

Yleisanestesia ja yleisanesteettien vaikutusmekanismit

Wilma Ruotsalainen
766385A LuK-tutkielma
Fysiikan tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Kevät 2021

Sisältö

1	Johdanto	3
2	Anestesiasta	4
2.1	Anestesia biolääketieteessä	4
3	Anesteettien farmakodynamiikkaa	5
3.1	GABA-agonisteina toimivat anesteetit	7
3.1.1	GABA-reseptorien toiminnasta	7
3.1.2	Propofolin, bentsodiatsepiinien ja barbituraattien vaikutusmekanismit	9
3.2	NMDA-antagonisteina toimivat anesteetit	11
3.2.1	NMDA-reseptorin toiminnasta	12
3.2.2	Ketamiinin, ksenonin ja isofluraanin vaikutusmekanismit	12
4	Anestesiataason mittausmenetelmistä	14
4.1	PET-kuvaus	14
4.2	EEG-mittaus	15
4.3	Bispektraalinen indeksi	16
4.4	Anestesiaunen fysiologiset säätelymekanismit	16
5	Yhteenveto ja pohdinta	17

1 Johdanto

Yhtenä ihmislajin menestyksen avaimena pidetään aivojen kehittyneisyyttä, mikä mahdollistaa muun muassa abstraktin ajattelun ja itsetietoisuuden. Neurotieteellisestä näkökulmasta tietoisuuden voidaan ajatella tarkoittavan juurikin edellä mainittuja asioita ja niihin johtavia neuraalisia rakenteita, jotka kytkeytyvät toisiinsa mahdollistaen tehokkaan informaationkäsittelyn ja korkeammat aivotoiminnot. Samankaltaisesta aivojen rakenteesta johtuen tietoisuuden ei ajatella rajoittuvan kuitenkaan ihmisiin, vaan ulottuvan myös jossain määrin ainakin muihin nisäkkäisiin. [1]

Tutkielman aiheen valinnan taustalla on kiinnostukseni siihen, kuinka nykyihminen on — muista nisäkkäistä poiketen — kehittänyt lääketieteellisiä keinoja luopua hetkellisesti korkeista aivotoiminnoista ja tietoisuudesta. Jotta tiedottomuutta käsitteenä voidaan ymmärtää, täytyy ensin pyrkiä tunnistamaan, mistä neurotieteen määrittelemä tietoisuus koostuu. Itsetietoisuudella tarkoitetaan kykyä erottaa itsensä yksilönä ympäristöstään, ja se luo pohjan kyvyille tunnistaa erilaisia toimintatapoja, joilla on erilaiset seuraukset yksilöön ja ympäristöön. Abstrakti ajattelu ulottuu nykyhetken lisäksi menneisyyteen ja tulevaisuuteen, mikä mahdollistaa toiminnan seurausten punnitsemisen, suunnittelun ja oppimisen. Itsetietoisuuden ja abstraktin ajattelun avulla kykenemme muodostamaan käsityksen ympäristöstämme yhdistelemällä eri aisteista saapuvaa informaatiota, vertaamaan sitä muistissamme olevaan vanhaan informaatioon, punnitsemaan vaihtoehtoja luomalla mielessämme erilaisia skenaarioita, arvioimaan toteutetun toiminnan seurauksia ja päivittämään muistiamme seurausten pohjalta. Tässä tutkielmassa tarkoitan tietoisuudella kykyä edellä kuvailemiini informaationkäsittelyn prosesseihin.

Tietoisuuden ajatellaan syntyvän aivojen eri osien välisestä neuraalisesta kommunikatiosta, jota kutsutaan aivojen konnektiivisuudeksi. Yleisanestesian tarkoitus on saavuttaa niin sanottu irtikykentä eli aivojen konnektiivisuuden katoaminen hetkellisesti. Irtikykentä uskotaan saavutettavan heikentämällä aivojen kykyä käsitellä informaatiota [2]. Keskeisimpiä tietoisuuden mahdollistavia aivojen osa-alueita ovat talamus, aivokuori ja hippokampus. Talamus säätelee informaation kulkua aivoissa ja eri aivojen osiin kulkeva informaatio saapuu talamuksen kautta. Aivokuori vastaa korkeampien aivotoimintojen toteutumisesta, kuten aistiärsykkeiden perusteella tehdyistä havainnoista. Muistojen käsittely ja muistaminen tapahtuu hippokampusessa. [1]

Tässä LuK-tutkielmassa esitellään solu- ja neuropiiritasolla anesteettisten lääkeaineiden vaikutusmekanismeja, joiden avulla pyritään osittain rajoittamaan edellä mainittua aivojen alueiden välistä kommunikointia. Tutkielman solutason mekanismeihin keskittyvässä osiossa havainnollistetaan kahden esimerkkireseptorin avulla, kuinka anesteetit pyrkivät estämään kahden hermosolun välistä synaptista viestintää. Neuropiiritasolla tapahtuvia muutoksia esi-

tellään tutkielman loppupuolella, jossa niitä tarkastellaan suhteessa luonnollisen unen aikana tapahtuviin muutoksiin. Tutkielmassa esitellään myös lyhyesti kaksi mittausmenetelmää, joiden avulla voidaan konkreettisesti havaita muutokset aivojen sähköisessä ja metabolisessa aktiivisuudessa.

2 Anestesiasta

Anestesia (kreikan sanasta *anaesthesia*, jossa *an-* 'ilman' ja *-aesthesia* 'tunto') tarkoittaa niitä lääketieteellisiä keinoja, joilla pyritään saattamaan potilas tunnottomaan tilaan esimerkiksi toimenpidettä varten. Tunnottomuuden lisäksi anestesia käsittää myös toimenpiteet, joiden tavoitteena on saavuttaa tiedottomuus, muistinmenetyks eli amnesia tai lihasrelaksatio. Nykylääketieteen anestesiakeinot voidaan jakaa niiden tavoitetilan perusteella kolmeen ryhmään: paikalliseen anestesiaan, alueelliseen anestesiaan ja yleisanestesiaan. Paikallisen anestesian eli paikallispuudutuksen tärkein tavoite on tehdä pienehkö alue tunnottomaksi pientä toimenpidettä, kuten hampaanpoistoa, varten. Alueellisella anestesialla tarkoitetaan puudutusta, joka kattaa suuremman alueen kehosta, kuten yksittäisiä raajoja tai koko alavartalon. Alueellinen anestesia tehdään puuduttamalla tietty hermo tai hermokimppu esimerkiksi epiduraali- tai spinaalipistoksella.

Yleisanesteettien annostuksesta riippuen vaikutus vaihtelee lievästi rauhoittuneesta tilasta nukutukseen, jossa potilas saatetaan tiedottomaan tilaan, eikä potilas kykene reagoimaan ulkoisiin ärsykkeisiin tai tunne kipua. Tässä tutkielmassa sedaatiolla tarkoitetaan rauhoitunutta olotilaa tai kevyttä unta, ei kuitenkaan vielä syvempää nukutusta, ja nukutuksella tarkoitetaan tiedottomuuteen johtavaa yleisanestesiaa. Sedatiivisilla ja narkoottisilla vaikutuksilla viitataan sedaatioon ja nukutukseen.

2.1 Anestesia biolääketieteessä

Anestesiaa on hyödynnetty satoja vuosia, mutta anestesiologia tuli tunnetuksi omana tieteenalanaan vasta 1800-luvun lopulla, jolloin havaittiin muun muassa kloroformin ja dietyylieetterin hyödyt lääketieteellisissä operaatioissa [3]. Vaikka anesteettien vaikutukset eliötasolla ovat olleet ilmeisen helposti havainnoitavissa ja mitattavissa, ovat tajuttomuuden syntymekanismit ja anestesian syvyyden määrittäminen edelleen ajankohtaisia tutkimuksen kohteita. Ennen nykyaikaisia mittauslaitteita yleisanestesian syvyyttä arvioitiin yksinkertaisten fysiologisten mittausten ja liikevasteen perusteella. Nykyisin tiedetään, että ulospäin vegetatiiviselta vaikuttava kohde voi silti olla tiedostava ja tajuissaan, mikäli anesteetin annostus ei ole riittävä, minkä vuoksi anestesiataason tarkkailun merkitys etenkin operaatioiden aikana on korostunut [2], [4].

Yleisanestesian aiheuttamia muutoksia aivojen toiminnassa voidaan tutkia biolääketieteellisillä kuvantamismenetelmillä, kuten elektroenkefalografialla (EEG), jonka avulla voidaan havaita aivojen sähköisen aktiivisuuden muutoksia, ja positroniemissiotomografialla (PET-kuvaus), jonka avulla voidaan mitata muutoksia esimerkiksi aivojen aineenvaihdunnassa. Lääketieteellisten operaatioiden aikainen anestesiataason tarkkailu perustuu muun muassa EEG-kuvaukseen ja sen sovellutuksiin. Tutkimuksessa EEG-mittausten lisäksi hyödynnetään PET-kuvausta.

