

Kadonneen Couplingin Metsästys

Ketamiinin vaikutukset aivojen verenvirtaukseen ja aineenvaihduntaan

**Positroniemissiotomografiatutkimuksia
terveillä miespuolisilla koehenkilöillä**

Jaakko Långsjö

Turun Yliopisto 18.6.2005, Vastaväittäjänä Dosentti Tarja Randell, Helsingin Töölön sairaalasta

Ketamiini? Sehän aiheuttaa niitä painajaisia? Vieläkö tuota vanhaa lääkettä joku viitsii tutkia? Ja aivovammoissahan sitä ei pidä käyttää... Eri alojen kollegojen päällimmäiset mietteet tutkimusaiheestani pakottivat tasaisin väliajoin pohtimaan tämän prosessin perimmäistä tarkoitusta tutkimusvuosina 2001–2005. Onko ketamiinista puristettavissa enää mitään uutta? Tai ehkä paremmin... onko ketamiinilla enää mitään annettavaa?

Oppikirjoissa ketamiini kuvataan anesteetiksi, jolla on verenkiertoelimiä tukeva sekä kipua lievittävä vaikutus. Lisäksi ketamiini lamaa hengitystä ja hengitysteiden suojaavia refleksiä vain vähän. Näiden potentiaalisesti suotuisten vaikutustensa vuoksi ketamiinia onkin pidetty erityisen sopivana anesteettina huonokuntoisten potilaiden hoitoon sekä olosuhteisiin, joissa nykykriteeristön mukainen riittävä potilaan valvonta ei ole toteutettavissa. Tällaisiksi tilanteiksi voidaan nykyään ajatella vaikkapa sota tai suuronnettomuudet, joissa hoidettavien määrä ylittää hoitohenkilökunnan tai saatavilla olevan valvontalaitteiston kapasiteetin.

Kriittisissä oloissa ketamiinin aiheuttamilla hallusinaatioilla (esim. heräämiseen liittyvät painajaiset) on vähäinen merkitys. Tämä ominaisuus on kuitenkin selvästi vaikuttanut sen suosioon elektiivisessä anestesiologiassa. Lisäksi klassiset tapauselostukset ketamiinin kallonsisäistä painetta nostavasta vaikutuksesta^{1,2} ovat voimakkaasti rajoittaneet ketamiinin

käyttöä. Ymmärrettävästi tämä huoli koskee erityisesti neurokirurgisia potilaita, joilla vähäinenkin kallonsisäisen paineen nousu saattaa heikentää ennustetta. Yllämainittujen tapauselostusten lisäksi tiedosani ei ole tutkimuksia, joissa pelkkää ketamiinia olisi annettu neurokirurgisille potilaille. Kahdessa 90-luvulla tehdyssä tutkimuksessa ketamiinin todettiin kuitenkin laskevan kallonsisäistä painetta hoidettaessa aivokasvain³ ja aivovammapotilaita⁴, kun sitä annettiin isofluraani/typpioksiduulianestesian³ ja propofoli-infuusion⁴ aikana.

Sen lisäksi, että tutkimukset ketamiinin vaikutuksesta kallonsisäiseen paineeseen ovat tuottaneet ristiriitaisia tuloksia, sama tuntuu pätevän myös tutkimuksiin ketamiinin vaikutuksista aivojen verenvirtaukseen ja aineenvaihduntaan^{3,5-7}. Tietämys ketamiinin vaikutuksista perustuu pääosin eläinkokeisiin, sillä monien tutkimusmenetelmien invasiivisuus rajoittaa niiden käyttöä ihmisillä. Lisäksi valitettavan usein tutkimuksissa on käytetty myös muita anesteetteja ketamiinin lisäksi.

Tämän väitöskirjatyön tarkoituksena oli selvittää raseemisen ketamiinin ja sen toisen optisen enantiomeerin, S-ketamiinin, vaikutuksia aivojen alueelliseen verenvirtaukseen, metaboliaan ja veritilavuuteen terveissä ihmisäivoissa käyttäen parasta saatavilla olevaa kuvantamismetodologiaa. Pyrkimyksenä oli luoda selventävä käsitys ketamiinin aivoivaikutuksista tilanteissa, joissa sitä annostellaan ainoana

anesteettina. Koska ketamiiniin, ja erityisesti S-ketamiiniin, on havaittu eläinkokeissa suojaavan aivoja iskemisen tai traumaattisen aivovamman jälkeen, halusimme terveissä aivoissa havaittavien muutosten perusteella arvioida ketamiiniin soveltuvuutta neurokirurgiselle potilaalle.

