

# Anestesian mysteeri

Harry Scheinin

**Tietomme anestesia­lääkkeiden vaikutusmekanismeista ovat hämmästyttävän vähäiset. 160 vuotta anestesia­lääkkeiden käyttöön­oton jäl­keen emme edelleenkään tiedä mikä on se primaari neurofysiologinen tai neurokemiallinen tapahtuma aivoissa, joka selittää niiden aiheut­aman tajuttomuuden. Molekyyli- ja solutason vaikutusmekanismien selvittämisestä on vielä pitkä matka ymmärtää tai selittää anestesia­lääkkeiden aiheuttaman tajunnanmenetyksen neuraalista perustaa. Ehkä tärkein kliinisen anestesiologian heikkouksista on liittynyt vaikeuteen mitata anestesian syvyyttä riittä­vän luotettavasti.**

Kreikkalaisperäinen sana *anestesia* tarkoittaa *ilman tuntoa* ja se ymmärretään tilaksi, jossa potilas ei tunne tai tiedosta leikkauksen tai muun kivuliaan toimenpiteen aiheuttamaa traumaa. Anestesia voidaan aikaansaada puudutuksella tai yleisanestesiolla. Jälkimmäisellä tarkoitetaan tilaa, jossa potilaan tietoisuus on lamattu keskushermostoon (aivoihin) vaikuttavalla lääkeaineella mahdollistaen siten kirurgisen tai muun kivuliaan toimenpiteen potilaan siitä tietämättä.

Käytännössä yleisanestesiaan kuuluu tiedottomuuden (tajunnanmenetyksen) lisäksi kipuaistimusten esto (analgesia) sekä lihastoiminnan lamaus (lihasrelaksaatio), jotka aikaansaadaan yleensä omilla spesifisillä lääkkeillään. Riittävän syvä uni takaa myös sen, että toimenpiteestä ei jää potilaalle muistikuvia (amnesia). Kirurgisen trauman aiheuttaman ja autonomisen hermoston välittämän stressivasteen lammaamista pidetään myös tärkeänä ja potilaan hyvinvointia lisäävänä osana modernia (yleis)anestesiaa.

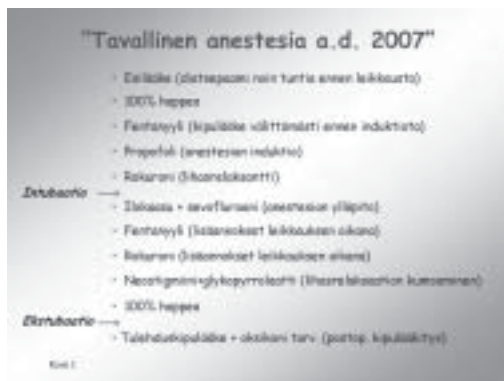
Ensimmäisen onnistuneen yleisanestesian ajankohta ei ole kiistaton, mutta W.T.G. Mortonin Bostonissa 16.10.1846 antamaa eetterianestesiademonstraatiota pidetään yleisesti ns. ensimmäisenä anestesianä, jonka yhteydessä toi-

menpiteen tehnyt kirurgi lausui lääketieteen historian kuolemattomat sanat ”Hyvät herrat, tämä ei ole humpuukia”.

On hämmästyttävää, että jo muutamassa kuu­kaudessa eetterianestesian käyttö levisi lähes kaikkiin Länsi-Euroopan maihin; myös Suomeen, jossa helmikuussa 1847 tiettävästi suoritettiin ensimmäinen leikkaus eetterianestesiassa. Kloroformi syrjäytti pian eetterin, mutta 1890-luvulla siirryttiin takaisin turvallisempaan eetteriin, jota käytettiin maassamme päivystysanestesiassa aina 1960-luvun loppuun saakka. Voimakkaan ha­jun, limakalvoärsytyksen ja leikkauksen jälkeen usein esiintyvän pahoinvoinnin takia avonaa­marille annettua eetterianestesiaa ei parhaalla­kaan tahdolla voinut pitää kovin miellyttävänä potilaalle.

Nykyisin yleisanestesian toteuttamiseen meillä on käytettävissä lääkkeitä, joilla kyetään kohdennetusti aikaansaamaan ja ylläpitämään uni/tajunnanmenetys, poistamaan kipua, lamaamaan tahdonalainen lihastoiminta sekä estämään tai vaimentamaan autonomisen hermoston stressivasteita. Tyypillisessä yleisanestesiassa käytetäänkin useita eri lääkeaineita samanaikaisesti (*Kuva 1*) tavoitteena tila, jossa potilaalle voidaan suorittaa kirurginen toimenpide turvallisesti ja miellyttävästi ja samalla tarjota toimenpiteen suorittajalle hyvät leikkausolosuhteet.