Molekyylitason ilmiöiden tutkimuksen kehityttyä on lääkeaineiden, myös anesteettien, toimintamekanismeja alettu ymmärtää paremmin. Farmakokinetiikka ja -dynamiikka ovat tutkimusaloina ottaneet 2000-luvulla harppauksia eteenpäin edistyneempien mittaus- ja mallinnusteknologioiden ansiosta. Nykyään tiedetään melko tarkasti, kuinka lääkeaine vaikuttaa solun toimintaan sitoutuessaan sen solukalvolla sijaitsevaan reseptoriin. Avoimia tutkimuskohteita ovat edelleen esimerkiksi se, miksi samalla lääkeaineella on erilaiset vaikutukset eri aivojen alueilla tai erilaisissa olosuhteissa, sekä mitkä ovat ihmisen tietoisuuden mekanismit ja miten tietoisuuden ns. irtikytkentä tapahtuu.

3 Anesteettien farmakodynamiikkaa

Farmakodynamiikka tutkii lääkeaineiden vaikutusta solujen toimintaan. Ihmisaivojen hermosolut muodostavat toiminnallisia verkostoja, joissa solujen välinen signaali siirtyy sähköisissä ja kemiallisissa synapseissa. Sähköisissä synapseissa aktiopotentiaali siirtyy suoraan presynaptisesta solusta postsynaptiseen soluun niin kutsuttujen aukkoliitosten kautta, jotka ovat soluja yhdistäviä kanavia. Kemiallisissa synapseissa informaation kulku presynaptisesta solusta postsynaptiseen soluun tapahtuu solujen välisessä synapsiraossa välittäjäaineiden avulla. Anesteetit vaikuttavat kemiallisissa synapseissa muuttamalla välittäjäaineiden sitoutumista postsynaptisiin reseptoreihin. Jotta anesteettien toimintaa voidaan ymmärtää, on tärkeää ymmärtää kemiallisen synapsin toimintamalli ja välittäjä- tai lääkeaineiden farmakodynamiikkaa.

Kemiallisissa synapseissa välittäjäaineet ovat varastoituneet presynaptisiin soluihin, joissa käynnistyy aktiopotentiaalilla saapuessa välittäjäaineiden eksosytoosi synapsirakoon vesikkelikuljetuksen avulla. Osa synapsirakoon kuljetetuista välittäjäaineista sitoutuu postsynaptisella solukalvolla sijaitseviin välittäjäainereseptoreihin, mikä muuttaa postsynaptisen solukalvon permeabiliteettia yhdelle tai useammalle eri ionille joko suoraan tai välillisesti. Toimintamekanismin mukaan postsynaptiset reseptorit voidaan jaotella ionotrooppisiin ja metabotrooppisiin reseptoreihin. Ionotrooppiset reseptorit esiintyvät ionikanavan kanssa kompleksina. Ligandin sitoutuminen ionotrooppiseen reseptoriin muuttaa aina suoraan ionikanavan konformaatiota siten, että solukalvon permeabiliteetti yhdelle tai useammalle ionille

muuttuu. Sen sijaan ligandin sitoutuminen metabotrooppiseen reseptoriin ei suoraan muuta solukalvon läpäisevyyttä, vaan käynnistää intrasellulaarisen metabolisen tapahtumaketjun, joka välillisesti säätelee solukalvon ionikanavien avautumista ja sulkeutumista. [1, s. 117]

Postsynaptisen solun ionispesifien permeabiliteettien muutos aiheuttaa aina ionivirtojen muutoksia solukalvon läpi, jos kalvojännite eroaa ionin Nernstin potentiaalista. Termodynamiikan toisen pääsäännön mukaan ionit pyrkivät sähköiseen ja kemialliseen tasapainoon solukalvon molemmin puolin, mikä aiheuttaa ionien liikkeen elektrokemiallisen gradientin suuntaan. Elektrokemiallisen gradientin aiheuttama ionivuo solukalvon läpi voidaan esittää matemaattisesti Nernstin-Planckin yhtälön avulla

$$J = -D\left(\frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT}c\frac{dV}{dx}\right),$$

missä D on diffuusiovakio, c on konsentraatio, z on valenssi, F on Faradayn vakio, R on yleinen kaasuvakio, T on lämpötila ja V on jännite. Diffuusiokertoimen tekijän ensimmäinen termi dc/dx kuvaa Fickin ensimmäisen lain mukaista diffuusiota ja toinen termi $\frac{zF}{RT}c\frac{dV}{dx}$ kuvaa ionien liikettä sähkökentässä. Asettamalla tasapainotilassa vuo $J = 0$, saadaan:

$$-D\left(\frac{dc}{dx} + \frac{zF}{RT}c\frac{dV}{dx}\right) = 0 \iff \frac{dc}{dx} = -\frac{zF}{RT}c\frac{dV}{dx} \iff \frac{1}{c}dc = -\frac{zF}{RT}dV.$$

Integroidaan viimeistä yhtälöä puolittain:

$$\int_{c_i}^{c_o} \frac{1}{c}dc = -\frac{zF}{RT} \int_{V_i}^{V_o} dV \iff \ln c_o - \ln c_i = -\frac{zF}{RT}(V_o - V_i) \iff -\ln \frac{c_o}{c_i} \frac{RT}{zF} = V_o - V_i.$$

Merkitsemällä jännite-eroa solukalvon yli $V = V_o - V_i$, saadaan niin kutsuttu Nernstin yhtälö

$$V = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{c_o}{c_i}, \quad (1)$$

missä c_o ja c_i ovat permaabelin ionin konsentraatiot solun ulko- ja sisäpuolella. Jännite V on Nernstin potentiaali, joka kuvaa sitä kalvojännitettä, johon solu pyrkii asettumaan.

Koska yksittäisen reseptorin aktivoituminen on suhteellisen merkityksetön tapahtuma, postsynaptinen vaste on aina seurausta useiden reseptorien synkronoidusta aktivoitumisesta. Vaste voi olla solua inhiboiva tai eksitoiva. Inhibitorinen vaste pienentää postsynaptisen solun aktiopotentiaalin syntymisen todennäköisyyttä ja eksitatorinen vaste vastaavasti kasvattaa sitä. Postsynaptisella membraanilla on usein sekä inhiboivia että eksitoivia reseptoreita, joiden additiivinen yhteisvaikutus määrää vasteen laadun. [1, s. 103]

Yleisanesteettien tärkein tehtävä on pyrkiä vähentämään neuraalista viestintää aivoissa, joten niiden täytyy kyetä estämään synaptista informaationvälitystä solujen välillä.

Se voi tapahtua lisäämällä inhibitoristen välittäjäaineiden tai pienentämällä eksitatoristen välittäjäaineiden sitoutumistodennäköisyyttä välittäjäainereseptoreihin, jolloin uusien aktiopotentiaalin syntymistodennäköisyys pienenee. Ihmisaivojen yleisin inhibitorinen välittäjäaine on gamma-aminovoihappo (GABA) ja yleisin eksitatorinen välittäjäaine on glutamaatti [1, s. 109]. Tavallisimpia yleisanesteettien vaikutuskohteita ovat edellisten välittäjäaineiden kohdereseporit — kuten GABA- ja NMDA-reseptorit.

3.1 GABA-agonisteina toimivat anesteetit

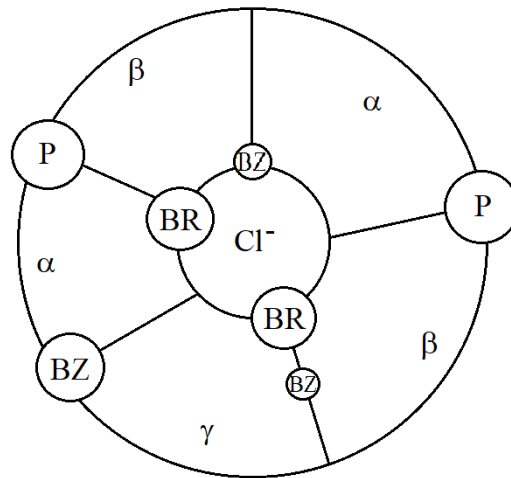
GABA-reseptoreita sijaitsee kaikkialla keskushermoston kemiallisissa synapseissa postsynaptisella membraanilla ja on arvioitu, että jopa kolmasosassa aivojen synapseista inhibitoorisena välittäjäaineena toimii GABA [1, s. 122]. GABA:n kanssa samaan reseptoriin sitoutuvat anesteetit toimivat allosteerisina agonisteina. Agonistiksi kutsutaan ainetta, joka sitoutumisellaan aktivoi reseptorin ja aiheuttaa samankaltaisen vasteen kuin välittäjäaineen sitoutuminen reseptoriin. Allosteerinen agonisti ei kilpaile välittäjäaineen kanssa samasta sitoutumiskohdasta reseptorissa, vaan sitoutuu johonkin toiseen reseptorin kohtaan.