Työkalut

Positroniemissiotomografiaa (PET) on pääosin sovellettu reseptoritutkimuksessa sekä kliinisenä työkaluna syövän diagnostiikassa että sen hoidon seurannassa. Viimeisen vuosikymmenen aikana PET:a on kuitenkin lisääntyvässä määrin käytetty myös (neuro)anestesiologisessa tutkimuksessa, sillä se mahdollistaa aivojen alueellisen verenvirtauksen, sokerin- ja hapenkulutuksen sekä veritilavuuden tarkan, ei-invasiivisen, mittaamisen absoluuttisina yksiköinä. Ensimmäisissä anestesiologisiksi mielletävissä PET-tutkimuksissa selvitettiin erilaisilla anesteeteilla aiheutetun narkoosin vaikutuksia aivojen sokerinkulutukseen ja verenvirtaukseen⁸⁻¹². Käytännössä tällaisissa tutkimuksissa PET-kuvaus tehdään samoilla koehenkilöillä ensin hereillä ja sen jälkeen, tarkoitukseen soveltuvan radioaktiivisen merkkiaineen puoliintumisajan määräämän ajan kuluttua, tutkimuslääkkeen antamisen aikana. Aivojen verenvirtauksen, hapenkulutuksen ja veritilavuuden mittaamiseen käytetään vastaavina merkkiaineina ¹⁵O-leimattua vettä, happikaasua ja hiilimonoksidia. Happi-¹⁵-isotoopin lyhyen puoliintumisajan (2 min) ansiosta nämä tutkimukset voidaan suorittaa toistetusti noin 10 min välein. Sokerinkulutuksen mittaamiseen käytettävän fluori-¹⁸-leimatun glukosianalogin, fluoro-deoksiglukoosin ([¹⁸F]FDG), puoliintumisaika on huomattavasti pitempi (111 min), jonka vuoksi toistetut tutkimukset suoritetaan yleensä erillisinä päivinä.

Tämän väitöskirjatyön tulosten analysointiin käytettiin kahta menetelmää. Perinteisesti käytetty analysointimenetelmä on ns. mielenkiintoalueiden analyysi (Region-of-interest, ROI), jossa valitut aivoalueet ensin tunnistetaan ja rajataan koehenkilöiden magneettikuvista ja määritettyjen ROI:ien avulla lasketaan funktionaalisista PET-kuvista valittujen aivoalueiden absoluuttinen verenvirtaus, hapenkulutus, sokerinkulutus tai veritilavuus.

Toisena analysointimenetelmänä myös anestesiologisessa PET-tutkimuksessa on yleistynyt ns. vokselianalyysin käyttö, jossa kahden tilan (esim. hereillä vs. anestesia) välillä tapahtuvaa muutosta testataan tilastollisesti erikseen jokaisessa 2 x 2 x 2 mm³ kokoi-

nessa tilavuusyksikössä eli vokselissa. Vokselianalyysi ei edellytä mielenkiintoalueiden määrittämistä, mikä nopeuttaa analysointia.

Alussa... osatyö I

Liittyessäni professori Harry Scheininin johtamaan tutkimusryhmään Turun valtakunnallisessa PET-keskuksessa tutkimus sevofluraanin ja propofolin vaikutuksista aivojen verenvirtaukseen, hapenkulutukseen ja veritilavuuteen yksin ja yhdessä typpioksiduuliin kanssa oli analysointi- ja kirjoitusvaiheessa ja mahdollisti tutustumisen käytettävään tutkimusmetodologiaan sekä neuroanestesiologiseen terminologiaan. Eräs keskeisimmistä käsitteistä on aivojen verenvirtauksen ja aineenvaihdunnan välinen kytkentä eli coupling.

