmä tajunnantilan objektiiviseen

mittaamiseen. Siinä on ideana mitata magneettistimulaation aiheuttaman EEG-vasteen monimuotoisuutta. Mitä alhaisempi tajunnantila, sitä yksinkertaisempi on EEG-vaste johtuen eri aivoalueiden välisen kommunikaation (konnektiivisuuden) vähenemisestä. Casali ym. kehittivät pulssiaallon leviämisen monimuotoisuuden perusteella numeerisen tajuntaindeksin (perturbational complexity index, PCI), jota testattiin tajuissaan olevilla, nukkuvilla sekä anestesioiduilla koehenkilöillä (7). PCI kykeni erottamaan pienemmällä propofoliannoksella sedatoidut koehenkilöt niistä, jotka saivat suuremman annoksen anesteettia. Lisäksi yhdellä nukkuvalla koehenkilöllä PCI näytti käyttäytyvän unen syvyyden suhteen järkevästi, jopa niin että indeksi suureni vilkeunivaiheessa lähelle valveaaloarvoja ja sopi vilkeunen aikaan aivojen aktivoitumiseen.

Tietoisuus on käsitteenä monimuotoinen ja viittaa henkilön subjektiiviseen kokemusmaailmaan, jota ulkopuolinen ei kykene suoraan



Kuva 2. Yksinkertaistettu esitys tietoisuuden kahden peruskomponentin (tason ja sisällön) yhteydestä, joiden välillä on normaalisti positiivinen korrelaatio. Koomasta ja yleisanestesiasta ihminen ei ole välittömästi herätettävissä (varjostettu alue). Unien näkemisessä (REM-uni) tietoisuuden sisältö > taso, kun taas unissakävelyssä tai vegetatiivisessa tilassa tilanne on päinvastainen eli ihminen voi vaikuttaa ulkoisesti olevansa hereillä, vaikka omaehtoinen käyttäytyminen ja vapaa tahto puuttuvat. Yleisanestesiasta ja siihen liittyvää tajunnanmenetystä voisi ehkä parhaiten luonnehtia lääkkeillä aiheutetuksi, hallituksi ja palautuvaksi aivojen koomatilaksi. Sillä on tiettyjä samankaltaisuuksia esim. aivovamman aiheuttaman kooman, mutta myös normaalin unen kanssa. MCS = Minimally Conscious State (minimaalisen tietoisuuden tila); REM = Rapid Eye Movement (vilke-). Modifioitu TRENDS in Cognitive Sciences –lehestä (11).

havaitsemaan. Tietoisuus sisältää lisäksi useita erilaisia ”komponentteja”, jotka tulisi tajunnan-tutkimuksessa ymmärtää erottaa toisistaan. Tietoisuuden osiin pilkkominen ja tutkiminen onkin monin tavoin haastavaa, mutta viime vuosina myös merkittäviä tuloksia on saatu. Tulevaisuuden näkymiin on jopa ajateltu kuuluvan ajatusten ”lukeminen” aivokuvantamismenetelmiä käyttäen (8).

### Miten anestesiologia voisi auttaa?

Anestesia-aineiden aiheuttama tajunnanmenetys edustaa ainutlaatuista mahdollisuutta tutkia tietoisuuden hermostollista perustaa ihmisellä (8,9). Deksmetomidini on erityisen mielenkiintoinen työkalu, koska sen aiheuttama tajuton tila muistuttaa normaalia syvää unta ja on kumottavissa kevyellä ravistelulla tai kovalla äänellä ilman muutosta lääkkeen annostelussa. Tajunnan-tutkimuksen kannalta tällä ominaisuudella on kriittinen merkitys, sillä lääkkeen oma vaikutus aivotoimintaan vakioituu eikä pääse häiritsemään puhtaasti tajunnanmuutokseen liittyviä ilmiöitä. Tietoisuuden neuraalisia vastineita voidaan todentaa aivoissa tapahtuvia muutoksia kuvantamalla tai muuten mittaamalla tajunnan hävitessä ja palautuessa standardoiduissa olosuhteissa.