Vaikka GABAergisiä synapseja löytyy kaikkialta aivoista, on niitä havaittu esiintyvän eniten paikallisten hermopiirien interneuroneissa. Tyypillinen esimerkki GABA:n merkityksestä neurovälityksessä on talamuksen ja aivokuoren muodostama niin kutsuttu talamokortikaalinen hermopiiri, jonka signalointia säätelevän talamuksen retikulaaritumakkeen neuronit ovat GABAergisiä. Talamuksen retikulaaritumakkeen ja talamokortikaalisen hermopiirin merkitys unen säätelyssä esitellään myöhemmin. [1, s. 122, 643]

3.1.1 GABA-reseptorien toiminnasta

Ihmisen keskushermoston GABA-reseptorit voidaan jaotella kolmeen eri reseptorityyppiin, jotka ovat $GABA_A$, $GABA_B$ ja $GABA_C$. Kaikki kolme reseptorityyppiä ovat toiminnaltaan inhibitoorisia, mutta ne ovat eroteltavissa toisistaan rakenteellisten ja toiminnallisten eroavaisuuksiensa vuoksi. $GABA_A$ - ja $GABA_C$ -reseptorit ovat ionotrooppisia reseptoreita ja koostuvat toiminnallisesti erilaisista alayksiköistä, joita on olemassa useita erilaisia. Lukuisten erilaisten alayksikköyhdistelmien ansiosta erilaiset ionotrooppiset GABA-reseptorit eroavat toisistaan toiminnallisesti eri puolilla hermostoa. Edellisistä reseptorityypeistä eroava $GABA_B$ -reseptori on metabotrooppinen G-proteiinivälitteinen reseptori, joka käynnistää intrasellulaarisen tapahtumaketjun, joka lopulta muuttaa solukalvon permeabiliteettia. [1, s. 123]

Useiden rauhoittavien lääkkeiden ja anesteettien — kuten bentsodiatsepiinien, propofolin ja barbituraattien — vaikutus perustuu juuri $GABA_A$ -reseptorin toiminnan muutoksiin [1], [5]. $GABA_A$ -reseptorin periaatekuva on esitetty kuvassa 1. $GABA_A$ -reseptorit koostuvat



Kuva 1: GABA_A-reseptori ylhäältäpäin kuvattuna. Kuvan reseptori koostuu kahdesta α -, kahdesta β - ja yhdestä γ -alaysiköstä, joiden keskellä kulkee kloridi-ionikanava. Yleisimmät propofolin (P), bentsodiatsepiinien (BZ) ja barbituraattien (BR) sitoutumiskohdat on merkitty kuvaan siten, että sitoutumiskohdan koko symboloi sen affiniteettia. Kuvassa lähemmäksi kloridikanavaa sijoitetut sitoutumiskohdat sijaitsevat todellisuudessa kanavan sisällä transmembraanisessa tilassa ja ulkokehälle sijoitetut sitoutumiskohdat esiintyvät reseptorin ulkopinnalla ekstrasellulaarisessa tilassa.

transmembraanisesta Cl⁻-kanavasta ja sitä ympäröivistä viidestä alaysiköstä, joita tunnetaan ainakin 19 erilaista (alaysiköt α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , η ja ρ_{1-3}) [1, s. 113]. Yli 85 prosenttia GABA_A-reseptoreista muodostuu kolmesta tietyistä alaysikkökombinaatiosta, jotka ovat $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ ja $\alpha_3\beta_{1-3}\gamma_2$ [5].

Perustilassa kloridi-ionien kulku kanavan läpi on estynyt. Kun välittäjäaine sitoutuu johonkin reseptorin sitoutumiskohdista, ionikanava aukeaa aiheuttaen yleensä Cl⁻-ionien virtaamisen korkeammasta konsentraatiosta matalampaan konsentraatioon, eli solun ulkopuolelta solun sisälle. Koska muiden ionien virtauksissa ei tapahdu muutosta, nettovirta solun sisälle on negatiivinen, mikä laskee solukalvon jännitettä eli solu hyperpolarisoituu. Solun hyperpolarisoituessa kalvojännite pysyy kynnyspotentiaalın alapuolella, jolloin aktiopotentiaalın todennäköisyys pienenee, sillä aktiopotentiaalın käynnistyminen hyperpolarisoituneessa solussa vaatii isomman jännitemuutoksen aikaansaamisen verrattuna lepotilassa olevaan soluun. [1, s. 123]

GABA-reseptorin aktivoituminen ei kaikissa tapauksissa tarkoita kalvojännitteen muuttumista negatiivisemmaksi, vaikka aikuisen ihmisen neuronien kloridikonstraatio saattaa olla vain kymmenesosan ekstrasellulaarisesta konsentraatiosta. Joissakin tapauksissa kalvojännite voi hetkellisesti nousta, mutta GABA-reseptorin toiminta on siinäkin tapauksessa inhibitorista, koska kloridin Nernstin potentiaali on aina pienempi kuin aktiopotentiaalın kynnysjännite. Jos oletetaan, että hermosolu on permeaabeli GABA-reseptorin aktivoitues-

sa ainoastaan kloridi-ioneille ja konsentraatiot solun sisä- ja ulkopuolella ovat $[Cl^-]_{in}=10\text{ mM}$ ja $[Cl^-]_{out}=110\text{ mM}$, voidaan kloridin tasapainopotentiaali laskea Nernstin yhtälöstä (1) seuraavasti

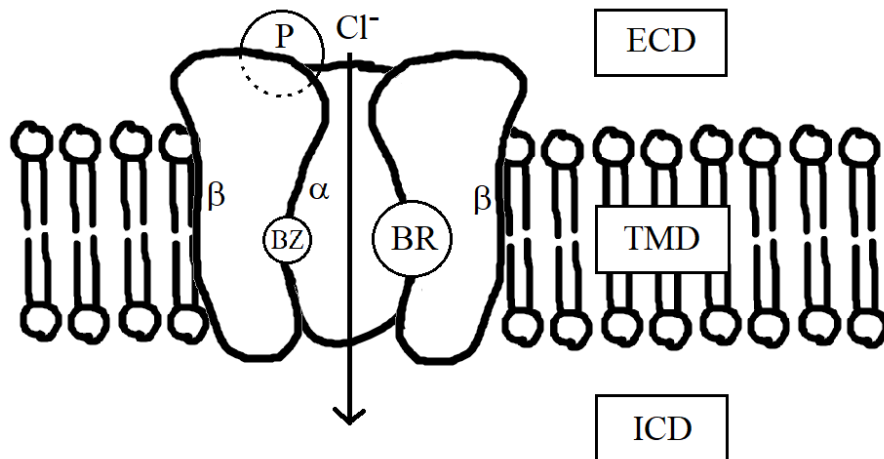
$$V_{Cl} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Cl^-]_{out}}{[Cl^-]_{in}} = \frac{8,3145\text{ J/(K mol)} \cdot 310,15\text{ K}}{-1 \cdot 96485\text{ C/mol}} \ln \frac{110\text{ mM}}{10\text{ mM}} = -0,064088\dots\text{ V} \approx -64\text{ mV},$$

missä R on yleinen kaasuvakio, z on ionin valenssi, F on Faradayn vakio ja lämpötila T on 37° C . Kloridi-ionien Nernstin potentiaali kuvaa ionin tasapainotilaa, johon solu pyrkii. Jos neuronin lepojännite on esimerkiksi $V_m = -60\text{ mV}$, kloridi-ionien nettovirta solun sisälle on positiivinen, koska $V_{Cl} < V_m$. Toisaalta, joidenkin neuronien lepojännite voi olla esimerkiksi $V_m = -70\text{ mV}$ tai vastaavasti kloridi-ionien konsentraatioero voi olla pienempi, jolloin Nernstin potentiaali saattaa olla esimerkiksi $V_{Cl} = -50\text{ mV}$. Tällöin $V_{Cl} > V_m$, mikä tarkoittaa, että kloridi-ionien nettovirran suunta on ulospäin solusta ja kalvojännite nousee kohti -50 millivolttia. Mikäli neuronin saapuu eksitatorinen jännite ja kalvopotentiaali nousee kloridin Nernstin potentiaalia korkeammaksi, kloridi-ionien nettovirran suunta kääntyy solun sisälle, mikä laskee jännitteen takaisin Nernstin potentiaaliin. [1, s. 101-102]. GABA-reseptorin voidaan ajatella toimivan eräänlaisena negatiivisena takaisinkytkentäjärjestelmänä, jonka toiminta on inhibitorista niin kauan, kun kloridin Nernstin potentiaali on aktiopotentiaalinkin kynnsjännitettä (n. -40 mV) pienempi. GABA voi olla poikkeuksellisesti eksitatorinen välittäjäaine esimerkiksi vauvojen kehittyvissä neuroneissa, joissa kloridikonsentraatioiden eroa aktiivisella kuljetuksella ylläpitävät ionipumput eivät ole vielä kehittyneet [1, s. 124]. Silloin kloridin Nernstin potentiaali voi olla suurempi kuin kynnsjännite, jolloin GABA kasvattaa aktiopotentiaalinkin todennäköisyyttä.

