

Jesse Berg
LK, Turun yliopisto
jejobe@utu.fi



Ulla Ahlmén-Laiho
LT, erikoislääkäri
Kliininen opettaja
Turun yliopisto, Tyks TOTEK
ulla.ahlmen-laiho@tyks.fi



Teijo Saari
Apulaisprofessori, ylilääkäri
Turun yliopisto, Tyks TOTEK
teisaa@utu.fi

Autismikirjon potilaiden anestesia

Autismikirjon häiriöt ovat heterogeeninen ryhmä tiloja, joita yhdistävät vaikeudet sosiaalisessa kommunikaatiossa ja kanssakäymisessä, motorisen toiminnan kaavamaisuus ja intensiiviset mielenkiinnon kohteet. Anestesiologit kohtaavat kirjolla olevia aikuisia ja lapsia heidän tarvitessaan anestesiapalveluita esimerkiksi kuvantamista ja hammashoitoa varten. Tämä kirjallisuuskatsaus selvittää, miten heidän yksilölliset erityispiirteensä tulisi huomioida perioperatiivisessa hoidossa.

Nykykäsityksen mukaan autismikirjon häiriöiden etiologia on sekoitus geneettisiä ja kehityksellisiä syitä sekä ympäristötekijöitä, jotka vaikuttavat keskushermoston kehitykseen. Erilaiset yhdistelmät näistä johtavat saman tyyppisiin oirekuviin, joten diagnoosien ja syiden erottelu on vaikeaa. Kehitysvajeet alkavat yleensä tulla esiin 12–18 kuukauden iässä ja vanhemmat huolestuvat usein ensimmäisenä puheen tuoton hankaluuksista

(1). Vaikea-asteisissa tapauksissa potilailla saattaa esiintyä itselleen vahingollista käytöstä (1).

Autismikirjon häiriöiden esiintyvyydestä on useita arvioita, joiden välillä on runsasta vaihtelua alueellisista eroista ja tutkimusasetelmasta riippuen. Noin yhdellä 800–1 000:sta on diagnosoitavissa oleva autismikirjon häiriö, ja yhdellä 150:stä esiintyy autistisia piirteitä. Esiintyvyys vaikuttaisi kasvaneen viime vuosikymmeninä, mutta tällä hetkellä ei ole selvyyttä siitä, johtuuko tämä autismikirjon häiriöiden varsinaisesta

yleistymisestä vai muun muassa tarkentuneesta diagnostiikasta tai muuttuneista diagnostisista kriteereistä. Autismikirjon häiriöitä diagnosoidaan pojilla tyttöjä useammin; suhdeluku on 3–4:1 eikä tämän eron taustalla olevia syitä ei tunneta. (1)

Kuvantamistutkimuksilla on osoitettu autismikirjon häiriöisillä henkilöillä yhteisiä poikkeavia piirteitä tiettyjen aivoalueiden rakenteissa muuhun väestöön nähden. Heidän aivonsa ovat keskimäärin hieman tavallista suuremmat, frontaali- ja temporaalialueilla sekä amygdalassa on havaittu hypertrofiaa, ja valkean aineen osuus on tavallista suurempi (1–4). Aivojen hermosolukon kehitys on häiriintynyt siten, että solujen väliset yhteydet ovat heikkomat kuin tavanomaisesti kehittyneillä (1–4). Näitä anatomisia muutoksia vastaavia löydöksiä on havaittu myös funktionaalisissa kuvantamistutkimuksissa (4, 5). Nämä keskushermoston muutokset vaikuttavat ilmeisesti myös kirjon potilailla yleisiin aistien yli- ja aliherkkyyksiin (6, 7).

Autismikirjon potilailla esiintyy keskimääräistä enemmän myös tiettyjä muita kehityshäiriöitä ja sairauksia. Tutkimuksissa on havaittu selvä assosiaatio esimerkiksi fragiili-X -syndroomaan ja tuberoosiskleroosiin. Näiden lisäksi autismikirjonhäiriöisillä potilailla muuta väestöä yleisempiä ovat esimerkiksi muut psykiatriset diagnoosit (n. 70 %:lla), epilepsia (n. 30 %:lla), tietyt ruuansulatuskanavan ongelmat, suun terveyden ongelmat, unettomuus, metaboliset ongelmat ja autoimmunisairaudet. (1, 9, 10)

Autismikirjon häiriöiden diagnostiikka ja hoito

Autismikirjon häiriöiden vaikeusaste vaihtelee muiden lähinnä omintakeisina pitämistä henkilöistä hyvin vaikeasti toimintarajoitteisiin potilai-

Autismikirjon häiriö (autism spectrum disorder, ASD): autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified) eli tarkemmin määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö.

ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder): aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö

Neurotyypillinen (neurotypical): määritelmä vaihtelee sen mukaan, kuka sitä käyttää; autismikirjon yhteydessä sillä tarkoitetaan tavallisesti henkilöitä, jotka eivät ole autismikirjolla, mutta laiveammin termin on ymmärretty tarkoittavan kaikkia henkilöitä, joilla ei ole neuropsykiatrista diagnoosia tai muuta psykiatrista sairautta, jolla on vahva neurobiologinen tausta kuten esimerkiksi skitsofrenia

Neuroatyyppillinen (neuroatypical): Henkilöllä on käyttäytymisen tai neuropsykiatrisia häiriöitä

siin, jotka eivät juuri kykene toimimaan itsenäisesti. Diagnoosi asetetaan oirekuvan perusteella (taulukko 1). (1)

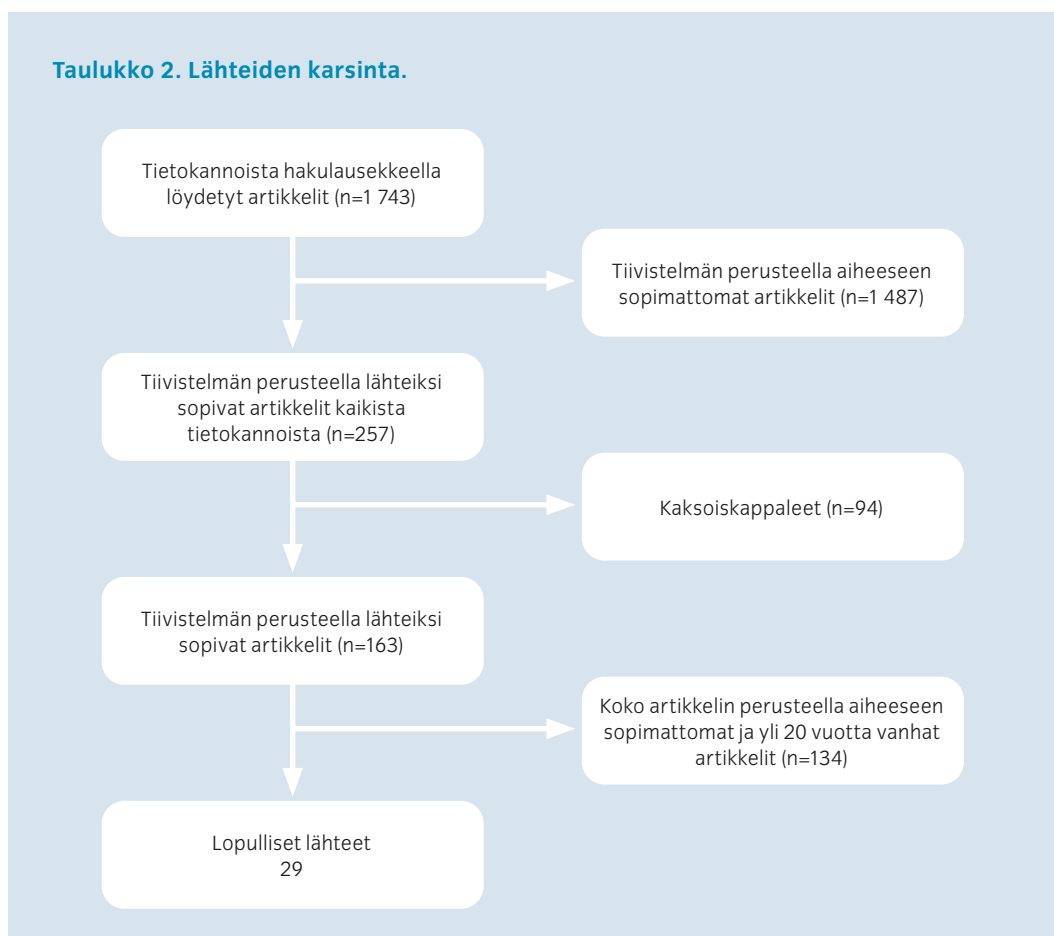
Käsitteenä ”autismikirjon häiriöt” on yleistynyt termien ”autismi” ja ”Aspergerin syndrooma” korvaajana vuonna 2013 julkaistun DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) -luokituksen tultua käyttöön. Siinä autismikirjon häiriöihin luetaan autismi, Aspergerin oireyhtymä ja PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified) eli tarkemmin määrittelemätön laaja-alainen kehityshäiriö. Tarpeesta ylipäätään määritellä autismikirjon häiriöt sairauksiksi tai häiriöiksi on käyty keskustelua. Paikoin on potilasjärjestöjen taholta esitetty näkemys, että nykyään diagnosoitavat lieväasteisemmat