Kirurginen yleisanestesia on syvä tajuttomuuden tila, jossa aivorunkorefleksit ja reagointi kipuun ovat vaimentuneet tai kokonaan hävinneet, hengitystä on ylläpidettävä keinotekoisesti sekä verenkiertoa ja lämpötasapainoa on usein tuettava. Yleisanestesian ylläpitovaihe onkin syvää koomaa tai jopa aivokuolemaa muistuttava tila, josta potilas ei ole herätettävissä tavallisen unen tapaan ennen kuin lääkkeen pitoisuus aivoissa on laskenut riittävästi anestesia-aineen annon lopettamisen jälkeen. Myös herääminen yleisanestesiasta tapahtuu asteittain muistuttaen aluksi koomaa, sitten ”vegetatiivista tilaa” ja ”minimaalisen tietoisuuden tilaa” (*minimally conscious state*, MCS) ennen täydellisempää toipumista (Kuva 2).

Tietomme anestesia-aineiden vaikutusmekanismeista ovat edelleen vaillinaiset. Satakuusikymmentäseitsemän vuotta anestesia-aineiden käyttöönoton jälkeen emme edelleenkään tiedä mikä on se primaari neurofysiologinen tai neurokemiallinen tapahtuma aivoissa, joka selittää niiden aiheuttaman tiedottomuuden. Yleisanestetit vaikuttavat – kuten valtaosa muistakin keskushermostolääkkeistä – hermosolujen välisissä liitoskohdissa eli synapseissa solujen pinnalla olevien valkuaisaineiden, reseptorien kautta.

Erityisesti aminohapporakenteiset välittäjäaineet ovat anestesiologisesti tärkeitä ja ne voidaan jakaa kiihottaviin eli eksitoiviin (esim. glutamaatti) ja inhiboiviin (esim. gamma-aminovoihappo eli GABA ja glysiini). Hieman yksinkertaistaen, keskushermoston lamaaminen yleisanestesiassa voi tapahtua kahdella periaatteellisella tavalla: estämällä vireyttä ylläpitäviä ja/tai nostavia (eksitoivia) hermostojärjestelmiä tai voimistamalla vireyttä laskevia (inhiboivia) järjestelmiä (12). Edellisistä ovat esimerkkejä glutamaatin NMDA-reseptorien salpaajat (esim. ketamiini, ilokaasu, ksenon) ja jälkimmäisistä puolestaan GABA<sub>A</sub>-reseptorin toimintaa tehostavat lääkkeaineet (esim. tiopentaali, propofoli ja haihtuvat anestesiakaasut). Anestesia-aineet vaikuttavat useiden muidenkin reseptoreiden kautta, ja eri anesteeteille ei ole olemassa yhtä yhteistä vaikutuskohdetta.

Molekyyl- ja solutason vaikutusmekanismien selvittämisestä on vielä pitkä matka ymmärtää tai selittää anestesia-aineiden aiheuttaman tajunnanmenetyksen neuraalista perustaa. Tajuisuus ja tietoisuus edellyttävät häiriöttömästi toimivaa aivokuorta. Mutta onko olemassa jokin kriittinen aivojen osa tai rakenne tai eri rakenteiden välinen yhteys, jossa tapahtuva muutos selittäisi tajunnanmenetyksen ja/tai sen palautumisen yleisanestesian jälkeen? Millä tavalla anestesia-aineiden aiheuttama tajunnanmenetys eroaa tavallisesta unesta? Onko eri välittäjäainejärjestelmiin vaikuttaville nukutuslääkkeille osoitettavissa jokin yhteinen mekanismi aivoissa, vai voidaanko samankaltainen ”kliininen” anestesiatiila aikaansaada eri tavoin? Vastauksia näihin kysymyksiin täytyy hakea makrotasolla (tutkimalla koko ihmistä) mm. lääketieteellisen kuvantamisen keinoin.