3.1.2 Propofolin, bentsodiatsepiinien ja barbituraattien vaikutusmekanismit

Propofoli on yleisin suonensisäisesti käytetty nukutusaine yleisanestesiassa ja bentsodiatsepiinit ja barbituraatit ovat rauhoittaviksi luokiteltavia lääkeaineita, joita hyödynnetään sedatiivisten ja narkoottisten vaikutustensa ansiosta muun muassa esilääkityksenä. Sekä propofoli, bentsodiatsepiinit että barbituraatit toimivat GABA-agonisteina ja GABA:n allosterisina säätelijöinä. [6]. Allosteriset säätelijät ovat aineita, jotka muuttavat agonistien sitoutumistodennäköisyyttä ja sitoutuvat reseptorin ortosteerisen (eli GABA:n) sitoutumiskohdan sijaan allosteriseen kohtaan, eivätkä näin kilpaile GABA:n kanssa samoista sitoutumiskohtista reseptorissa. Alla olevassa kuvassa (Kuva 2) on havainnollistettu eri sitoutumiskohtien sijainnit ekstrasellulaari-, transmembraani- sekä intrasellulaarituloissa.

Yleisanesteeteilla on GABA_A-reseptoreissa kolme pääasiallista vaikutusmekanismia. Ensimmäinen vaikutusmekanismi liittyy allosteriseen säätelyyn ja GABA:n sitoutumistodennä-



Kuva 2: GABA_A-reseptori solukalvolla. Reseptori koostuu kahdesta α -, kahdesta β - ja yhdestä γ -alaysiköstä, joista kuvassa on selvyden vuoksi esitetty vain molemmat β - ja toinen α -alaysikkö. Kuvassa lyhenteet ICD (intracellular domain), TMD (transmembrane domain) ja ECD (extracellular domain) tarkoittavat intrasellulaarista, transmembraanista ja ekstrasellulaarista tilaa. Kuvasta nähdään, että bentsodiatsepiinien (BZ) ja barbituraattien (BR) sitoutumiskohdat sijaitsevat ”transmembraanisessa” tilassa, reseptorikompleksin sisäpuolella.

köisyyden kasvamiseen jo matalissa yleisanesteettien konsentraatioissa. On havaittu, että yhden yleisanesteetin sitoutuminen allosteriseen kohtaan muuttaa mekaanisesti reseptorin alaysikköiden tertiäärirakennetta stabiilimmaksi, mikä kasvattaa sekä useampien yleisanesteettien että GABA:n sitoutumistodennäköisyyttä samaan reseptoriin. Toinen yleisanesteettien vaikutusmekanismi kasvattaa auki olevan kloridi-ionikanavan halkaisijaa, mikä pienentää kloridi-ionien solukalvon läpäisemiseen tarvitsemaa vapaata energiaa ja mahdollistaa suuremman kloridi-ionien virran solun sisälle. Kloridi-ionikanava aukeaa heti GABA:n sitoutuessa, mutta on havaittu, että kanavan halkaisija kasvaa silloin, kun samaan reseptoriin sitoutuu GABA:n lisäksi anesteetti. Kolmas vaikutusmekanismi perustuu pelkkien anesteettien reseptoria suoraan aktivoivaan vaikutukseen ilman GABA:n läsnäoloa, ja se on havaittavissa vain suuremmilla propofolin ja bentsodiatsepiinien annostuksilla. [6]

GABA_A-reseptorin ortosteerinen kohta on β - ja α -alaysikköiden välissä. Propofoli sitoutuu pääasiassa GABA:n kanssa samojen alaysikköjen alueelle allosteriseen kohtaan reseptorin ekstrasellulaarisessa osassa, mutta sillä epäillään olevan sen lisäksi muitakin mahdollisia matala-affiniteettisiä sitoutumiskohtia. Barbituraateilla on kaksi pääasiallista sitoutumispintaa reseptorissa, jotka sijaitsevat $\alpha\beta$ - ja $\gamma\beta$ -alaysikköjen liitoskohdissa ionikanavan sisäpuolella. [1, s. 123][6]. Bentsodiatsepiinien korkea-affiniteettinen sitoutumiskohta sijaitsee α - ja γ -yksiköiden välisellä pinnalla ekstrasellulaaritalassa, minkä lisäksi tunnetaan matalamman sitoutumistodennäköisyyden mahdollisia sitoutumiskohtia kaksi kappaletta $\alpha\beta$ -

ja yksi kappale $\gamma\beta$ -yksiköiden välissä reseptorikompleksin sisäpuolella [7].

Edellä mainittu kolmas vaikutusmekanismi, joka havaitaan vain suuremmilla propofolin ja bentsodiatsepiinien konsentraatiolla, perustuu todennäköisesti matalan sitoutumistodennäköisyyden reseptoripaikkojen aktivoitumiseen. Bentsodiatsepiinit ja propofoli sitoutuvat herkästi jo matalammissa konsentraatioissa reseptorin ekstrasellulaaripinnalla sijaitsevaan korkea-affiniteettiseen sitoutumispaikkaan, jolloin ne eivät vielä yksinään aktivoi ionikanavaa, vaan kasvattavat muiden agonistien sitoutumistodennäköisyyttä. Annoksia kasvattaessa on havaittu, että ainakin bentsodiatsepiinit ja mahdollisesti myös propofoli hyödyntävät matalan sitoutumistodennäköisyyden sitoutumiskohtia reseptorin sisäpinnalla, jolloin useamman anesteetin yhtäaikainen sitoutuminen voi aktivoida ionikanavan ilman GABA:n olemassaoloa. [7], [8]

3.2 NMDA-antagonisteina toimivat anesteetit

Glutaminerginen synaptinen signalointi tapahtuu pääasiassa alfa-amino-3-hydroksyyli-5-metyyli-4-iso-ksatsolipropionaatti- eli AMPA-, N-metyyli-D-aspartaatti- eli NMDA- ja kainaatireseptorien kautta. Sekä NMDA- että AMPA-reseptoreita löytyy useimmista keskushermoston eksitatorisista synapseista ja ne esiintyvät usein yhdessä. NMDA- ja AMPA-reseptorien sijainti toistensa läheisyydessä postsynaptisella solukalvolla on aktiopotentiaalilin syntymisen kannalta hyödyllistä, sillä NMDA-reseptorin ionikanavan avautuminen vaatii ligandien sitoutumisen lisäksi myös solukalvon depolarisaation. AMPA-reseptorit tarvitsevat aktivoituaakseen ainoastaan glutamaatin sitoutumisen reseptoriin ja käynnistävät välittömästi solukalvon depolarisaation, joka voi aktivoida NMDA-reseptoreita. AMPA-reseptorien aktivoitumisesta johtuva muutos kalvojännitteessä on voimakas ja nopea, kun taas NMDA-reseptorit vastaavat ärsykkeeseen viiveellä ja pitkäkestoisemmin. [1, s. 118-119].

Useimmat glutaminergisten synapsien välitystä inhiboivat anesteetit vaikuttavat molempiin reseptoreihin, mutta reseptorien eriaikaisista ja -tehoisista aktivoitumisista johtuen mitatusta postsynaptisesta potentiaalista on erotettavissa kaksi erillistä komponenttia. Jännitekomponenttien, patch clamp -tutkimusten ja mallinnustekniikoiden ansiosta on voitu tutkia anesteettien toimintamekanismeja ja fysiologisia vaikutuksia molempiin reseptoreihin erikseen [9], [10]. Postsynaptisten reseptoreiden lisäksi joidenkin yleisanesteettien, kuten isofluraanin ja propofolin, uskotaan vaikuttavan presynaptisen terminaalin glutamaatin eksosytoosiin [11]. Tämä tutkielma rajoittuu käsittelemään tarkemmin yleisanesteettien vaikutusmekanismeja ionotrooppisissa NMDA-reseptorissa.

Useimmat NMDA-reseptoriin vaikuttavat anesteetit ovat kaasumaisia ja annostellaan sisäänhengitysilman mukana, mutta joitakin intravenoosisiakin, eli laskimoon annosteltavia, anesteetteja löytyy [2].