Aivojen verenvirtauksen ajatellaan säätävän metabolian muutoksen mukaan. Usein näkee todettavan, että anestesian aikainen coupling säilyy, kun aivojen verenvirtaus muuttuu samassa suhteessa metabolian (hapen- tai sokerinkulutus) kanssa. Vastaavasti taas on totuttu ajattelemaan, että tämä kytkentä häiriintyy (joskus puhutaan myös uncouplingista), jos verenvirtauksen muutos onkin suuruudeltaan jotain muuta kuin aineenvaihdunnassa havaittava muutos. Tämä ilmiö todettiin sevofluraanianestesian aikana, kun aivojen hapenkulutus laski kaikilla kahdeksalla määritetyllä aivoalueella, mutta verenvirtaus ainoastaan okkipitaalilohkossa, kaudatuksessa, talamuksessa sekä pikkuaivoissa, ja kun hapenkulutuksen lasku näillä aivoalueilla oli prosentuaalisesti suurempi kuin verenvirtauksen lasku. Ilmiötä voidaan arvioida myös laskemalla hapenkulutuksen ja verenvirtauksen suhteesta hapen ekstraktiofraktio (oxygen extraction fraction, OEF), joka pieneni otsa- ja okkipitaalilohkossa sekä pikkuaivoissa sevofluraanianestesian aikana ja lisäksi parietaali- ja ohimolohkossa, kun sevofluraaniin yhdistettiin ilokaasu. Ilokaasun lisääminen sevofluraanianestesiaan aiheutti verenvirtauksen laaja-alaisen paluun lähtötasolle. Propofolianestesiassa vastaavaa ei havaittu. Verenvirtaus ja hapenkulutus laskivat tasaisesti samassa suhteessa silloinkin kun propofoliin yhdistettiin ilokaasu.

Kyseisessä osatyössä¹ aivojen aineenvaihdunnan mittarina käytettiin pelkästään hapenkulutusta, koska perinteisesti on totuttu ajattelemaan, että normaalioloissa kaikki aivojen käyttämä sokeri hapetuu täydellisesti eikä anaerobista glykolyysia tapahdu. Tällaisessa tilanteessa hapenkulutuksen muutos olisi terveissä aivoissa samansuuruinen sokerinkulutuksessa nähtävän muutoksen kanssa.

Raseeminen ketamiini: osatyöt II ja III

Ensimmäisen osatyön metodologiaa soveltaen tutkittiin subanesteettisen raseemisen ketamiinin vaikutuksia aivojen verenvirtaukseen, hapenkulutukseen sekä veritilavuuteen yhdeksällä terveellä koehenkilöllä. Ketamiini annosteltiin tavoiteohjattuina infuusiona pyrkien porrastaen konsentraatioihin 30, 100 ja 300 ng/ml. Hieman yllättäen emme havainneet kuin pienen (4 %) otsalohkoon painottuvan aivojen veritilavuuden lisääntymisen korkeimmalla ketamiinikonsentraatiosalla. Sen sijaan subanesteettinen raseeminen ketamiini aiheutti kaikilla aivoalueilla konsentraation mukana nousevan verenvirtauksen lisääntymisen, mutta ei vaikuttanut lainkaan aivojen hapenkulutukseen^{II}. Perinteisen ajattelutavan mukainen johtopäätös olisi, että subanesteettinen raseeminen ketamiini aiheuttaa aivojen verenvirtauksen ja aineenvaihdunnan kytkennän häiriintymisen. Asiaa kuitenkin mutkistaa aikaisemmassa PET-tutkimuksessa tehty havainto, jonka mukaan subanesteettinen raseeminen ketamiini lisää ihmisaivojen sokerinkulutusta¹³. Niinpä päätimme tutkia samoissa olosuhteissa (erikseen rekrytoituilla yhdeksällä koehenkilöllä) subanesteettisen raseemisen ketamiinin (300 ng/ml) vaikutuksia aivojen sokerinkulutukseen, ja totesimme, että aivojen sokerinkulutus lisääntyi useimmilla (8/12) tutkituista aivoalueista^{III}. Tämä havainto vahvistaa Voltenweiderin ja yhteistyökumppaneiden aikaisemmin tekemiä tutkimustuloksia ja siis ratkaisevasti kyseenalaistaa metabolian kahden komponentin samansuuntaisen muuttumisen terveissä aivoissa kaikissa tapauksissa. Lisäksi horjuu myös käsitys, jonka mukaan terveissä aivoissa ei tapahtuisi anaerobista glykolyysia; lisääntyihän aivojen sokerinkulutus vaikka sama pitoisuus ei vaikuttanut aivojen hapenkulutukseen. Viimeisen kahden vuosikymmenen aikana kerääntynyt tutkimusnäyttö puoltaakin vahvasti käsitystä, jonka mukaan anaerobinen glukoosimetabolia ja laktaatin muodostus ovat tärkeä osa aivojen normaalia toimintaa^{14–17}.