fMRI- ja PET-menetelmillä on mm. osoitettu, että anestesia-aineiden aiheuttaman tajunnanmenetykseen liittyy talamokortikaalisen ja kortikokortikaalisen konnektiivisuuden väheneminen/häiriintyminen, ja että evoluution kannalta ylemmän tason kortikaaliset assosiaatioalueet ovat herkempiä tälle vaikutukselle kuin alemman tason sensoriset ja motoriset hermoverkostot (13–15). Tämä johtaa aivojen kuorikerroksen kyvyttömyyteen tuottaa ja integroida informaatiota, vaikka sensorista informaatiota ulkomaailmasta sinänsä edelleen vastaanotetaan ja prosessoidaan keskushermostossa. Kuvantamistutkimukset ihmisellä ja viimeaikaiset eläinkokeet ovat myös osoittaneet,

**Käden tai varpaiden liikkuttamista kuviteltaessa terve aivo aktivoituu osittain samalla tavalla kuin varsinaisen motorisen liikkeen suorittamisen aikana.**

>>

Tietoisuus on käsitteenä monimuotoinen ja viittaa henkilön subjektiiviseen kokemusmaailmaan, jota ulkopuolinen ei kykene suoraan havaitsemaan.

että tajunnanmenetys ja sen palautuminen eivät kuitenkaan ole toistensa peilikuvia, vaan että aivoilla on luontainen taipumus vastustaa käyttäytymistilan (tietoisuuden tai tiedottomuuden) vaihtumista toiseen. Tietyillä nousevilla radastoilla, kuten mm. retikulaarisella aktivaatiojärjestelmällä, ja välittäjäaineilla (mm. histamiinilla ja oreksiinilla) näyttää olevan keskeinen merkitys, paitsi normaalin uni-valvetilan säätelyssä, niin myös anestesiasta heräämisessä (16). Olemme omissa PET-tutkimuksissamme osoittaneet aivojen syvien rakenteiden aktivaation assosioivan tajunnan palautumiseen varsin samankaltaisesti kahdella eri vaikutusmekanismin omaavalla anestesia-aineella (17, 18). Odotimme ”valojen syttyvän” ensiksi aivojen kuorikerroksessa, jonka ajatellaan olevan korkeimpien aivotoimintojen ja ihmisen tietoisuuden tyyssija. Yllättäen näin ei tapahtunutkaan, vaan lajinkohityksellisesti varhaisimpien aivojen ydinosien toiminta palautui ensimmäiseksi. Havainnon perusteella näyttääkin siltä, että tällainen primitiivinen tajunnan palautuminen on edellytys aivojen kuorikerroksen aktivoitumiselle ja korkeamman tason tietoisuuden synnylle.

Anestesian unikomponentin mittaamiseen on viimeisen kymmenen vuoden aikana tullut useita kaupallisia laitteita ja ohjelmia, jotka perustuvat pään iholta mitattavan aivosähkökäyrän (elektroenkefalografian eli EEG:n) reaaliaikaiseen analysointiin. Nukutuslääkkeiden EEG-vaikutukset ovat varsin moninaiset, mutta laitteiden valmistajat ovat onnistuneet kehittämään erilaisia laskenta-algoritmeja, jotka toimivat useimmilla nukutuslääkkeillä jo varsin tyydyttävästi, mutta eivät täydellisesti. Ne kykenevät todentamaan syvän anestesian varsin hyvin, mutta eivät vielä erota väsynyttä potilasta tiedottomasta riittävän luotettavasti (19). Anestesia-aineiden leikkisästi ”horroskooppien”, avulla voidaan vähentää anestesia-aineiden tarvetta ja siten nopeuttaa herätystä sekä pienentää leikkauksen aikaisen hereilläolon riskiä. Viimeksi mainittu hyöty on kuitenkin osin kiistanalainen, koska huolellisella annosohjauksella on mahdollista päästä yhtä hyvin tuloksiin. Aivojen konnektiivisuusmuutoksia mittaamalla voitaisiin tulevaisuudessa ehkä nykyisiä menetelmiä paremmin todentaa potilaan absoluuttinen tajunnantila. Suuren mielenkiinnon kohteena ovat

myös menetelmät, joilla voitaisiin mitata yleisanestesian analgesian riittävyttä (20).

