



Minna Kallioinen
 LT, erikoislääkäri
 Totek, TYKS
 minna.kallioinen@tyks.fi

Dexmedetomidiniin vaikutus aivojen sokerimetaboliaan, autoregulaatioon ja sytokiinien muodostumiseen

Minna Kallioinen

Turun yliopisto 2.12.2022

Vastaväittäjä

Dosentti Merja Vakkala

Esitarkastajat

Dosentti Juha Koskenkari, Oulun Yliopisto
 Dosentti Minna-Liisa Niskanen, Kuopion Yliopisto

Kustos

Professori Teijo Saari

Väitöskirja

The effects of dexmedetomidine on cerebral glucose metabolism, systemic cytokine response and cerebral autoregulation. Studies on healthy volunteers and aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients.

Osatyöt

- I Laaksonen L, Kallioinen M, Långsjö J, Laitio T, Scheinin A, Scheinin J, Kaisti K, Maksimov A, Kallionpää RE, Rajala V, Johansson J, Kantonen O, Nyman M, Sirén S, Valli K, Revonsuo A, Solin O, Vahlberg T, Alkire M, Scheinin H. Comparative effects of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane and S-ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans; a positron emission tomography study. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 121:281-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.008>
- II Kallioinen M, Scheinin A, Maksimov M, Långsjö J, Kaisti K, Takala R, Vahlberg T, Valli K, Salmi M, Scheinin H, Maksimov A. The influence of dexmedetomidine and propofol on circulating cytokine levels in healthy subjects. *BMC Anesthesiol* 19,222 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0895-3>
- III Kallioinen M, Posti JP, Rahi M, Sharma D, Katila A, Saari T, Grönlund J, Vahlberg T, Frantzen J, Olkkola KT, Saari TI, Takala R. Cerebral autoregulation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A preliminary study comparing dexmedetomidine to propofol and/or midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 Jul 1. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.13663>

► Deksmetomidini on suosittu sedatiivi, joka teoriassa soveltuisi erityisen hyvin neurotehohoidon potilaille. Dexmedetomidini sallii potilaan herättämisen lääkeaineen annon aikana eikä se aiheuta merkittävästi hengityslamaa. Näin ollen sitä voidaan käyttää myös potilailla, jotka eivät tarvitse hengityslaittehoitoa (1,2). Deksmetomidinilla vaikuttaa olevan in vitro- ja eläinkokeiden perusteella sekä anti-inflammatorisia että neuroprotektiivisiä vaikutuksia (3,4).

Deksmetomidiniin vaikutuksista aivojen fysiologiaan tiedetään vain vähän. Koirilla tehdyissä kokeissa deksmedetomidini vähensi aivojen verenvirtausta. Aivojen hapenkulutus ei vähentynyt samassa suhteessa, mikä herätti huolen, että deksmedetomidiniin käyttö saattaisi aiheuttaa aivoiskemiaa (5,6). Ihmisillä vastaavaa ei ole todettu, mutta tutkimuksia on tehty vain vähän. Myöskään deksmedetomidiniin vaikutuksesta aivoverenkierron autoregulaatioon, eli kykyyn säi-



Vastaväittäjä dosentti Merja Vakkala, kustos professori Teijo Saari ja väittelijä Minna Kallioinen. Kuva Jenny Paalijärvi 2022.

lyttää aivojen verenvirtaus vakiona keskiverenpaineessa tapahtuvista muutoksista huolimatta, ei ole juurikaan tutkimuksia, etenkin neuroteho- hoidon potilailla. Aivoverenkierron autoregulaatio jaetaan staattiseen ja dynaamiseen komponenttiin, jotka kuvastavat aivoverenkierron kykyä reagoida hitaisiin (staattinen) ja nopeisiin (dynaaminen) verenpaineen muutoksiin.

Lisäksi aikaisempien tutkimusten perusteella deksmedetomidinilla vaikuttaa olevan anti-inflammatorisen vaikutus immuunijärjestelmään (7). Useimmat tutkimukset anestesia- aineilla ovat kuitenkin potilastöitä, joissa lääkeainetta on annettu jonkin toimenpiteen tai sairauden yhtey- dessä, jolloin ei ole selvää, mikä osa on puhtaasti lääkeaineen vaikutusta tuloksiin.

Tavoitteet

Tavoitteenamme oli tutkia seikkoja, jotka voivat vaikuttaa deksmedeto- midiinin soveltuvuuteen neurote- hoidon potilaille. Ensimmäisessä

osatyössä tutkittiin miten deksme- detomidiini, propofoli, sevofluraani, S-ketamiini sekä plasebo vaikutta- vat aivojen glukoosimetaboliaan käyttäen PET-kuvantamista. Toisessa osatyössä tutkittiin, miten deksme- detomidiini ja propofoli vaikuttavat

**Deksmedetomidinilla
CMR_{glu} oli vähäisintä kaikilla
aivoalueilla verrattuna
muihin ryhmiin.**

koehenkilöiden sytokiiniprofiiliin mittaamalla 48 eri sytokiinin pitoi- suudet ennen ja jälkeen lääkeaineen annostelun ilman mitään kirurgista tai muuta kajoavaa toimenpidettä.