Yleisanestesian unikomponenttiin (tiedotto­muuden aiheuttamiseen) on käytettävissä las­kimoon injektiona tai jatkuvana infusiona annettavia lääkkeitä (esim. tiopentaali, propofoli, ketamiini) ja hengitysilman mukana annostelta­via anestesiakaasuja (esim. isofluraani, sevofluraani, desfluraani). Typpioksidiulia eli ilokaasua käytetään yleisesti osana yleisanestesiaa, mutta se ei kuitenkaan yksin ole riittävän voimakas. Myös jalokaasu ksenon on anesteettinen, mutta sen käyttöä rajoittaa aineen vaikea saatavuus ja korkea hinta.



Kuva 1. Esimerkki vuonna 2007 tavallisesta yleisanestesiasta, jossa käytetään tyypillisesti yli 10 eri lääkeainetta. Anestesian induktio tarkoittaa anestesian aloittamista, intubaatio hengityspotken asentamista henkitorveen ja ekstubaatio putken poisottamista operaation jälkeen. Tämän välisen ajan potilas on yleensä kytkettynä hengityskoneeseen, koska lihastoiminta on lääkkeellisesti lamattu.

## Miten anestesia-lääkkeet aiheuttavat tajunnanmenetyksen?

Tietomme anestesia-lääkkeiden vaikutusmekanismeista ovat hämmästyttävän vähäiset. 160 vuotta anestesia-lääkkeiden käyttöönoton jälkeen emme edelleenkaan tiedä mikä on se primaari neurofysiologinen tai neurokemiallinen tapahtuma aivoissa, joka selittää niiden aiheuttaman tajuttomuuden.

Pitkään luultiin, että anestesia-lääkkeiden pääasiallinen vaikutus kohdistuisi soluseinämän lipidimembraaniin estäen hermoimpulssin sähköisen etenemisen hermosolun pinnalla. Eri nukutusaineiden vaikutuksen voimakkuuden ja rasvaliukoisuuden välistä hyvää korrelaatiota pidettiin tämän teorian tärkeänä todistuksena. Tällä hetkellä nukutuslääkkeiden vaikutusmekanismien tiedetään kuitenkin liittyvän enemmän hermosolujen välisen kemiallisen viestinnän modulaatioon kuin niiden fysikaalisiin ominaisuuksiin. Eli ne vaikuttavat – kuten valtaosa muistakin keskushermostolääkkeistä – hermovälittäjäaineiden toimintaan hermosolujen välisissä liitoskohdissa eli synapseissa.

Hermovälittäjäaineiksi (neurotransmittereiksi) kutsutaan yhdisteitä, joita hermosolut tuottavat ja vapauttavat hermopäätteistä ja joilla on spesifisten sitoutumiskohtien (reseptorien) välittämä vaikutus synapsin jälkeisen hermosolun toimintaan. Erilaisia välittäjäaineita tunnetaan

kymmeniä ja reseptoreja satoja. Nukutuslääkkeet vaikuttavat nimenomaan solujen pinnalla olevien valkuaisaineiden, reseptorien, kautta.

E erityisesti aminohapporakenteiset välittäjäaineet ovat anestesiologisesti tärkeitä ja ne voidaan jakaa kiihottaviin eli eksitoiviin (esim. glutamaatti) ja inhiboiiviin (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 (Kuva 2). Edellisistä ovat esimerkkejä glutamaatin NMDA-reseptorien salpaajat (esim. ketamiini, ilokaasu, ksenon) ja jälkimmäisistä puolestaan GABA<sub>A</sub>-reseptorin toimintaa tehostavat lääkeaineet (esim. tiopentaali, propofoli ja haihtuvat anestesia-kaasut).