## Oma tutkimuksemme

Tarkoituksenamme on syventää ymmärrystämme ihmisen tietoisuudesta ja siitä miten nukutuslääkkeet kykenevät aiheuttamaan niille ominaisen palautuvan tajuttomuuden. Tutkimuksen erityisenä tavoitteena on pyrkiä erottamaan tajunta reagoituvuudesta sekä erottelemaan täysin tajuttomat koehenkilöt niistä, jotka ovat olleet tajuissaan, mutta irtikytkeytyneitä ympäristöstään (esim. nähneet unia). Tutkimuksessamme pyrimme selvittämään eri tajunnantilojen neuroaalisia mekanismeja vertaamalla niitä keskenään. Lisäksi haluamme lisätä tietämystämme anestesiamekanismeista mm. vertaamalla lääkkeellistä ”unta” fysiologiseen uneen. Tutkimus on osa Tietoinen Mieli (*Conscious Mind: Integrating subjective phenomenology with objective measurements*) -hanketta, jossa kahden tutkimusryhmän muodostaman konsortion voimin pyritään selvittämään ihmisen erilaisten tajunnantilojen neurobiologiaa. Hankkeen päärahoittaja on Suomen Akatemia ja se on osa *Ihmisen mieli* -tutkimusohjelmaa vuosille 2013–2016.

Tutkimukseen rekrytoidaan terveitä, nuoria, miespuolisia koehenkilöitä, joista soveltuvimmat valitaan varsinaiseen tutkimukseen hereillä olevien ”EEG-seulan” perusteella. Varsinaisessa tutkimuksessa koehenkilöiden tajuntaa manipuloidaan joko anestesia-aineella (propofoli tai deksmedetomidini) tai normaalin unen avulla. Anestesia-aineita valitaan satunnaistaen, minkä jälkeen samaa anestesia-ainetta annetaan tutkimuksen aikana samalle koehenkilölle 2–3 kertaa. Anestesia-ainetta annostellaan tavoiteohjattuna infusiona pitoisuutta hitaasti portaittain nostaa kunnes koehenkilö ei enää pyynnöstä kykene noudattamaan kehoituksia ja saavutetaan reagoimattomuus (Loss of Responsiveness, LOR). Jokaisella anestesia-aineella otetaan verinäyte plasman lääkeainepitoisuusmäärittystä varten. Kun reagoimattomuus on saavutettu, koehenkilölle soimitaan kuulokkeista ärsykesarja. Tavoitteenamme on etsiä erilaisia herätevasteita, jotka mahdollisesti kertoisivat semanttisesta prosessoinnista, eli toisin sanoen tutkia kykenevätkö aivot vastaanottamaan ja prosessoimaan informaatiota vaikka tajunnantaso on alentunut. Lisäksi EEG:stä voidaan yrittää havaita koehenkilön pyrkimyksiä toteuttaa annettu tehtävä silloinkin, kun motorista vastetta pyyntöön ei enää havaita. Kun ärsykesarja on suoritettu, koehenkilö herätetään ja saavutetaan ”Return

Anestesia-aineiden aiheuttama tajunnanmenetys edustaa ainutlaatuista mahdollisuutta tutkia tietoisuuden hermostollista perustaa ihmisellä.



of Responsiveness” (ROR). Tämän jälkeen suoritetaan haastattelu reagoimattomuuden aikaisten kokemusten (unet, muistikuvat, hereilläolo) karvoittamiseksi. Haastattelun perusteella arvioidaan onko koehenkilö ollut reagoimattomuuden aikana tajuissaan (kytkettyneenä tai irtikytettyneenä ympäristöstään) vaiko tajuton.

