



## Tuula Manner

lastenanestesiologi  
TYKS, ATEK-klinikka  
tuula.manner[at]tyks.fi

## VAROVAISUUTTA VAI EPÄLUULOAA?

► Vuosituhannen vaihteessa lastenanestesiologien ahdistusindeksi nousi jyrkästi, kun tietoomme tuli Ikonomidoun ja kumppanien tutkimukset, jotka osoittivat neonataali-ikäisillä jyrksijöillä vaikeita apoptoottisia eli solukuolemaa aiheuttavia muutoksia NMDA-reseptorin antagonisteilla (ketamiini ja MK801) tehdyn altistuksen jälkeen. Ikonomidoun julkaisun jälkeen on ilmestynyt yli 250 tutkimusta, joissa koe-eläimiä on altistettu kaikille tunnetuille anestesia-aineille erilaisissa konsentraatioissa, eri pituisin altistusajoin ja vaihtelevissa yhdistelmissä. Yhteistä kaikille töille on lopputulos: anestee-  
tit aiheuttavat neonataali-ikäisille

koe-eläimille post mortem -aivoleikkeissä todettavia neurotoksisia muutoksia. Pitkäaikaisseurannassa altistetuilla eläimillä on todettu spatiaalisen oppimisen ja muistitoimintojen

heikkenemistä. Tulokset ovat herättäneet laajan, tunteita nostattavan keskustelun vastasyntyneisyyskaudella annetun anestesian mahdollisista pitkäaikaisseuraamuksista, koskien erityisesti käytöshäiriöitä ja kognitiivisia toimintoja.

### Anesteetit aiheuttavat neonataali-ikäisille koe-eläimille neurotoksisia muutoksia.

Laajasta tutkimuksesta huolimatta vaurioiden syntymekanismi ei ole täysin selvä. Aivojen sikiöaikainen kehitys on monimutkainen prosessi, johon sisältyy solujen syntymistä ja erilaistumista, hermosolujen vaeltelua, synaptogeneesiä eli hermosoluväliliitosten muodostumista, aksonaalista myelinisaatiota, oligodendrosyyttien ja astrosyyttien kehitystä sekä suuressa määrin ”fysiologista” apoptoosia eli sisäsyntyistä solukuolemaa, joka tuhoaa varhaisen kehityksen aikana arviolta 50–70% aivosoluista. Tämän monimuotoisen kehityskaaren säätelyyn osallistuvat monet hermovälittäjäaineet, joista tärkeimpinä pidetään GABA-ergisia ja NMDA-reseptoreja. Täten ei ole ihme, että herkässä kehityksen vaiheessa annosteltu anesteetti (kuten GABA<sub>A</sub>-reseptoria aktivoivat bentsodiatsepiinit, barbituraatit, propofoli, etomidiaatti, halotaani, isofluraani, desfluraani ja sevofluraani tai NMDA-reseptorin antagonistit typpioksiduuli, ketamiini ja ksenon) voi aiheuttaa muutoksia aivojen kehityksessä. Vaurion syntymekanismiksi on ehdotettu troofisen stimulaation heikentymistä (solukuolemaa ohjaavat mekanismit aktivoituvat), reseptorien aktivaatiosta johtuvaa up-regulaatiota (NMDA-aktiiviteetin nousu lisää ekskitaattorista neurotoksisuutta) tai mitokondrioiden vaurioitumista. Varmuudella ei ole selvitetty

sitäkään, onko kyseessä patologinen vai ennenaikainen ja kiihtynyt fysiologinen apoptoosi. Apoptoosin lisäksi anestesia-aineet ilmeisesti moduloivat voimakkaasti synaptogeneesiä ja muuntelevat hermoverkoston syntymistä.

Herkin ajankohta vaurioiden syntymisen kannalta on nopeimman synaptogeneesin aika, joka esim. rotalla osuu ensimmäiselle ja toiselle syntymän jälkeiselle viikolle. Ihmisellä vilkas synaptogeneesi kestää raskauden viimeiseltä kolmannekselta muutaman vuoden ikään ollen kiihkeimmillään syntymästä 6 kk ikään. Koe-eläiminä käytetyt noin viikon ikäiset jyrksijät vastaavat aivojen kehitysvaiheeltaan raskausajan viimeisen kolmanneksen ihmiskiötä.

