


Petra Valtonen

LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Tays, Anestesiatoiminta
petra.valtonen@pirha.fi

Voiko ilokaasu auttaa ymmärtämään masennusta?

Petra Valtonen

Tampereen yliopisto 27.3.2026

Vastaväittäjä

Professori Katja Valli, Skövden yliopisto

Esitarkastajat

Professori Sara Määttä, Kuopion yliopisto
Dosentti Antti Väänänen, Helsingin yliopisto

Kustos

Apulaisprofessori Johanna Hästbacka, Tampereen yliopisto

► Ilokaasu on kenties pisimpään käytössä ollut yleisanesteetti, jonka tutkimushistoriakin kattaa yli 200 vuotta (1). Ilokaasun käyttö yleisanesteettina on kuitenkin laskusuuntaista osittain siihen liittyvien ilmastohuolien vuoksi (2). Ilokaasun käytölle tuleekin olla selkeä indikaatio, joka tulevaisuudessa voi yhä useammin löytyä psykiatrian puolelta yleisanestesian sijaan.

Masennuksen hoidossa on suuri tarve nopeavaikutteisille masennuslääkkeille. Perinteisillä suun kautta

otettavilla serotoniinin takaisinoton-estäjillä (SSRI) hoitovasteen saavuttaminen kestää viikkoja ja vain noin kolmasosa saavuttaa remission ensimmäisestä kokeillusta lääkityksestä, mikä on liian kauan vaikeissa tilanteissa (3). Nykykäsityksen mukaan masennuksen patofysiologia ei liity ensisijaisesti yksittäisten välittäjäaineiden, kuten serotoniinin, puutteeseen, vaan pikemminkin aivojen plastisuuden muutoksiin sekä glutamnergisen eksitaation ja inhibition epätasapainoon (4).

Ilokaasun vaikutusmekanismina pidetään N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonismia, joka lisää glutamnergistä aktivaatiota, samankaltaisesti kuten ketamiinilla (5). Ketamiinia käytetään nopeavaikutteisena masennuslääkkeenä, mikä on nostanut ilokaasun myös masennustutkimukseen mukaan (5).

Ilokaasu poistuu elimistöstä minuuteissa, mikä haastaa perinteisen farmakologisen käsityksen, jossa lääkeaineen pitää olla elimistössä vaikuttaakseen. Eläintöissä onkin havaittu, että nopeavaikutteiseen masennuslääkevasteeseen yhdistetyt solunsisäiset signaalintireitit aktivoituvat nimenomaan ilokaasuinhalaation jälkeen, mikä voidaan havaita hidas-aaltoaktiiviteettina elektroenkefalografiassa (EEG) (6).

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjan osatöiden I–III metodologia, osallistujat ja menetelmät on koottu taulukossa 1.

EEG ilokaasuinhalaation jälkeen

Ilokaasun vaikutus EEG:hen inhalation aikana ja sen jälkeen oli enim-

Väitöskirja

Foundations for Future Clinical Research of Nitrous Oxide

Osatyöt

- | | |
|---|---|
| <p>I I Valtonen P, Rozov S, Annala I ym. Rebound electroencephalographic responses to nitrous oxide exposure in men. <i>J Neurophysiol</i> 2025;133:1488–1496.</p> <p>II I Valtonen P, Markkanen S, Järventausta K, Tenhunen M, Kalliomäki ML. More than just joy: A qualitative analysis of participant experiences during nitrous oxide sedation. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2024;68:906–912.</p> | <p>III I Valtonen P, Järventausta K, Huhtala H ym. Analgesic nonresponsiveness to nitrous oxide during labour as a risk factor for postpartum depression: a prospective observational cohort study. <i>Br J Anaesth</i> 2026;137:334–336.</p> |
|---|---|

	Osatyö I	Osatyö II	Osatyö III
Tutkimusmetodologia	Kvantitatiivinen	Kvalitatiivinen	Kvantitatiivinen
Tutkimusasetelma	Prospektiivinen satunnaistettu	Laadullinen sisältöanalyysi	Prospektiivinen havainnoiva kohortti
Tutkimuspopulaatio	Terveet vapaaehtoiset miehet	Terveet vapaaehtoiset miehet	Synnyttäjät
Suunniteltu otoskoko	20	20	2400
Analysoitu otos	14	19	857
Tutkimusprotokolla	20 min 50 % ilokaasu tai 10 min + 10 min 50 % ilokaasu	Kirjallinen vastaus kysymykseen "Kuinka kuvailisit tuntemuksiasi tutkimuksen jälkeen?"	Kysely 1. synnytyksen jälkeisenä päivänä ja 3 kk synnytyksen jälkeen
Ensisijainen päätemuuttuja	Delta (0,5–4 Hz) tai theta (4–7 Hz) aktiivisuus EEG:ssä	Teemat, kategoriat ja alakategoriat	Synnytyksenjälkeinen masennus (Edinburgh Postnatal Depression Scale -kyselyssä ≥ 11 pistettä)

Väitöskirjan osatyöt (7).

mäkseen samanlainen molemmissa tutkituissa ryhmissä. Ilokaasuinha- laation aikana nopea (beta – gamma) toiminta lisääntyi ja alfa-aktiivisuus väheni. Inhalaation jälkeen alfatoiminta palasi nopeasti inhalaatiota edeltä- neelle tasolle, mutta beta-aktiivisuus jatkui. Inhalaation jälkeistä delta-ak- tiivisuutta ei havaittu kummassakaan ryhmässä, mutta theta-aktiivisuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi perustasoon nähden toistetun inhalaation ryhmässä.