>>

Taulukko 1. Autismikirjon häiriöiden diagnostiset kriteerit.

Laaja-alaiset vaikeudet sosiaalisessa kanssakäymisessä (esiinnyttävä aina)	Vaikeuksia vastavuoroisessa vuorovaikutuksessa, vajavaisuuksia sanattomassa viestinnässä sekä ongelmia vuorovaikutussuhteiden luomisessa ja säilyttämisessä
Toistuva käytös tai erityiset mielenkiinnon kohteet (esiinnyttävä vähintään kaksi neljästä)	Stereotyyppinen tai toistuva motorinen toiminta
	Vaikeus muutosten käsittelyssä, rutiinien joustamattomuus
	Epätavalliset intensiivisen kiinnostuksen kohteet
	Aistitoiminnan yli- tai aliherkkyys

Taulukko 2. Lähteiden karsinta.



häiriöt voisi olla normaalia yksilöidenvälistä neurologista vaihtelua ja näiden diagnosointi ja hoito saattavat siksi täyttää medikalisaation kriteerit. Keskeistä on joka tapauksessa näkemys näistä häiriöistä kirjona tiettyjen tiukasti määriteltyjen alaluokkien sijasta.

Autismikirjon häiriöihin ei ole parantavaa hoitoa ja hoitokeinot valitaan yksilöllisen oirekuvan mukaan oireita lievittämään. Hoidon perustana toimivat lääkkeettömät hoitomuodot, kuten käyttäytymis- ja muu psykoterapia. Lääkehoitona käytetään tapauskohtaisesti muun muassa bentsodiatsepiineja, klonidiinia, stimulantteja tai selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI). (1)

Kaikkea tätä taustaa vasten on ymmärrettävää, että autismikirjon potilailla on muuta väestöä enemmän kontakteja terveydenhuollon kanssa. Heidän erityispiirteidensä takia hoidossa vaaditaan usein anestesiologin työpanosta – esimerkiksi tavallisesti ilman sedaatiota tai nukutusta onnistuvissa pienissä toimenpiteissä tai kuvantamistutkimuksissa potilaat eivät välttämättä kyke-

ne yhteistyöhön, ja toimenpiteen suorittamiseksi turvallisesti tarvitaan vähintäänkin sedatiivinen esilääkitys tai varsinainen yleisanestesia. Hoitosuosituksia potilasryhmän anestesiasta ei ole kuitenkaan luotu, ja alan oppikirjat ottavat varsin vähän kantaa tämän potilasryhmän hoidon erityispiirteisiin.

Katsauksen tavoitteet

Tämän artikkelin tarkoituksena on systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kautta selvittää, miten autismi vaikuttaa anesthesiologiseen perioperatiiviseen toimintaan, millaisia tähän liittyviä erityistarpeita autismikirjon häiriöisillä potilailla on verrattuna muuhun väestöön ja miten nämä tarpeet voitaisiin parhaiten ottaa huomioon.