Tulokset ovat herättäneet paljon keskustelua niiden sovellettavuudesta ihmisiin. Eläinkokeissa käytetyt anesteettien annokset ovat olleet moninkertaisia verrattuna kliiniseen käyttöön ihmislapsilla: esim. kirurgisen anestesian aikaansaamiseksi jyrksijöillä ketamiinia tarvitaan 10–15-kertaiset annokset. Altistusaika on useissa tutkimusasetelmissä ylipitkä suhteessa koe-eläimen aivojen kehityksen keston ja elinikään. Lisäksi koeasetelmista puuttuu sairauteen liittyvän stressin sekä kirurgisen stimulaation ja kivun vaikutus aivojen toimintaan ja kehitykseen. Perioperatiivinen stressi

ja kipuärsykkeet voivat jo sinänsä aktivoida NMDA-reseptoreja aiheuttaen epäfysiologisen ekskitaation. Anestesia-aineet voivat siten suojata aivoja vaurioilta estäessään ylenmääräistä ekskitaatiota. Tiedetään myös, että kipu ja kirurginen stimulaatio aktivoivat metabolisen ja hormonaalisen stressivasteen, jota voidaan hillitä analgesialla ja anestesiolla. Riittämättömästi hoidettu toistuva kipustimulus varhaisen kehityksen aikana aiheuttaa solujen kuolemaa, pitkäaikaista epätasapainoa aivojen inhibitorisissa radastoissa ja herkistyneen kipuvasteen sekä oppimis- ja käytöshäiriöitä myöhemmässä elämässä. Koe-eläimissä ei ole tapana monitoroida ja hoitaa anesteettien mahdollisia liitännäisvaikutuksia, kuten hypoksiaa, hypotensiota tai hypoglykemiaa niihin liittyvine seurauksineen. Anestesia-aineiden mainetta parantaa näyttö siitä, että kokeellisessa hypoksis-iskeemisessä aivovauriossa on osoitettu ksenonin, ketamiinin, barbituraattien, isofluraanin, desfluraanin ja dexmedetomidin suojaavan aivoja vaurioitumiselta.

Anestesia-aineiden toksisuuden tutkiminen ihmislapsella on luonnollisesti vaikeaa. Merkittävien haittavaikutusten suhteellinen riski on pieni, ja tarkasteltavat muuttajat vaikeasti mitattavissa. Lisäksi vaikutusten ilmenemiseen voi kulua vuosia. Prospektiivisia, kontrolloituja tutkimuksia on vaikea toteuttaa, ja kohorttitutkimusten arvoa voidaan spekuloida. Tärkein sekoittava tekijä on anestesia-aineiden vaatimien sairauden vaikutus lapsen kehitykseen ja muuhun oireiluun. Suurissa tutkimusaineistoissa kirurgisten sairauksien laaja kirjo estää parhaiten perussairauden aiheuttamaa harhaa tuloksissa. Samalla eri pituiset anestesia-altistukset (operaation kesto) antavat kuvan annos-vastesuhteesta.

Ensimmäinen anestesian pitkäaikaisvaikutuksia selvittävä prospektiivinen kyselytutkimus 1950-luvulla osoitti 17%:lla lapsipotilaista jonkin asteisia käytösmuutoksia anestesian ja kirurgian jälkeen - alle 3-vuotiailla niiden esiintyvyys oli lähes 60%. Muutokset suureksi osaksi katosivat