NMDA-reseptorin kautta vaikuttavat anesteetit ovat antagonisteja, mikä tarkoittaa sitä,

että niiden sitoutuminen estää reseptorin toimintaa ja ne toimivat glutamaatin vastavaikuttajina. Koska NMDA-reseptorin aktivoituminen edellyttää sekä glutamaatin että glysiinin sitoutumista, voi reseptorin toimintaa inhiboida kilpailevien glutamaatti- tai glysiiniantagonistien avulla. Anestesia-aineet voivat myös toimia ei-kilpailevina antagonisteina ja sitoutua allosteriseen reseptorin kohtaan ja siten estää reseptorin aktivoitumista tai ionivirran kulkua [9].

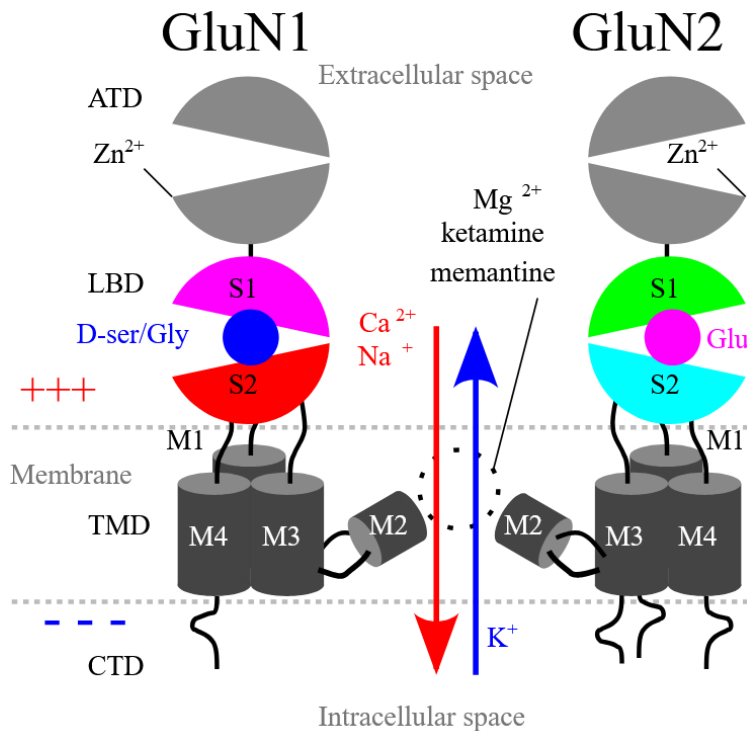
3.2.1 NMDA-reseptorin toiminnasta

Ionotrooppiset NMDA-reseptorit vaativat aktivoituakseen agonisti glutamaatin ja koagonisti glysiinin sitoutumisen lisäksi solukalvon depolarisoitumisen. Reseptorin rakenne on esitetty kuvassa 3, jossa on selvyuden vuoksi kuvattu kaksi alayksikköä, vaikka todellisuudessa NMDA-reseptorit koostuvat neljästä alayksiköstä. Alayksikkötyyppejä tunnetaan seitsemän ja ne ovat GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A ja GluN3B. GluN2-yksiköiden agonisti on glutamaatti ja GluN1- ja GluN3-yksiköiden agonisti on glysiini. Tavallisesti NMDA-reseptorit koostuvat kahdesta glutamaattia sitovasta yksiköstä ja kahdesta glysiiniä sitovasta yksiköstä. NMDA-reseptorin yksiköiden muodostaman tetrameerin keskellä kulkee ionikanava, joka läpäisee Na^+ -, K^+ - ja Ca^{2+} -ioneja. Perustilassa ionikanavan sisälle on kiinnittynyt Mg^{2+} -ioni, joka estää ionien kulun kanavan läpi. Kun glutamaatti ja glysiini ovat sitoutuneet soluun ja avanneet reseptorin, Mg^{2+} -ioni poistuu ionikanavasta ekstrasellulaaritilaan solukalvon depolarisoituessa ja ionikanava aukeaa. [1, s. 119-120]

NMDA-reseptorin ionikanavan avautuessa kaliumia alkaa virrata solusta ulos ja natriumia ja kalsiumia virtaa solun sisään niiden elektrokemiallisten gradienttien mukaisesti, sillä tavallisesti neuronien sisäinen K^+ -konsentraatio on korkea ja Na^+ - ja Ca^{2+} -konsentraatiot ovat matalia ekstrasellulaaritilaan verrattuna. Aktivoitumisen seurauksena tapahtuu kaksi asiaa: positiivisen nettovuon vuoksi solun sisäpuoli muuttuu positiivisemmaksi ja soluun tulleet Ca^{2+} -ionit toimivat toisiolähetteinä. Ca^{2+} -toisiolähetti aktivoi intrasellulaarisia signaalikaskadeja, minkä seurauksena voi käynnistyä esimerkiksi transkriptio. Kalvojännitteen nouseminen NMDA-reseptorien aktivoitumisen seurauksena voi vahvistaa jo syntyneitä aktiopotentialia tai nostaa kalvojännitettä kohti kynnyspotentialia, mikä voi käynnistää uuden aktiopotentialin.

3.2.2 Ketamiinin, ksenonin ja isofluraanin vaikutusmekanismit

Ketamiini on suonensisäisesti käytetty lääkeaine kirurgisen anestesian saavuttamiseen ja ylläpitoon joko yksin tai toisen anesteetin kanssa. Ketamiini on vanhemman sukupolven anestesia-aine, jota käytetään nykypäivänä erityisesti eläinlääketieteessä, mutta jonkin verran myös ihmisillä. Ketamiini on NMDA-reseptorin ei-kilpaileva antagonistista ja se sitoutuu reseptorin transmembraaniselle alueelle ionikanavan sisäpuolelle. Sitoutumisen usko-



Kuva 3: Dimeerinen havainnekuva NMDA-reseptorin rakenteesta. Alayksiköt GluN1 ja GluN2 koostuvat neljästä osasta: aminoterminaalista alueesta (ATD), ligandin sitoutumisalueesta (LBD), transmembraanisesta osasta (TMD) ja karboksiterminaalista alueesta (CTD). Glutamaatti ja glysiini sitoutuvat LBD:n simpukkamaiseen S1S2-kompleksiin. Mg²⁺-ioni ja osa allosteerisista säätelijöistä, kuten ketamiini, sitoutuvat ionikanavan sisälle TMD:ssä. Aktivoituneen reseptorin läpi virtaa kalsium- ja natriumioneja intrasellulaaritilaan ja kaliumioneja poistuu solusta.

taan tapahtuvan kaikissa erilaisissa NMDA-reseptorin alayksikkökombinaatioissa, mutta se näyttäisi olevan todennäköisintä GluN1/GluN2C-kombinaation reseptoreissa. Ketamiinin sitoutuminen muuttaa Mg²⁺-ionin tavoin reseptorin konformaatiota niin, että ionikanavan aukeaminen ja ionien virtaus solukalvon läpi estyy. Koska ketamiini korvaa Mg²⁺-ionin, se voi sitoutua reseptoriin vain sen ollessa aktiivisena siten, että ionikanava on avoinna. Sitoutunut ketamiini pitää ionikanavan sulkeutuneena postsynaptisen solukalvon depolarisoitumiseen asti, jolloin se poistuu Mg²⁺-ionin tavoin kanavasta. Avoimeen kanavaan voi jälleen sitoutua uusi ketamiinimolekyyli tai magnesiumioni. [12]

Ksenon ja isofluraani ovat kaasumaisia anestesia-aineita, joita käytetään sedaatioon ja yleisanestesian ylläpitoon. Ne ovat glysiinin kilpailevia antagonisteja, joiden sitoutuminen NMDA-reseptorin GluN1-alayksikköön muuttaa reseptorin konformaatiota ja estää sen aktivoitumista. Ksenonin ja isofluraanin on havaittu sitoutuvan menestyksellisesti GluN1/GluN2A- ja GluN1/GluN2B-kombinaatioihin, jotka ovat yleisimmät reseptorityypit aikuisen hippokampuksessa ja aivokuorella. Glysiiniantagonistin sitoutumisen arvellaan salpaavan S1S2-kompleksi auki-asentoon, jolloin se ei voi sulkeutua ja aktivoida ionikanavaa kuten glysiinin sitoutumisen tapauksessa. [9]