Menetelmät

Aineiston keräämisessä käytettiin sähköisiä tietokantoja PubMed, Medline, Cochrane, Embase, Ebsco, Web of Science, Scopus, Science Direct

ja PsycInfo. Haun suorittamiseksi rakennettiin kolmiosainen hakulauseke, jonka ensimmäiseen osaan kuuluivat autismikirjon häiriöt ja siihen liittyvät termit, toiseen osaan anestesiologiaan ja perioperatiiviseen tapahtumaan liittyvät termit ja kolmanteen osaan lääkitykseen, käyntikokeeseen, biologisiin ja farmakologisiin kysymyksiin liittyvät hakusanat. Nämä osat yhdistettiin Boolean operaattoreiden kanssa ja hakusanoille haettiin MeSH-termit, jotka liitettiin hakuun.

Hakulauseketta muokattiin kunkin tietokannan hakukoneen vaatimien kriteerien mukaan. Haulla löydettyistä artikkeleista karsittiin nimen ja tiivistelmän perusteella pois aiheen ohittavat tulokset. Jäljelle jäi 163 potentiaalista lähdeartikkelia. Kun näistä karsittiin päällekkäisyydet, yli 20 vuotta vanhat artikkelit ja aiheen ohittavat tekstit, jäljelle jäi 29 artikkelia. (taulukko 2)

Tulokset

Prospektiivisen verrokkitutkimuksen mukaan autismikirjon häiriöiset potilaat ovat perioperatiivisesti muuta väestöä ahdistuneempia (23). Sairaalaan tuloa voidaan ennakoida käymällä läpi tulevia tapahtumia potilaan kanssa käyttäen avuksi esimerkiksi käyttäytymisterapian tekniikoita (11, 12, 16, 22). Toimenpidekäynnin suunnittelua käsittelevissä kirjallisuuskatsauksissa ja tapausselostuksissa on painotettu, että autismikirjon häiriöistä kärsivät potilaat eroavat toisiltaan luonteiltaan ja oirekuviltaan huomattavasti, joten suunnitelmat on syytä laatia yksilöllisesti jokaiselle potilaalle (12–16). Suunnitelman laatimisessa vanhemmilta tai hooltajilta saatu tieto ja tulevien tapahtumien selvittäminen heille on ensisijaisen tärkeää (9, 12, 15, 16, 17, 18). Tulisi selvittää ainakin potilasta ahdistavat tekijät (9, 13, 14), ahdistusta lievittävät tekijät (12, 13), erityiset mielenkiinnon kohteet (9, 12, 13,

17–19) ja aiempien anestesioiden sujuminen (9, 13). Mellado-Caire'n ym. (2019) tapausselostuksen mukaan tulevan toimenpiteen läpikäyminen esimerkiksi perioperatiivisella poliklinikkakäynnillä tai kotona harjoiteltuna etukäteen vähentää sekä potilaan että tämän hooltajien stressiä (12). Alkuperäistutkimuksessa, jossa potilaille luotiin vakioimuotoinen kyselykaavake ja vastausten pohjalta yksilöllinen hoitosuunnitelma, myös terveydenhuollon ammattilaiset kokivat potilaiden hoidon olevan helpompaa strukturoidun lähestymistavan avulla (13). Tutkimuksessa on havaittu, että vastaavia ohjeistuksia on harvakseltaan käytössä, ja niiden sisällöt vaihtelivat (15, 20, 21)

Perioperatiivisessa hoidossa on syytä ottaa potilaan erityispiirteet huomioon. Perioperatiivisessa hoidossa on syytä ottaa potilaan erityispiirteet huomioon aina, kun se on mahdollista (12). Ahdistusta saattavat osaltaan lisätä autismikirjon potilailla yleiset poikkeavuudet aistiärsykkeiden käsittelyssä. Useissa laajemmissa katsauksissa suositellaan rauhallista odotustilaa, ja jotta potilaan päivärutiinit häiriintyisivät mahdollisimman vähän, näiden potilaiden aikatauluttamista päivän ensimmäisiksi (9, 15, 19). Sanallinen viestintä potilaan kanssa ei aina onnistu, mutta kommunikaatiota voidaan helpottaa esimerkiksi visuaalisilla tai sähköisillä apuvälineillä (9, 12, 17). Potilaan rauhoittamisessa voidaan käyttää myös potilaan mielenkiinnon kohteita tai lohtu-esineitä (9, 12, 13, 17–19, 22).