Miksi veritilavuus ei sitten aivoverenvirtauksen tavoin selvästi kasvanut subanesteettisen ketamiini-infuusion aikana osatyössä II? Ohmin ja Poiseuillen lakien mukaan virtaus (esim. veren) on suoraan verrannollinen putken (suonen) poikkileikkauksen säteen neljänteen potenssiin. Täten pienikin vasodilataatio saattaa johtaa huomattavaan verenvirtauksen lisääntymiseen. Lisäksi ketamiinipitoisuuden mukana annosriippuvaisesti noussut keskiverenpaine (MAP) todennäköisesti edesauttoi aivoverenvirtauksen lisääntymisessä osatyössä II, eikä vasodilataatio-

ta tarvittu vastaamaan lisääntyneen glukoosinkulutuksen^{III} aiheuttamaan tarpeeseen. Vaikka hapenkulutus ei siis subanesteettisen ketamiini-infuusion aikana noussut, tulkitsimme glukoosinkulutuksen ja verenvirtauksen lähes yhdenmukaisen lisääntymisen merkitsevän couplingin säilymistä. Aikaisemmin siioilla tehdyn tutkimuksen perusteella¹⁸ autoregulaation häiriintymisellä ei näyttäisi olevan osuutta havaittuihin ketamiinin aiheuttamiin muutoksiin.

S-ketamiini: osatyö IV

Koska raseeminen ketamiini on kahden optisen enantiomeerin, S- ja R-ketamiinin, 1:1 seos, ja koska S-ketamiinin on todettu omaavan nelinkertaiset anesteettiset ja analgeettiset ominaisuudet R-ketamiiniin verrattuna, halusimme tutkia subanesteettisen ja anesteettisen S-ketamiinin vaikutuksia aivojen alueelliseen verenvirtaukseen ja hapenkulutukseen sekä S-ketamiinianestesian vaikutuksia aivojen sokerinkulutukseen kahdeksalla nuorella miespuolisella koehenkilöllä. Tällä kertaa sekä hapen- että sokerinkulutus tutkittiin samoilta koehenkilöiltä, mikä mahdollisti näiden kahden metabolian komponentin suoran vertailun. Tämä ei ollut mahdollista aikaisemmissä osatyöissä.

Tavoiteohjatusti annosteltu subanesteettinen (150 ng/ml) S-ketamiini-infuusio aiheutti samansuuntaiset muutokset kuin ekvipotentti annos raseemista ketamiinia: Aivojen verenvirtauksessa havaittiin nousu lähes kaikilla aivoalueilla, mutta hapenkulutus ei muuttunut. Vaikka emme voineet (radioaktiivisen annoksen vuoksi) mitata aivojen alueellista veritilavuutta tässä neljännessä osatyössä, oli sen arviointi koko aivojen tasolla mahdollista hapenkulutustutkimuksista matemaattisen mallinnuksen avulla. Subanesteettisella S-ketamiinilla ei ollut vaikutusta koko aivojen veritilavuuteen.

Anesteettinen S-ketamiini (tavoitekonsentraatio 1500–2000 ng/ml) aiheutti 36,4 % (P=0,006) lisääntymisen koko aivojen verenvirtauksessa, mutta ei muutosta koko aivojen hapen- eikä sokerinkulutuksessa. Alueellisesti suurin verenvirtauksen kasvu todettiin aivosaarissa eli insulassa (86,5 %, P < 0,001). Verenvirtaus ei vähentynyt millään aivoalueella. Hapenkulutus lisääntyi ainoastaan otsalohkossa 15,7 % (P=0,007) ja sokerinkulutus ainoastaan talamuksessa 11,7 % (P=0,010). Koko aivojen veritilavuus lisääntyi 51,9 % (P=0,011).