Koehenkilöt nukutetaan toisen kerran samalla anestesia-aineella hyödyntäen ensimmäisessä osassa yksilöllisesti määritettyjä lääkeainepitoisuuksia. Toinen anestesia-aineeseen toteutetaan lähes samalla tavalla kuin ensimmäinen, mutta lisäksi jokaisella tajunnantasolla tehdään PET-tutkimus aivojen regionaalisen verenvirtauksen mittaamiseksi. PET perustuu radioaktiivisten, hajotessaan positroneja muodostavien, isotooppien käyttöön ja niillä leimattujen merkkiaineiden (esim. [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O eli <sup>15</sup>O-leimattu vesimolekyyli) käyttäytymiseen elimistössä. Osa tutkimushenkilöistä nukutetaan vielä kolmannen kerran kokeessa, jossa aivoverenkierron (ja neuronaktiivisuuden) muutoksia mitataan funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI). Lisäksi kaikki koehenkilöt valvotetaan yön yli (ns. unideprivaatio), jonka jälkeen he osallistuvat PET-kokeeseen, jossa kuvataan aivoja eri univaiheissa. Mahdollinen unien näkeminen rekisteröidään tutkimuksen kaikissa vaiheissa.

## Lopuksi

Tavoitteenamme on anestesiaa ja luonnollista nukkumista tutkimalla selvittää mitä aivoissa tapahtuu, kun tietoisuus menetetään ja vastaavasti kun se palautuu. Pyrimme erottamaan tajunnan ja reagoimattomuuden toisistaan, siten että oikea tajuttomuus (kyvyttömyys aistia mitään) sekä ympäristöstä irtikytetty tietoisuus voitaisiin erottaa ympäristöön kytkeytyneestä tietoisesta, mutta reagoimattomasta tilasta. Toivomme tutkimuksemme lisäävän ymmärrystä miten tietoisuus syntyy ihmisen aivoissa. Tutkimuksessa hankittavan tiedon avulla on myös mahdollista yrittää kehittää aikaisempia parempia menetelmiä anestesia-aineiden ja tajuisuuden objektiiviseksi mittaamiseksi. Vastaus otsikon kysymykseen on optimistisesti: kyllä voi. ■

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

## Viitteet

1. Kennedy D ja Norman C. What don't we know? *Science* 2005; 309: 75.
2. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsive-ness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology* 2012; 116: 946–59.
3. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, ym. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012; 117: 717–25.
4. Owen AM, Coleman MR, Boly M, ym. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science* 2006; 313: 1402.
5. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurology* 2004; 3: 537–46.
6. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, ym. Bedside Detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011; 378: 2088–94.
7. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, ym. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198).
8. Revonsuo A, Arstila V. Voidaanko tietoisuutta mitata? *Duodecim* 2011; 127: 1219–25.
9. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 322: 876–80.
10. Långsjö JW, Revonsuo A, Scheinin H. Harnessing anesthesia and brain imaging for the study of human consciousness. *Curr Pharm Des* 2013 Sep 10. [Epub ahead of print]
11. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. *Trends in cognitive sciences* 2005; 9: 556–9.
12. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 370–86.
13. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, ym. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology*. 2010; 113: 1038–53.
14. Mhuircheartaigh RN, Warnaby C, Rogers R, ym. Slow-wave activity saturation and thalamocortical isolation during propofol anesthesia in humans. *Sci Transl Med* 2013; 5(208).
15. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *Neuroimage* 2003; 19: 402–11.
16. Kelz MB, Sun Y, Chen J, ym. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 1309–14.
17. Långsjö JW, Alkire MT, Kaskinoro K, ym. Returning from oblivion: imaging the neural core of consciousness; *J Neurosci* 2012; 32: 4935–43.
18. Yli-Hankala A. PET-kameran avulla uutta tietoa ihmisen tietoisuuden mysteeristä. *Finnanest* 2012; 45: 198–201.
19. Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjö J, ym. Wide inter-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.
20. Huiku M, Uutela K, van Gils M, ym. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007; 98: 447–55.