Autismikirjon häiriöiset potilaat näyttävän saavat muita useammin esilääkityksen (11, 23). Esilääkityksenä voidaan käyttää esimerkiksi midatsolaamia, diatsepaamia, klonidiinia, deksmedetomidiinia tai ketamiinia (9, 12). Näiden välisistä eroista on varsin vähän tutkimustietoa tässä potilasryhmässä, mutta esimerkiksi yhdysvaltalaisstudiossa vuodelta 2016 on suositeltu midatsolaamia lievempiin ja ketamiinia vaikeampiin tilanteisiin (9). Lisäksi midatsolaamin ja ketamiinin yhdistelmällä on esitetty

>>

verrokkitutkimuksessa olevan parempi teho kuin näillä lääkkeillä erikseen ilman, että haittavaikutukset lisääntyvät (24). Esilääkitys tulisi pyrkiä ko-operaation parantamiseksi antamaan potilasta miellyttävässä muodossa, esimerkiksi hyvänmaakuiseen juomaan sekoitettuna (9, 11).

Keskeistä on, että hyvin suunnitellulla toiminnalla ja edeltävän käytösterapian tai muunlaisen opetuksen avulla voidaan selvittää ilman esilääkitystä (12, 14). Varsinkaan pakolla annosteltua esilääkitystä ja fyysistä rajoittamista ei enää suositella (11, 12), ja nykytutkimuksen painopiste on siirtynyt vastustelevan potilaan hoitokeinojen kartoittamisesta ahdistuksen lievittämiseen selvittämällä sen syitä (16). Toimenpiteiden aikana rauhallinen ympäristö ja kommunikaation säilyttäminen mahdollisuuksien mukaan ovat kirjallisuuden mukaan keskeisiä toimintatapoja tässä potilasryhmässä (9, 11). Tärkeää on myös riittävä kivunlievitys toimenpiteen jälkeen ahdistuksen helpottamiseksi (9, 11).

Yhdysvaltalaisutkimuksessa vuodelta 2011 tutkittiin keinoja kivunlievitykseen ja yhteistoiminnan parantamiseen autismikirjon häiriöisillä potilailla neulanpistotilanteissa. Tutkimuksessa kahdeksalle potilaalle, joille neulanpistotilanteet olivat aiemmin olleet haastavia, tehtiin yksilölliset käyttäytymisterapiasuunnitelmat, joihin kuului tilanteiden harjoittelua valeneulojen kanssa. Yhdistämällä tämä terapia, harhautus mielenkiintoisella kohteella ja voiteena pistoskohtaan etukäteen annosteltu paikallispuudute, saatiin neulanpistotapahtumat suoritettua ongelmitta. (22)

Anestesian induktio suositellaan toteutettavaksi inhaloitavalla anesteetilla (12). Ylläpito-vaiheessa yleisanesteettien välillä ei näyttäisi olevan merkittäviä eroja haittavaikutuksissa (9). Verrokkitutkimuksen perusteella autismikirjon häiriöiset potilaat vaativat vain älyllisesti kehitysvammaisia potilaita enemmän propofolia

anestesian induktioon ja ylläpitoon (25). Propofoli aiheuttaa heissä neurologialtaan tavanomaiseen väestöön nähden erilaisen EEG-reaktion, ja mahdollisuus liian syvään sedaatioon (burst suppression) on kohonnut (26). Näitä löydöksiä saattaa selittää eläinmalleissa havaittu GABA-reseptorien epätasapaino (27). Autismiin eläinmalleilla toteutetussa sedaatiotutkimuksessa, jossa ver-

rattiin propofolia ja deksmedetomidiniä, induktio ja herääminen olivat nopeampia propofolia käytettäessä, mutta deksmedetomidinilla hemodynaamiikka pysyi stabiilimpana (28). BIS-seuranta on havaittu hyödylliseksi anestesian syvyyden seurannassa tässä potilasryhmässä (9).