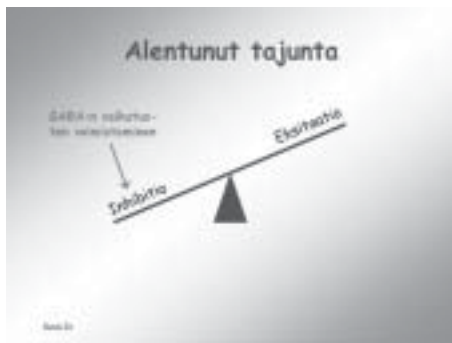
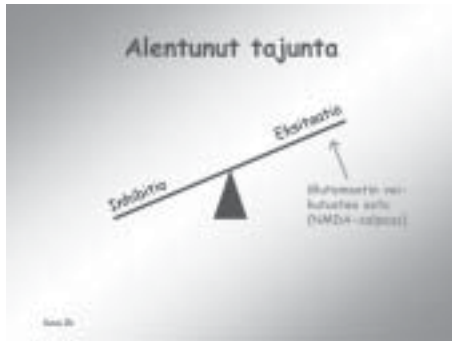
Molekyylibiologian ja reseptorifarmakologian nopea kehitys on mullistanut käsityksemme nukutuslääkkeiden molekyyli-tason mekanismeista. Anestesia-lääkkeiden vaikutusmekanismien selvittäminen luo perustan entistä spesifisempien uusien anestesia-aineiden ja anestesia-muotojen kehittämiselle. Tietyt reseptorialatyypin aktivaatioon perustuva mekanismi mahdollistaisi myös spesifisten vastalääkkeiden – herättäjäaineiden – kehittämisen.

Molekyyli- ja solutason vaikutusmekanismien selvittämisestä on vielä pitkä matka ymmärtää tai selittää anestesia-lääkkeiden aiheuttaman tajunnanmenetyksen neuroaalista perustaa. Tajuisuus edellyttää häiriöttömästi toimivaa aivokuorta.

Mutta onko olemassa jokin kriittinen aivojen osa tai rakenne tai eri rakenteiden välinen yhteys, jossa tapahtuva muutos selittäisi tajunnanmenetyksen? Millä tavalla anestesia-lääkkeiden 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 menetelmillä.

## Voiko anestesia-syvyyttä mitata?

Ehkä tärkein kliinisen anestesiologian heikkouksista on liittynyt vaikeuteen mitata anestesian (tai oikeammin yleisanestesian unikonponentin)



Kuva 2. Keskushermoston lamaaminen yleisanestesiassa (nukuttaminen) voi tapahtua kahdella periaatteellisella tavalla: Estämällä vireyttä ylläpitäviä ja/tai nostavia (eksitoivia) hermostojärjestelmiä (kuva 2b) tai voimistamalla vireyttä laskevia (inhiboivia) järjestelmiä (kuva 2c). Kuvassa 2a on esitetty normaali valvetila, jossa on tasapaino em. järjestelmien välillä. Hyperpolarisaatiossa hermosolun pinnan jännite-ero solun sisäosaan kasvaa, jolloin hermoimpulssin syntyminen tai eteneminen vaikeutuu. Depolarisaatio tarkoittaa vastaavasti jännite-eron pienenemistä. Tietyn kynnyksen ylityksessä syntyy hermoimpulssi. Suurin osa nykyisin käytössä olevista yleisanestesia-aineistamme vaikuttaa kuvan 2c tavalla voimistaen aivojen tärkeimmän inhibitorisen välittäjäaineen eli gamma-aminohapon (GABA:n) vaikutuksia. GABA hyperpolarisoi synapsin jälkeisen hermosolun pintaa.

syvyyttä riittävän luotettavasti.

Yksilöllinen vaste lääkkeille vaihtelee voimakkaasti. Perinteisiä kliinisiä anestesia- ja nukutustasojen mittareita käyttämällä (mm. verenpaine, pulssi, kyynelehtiminen, liikkuminen, ihon väri, hikoilu) väistämättä osa potilasta nukutetaan tarpeettoman syvään anestesiaan (jolloin herääminen pitkittyy) kun taas osa nukutetaan liian kevyesti. Jälkimmäiseen liittyy anestesian aikaisen hereillä olon vaara. Epidemiologisten selvitysten mukaan jopa 0,2–1,5 %:lla potilaista on muistikuvia nukutuksen ajalta. Tämä voi olla potilaalle äärimmäisen traumaattinen ja invalidisoiva kokemus.

Monet kirurgiset toimenpiteet edellyttävät lihasrelaksaation käyttämistä osana anestesiaa, mikä voi vaikeuttaa anestesiataason riittävyden arviointia. Relaksoitu potilas ei pysty liikkumaan tai muuten ilmaisemaan kokevansa kipua ja/tai olevansa hereillä! Toisaalta riittämättömän kipulääkityksen takia liikkuva tai kyynelehtiä potilas ei yleensä tarkoita, että hän olisi hereillä. Liikkuminen kivuliaalle ärsykkeelle voi olla selkäydintason heijaste, joka ei edellytä normaalisti toimivaa aivokuorta ja tajuisuutta. Vastaavasti verenpainetta ja sydämen sykettä säätelee pitkälti autonominen (tiedostamaton) hermostomme, ja niissä tapahtuvat muutokset kertovat erittäin huonosti ”nukkuvatko” aivomme.