Kolmannen osatyön tavoitteena oli selvittää, kuinka deksmedetomidiini vaikuttaa aivoverenkierron autoregu- laatioon aneurysmaattisen lukin- kalvonalaisen verenvuodon (aSAV) saaneilla potilailla.

Aineisto ja menetelmät

Ensimmäiset kaksi osatyötä (I ja II) oli- vat osa laajempaa tutkimuskokonai- suutta ”The Neural Mechanisms of Anaesthesia and Human Conscious- ness”, joka tehtiin Turun Yliopistossa. Ensimmäinen osatyö tehtiin Turun PET-keskuksessa ja tutkimukseen rekrytoitiin terveitä, miespuolisia koehenkilöitä, jotka satunnaistettiin saamaan joko deksmedetomidiniä, propofolia, sevofluraania, S-ketamiiniä tai plaseboa. Jokaisessa ryhmässä oli 40 koehenkilöä, paitsi S-ketamiini-ryhmässä ja plasebo-ryhmässä, joihin otettiin 20 koehenkilöä mo- lempiin. Suonensisäisesti annettavat anestesia-aineet annosteltiin TCI-me- netelmällä ja sevofluraani kasvomas- killa MAC-konsentraatiota seuraten. Sedaatiotavoitteena oli, että puolet >>

koehenkilöistä olisi heräteltävissä. Lääkeaineiden annokset päätettiin aikaisempien tutkimusten perusteella (8–10). Glukoosimetaboliaa tutkittiin PET-kuvantamisella käyttäen merkkiaineena fluorodeoksiglukoosia (^{18}F FDG). Analyysija varten määritettiin 15 tutkittavaa aivoaluetta (region of interest, ROI) ja alueellinen glukoo-sinkäyttö (cerebral metabolic rate of glucose, CMR_{glu}) määritettiin näille alueille koko aivojen CMR_{glu} :n lisäksi.

Myös toisessa osatyössä tutkittiin terveitä, miespuoleisia koehenkilöitä, jotka satunnaistettiin saamaan joko deksmedetomidiinia tai propofolia. Lääkeainetta annosteltiin TCI-menetelmällä annosta nostaen kunnes potilas nukahti niin, ettei hän reagoinut puhutteluun. Verinäytteet sytokiiniäärityksiä varten otettiin ennen lääkeaineen annostelua sekä lääkeannoksen korkeimmalla pitoisuudella, juuri lääkkeen annostelun lopettamisen jälkeen. Verinäytteistä määritettiin 48 eri sytokiinin, kemokiinin ja kasvutekijän pitoisuudet.

Kolmannessa osatyössä tutkittiin aSAV-potilailla deksmedetomidiinin vaikutuksia aivoverenkierron staattiseen ja dynaamiseen autoregulaatioon. Tutkimukset suoritettiin TYKSin teho-osastolla aneurysman hoitamisen jälkeen potilailla, jotka vaativat respiraattorihoitoa. Autoregulaatiota tutkittiin käyttämällä transkraniaali doppler (TCD)-kaikukuvausta. Menetelmässä kuvataan doppler-anturilla veren virtausnopeutta a. cerebri mediassa

(MCA). Potilaat toimivat omina verrokkeinaan eli potilaiden autoregulaatio määritettiin ensin lähtötasolla sedaatiolla, joka oli propofoli- ja/ tai midatsolaami-infuusio. Tämän jälkeen lähtösedaatio keskeytettiin ja deksmedetomidiini-infuusio aloitettiin nousevin annoksin $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ▶ $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ▶ $1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Jokaisen annosnoston välissä oli kaksi tuntia ja autoregulaatiomittaukset tehtiin aina ennen annoksen nostoa. Staattista autoregulaatiota tutkittiin siten,

aSAV-potilailla deksmedetomidiini-infuusio ei aiheuttanut muutoksia staattiseen aivoverenkierron autoregulaatioon.

että MAP-tasoa nostettiin 20 mmHg samalla kun MCA:n virtausnopeutta mitattiin TCD:lla 20 minuutin ajan (11). Mikäli staattinen autoregulaatio toimii normaalisti, MCA:n virtausnopeuksissa ei tulisi näkyä merkittävää muutosta. Dynaamista autoregulaatiota tutkittiin transient hyperaemic response test (THRT) -nimisellä testillä, jossa painetaan kaulavaltimo

tukkoon 8 sekunniksi ja samalla mitataan virtausnopeutta saman puolen MCA:ssa (12–14). Kun painaminen lopetetaan, MCA:n virtausnopeuden tulisi olla hetkellisesti selvästi korkeampi kuin ennen painamista, jos dynaaminen autoregulaatio toimii normaalisti.