Vaikka metabolian kaksi komponenttia tuntuivat ROI-analyysin perusteella lisääntyvän eri aivoalueilla S-ketamiinianestesian aikana, vokselianalyysi paljasti sekä hapen- että glukoosinkulutuksen lisäänty-

neen otsalohkossa, insulassa ja talamuksessa. Johtopäätöksenä voidaan kuitenkin todeta, että S-ketamiinianestesia lisäsi aivojen verenvirtausta selvästi yli metabolian tarpeen ja niinpä 2004 Operatiivisten päivien abstraktissani esitinkin S-ketamiinianestesian aiheuttavan aivojen verenvirtauksen ja metabolian kytkennän häiriintymistä. Toisaalta, aivoverenkierron autoregulaation häiriötäkään ei voi tämän tutkimuksen perusteella poissulkea, nousihan MAP S-ketamiinikonsentraation kasvaessa annosriippuvaisesti myös tässä neljännessä osatyössä.

Väitöskirjani jännittävin käänne tapahtui kuitenkin kun neljännen osatyön tulokset esiteltiin eräälle korkeatasoiselle yhdysvaltalaiselle anestesiologian alan lehdelle. Refereiden mielestä en tutkimustulosteni perusteella voinutkaan päätellä mitään aivoverenvirtauksen ja metabolian kytkennästä, koska coupling kuvaa verenvirtauksen vastetta aivojen aktivoitumisen seurauksena syntyvälle metabolian muutokselle. Jos siis halutaan tutkia anestesian vaikutusta couplingiin, olisi anestesian aikana aiheutettava aivojen aktivoituminen ja mitattava aivojen verenvirtausta sekä aineenvaihduntaa aiheutetun aktivaation aikana. Tämä couplingin kriittisempi määritelmä aiheuttaakin sen, että varsinaisen couplingin säilymisen tutkiminen anestesiassa on hyvin vaikeaa tai jopa mahdotonta, koska jo anestesian aikainen aivojen aktivoituminen on ongelmallista. Yleensä päädytäänkin määrittämään aivojen verenvirtauksen ja metabolian tasot hereillä sekä anestesiassa ja tekemään havaittujen muutosten perusteella päätelmiä anesteetin ominaisuuksista sekä mahdollisesta soveltuvuudesta esimerkiksi aivovammapotilaalle. Näin meneteltiin myös tämän väitöskirjan osatyössä. Koska coupling-termistä tuntuu olevan hieman erilaisia käsityksiä, sitä ei enää käytetty tämän väitöskirjan neljännessä osatyössä^{IV}. Kaiken kaikkiaan refereiden ja päätoimittajan kommentit neljännessä osatyöstä olivat erittäin suopeita ja yllätykseksemme lehti halusi artikkelin koasetelmakuvan saman (elokuun) numeron kanteen; todella mukava kiitos yli neljän vuoden aherruksesta.

Päätelmät

Ideaalinen anesteetti laskisi aivojen metaboliaa ja verenvirtausta samassa suhteessa eli yhtä paljon, ei vaikuttaisi aivojen normaaleihin säätelymekanismeihin (hiilidioksidireaktiivisuus, coupling, autoregulaatio) sekä olisi suoraan neuroprotektiivinen. Subanesteettinen raseeminen ketamiini aiheutti terveissä aivoissa laaja-alaisen verenvirtauksen ja sokerinkulutuksen lisääntymisen, mutta ei vaikuttanut aivojen hapen-

kulutukseen. S-ketamiinianestesia taas lisäsi aivojen verenvirtausta selvästi yli metabolian tarpeen sekä lisäsi selvästi koko aivojen veritilavuutta. Vaikka ketamiinilla on osoitettu olevan neuroprotektiivisia ominaisuuksia, nämä terveissä aivoissa havaitut muutokset olisivat todennäköisesti haitallisia aivovammapotilaalle. Näin ollen tämän väitöskirjatyön tulokset tukevat aikaisempaa käsitystä, jonka mukaan raseeminen ketamiini tai sen S-enantiomeeri eivät yksin käytettyinä sovellu aivovammapotilaan hoitoon. □