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 kuitenkaan vielä täydellisesti. Anestesia- ja nukutusmittareiden, leikkisästi ”horroskooppien”, avulla voidaan vähentää anestesia- ja nukutuslääkkeiden kulutusta (eli välttää tarpeettoman suurien annoksien) ja siten nopeuttaa herätystä, mutta myös pienentää leikkauksen aikaisen hereillä olon riskiä (eli välttää liian pieniä annoksia).

Nyt suuren mielenkiinnon kohteena ovat uudet laitteet ja menetelmät, joilla voitaisiin erikseen mitata yleisanestesian unikomponentin ja analgesian riittävyttä. Yleisanestesian kolmannen klassisen peruskomponentin, lihasrelaksaation, astetta on jo vuosikymmeniä rutiininomaisesti mitattu kyynärhermoa sähköisesti ärsyttämällä ja peukalon liikevastetta seuraten.

## Miten tajunnanmenetyksen mekanismeja voisi tutkia?

Positroniemissiotomografia (PET) tarjoaa ainutlaatuisen mahdollisuuden tutkia anestesia-aineiden keskushermostovaikutuksia ja tietoisuuden neuraalista perustaa, mutta myös molekyyli-tason vaikutusmekanismeja ihmisaivoissa. Lyhytikäisiä positroni-isotooppeja sisältävillä merkkiaineilla voidaan tutkia mm. aivojen paikallista verenvirtausta ja energiankulutusta. Niissä tapahtuvat muutokset kuvaavat tietyin rajoituk-sin muutoksia aivojen sähköisessä toiminnassa. PET-menettelyn avulla voitaisiin siten identi-fioida ne neuroanatomiset rakenteet, jotka ovat kriittisiä anestesiavaikutuksen kannalta.

Myös spesifisten välittäjäainejärjestelmien tutkiminen on mahdollista selektiivisillä reseptorimerkkiaineilla. Tuoreiden amerikkalaisten



Kuva 3. Valokuva Valtakunnallisessa PET-keskukses-sa Turussa tehdystä tutkimuksesta, jossa selvitimme ksenonkaasun vaikutuksia aivojen verenvirtaukseen ja metaboliaan sekä GABA-järjestelmän toimintaan.

tutkimusten perustella aistiratojen väliasema-na väliaivoissa toimiva suuri tumake, talamus, saattaa olla tärkeä – ehkä jopa ensisijainen – vai-kutuskohta ainakin eräille nukutuslääkkeille. Tä-män seurauksena tapahtuvat muutokset tietyissä talamuksesta aivokuorelle lähtevissä (talamo-kortikaalisissa) ja eri aivokuoren osien välisis-sä (kortikokortikaalisissa) radoissa näyttäisivät liittyvän tajunnanmenetykseen.

Aiomme Valtakunnallisessa PET-keskukses-sa Turussa toteuttaa sarjan PET- ja EEG-kokeita terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä (Kuva 3). Tavoitteena on selvittää tajunnan hermostollisia vastineita eri mekanismeilla vaikuttavien anes-tesia-aineiden aiheuttaman tajunnanmenetyksen aikana ja nimenomaan tutkia aivojen eri osien yh-teyksien (konnektiivisuuden) muutoksia aneste-sian aikana.

Tämä Suomen Akatemian rahoittama tutki-musprojekti voi johtaa uusien ja aikaisempia parempien anestesia-aineiden kehittämiseen sekä anestesia-aineiden aiheuttaman ta-junnanmenetyksen neuraalisten mekanismien sekä viime kädessä (yleis)anesteettien vaiku-tusmekanismin ymmärtämiseen.

Anestesian mysteeri odottaa vielä ratkai-suaan.

## KIRJALLISUUTTA

Rosenberg P., Alahuhta S., Lindgren L., Olkkola K., Takkunen O. (toim.) (2006): *Anestesiologia ja teho-hoito*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

*Kirjoittaja toimii professorina Valtakunnallisessa PET-keskuksessa Turun yliopistossa. Kirjoitus pe-rustuu esitelmään Tieteen päivillä 11.1.2007.*