Tulokset

Osatyöhön I rekrytoitiin 160 koehenkilöä. Deksmedetomidiinilla CMR_{glu} oli vähäisintä kaikilla aivoalueilla verrattuna muihin ryhmiin ($p < 0.05$). Alueelliset CMR_{glu} arvot olivat 30.1–39.6 % vähäisemmät kuin plasebo-ryhmällä. Propofolilla ja sevofluraanilla CMR_{glu} oli samansuuruinen kaikilla aivoalueilla, ja 5-ketamiinilla CMR_{glu} ei eronnut plasebosta. Lisäksi deksmedetomidiinilla ja propofolilla CMR_{glu} korreloi hieman, mutta tilastollisesti merkitsevästi, lääkeainepitoisuuden kanssa.

Osatyö II:ssa koehenkilöitä oli 35, joista 17 sai deksmedetomidiinia ja 18 propofolia. Sytokiiniprofileissa ryhmien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevää eroa kahdessa sytokiinissa. Deksmedetomidiini laski eotaksiinin pitoisuutta ($p = 0.036$) ja propofoli puolestaan lisäsi verihiih-talekasvutekijän (platelet-derived-growth-factor, PDGF) pitoisuutta ($p = 0.022$). Ryhmien sisällä deksmedetomidiini laski yhdeksän sytokiinin pitoisuutta. Propofoli sen sijaan laski kuuden ja nosti neljän sytokiinin pitoisuutta.

Osatyöhön III saatiin rekrytoitua yhdeksän aSAV-potilasta.

Näistä kuudella oli lähtöseadaationa propofoli-infuusio, kahdella midat-solaami-infuusio, yhdellä molemmat ja yhdellä ei ollut lainkaan sedaa-tiota. Lähtöseadaatioon verrattuna deksmedetomidini ei heikentänyt staattista autoregulaatiota, sen sijaan pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä heikkeneminen nähtiin dynaamisessa autoregulaatiossa keskisuuren deksmedetomidiniannoksen 1.0 µg/kg/h jälkeen (p=0.02). Muilla annoksilla vastaavaa heikkenemistä ei havaittu.

Johtopäätökset

Tutkimuksessamme selvisi, että deksmedetomidiniinilla CMR_{glu} oli vähäisintä verrattuna muihin tutkimuksessa käytettyihin anestesia-aineisiin ja plaseboon. Tämä löydös lievittää huolta siitä, että deksmedetomidini aiheuttaisi verenvirtauksen ja metabolian epäsuhtaa aivoissa, ainakaan terveillä henkilöillä. Lisäksi terveillä koehenkilöillä deksmedetomidiniinilla vaikuttaa olevan anti-inflammatorinen vaikutus sytokiinivasteeseen, kun taas propofolilla tuntuu olevan osin anti- ja osin pro-inflammatorinen vaikutus. aSAV-potilailla deksmedetomidini-infuusio ei aiheuttanut muutoksia staattiseen aivoverenkieron autoregulaatioon, mutta pieni heikkeneminen havaittiin keskisuuren annoksen jälkeen. Tämä tulos viittaa siihen, että mikäli deksmedetomidiniä käyttää näillä potilailla, äkillisiä verenpaineen vaihteluita tulee välttää erityisen huolellisesti. ■

Viitteet

- Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(2):289-294. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01537.x
- Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care*. 2000;4(5):302-308. doi:10.1186/cc712
- Dardalas I, Stamoula E, Rigopoulos P, et al. Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *European journal of pharmacology*. 2019;856(Suppl. 2):172401. doi:10.1016/j.ejphar.2019.05.030
- Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, Swick JT. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018;18(10):64-67. doi:10.1007/s11910-018-0873-z
- Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesia & Analgesia*. 1990;71(2):125-129.
- Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, decreases cerebral blood flow in the isoflurane-anesthetized dog. *Anesthesia & Analgesia*. 1990;70(6):624-630.
- Flanders CA, Rocke AS, Edwardson SA, Baillie JK, Walsh TS. The effect of dexmedetomidine and clonidine on the inflammatory response in critical illness: a systematic review of animal and human studies. *Critical Care*. 2019;23(1):402-411. doi:10.1186/s13054-019-2690-4
- Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjö J, et al. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(4):573-580. doi:10.1093/bja/aer196
- Långsjö JW, Maksimow A, Salmi E, et al. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology*. 2005;103(2):258-268.
- Långsjö JW, Alkire MT, Kaskinoro K, et al. Returning from Oblivion: Imaging the Neural Core of Consciousness. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(14):4935-4943. doi:10.1523/jneurosci.4962-11.2012
- Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, et al. Assessment of Cerebrovascular Autoregulation in Head-Injured Patients. *Stroke*. 2003;34(10):2404-2409. doi:10.1161/01.str.0000089014.59668.04
- Lam JMK, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Predicting Delayed Ischemic Deficits after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using a Transient Hyperemic Response Test of Cerebral Autoregulation. *Neurosurgery*. 2000;47(4):819. doi:10.1097/00006123-200010000-00004
- Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD. Evaluation of the transient hyperemic response test in head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1997;86(5):773-778. doi:10.3171/jns.1997.86.5.0773
- Giller CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir*. 1991;108(1-2):7-14. doi:10.1007/bf01407660