Useat autismikirjon häiriöiden hoidossa käytettävät

lääkkeet voivat reagoida epäedullisesti anestesia-aineiden kanssa. Monet antipsykootit altistavat anestesian aikaiselle hypotensiolle, klotsapiini voi aiheuttaa agranulosytoosia ja hypertermiaa sekä sydämen johtumishäiriöitä ja hypotensiota, stimulantit saattavat lisätä tarvittavia anesteettimääriä ja lisätä hypertension ja rytmihäiriöiden riskiä sekä madaltaa kouristuskykynystä (11). Metyylifenidaatti saattaa yhdessä inhalaatioanesteettien kanssa aiheuttaa vakavan hypertension ja SSRI-lääkkeet voivat aiheuttaa tulehduskipulääkkeiden kanssa verihutaleiden aggregaation heikkenemistä ja vuotoriskin (11). Antiepileptit saattavat myös vaikuttaa heräämisnopeuteen propofolianestesian jälkeen (9).

Luotettava iv-yhteys on tärkeä, mutta kanyyli kannattaa poistaa potilaan vielä nukkuessa, jotta vältetään tästä aiheutuva kipua ja ahdistusta heräämisessä (9). Heräämön tulisi olla rauhallinen, hämärästi valaistu mielellään yhden hengen huone, liikenne siellä tulisi minimoida ja potilaan huoltajien pitäisi päästä huoneeseen mahdollisimman pian (9).

Verrokkitutkimusten perusteella autismikirjonhäiriöisten joukossa on muuhun väes-

Hoidossa käytettävät lääkkeet voivat reagoida epäedullisesti anestesia-aineiden kanssa.

töön verrattuna sekä kipua herkemmin, että heikommin subjektiivisesti aistivia yksilöitä (6). Perifeerisen hermoston aktivaatiokynnyksissä kivulle ei kuitenkaan ole tutkimuksissa havaittu eroavaisuuksia, joten todennäköisesti löydökset aiheutuvat joko kivun sentraalisen käsittelyn poikkeavuudesta tai hankaluudesta viestiä kiputunteuksista. Eläinmallien perusteella osa tästä poikkeavasta aisti-informaation käsittelystä johtuu geneettisestä vaihtelusta, mikä selittää myös yksilövaihtelua (8). Potilaiden reaktiot kipuun ovat usein vähäisiä, mikä on saattanut aiemmin johtaa ajatukseen kivuttomuudesta, vaikka syynä voi ennemmin olla käytöksellisiä ja kommunikaation ongelmia (6, 8).

Postoperatiivisen kivun arviointi saattaa olla haastavaa, ja jopa potilaan vanhemmat saattavat aliarvioida sitä (8). Potilaat eivät aina kykene itse raportoimaan kipuaan verbaalisesti ja näissä tilanteissa onkin hyvä käyttää ei-sanallisia arviointikeinoja kuten NCCPC-PV -pisteytystä (Non-Communicating Children's Pain Checklist-Postoperative Version) (19).

Tutkimustulokset autismikirjon potilaiden postoperatiivisessa käyttäytymisessä ovat ristiriitaisia; yhdessä tutkimuksessa todettiin agitaatiota herätessä ja tilapäisiä käytöshäiriöitä muuta väestöä useammin (23, 29). Muissa postoperatiivisissa haitoissa, kuten pahoinvoinnissa ja oksentelussa, ei havaittu eroa (29). Heräämisen yhteydessä ilmenevää agitaatiota saatetaan pystyä vähentämään klonidiinilla tai deksmedetomidinilla (11). Yksittäisissä tapauselostuksissa on raportoitu odottamattomia taantumia käyttäytymisessä yleisanestesian jälkeen, ja tällaisten tapausten ajatellaan olevan mahdollisia varsinkin potilailta, joilla on metabolisia poikkeavuuksia (30). Meta-analyysin perusteella yhteydestä tällaisen regression ja anestesian välillä ei kuitenkaan ole vakuuttavaa näyttöä. (30).

Pohdinta

Kuten ennakolta vaikutti, painottui saatavilla oleva uudempikin tutkimustieto yksittäisiin tapauselostuksiin, eikä näyttöön perustuvia hoitosuosituksia ole. Suomalainen autismikirjon häiriöiden Käypä hoito -suositus on suunnitteilla; nähtäväksi jää, otetaanko siinä kantaa anestesiologisiin yksityiskohtiin.