Ksenonin ja isofluraanin aikaansaaman postsynaptisen inhibition määrä riippuu voimakkaasti ekstrasellulaarisesta glysiinikonsentraatiosta — glysiinin määrän vähentyessä antagonistin affiniteetin ja postsynaptinen inhibition on havaittu kasvavan. Isofluraanin synnyttämä inhibitio vaihtelee muutamasta prosentista noin neljäänkymmeneen prosenttiin kun ekstrasellulaarinen glysiinikonsentraatio on 100%-1% saturaatiokonsentraatiosta. Vastaavis-

sa glysiinin konsentraatioissa ksenonin havaittiin vähentävän postsynaptista aktiivisuutta parhaimmillaan 60 prosenttia ja saturaatiokonsentraatiossa noin 30 prosenttia. Ksenonin aiheuttaman poikkeuksellisen korkean inhibition glysiinin saturaatiokonsentraatiossa on ajateltu johtuvan ksenonin toisesta vaikutusmekanismista ei-kilpailevana antagonistina. Tutkimustulosten valossa ksenonin allosteristen sitoutumiskohtien olemassaolo on todennäköistä ja niiden merkitys reseptorin toiminnan säätelyssä on merkittävä. [9]

4 Anestesiataason mittausmenetelmistä

Erilaiset aivojen aktiivisuuden mittausmenetelmät ovat tärkeitä työkaluja tietoisuuteen ja anestesiaan liittyvässä tutkimuksessa sekä anestesiataason säätelyssä lääketieteellisissä operaatioissa. Yksi menetelmä anestesiataason seuraamiseen lääketieteellisissä operaatioissa on elektroenkefalografia (EEG), jonka avulla voidaan seurata aivokuoren aktiivisuutta. EEG:n ohella anestesiaan liittyvissä tutkimuksissa hyödynnetään positroniemissiotomografiaa (PET), jonka avulla voidaan seurata eri aivojen alueiden aineenvaihduntaa. EEG:n etu on sen helpokäyttöisyys operaatioissa, mutta sen haittapuolena on heikko erotuskyky eri aivojen osien välillä. PET-kuvauksen etu on hyvä spatiaalinen erotuskyky ja mittaustarkkuus, mutta sen hyödyntäminen esimerkiksi leikkauksissa ei ole tarkoituksenmukaista.

4.1 PET-kuvaus

Positroniemissiotomografia on isotooppikuvausmenetelmä, jonka avulla voidaan kerätä ihmisen sisäisistä rakenteista ja toiminnoista suhteellisen tarkkaa informaatiota. Sitä voidaan hyödyntää aineenvaihdunnan kvantitatiivisissa mittauksissa eri aivojen osissa. Glukoosiaineenvaihduntaa koskevissa mittauksissa käytetään beeta-plus-aktiivisella ^{18}F -isotoopilla merkattua fluorideoksiglukoosia. Kun isotooppi hajoaa, voidaan hajoamisen sijainti määrittää melko tarkasti. Beeta-plus-hajoamisessa syntyy positroneja, jotka annihiloituvat nopeasti törmätessään ympäristön elektroniin, mikä vapauttaa kaksi gammasäteilykvanttia. Gammakvantit havaitaan mittauslaitteistoon kuuluvalla kehämäisellä ilmaisimella, ja tulokulman ja aikaeron perusteella alkuperäisen hajoamisen paikka voidaan määrittää. Fluorideoksiglukoosi kulkeutuu kudoksissa ja metabolisoituu glukoosin tapaan glykolyysin ensimmäiseen vaiheeseen asti, jonka jälkeen sen eteneminen tavallisessa glukoosimetaboliassa päättyy ja ^{18}F :lla leimattuja metaboliitteja alkaa kertyä soluun. Kertyminen on runsaampaa niillä alueilla, joilla glukoosimetabolia on vilkasta. Glukoosiaineenvaihdunnan nopeutta voidaan tutkia tarkastelemalla havaittuja aktiivisuuseroja aivojen eri alueilla. [13, Luku 3]

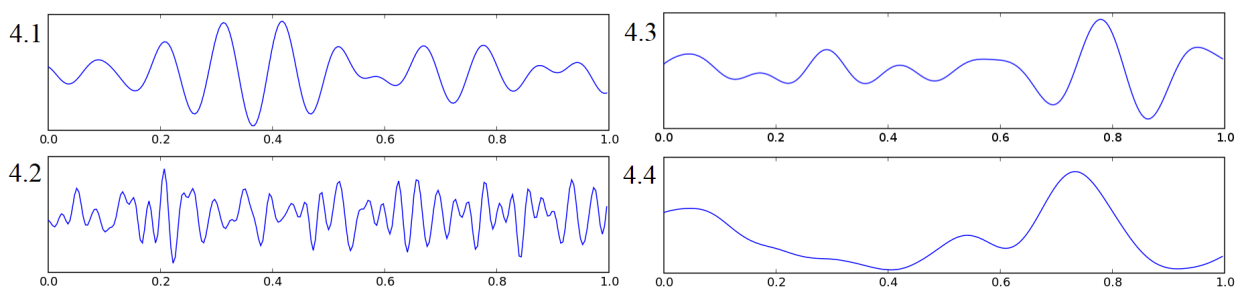
Suomalaistutkimuksessa verrattiin erilaisten anesteettien, muiden muassa propofolin ja ketamiinin, vaikutuksia glukoosiaineenvaihduntaan eri aivojen alueilla pienillä anesteet-

tien annoksilla. Propofolin havaittiin vähentävän aineenvaihduntaa kaikilla aivojen osaluilla odotetusti. Propofolin aiheuttama aineenvaihdunnan hidastuminen oli voimakkainta aivokuoren alueilla ja talamuksessa. Koko aivojen glukoosiaineenvaihdunnan havaittiin vähenevän propofolin vaikutuksesta noin 71 prosenttiin normaalista aineenvaihdunnasta. Ketamiinin vastaava tulos oli noin 96 prosenttia ja vastaavien aivokuoren alueiden ja talamuksen aineenvaihdunta oli likimain sama kuin ilman anesteettia. [14]

4.2 EEG-mittaus

EEG-mittaus on sähköfysiologinen mittaus, jolla tutkitaan neuroneiden aktiivisuudesta syntyvien sähkökenttien muutoksia. Mittauksessa päänahkaan kiinnitetään esimerkiksi elektrodeja siten, että niillä pyritään yleensä kattamaan kaikki aivokuoren lohkot. Elektrodeilla havaitaan suoraan niiden alapuolella aivokuorella tapahtuvia sähköisiä muutoksia, joiden uskotaan aiheutuvan pääasiassa aivokuoren pyramidaalisolujen aktiivisuudesta. Pyramidaalisolun aktivoituessa kraniaalinen ekstrasellulaaritila muuttuu negatiiviseksi soluun nähden, mikä synnyttää pienen sähkökentän afferentin aksonin ympärille. Mittauksesta saadaan jännitteen muutosta kuvaava käyrä vertaamalla elektrodin kohdalla tapahtuvaa sähköistä muutosta toiseen päänahkaan kiinnitettyyn elektrodiin tai referenssielektrodiin, joka voi sijaita esimerkiksi korvaledessä. [1], [15]

Mittauksesta saatu spatiaalinen erotuskyky on heikko, koska elektrodien mittaama jännite on aina seurausta lukuisten elektrodin alla sijaitsevien neuronien aktivoitumisesta, joiden yksittäistä vaikutusta ei kyetä havaitsemaan. Yksittäisten neuronien aiheuttamat sähkökentän muutokset elektrodin alla summautuvat superpositioperiaatteen mukaisesti, mikä voidaan havaita EEG-käyrän amplitudin kasvuna silloin, kun neuronien toiminta on synkronoitunutta. Vastaavasti epäsynkronisoitu aktiivisuus pienentää käyrän amplitudia. Amplitudin muutokset on havainnollistettu alla (Kuva 4). Fysiologinen mekanismi pyramidisoluaktiivisuuden synkronoinnin takana esitellään kohdassa 4.4.



Kuva 4: EEG:n rytmit esitettynä ajan funktiona. Vaaka-akselilla on aika sekunteina. Kuvaja 4.1 esittää tyypillistä alfa-aaltoa, 4.2 tyypillistä beta-aaltoa, 4.3 tyypillistä theta-aaltoa ja 4.4 tyypillistä delta-aaltoa.