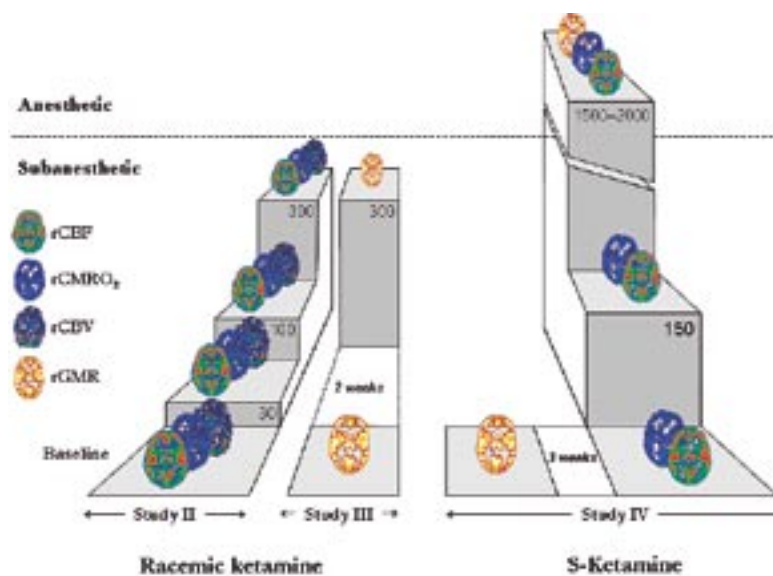
Väitöskirjan osatyöt

Jaakko Långsjö: The Effects of Ketamine on Cerebral Blood Flow and Metabolism. Positron Emission Tomography Studies on Healthy Male Subjects.

- I Kaisti K, Långsjö J, Aalto S, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, Hinkka S, Metsähonkala L, 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: 603–13.
- II Långsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipilä H, Teräs M, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H. Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Metabolism and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 614–23.
- III Långsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Viljanen T, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H. Effects of Subanesthetic Ketamine on Regional Cerebral Glucose Metabolism in Humans. *Anesthesiology* 2004; 100: 1065–71.
- IV Långsjö JW, Maksimow A, Salmi 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: 258–68.

Kirjallisuusviitteet

1. Gardner AE, Dannemiller FJ, Dean D: Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972; 51: 741–5
2. Wyte SR, Shapiro HM, Turner P, Harris AB: Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology* 1972; 36: 174–6
3. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR: Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995; 81: 84–9
4. Albanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C: Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87: 1328–34
5. Takeshita H, Okuda Y, Sari A: The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 69–75
6. Herrschaft H, Schmidt H, Gleim F, Albus G: The response of human cerebral blood flow to anesthesia with thiopentone, methohexitone, prapranidid, ketamine, and etomidate. *Adv Neurosurg* 1975; 3: 120–33
7. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA: Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H215O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 165–72
8. 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
9. Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL: Regional brain activity changes associated with fentanyl



- analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1997; 84: 20–6
10. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM: Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82: 1247–51
 11. Gyulai FE, Firestone LL, Mintun MA, Winter PM: In vivo imaging of human limbic responses to nitrous oxide inhalation. *Anesth Analg* 1996; 83: 291–8
 12. Gyulai FE, Firestone LL, Mintun MA, Winter PM: In vivo imaging of nitrous oxide-induced changes in cerebral activation during noxious heat stimuli. *Anesthesiology* 1997; 86: 538–48
 13. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J: Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 9–24
 14. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241: 462–4
 15. Mintun MA, Vlassenko AG, Shulman GL, Snyder AZ: Time-related increase of oxygen utilization in continuously activated human visual cortex. *Neuroimage*. 2002; 16: 531–7
 16. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Vuori K, Stenberg D, Hakkinen AM, Lundbom N, Porkka-Heiskanen T: Metabolic imaging of human cognition: an fMRI/1H-MRS study of brain lactate response to silent word generation. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2003; 23: 942–8
 17. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Vuori K, Stenberg D, Hakkinen AM, Lundbom N, Porkka-Heiskanen T: Stimulus-induced brain lactate: effects of aging and prolonged wakefulness. *J.Sleep Res.* 2004; 13: 111–9
 18. Schmidt A, Ryding E, Akesson J: Racemic ketamine does not abolish cerebrovascular autoregulation in the pig. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2003; 47: 569–75

Jaakko Långsjö
 LT, erikoistuva lääkäri
 SEKS
 jaakko.langsjo@utu.fi