muutamien kuukausien seurannassa. Samansuuntaisia raportteja ohime-nevistä käytös- ja oppimishäiriöistä anestesian ja kirurgisen toimenpiteen jälkeen on esitetty lukuisia, mutta suurimmassa osassa anestesian ja perussairauden tai kirurgisen toimenpiteen vaikutuksia ei voi erotella. Viime vuosina on raportoitu pääosin retrospektiivisiä tutkimuksia, jotka perustuvat laajoihin epidemiologisiin tiedostoihin ja tarkasti valittuihin ja seurattuihin kohorttiaineistoihin. Minnesota-tutkimuksen aineistossa tuli esiin, että lapsilla, joille tehtiin useampia anestesiaa vaatineita toimenpiteitä alle 4-vuotiaana, oli suurentunut riski oppimisvaikeuksiin verrattuna niihin lapsiin, joilla oli ollut korkeintaan yksi anestesia varhaislapsuudessa. Jatkoanalyysit samasta aineistosta osoittivat yhteyden alle 2-vuotiaana tapahtuneiden toistuvien anestesioiden ja ADHD-oireyhtymän välillä. New Yorkin ryhmässä tarkasteltiin alle 3-vuotiaana tyräleikattuja lapsia. Tutkimuksessa havainnoitiin diagnoosi-koodattu kehitysviive, käytöshäiriö, autismi tai kieli- tai univaikeus. Ikä-, sukupuoli-, rotu- ja syntymätavan mukaan vakioidun tarkastelun tuloksena todettiin kehityshäiriö kaksi kertaa yleisempänä niillä, joille oli tehty tyräleikkaus alle 3-vuotiaana.

Mayo-klinikalla on tutkittu varhaislapsuudessa koetun anestesian ja kirurgian vaikutuksia oppimiskapasiteettiin 5–19-vuotiailla. Oppimisvaikeudet ja ADHD olivat tavallisempia, jos varhaislapsuuden anestesiaa oli useampia ja erityisesti toistettusti alle 2-vuotiaana. Samassa tutkimusryhmässä tarkasteltiin prenataalisesti annosteltua anestesiaa keisarileikkauksella syntyneillä lapsilla. Verrattuna puudutuksella syntyneisiin lapsiin yleisanestesian kokeneilla vastasyntyneillä ei todettu enempää oppimisvaikeuksia.

Mittavassa kaksos- ja sisarus-tutkimuksessa sen sijaan ei todettu yhteyttä anestesia-toimenpiteiden ja kehityshäiriöiden välillä, vaikka alle 3-vuotiaalle tehty toimenpide selvästi vähensi koulutuksellista edistymistä. Samalla tavoin tanskalaisessa

hyvin validoidussa tutkimuksessa yksittäinen lyhyt anestesia-altistus ei vähentänyt koulumenestystä 15–16-vuotiaana. Tosin testiin vastamattomien ryhmässä oli anestesian läpikäyneillä yliedustus, mikä puhuu vaikeamman sairastavuuden puolesta tässä ryhmässä.

Miljoonia vastasyntyneitä, keskosa ja imeväisiä joudutaan nukuttamaan maailmassa vuosittain.

Lastenanestesiologi tuntee ymmärättävästi suurta epätietoisuutta edellä esitettyjen tutkimustulosten johdosta. Yksiselitteisen kliinisen näytön puuttuessa on hyvä pitää kiinni ”maalaisjärkisistä” toimintatavoista ja periaatteista: 1) eettisesti ei ole hyväksyttävää tehdä kivuliaita toimenpiteitä ilman riittävää anestesiaa ja analgesiaa minkään ikäisille potilaille, 2) turhia (= ennusteeseen vaikuttamattomia) anestesiaa vaativia toimenpiteitä tulee välttää pienillä lapsilla, mahdollisuuksien mukaan 2–3 vuoden ikään saakka, 3) potilaan ennusteen kannalta ehdottomasti tärkeintä on huolehtia riittävästä happeutumuksesta ja kudospesuusiosta ja 4) anestesiategniikan muutosten tulee perustua näyttöön. Lopuksi tanskalaisen kollega Tom Hansenin kommentti tähän aiheeseen: ”On hyvä tietää, ettei tiedä.” ■

### Kirjallisuutta

1. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, ym. Blockage of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-4.
2. Hansen TG, Flick R. Anesthetic effects on the developing brain. Insights from epidemiology. *Anesthesiology* 2009; 110: 1-3.
3. Vutskits L, Davis PJ, Hansen TG, ym. Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? A pro/con debate. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 973-80.
4. Ward CG, Loepeke AW. Anesthetics and sedatives: toxic or protective for the developing brain? *Pharmacol Res* 2012; 65: 271-4.

**Eläinkokeiden anesteettianokset ovat olleet moninkertaisia verrattuna kliiniseen käyttöön ihmislapsilla.**