EEG:n taajuuksien ja amplitudien muutoksien avulla voidaan erottaa toisistaan neljä erilaista rytmiä: alfa-, beta-, theta- ja deltarytmit, jotka ovat esitetty kuvassa 4. Alfarytmin taajuus vaihtelee välillä 8-13 Hz ja sen amplitudi on 10-50 mV. Alfarytmi on vallitseva yleensä hereillä silmien ollessa kiinni. Kun tutkittava henkilö on hereillä ja silmät ovat auki sekä huomio on kiinnittynyt johonkin, havaitaan beetarytmi. Beetarytmin amplitudi on pienempi verrattuna alfarytmiin ja sen taajuus on välillä 14-60 Hz. Lisäksi EEG:stä voidaan erottaa pitkäaaltoiset theta- ja deltarytmit, joiden taajuudet ovat 4-7 Hz ja alle 4 Hz. [1], [15]

4.3 Bispektraalinen indeksi

Bispektraalinen indeksi (engl. Bispectral Index) eli BIS on kaupallinen sovellutus anestesia-tilan tarkkailua varten nukutuksen aikana. BIS:n määrittämisessä hyödynnetään otsan alueelta mitattavaa EEG-dataa, johon sovelletaan jokseenkin monimutkaista matemaattista mallia. Malli perustuu kliinisistä mittauksista koottuun suureen datamäärään, jonka avulla on pyritty luomaan matemaattisesti selitettävissä oleva yhteys EEG:n ja tajuttomuuden välille. BIS:n laskenta perustuu signaalinkäsittelyyn aika- ja taajuustasoissa, jotka muodostavat neljä laskennassa käytettävää komponenttia. Komponentit kuvaavat eri anestesia-tilan vaiheille ominaisten piirteiden esiintymistä EEG:ssä, kuten erilaisten rytmien esiintymistä, korkeiden ja matalien taajuuksien vaihtelurytmiä ja 'purske-vaimentuma' (engl. 'burst-suppression') -ilmiön esiintymistä aajuutta. Komponentteja painotetaan erilaisilla regressio-kertoimilla riippuen anestesian syvyydestä. Lopputulokseksi saadaan BIS-indeksi, joka on skalaarinen luku väliltä 0-100. Yleisesti ehdotettu ja valmistajan suosittelema ihanteellinen nukutuksen BIS-ikkuna on 40-60. Syvemmässä nukutuksessa arvot voivat olla myös välillä 20-40. [16], [17]

4.4 Anestesia-tilan fysiologiset säätelymekanismit

EEG:n eri rytmien avulla voidaan tarkastella unen vaiheita. Vaikka luonnollinen uni ja anestesia-tila eivät ole täysin yhteneviä, on perusteltua ymmärtää mekanismeja luonnollisen unen eri vaiheiden ja EEG-rytmien taustalla, sillä niiden avulla voidaan ymmärtää tietoisuuden, responsiivisuuden ja aivojen konnektiivisuuden menettämistä. Unen vaiheet voidaan jakaa REM-uneen (rapid eye movement) ja NREM-uneen (non-rapid eye movement), joka voidaan jakaa edelleen kevyen ja syvän unen vaiheisiin (NREM1-2 sekä NREM3-4). Nukahtaessa saavutetaan ensimmäisenä kevyen unen vaihe NREM1, jolloin EEG:stä voidaan havaita alfa- ja thetarytmit. NREM2-vaiheessa thetarytmi muuttuu dominoivammaksi ja EEG:ssä esiintyy alfarytmille ominaisia purskeita. Syvän unen ensimmäisessä vaiheessa (NREM3) purskeiden esiintymistä aajuus pienenee ja amplitudi kasvaa siirryttäessä kohti syvintä unen vaihetta

(NREM4), jossa esiintyy vain tasainen matalataajuinen ja korkea-amplitudinen deltarytmi. [1, s. 634]

Erilaisten rytmien syntyminen voidaan selittää aivojen osien välisen signaloinnin muutoksilla. Aivorungon retikulaarijärjestelmällä, talamuksella ja aivokuorella uskotaan olevan merkittävin rooli EEG:n erilaisten rytmien syntymisessä ja unen vaiheiden säätelyssä. Talamus vastaanottaa informaatiota kaikista aisteista, pois lukien hajuaisti, ja välittää aisti-informaatiota kaikkialle aivokuorelle, joka vastaa korkeamman asteen aivotoiminnoista. Aivokuorelta informaatiota välittyy jälleen talamukseen, mistä syntyy ns. talamokortikaalinen palautejärjestelmä, jota ohjaa välillisesti aivorungon retikulaarijärjestelmä. Aivorungon retikulaarijärjestelmä säätelee valveillaoloa talamuksen retikulaaritamakkeen kautta, joka ohjaa puolestaan talamuksen ja aivokuoren välistä signalointia. Kevyen unen aikana esiintyvät purskeet ovat seurausta talamuksen retikulaaritamakkeen hetkellisistä aktivoitumisista, mikä aktivoi edelleen talamokortikaalista palautejärjestelmää aiheuttaen hetkellisiä korkean amplitudin piikkejä EEG:ssä. Syvän unen aikana havaittavien theta- ja deltarytmien amplitudin kasvun uskotaan johtuvan siitä, että pyramidaalisolujen aktivoituminen synkronisoituu retikulaaritamakkeen inhiboitumisen vaikutuksesta ja signalointi aivokuorelta muihin aivojen osiin estyy. [1], [15]

Anestesianukutuksen alussa EEG muuttuu samantapaisesti kuin nukahtaessa. Anestesian annostuksesta riippuen EEG muistuttaa tavallisesti NREM3-4-tason unta, jossa taajuus pienenee ja amplitudi kasvaa anestesian syventyessä. Kevyemmässä nukutuksessa voi esiintyä alfa-rytmille tyypillisiä purskeita, mutta syvämmässä nukutuksessa ne katoavat ja EEG:ssä havaitaan vain puhtaita theta- ja delta-aaltoja. Jos anestesian taso syventyy edelleen,aaltojen amplitudi pienenee ja alkaa esiintyä purskeiden tapaisia nopeita ja voimakkaita jännitteen muutoksia (ns. 'purske-vaimentuma'). Anestesian edelleen syventyessä nopeita jännitteen muutoksia (purskeet) tavataan yhä harvemmin ja hiljaisesta signaalista (vaimentuma) tulee dominoivampi, kunnes lopulta purskeet lakkaavat kokonaan ja EEG-käyrä on isoelektrinen. Yleisanestesian tavoiteltava taso on usein NREM3- ja NREM4-vaiheita vastaavaa syvää unta, jossa EEG:ssä vallitsevat theta-, delta- ja aktiivinen 'purske-vaimentuma'-rytmi. Aktiivisemmat rytmit voivat nostaa heräämisen tai kipuaistimuksen riskiä, kun taas liian hiljainen 'purske-vaimentuma'-rytmi voi olla kirurgisiin toimenpiteisiin tarpeettoman syvä. [15], [18]

5 Yhteenveto ja pohdinta

Sekä GABA- että NMDA-reseptorit ovat kiistattomassa asemassa aivojen signaloinnissa ja anesteettien vaikutusmekanismeja kumpaankin reseptorityyppiin on tutkittu melko paljon. Kuitenkin suurin osa yleisimmistä anesteeteista ja anestesiataason mittausmenetelmistä, ku-

ten BIS, korostaa GABA_A-reseptorin kautta tapahtuvaa signalointia, mikä voi tehdä mitausmenetelmistä heikkoja käytettäessä pääasiallisesti muihin kohdereseptoreihin vaikuttavia anesteetteja [16]. Suurin osa anesteettien vaikutusmekanismeihin liittyvistä tutkimuksista on rajattu tiettyyn reseptoriin tai jopa tiettyihin kohtiin reseptoreissa — ymmärrettävästi mallinnuksen ja tutkimusmenetelmien yksinkertaistamiseksi. Kattavan kokonaiskuvan aikaansaamiseksi tutkimusten tulisi olla keskenään verrattavissa käytettävien menetelmien, laitteiston ja konsentraatioiden osalta. Näin ei kuitenkaan aina ole, ja esimerkiksi NMDA-reseptorien toiminnasta löytyy ristiriitaisia tuloksia johtuen vaihtelevista glysiinikonsentraatioista [9]. Mielestäni näyttää todennäköiseltä, että NMDA-reseptorin toimintaa muuttavat anesteetit vaikuttavat merkittävästi tässä tutkielmassa esitettyjen keinojen lisäksi välillisin mekanismein, kuten säätelemällä synaptista plastisuutta, glutamaatti-glutamiinisykliä, ekstrasellulaarisia glutamaatin ja glysiinin konsentraatioita tai kalvojännitettä aktivoimalla mahdollisesti muita reseptoreita ja ionikanavia. Edellä esitetyt mekanismit saattavat selittää myös ketamiinin pyramidaalisolujen eksitatorisia vaikutuksia, jotka ovat ristiriidassa havaitun kliinisen vasteen, eli sedatiivisen ja narkoottisen vaikutuksen, kanssa.