Varsinkin lapsipotilaiden kanssa työskentelevät anestesioilogit tulevat kohtaamaan työssään autismikirjolla olevia. Tutkimustiedon valossa potilasryhmän erityispiirteiden takia on tärkeää tunnistaa ennalta heidän erityistarpeensa ja paneutua heidän hoitonsa suunnitteluun huolella. Keinot, joilla autismikirjon potilaiden hoitoa voidaan helpottaa, ovat

keskeisesti ei-lääkkeellisiä: ahdistuksen lievittämistä ja potilaan yksilöllistä huomioon ottamista. Huoltajien tai vanhempien kanssa tulee tehdä tiivistä yhteistyötä, sillä he tuntevat lapsensa reaktiot ja kommunikaatiotavat parhaiten. Samoin tulee panostaa rauhalliseen ympäristöön ja tilanteiden ennakoitavuuteen. Tavanomaisten kaikkilta potilailta kysyttävien esitietojen lisäksi vaikuttaa tämän katsauksen perusteella hyödylliseltä kartoittaa potilaiden yksilöllisiä pelon ja ahdistuksen kohteita ja niitä lievittäviä tekijöitä. Rajallisten resurssien vuoksi jokaisen potilaan kohdalla ei voida toteuttaa esimerkiksi laaja-alaisia käyttäytymisterapian jaksoja, mutta koska osa autismikirjon häiriöisistä potilaista vaatii elämänsä aikana useita toimenpiteitä, saatettaisiin tällaisilla kohdistetusti toteutettuna saada aikaan pitkäkestoisia tuloksia hoidon helpottumisen ja ahdistuksen lievittymisen kannalta.

Lääkityksen osalta tulee huomioida interaktiot ja hyvän kivunhoidon keskeisyys, koska kipua voi olla haastava arvioida; reaktiot kipuun eivät ole välttämättä samanlaisia tai yhtä voimakkaita kuin neurotyypillisillä potilailla. Eri

Potilaiden reaktiot
kipuun ovat usein
vähäisiä.

>>

yleisanestesia-aineiden soveltuvuuden eroista tälle potilasryhmälle ei ole juurikaan tutkimustietoa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että autismikirjonhäiriöiset potilaat eroavat huomattavasti paitsi muista potilasryhmistä, myös toisista saman kirjon yksilöistä, mikä edellyttää hoidon yksilöllistä räätälöintiä. Näiden potilaiden kohdalla erityisen tärkeää on ennakoita tulevat tapahtumat ja muistaa hyvä kommunikaatio.