Subjektiiiset kokemukset ilokaasusedaatiosta

Aineiston läpäisevinä teemoina tun- nistettiin ilokaasun mieltä muuttava luonne ja sen aiheuttama sensorinen ylikuormittuneisuus. Ilokaasun mieli- alaa kohottava vaikutus näkyi, mutta osallistujat kuvasivat myös pelon kohoamista esimerkiksi kuoleman tai aivovamman pelon muodossa. Osallistujat kuvasivat sensoristen

modaliteettien sekoittumista, esimer- kiksi paineen ja äänen samanaikaista esiintymistä, kuten seuraavassa sitaatissa: ” (...) ulkomaailman äänien koveneminen ja hakkaava voimistunut ääni. Samaan aikaan ja samaan taajuu- teen koko kehossa voimistuva sykkivä paine ulkoapäin”.

Masennuslääkevaikutus alkaa vasta ilokaasun poistuttua elimistöstä.

Ennustaako ilokaasuanalgesian puuttuminen masennusta?

Osatyössä III kerättiin etenevä havain- noiva kohortti synnyttäjistä, jonka tarkoituksena oli selvittää, onko niillä synnyttäjillä, jotka eivät koe ilokaasus- ta kivunlievitystä synnytyksen aikana,

enemmän synnytyksen jälkeistä ma- sennusta kuin niillä synnyttäjillä, jotka kokevat kivunlievitystä ilokaasusta synnytyksen aikana. Ilokaasun käyttä- jistä kivunlievitystä synnytyksen aika- na raportoi kokeneensa 620 (83,4 %) osallistujaa ja 123 (16,6 %) osallistujaa raportoi, etteivät he kokeneet ilo- kaasusta kivunlievitystä synnytyksen jälkeen. Kivunlievitystä kokeneilla 3 kk kohdalla positiivinen seulentatulos EPDS-kyselyssä havaittiin 69 (11,2 %) osallistujalla ja kivunlievitystä koke- mattomilla 24 (19,8 %) osallistujalla ($p = 0,009$).

Pohdinta

Yhdessä osatyöt muodostavat kokonaisuuden, joka pohjustaa ilokaasun tulevien käyttöaiheiden kliinistä tutkimusta. Ilokaasun käyttö masennuksen hoitoon ja mahdol- lisuus seurata hoitovastetta reaa- liajassa EEG:llä avaisivat kokonaan uusia mahdollisuuksia masennuksen

>>



Väitöksen jälkeen. Vasemmalta: ohjaaja professori Tomi Rantamäki, kustos professori Johanna Hästbacka, väittelijä Petra Valtonen, vastaväittäjä professori Katja Valli ja ohjaaja dosentti Maija Kalliomäki. Kuva Marina Rotkus, 2026.



Juhlakoristeet rakentuivat pala palalta kuten tutkimustyökin. Kuva Marina Rotkus, 2026.

hoitoon. Osatyön I otoskoko ja osalistujien keskeyttäminen ilokaasun epämiellyttävyyden vuoksi saattavat nostaa tyyppi II virheen mahdollisuutta. Myös tutkimuksessa käytetty 100 % happi saattaa muuttaa havaittuja EEG-löydöksiä.

Ilokaasun käyttökokemuksia on julkaistu usein aiemminkin, mutta tässä väitöskirjassa niitä analysoidiin ensimmäistä kertaa laadullisella sisältöanalyysillä, joka soveltuu hyvin subjektiivisten kokemusten kuvaamiseen. Laadullinen tutkimus, vaikka sisältääkin väistämättä tutkijan oman subjektiivisuuden, soveltuu hyvin myös lääketieteen tutkimukseen,

kun tavoitteena on lisätä ymmärrystä. Esimerkiksi voi hyvin ymmärtää, ettei potilas halua jatkaa ilokaasusedaatiota, jos pelkää saavansa siitä aivovamman.

Tutkimushypoteesi ilokaasu-analgesian ja synnytyksen jälkeisen masennuksen välisestä yhteydestä on uusi, pohjautuen masennuksen ja kivun yhteisiin ratoihin ja toisaalta siihen, ettei jopa kolmasosa synnyttäjistä koe ilokaasusta analgesiaa (8). Toisaalta löydöksessä voi olla kyse ilokaasun masennusta estävästä vaikutuksesta, joka näkyy myös analgeettisena responsiivisuutena. Otokoko jäi suunniteltua pienemmäksi, koska koronapandemia heikensi rekrytointia merkittävästi ja analyysiin otettiin mukaan vain ne osallistujat, joilla oli 3 kk päätemuuttujakysely (Complete case analysis). Perinteisesti otokseen pienuuden katsotaan kuitenkin lisäävän ensisijaisesti tyyppi II, ei tyyppi I virheen mahdollisuutta. ■

Viitteet

1. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: history revisited. *Br J Anaesth* 2016; 116: 321–4. doi: 10.1093/bja/aev297.

2. Husum B, Stenqvist O, Alahuhta S ym. Current use of nitrous oxide in public hospitals in Scandinavian countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 11317. doi: 10.1111/aas.12165
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR ym. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
4. Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2024; 49: 41–50. doi: 10.1038/s41386-023-01629-w.
5. Kalmoe MC, Janski AM, Zorumski CF ym. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. *J Neurol Sci* 2020; 15: 116778. doi: 10.1016/j.jns.2020.116778.
6. Kohtala S, Theilmann W, Rosenholm M ym. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 4163–4174. doi: 10.1007/s12035-018-1364-6.
7. Valtonen P. Foundations for future clinical research of nitrous oxide. Tampere University, 2026. www.urn.fi/URN:ISBN:978-952-03-4426-9
8. Holdcroft A, Morgan M. An assessment of the analgesic effect in labour of pethidine and 50 per cent nitrous oxide in oxygen (Entonox). *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 603–7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1974.tb00525.x.