EEG:n entropian muutoksista voidaan päätellä, että aivojen osien keskinäinen tiedonvälitys, ja sitä mukaa myös korkeampien aivotoimintojen esiintyminen, todella laskee siirryttäessä valvetilasta syvään anestesiauneen. Valvetilassa EEG-signaali voi sisältää laajan skaalan eri taajuuksia eri amplitudeilla, mikä mahdollistaa suuremman informaatiomäärän siirtämisen neuronien välillä. Syvemmissä unen vaiheissa eri taajuuksia ja amplitudeja esiintyy vähenevässä määrin, kunnes 'purske-vaimentuma'-vaiheessa signaalilla voidaan katsoa olevan enää kaksi mahdollista tilaa (on/off) [2]. Kun anestesiataason syventyessä näiden kahden tilan vaihtelut esiintyvät yhä harvemmin, voidaan EEG:n avulla konkreettisesti nähdä aivokuorelle siirtyvän informaatiomäärän muutos. Neuronien välittämän informaatiomäärän voimakas pieneneminen ja korkeiden aivotoimintojen hidastuminen on todennäköisesti yksi aivojen eri osa-alueiden irtikytkentään vaikuttavista tekijöistä.

Vaikka EEG:n tarkkailu ja BIS-monitorointi helpottaa anestesian seuraamista, liittyy niihin myös ongelmia. Ensinnäkin toimivuus joidenkin NMDA-reseptorien kautta vaikuttavien anesteettien, kuten ketamiinin, kanssa on kyseenalainen. EEG:n analysointiin perustuvat anestesiataason mittausmenetelmät voivat tällöin antaa virheellisiä tuloksia ja anestesiataason tarkkailussa on syytä käyttää joitakin muita fysiologisia mittausmenetelmiä. Toiseksi, vahvistamaton EEG-signaali on suhteellisen vaimea biosignaali, minkä vuoksi se on altis häiriöille. Esimerkiksi muut leikkaussalin sähköiset mittauslaitteet voivat aiheuttaa EEG-signaalin katoamista kohinan alle [15]. BIS-indeksin algoritmi saattaa myös tulkita väärin epätavallisia EEG:n muutoksia, kuten aktiivisuuden äkillistä nousua esimerkiksi silloin, kun itse leikkausviillon tekeminen aktivoi sympaattista hermostoa [16], [18].

Näen anestesian toimintamekanismit ajankohtaisena ja kiinnostavana tutkimusalana tu-

levaisuudessakin, sillä kaiken kattavaa teoriaa tietoisuuden muodostumisesta ja sen menettämiseksi vaadittavista irtikytkeämekanismeista ei ole. Neuropiiritason tutkimuksen ohella tutkittavaa riittää vielä synapsitasolla, kuten NMDA-reseptorin antagonistien tapauksessa havaittiin. Yleisanestesian tutkimus kytkeytyy vahvasti muihin neurologisiin tutkimusaiheisiin, kuten unen ja vireystilan mekanismeihin ja neurologisiin sairauksiin. Tunnistetaan yleisanestesian, aivojen toiminnan, unen ja neurologisten sairauksien yksityiskohtaisemmassa tutkimuksessa synergiaetuja — tieteellisen konsensuksen saavuttaminen tietoisuudesta ja aivojen rakenteellisesta konnektiivisuudesta voi palvella kaikkia tutkimusaloja.

Viitteet

- [1] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia ja L. E. White, *Neuroscience*, 5. painos. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts U.S.A. 841 s., 2012.
- [2] M. Alkire, A. Hudetz ja G. Tononi, "Consciousness and anesthesia", *Science*, vol. 322(5903): 876-880, 2008. DOI: 10.1126/science.1149213.
- [3] History.com editors. "Ether and Chloroform". Viitattu 25.8.2020. url: <https://www.history.com/topics/inventions/ether-and-chloroform>.
- [4] B. J. Palanca, G. Mashour ja M. Avidan, "Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring", *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 22(5):553-559, 2009. DOI: 10.1097/AC0.0b013e3283304032.
- [5] N. P. Franks, "Molecular targets underlying general anaesthesia", *British Journal of Pharmacology*, vol. 147 (Liite S1):S72-S81, 2006. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706441.
- [6] J. J. Kim, A. Gharpure, J. Teng, Y. Zhuang, R. J. Howard, S. Zhu, C. M. Noviello, R. M. Walsh, E. Jr Lindahl ja R. E. Hibbs, "Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines", *Nature*, vol. 585(7824):303-308, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2654-5.
- [7] R. Walters, S. Hadley, K. Morris ja J. Amin, "Benzodiazepines act on GABAA receptors via two distinct and separable mechanisms", *Nature Neuroscience*, vol. 3(12):1274-1281, 2000. DOI: 10.1038/81800.
- [8] M. Sahinovic, M. Struys ja A. Absalom, "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol", *Clinical pharmacokinetics*, vol. 57(12):1539-1558, 2018. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3.
- [9] R Dickinson, B. Peterson, P. Banks, C. Simillis, J. Martin, C. A. Valenzuela, M. Maze ja N. Franks, "Competitive Inhibition at the Glycine Site of the N -Methyl-d-aspartate Receptor by the Anesthetics Xenon and Isoflurane: Evidence from Molecular Modeling and Electrophysiology", *Anesthesiology*, vol. 107(5):756-767, 2007. DOI: 10.1097/01.anes.0000287061.77674.71.
- [10] J. Mapelli, D. Gandolfi, E. Giuliani, S. Casali, L. Congi, A. Barbieri, E. D'Angelo ja A. Bigiani, "The effects of the general anesthetic sevoflurane on neurotransmission: an experimental and computational study", *Scientific Reports*, vol. 11(1):4335, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-83714-y.

- [11] R. Lingamaneni, M. Birch ja H. Hemmings Jr, "Widespread Inhibition of Sodium Channel-dependent Glutamate Release from Isolated Nerve Terminals by Isoflurane and Propofol", *Anesthesiology*, vol. 95(6):1460-1466, 2001. DOI: 10.1097/0000542-200112000-00027.
- [12] C. F. Zorumski, Y. Izumi ja S. Mennerick, "Ketamine: NMDA Receptors and Beyond", *Neuroscience*, vol. 36(44):11158-11164, 2016. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1547-16.2016.
- [13] S. Salomaa, O. Pukkila, T. Ikäheimonen, R. Pöllänen, A. Weltner, W. Paile, J. Sandberg, H. Nyberg, O. Marttila, J. Lehtinen ja H. Karvinen, *Säteily- ja ydinturvallisuus: 3 - Säteilyn käyttö*. [E-kirja]. Viitattu 14.6.2021. Säteilyturvakeskus, Helsinki, 2004. url: <https://www.stuk.fi/julkaisut/sateily-ja-ydinturvallisuus-kirjasarja/sateilyn-kaytto>.
- [14] L. Laaksonen, M. Kallioinen, J. Långsjö, T. Laitio, A. Scheinin, J. Scheinin, K. Kaisti, A. Maksimow, R. Kallionpää, V. Rajala, J. Johansson, O. Kantonen, M. Nyman, S. Sirén, K. Valli, A. Revonsuo, O. Solin, T. Vahlberg, M. Alkire ja H. Scheinin, "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*, vol. 121(1):281-290, 2018. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.008.
- [15] C. Bennett, L. Voss, J. Barnard ja J. Sleight, "Practical Use of the Raw Electroencephalogram Waveform During General Anesthesia: The Art and Science", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 109(2):539-550, 2009. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a9fc38.
- [16] A. Yli-Hankala ja H. Scheinin, "Voiko anestesian syvyyttä mitata aivosähkökäyrällä?", *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, vol. 131(20):1929-1936, 2015. url: <https://www.duodecimlehti.fi/duo12493>.
- [17] H. Lee, H. Ryu, Y. Park, S. Yoon, S. Yang, H. Oh ja C. Jung, "Data Driven Investigation of Bispectral Index Algorithm", *Scientific Reports*, vol. 9(1):13769, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-50391-x.
- [18] S. Hagihira, "Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 115 (Liite 1):i27-i31, 2015. DOI: 10.1093/bja/aev212.

Kuvalähteet

Kuva 1: Wilma Ruotsalainen

Kuva 2: Wilma Ruotsalainen

Kuva 3: Creative Commons CC0 1.0 lisenssin alainen kuva. Tekija: ”Keministi”. (2015).
url: [<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=76098166>]

Kuva 4:

4.1: Creative Commons CC BY-SA 3.0 lisenssin alainen kuva. Tekija: Hugo Gamboa. (2005).
url: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eeg_alpha.svg].

4.2: Creative Commons CC BY-SA 3.0 lisenssin alainen kuva. Tekija: Hugo Gamboa. (2005).
url: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eeg_beta.svg].

4.3: Creative Commons CC BY-SA 3.0 lisenssin alainen kuva. Tekija: Hugo Gamboa. (2005).
url: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eeg_theta.svg].

4.4: Creative Commons CC BY-SA 3.0 lisenssin alainen kuva. Tekija: Hugo Gamboa. (2005).
url: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eeg_delta.svg].

Lisenssit:

CC0 1.0: [<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.en>]

CC BY-SA 3.0: [<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>]