Viitteet

1. Volkmar FR, Klin A, Schultz RT, State MW. Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, s. 3571-3586. In: Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
2. Udhy J, Varadharaja MM, Parthiban J, Srinivasan I. Autism disorder (AD): An updated review for paediatric dentists. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(2):275-9.
3. Eigsti I-M, Shapiro T. A systems neuroscience approach to autism: Biological, cognitive, and clinical perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(3):206-16.
4. Toal F, Murphy DGM, Murphy KC. Autistic spectrum disorders: lessons from neuroimaging. *Br J Psychiatry.* 2005;187(5):395-7.
5. Foti F, Piras F, Vicari S, ym. Observational learning in low-functioning children with autism spectrum disorders: A behavioral and neuroimaging study. *Front Psychol.* 2019;9(JAN):1-13.
6. Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, ym. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: A case-control study. *Ann Gen Psychiatry.* 2016;15(1):1-8.
7. Duerden EG, Taylor MJ, Lee M, ym. Decreased sensitivity to thermal stimuli in adolescents with autism spectrum disorder: Relation to symptomatology and cognitive ability. *J Pain [Internet].* 2015;16(5):463-71.
8. Wang L, Almeida LEF, Nettleton M, ym. Altered nocifensive behavior in animal models of autism spectrum disorder: The role of the nicotinic cholinergic system. *Neuropharmacology.* 2016;111:323-34.
9. Vlassakova BG, Emmanouil DE. Perioperative considerations in children with autism spectrum disorder. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):359-66.
10. Jones KB, Cottle K, Bakian A, ym. A description of medical conditions in adults with autism spectrum disorder: A follow-up of the 1980s Utah/UCLA autism epidemiologic study. *Autism.* 2016;20(5):551-61.
11. Taghizadeh N, Davidson A, Williams K, Story D. Autism spectrum disorder (ASD) and its perioperative management. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(11):1076-84.
12. Mellado-Cairet P, Harte C, Séjourné E, Robel L. Behavioral training and mirroring techniques to prepare elective anesthesia in severe autistic spectrum disorder patients: An illustrative case and review. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(3):226-30.
13. Wittling K, Dufur JP, McClain A, Gettis M. Behavioral Coping Plans: One Inter-Professional Team's Approach to Patient-Centered Care. *J Pediatr Nurs [Internet].* 2018;41:135-9.
14. Swartz JS, Amos KE, Brindas M, ym. Benefits of an individualized perioperative plan for children with autism spectrum disorder. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(8):856-62.
15. Berglund IG, Björkman B, Enskär K, ym. Management of Children with Autism Spectrum Disorder in the Anesthesia and Radiographic Context. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(3):187-96.
16. Koski S, Gabriels RL, Beresford C. Interventions for paediatric surgery patients with comorbid autism spectrum disorder: A systematic literature review. *Arch Dis Child.* 2016;101(12):1090-4.
17. Benich S, Thakur S, Schubart JR, Carr MM. Parental perception of the perioperative experience for children with autism. *AORN J.* 2018;108(1):34-43.
18. Thompson DG, Tielsch-Goddard A. Improving management of patients with autism spectrum disorder having scheduled surgery: Optimizing practice. *J Pediatr Heal Care [Internet].* 2014;28(5):394-403.
19. Deon Kidd V, De Claro AMO. Preparing for Autistic Patients in Orthopaedic Surgery. *J Bone Jt Surg.* 2018;
20. Berglund IG, Huus K, Enskär K, ym. Perioperative and Anesthesia Guidelines for Children with Autism: A Nationwide Survey from Sweden. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37(6):457-64.
21. Kamat PP, Bryan LN, McCracken CE, ym. Procedural sedation in children with autism spectrum disorders: A survey of current practice patterns of the society for pediatric sedation members. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(6):552-7.
22. Slifer KJ, Hankinson JC, Zettler MA, ym. Distraction, exposure therapy, counterconditioning, and topical anesthetic for acute pain management during needle sticks in children with intellectual and developmental disabilities. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(8):688-97.
23. Elliott AB, Holley AL, Ross AC, ym. A prospective study comparing perioperative anxiety and posthospital behavior in children with autism spectrum disorder vs typically developing children undergoing outpatient surgery. *Paediatr Anaesth [Internet].* 2018;28(2):142-8.
24. Cigerli OK, Tugrul M, Yakupoglu S, ym. Comparison of the effectiveness of two different combinations of oral ketamine and midazolam premedication in autistic children. *Ent Updat.* 2012;2(3):100-5.
25. Asahi Y, Kubota K, Omichi S. Dose requirements for propofol anaesthesia for dental treatment for autistic patients compared with intellectually impaired patients. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:70-73
26. Walsh EC, Lee JM, Terzakis K, ym. Age-Dependent Changes in the Propofol-Induced Electroencephalogram in Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Syst Neurosci.* 2018;12(June):1-12.
27. Elmersy SA, Soliman GF, Rashed LA, Elgendy H. Dexmedetomidine and propofol sedation requirements in an autistic rat model. *Korean J Anesthesiol.* 2019;
28. Abulebda K, Louer R, Lutfi R, Ahmed SS. A Comparison of Safety and Efficacy of Dexmedetomidine and Propofol in Children with Autism and Autism Spectrum Disorders Undergoing Magnetic Resonance Imaging. *J Autism Dev Disord [Internet].* 2018;48(9):3127-32.
29. Rada RE. Treatment needs and adverse events related to dental treatment under general anesthesia for individuals with autism. *Intellect Dev Disabil.* 2013;51(4):246-52.
30. Colon E, Bittner EA, Kussman B, ym. Anesthesia, brain changes, and behavior: Insights from neural systems biology. *Prog Neurobiol [Internet].* 2017;153:121-60