



Jouni Ahonen

Dosentti, erikoislääkäri
HUS, HYKS, ATeK, Naistensairaala
jouni.ahonen@fimnet.fi

Anestesia-aineiden vaikutus kehittyviin aivoihin

Anestesia-aineet saattavat haitata aivojen kehitystä, minkä vuoksi on herännyt epäily loppuraskauden ja varhaislapsuuden yleisanestesioiden ja jopa puudutusten turvallisuudesta.

Joulukuussa 2016 USA:n valvova lääkeviranomainen FDA (Food and Drug Administration) julkaisi varoituksen, että anestesia-aineet ja sedatoivat lääkkeet raskauden viimeisen kolmanneksen tai lapsen kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana käytettynä (vähintään kolmen tunnin ajan tai toistuvissa anestesoissa) voivat vaurioittaa sikiön tai lapsen aivojen kehitystä (1). Varoitus päivitettiin jo huhtikuussa 2017 (2). USA:ssa varoitus on sittemmin lisätty 11 yleisesti käytetyn anestesia-aineen ja sedatoivan lääkkeen pakkausohjeeseen – kaikki GABA-ergisiä valmisteita tai NMDA-antagonisteja (2,3).

FDA:n julkaiseman varoituksen taustalla oli ensisijaisesti lukuisissa myös nisäkkäillä tehdyissä eläinkokeissa havaittu löydös, että anestesia-aineet ja sedatoivat lääkkeet kiihdyttävät ohjelmoitua solukuolemaa (neuroapoptoosia) ja aiheuttavat myös muita neurodegeneratiivisia muutoksia kehittyvässä aivoissa (3,4). Huoli löydöksistä oli johtanut useisiin lapsilla ja nuorilla tehtyihin takautuviin sarjoihin, joista osassa oli osoitettu yhteys varhaislapsuuden yleisanestesioiden ja lasten

heikentyneen kognitiivisen selviytymisen välillä (5). Havaittu yhteys on erityisen selvä pitempikestoisten ja toistuvien anestesioiden jälkeen. Koe-eläintöiden perusteella aivojen kehityksen vaurioalttein ajanjakso osuu hermosolukontaktien muodostuksen (synaptogeneesin) ja fysiologisen neuroapoptoosin huippuun, mikä ihmissikiöllä vastaa raskauden viimeistä kolmannesta ja lapsen ensimmäisiä elinviikkoja (Kuva 1) (4). Toisin kuin eläimillä, ihmisillä raskauden aikaisia tutkimuksia ei vielä ole, joten sikiön osalta päätelmiä on toistaiseksi tehtävä koe-eläintöistä, lapsilla tehdyistä takautuvista sarjoista ja ensimmäisistä julkaistusta interventiotutkimuksista. Edellä mainittujen anestesia-aineiden lisäksi nyt on herännyt epäily myös puudutteiden mahdollisista haitoista (6).

Aivojen kehitys

Ihmisen keskushermosto muodostuu noin sadasta miljardista hermosolusta, jotka jakautuvat satoihin eri hermosolutyyppeihin. Hermostolujen lisäksi keskushermostossa on kymmenkertainen

määrä hermotukisoluja. Keskushermosto kehittyy neuroepiteelisoluista, jotka ensin muodostavat hermostolevyn sikiön selkäpuolelle. Hermostolevy muodostaa syvenevän ja umpeutuvan kourun, hermostoputken. Tämä laajenee yläpäästä aivokammioiksi, joiden reunoilla jakautuvat hermoston kantasolut tuottavat neuroblasteja. Ne lopettavat solunjakautumisen, kulkeutuvat sijaintipaikoilleen ja erilaistuvat hermosoluiksi eli neuroneiksi. Keskushermoston ensimmäiset hermotuki- eli gliasolut ovat radiaaligliasoluja, jotka ohjaavat hermosolujen radiaalista (säteittäistä) kulkua lopulliselle paikalleen (7,8).

Keskushermoston toiminnan perustana ovat hermosolujen muodostamat verkostot ja erityisesti hermosolujen välille muodostuvat synapsit. Keskushermosto muokkautuu monin tavoin ennen kuin se saavuttaa lopullisen kypsyytensä. Hermosolujen määrä muokkautuu sopivaksi kohde-elimien tai kohdesolukoon mukaan. Kohteesta tulevat signaalit ohjaavat muokkautumista. Hermosolujen ylituotantoa tapahtuu lähes kaikkialla keskus- ja ääreishermostossa, ja se voi olla hämmästyttävän suurta. Joillakin alueilla lopullisen lukumäärän saavuttamiseksi huomattava osa syntyneistä hermosoluista kuolee neuroapoptoosin avulla (7,8).

Neuroapoptoosi on siten hermoston kehitykseen liittyvä fysiologinen ilmiö ja ollessaan voimakkaimmillaan 24 raskausviikolta lapsen ensimmäisiin elinviikkoihin saakka se tuhoaa noin yhden prosentin neuroneista päivässä (Kuva 1) (4,9).

Myös synapsien määrä muokkautuu sopivaksi hermosolujen aktiivisuuden ohjaamana ja synapsikontaktien hienosäätö jatkuu läpi elämän. Synaptogeneesi käynnistyy noin 20 raskausviikolla ja kiihtyy voimakkaimmilleen 1–2 vuoden iässä, jolloin synapsien määrä voi olla jopa 50 %

suurempi kuin aikuisiässä (4,10). Synaptogeneesin rinnalla tapahtuu myös synapsien tuhoutumista (pruning) (Kuva 1). γ -aminovoihappo- (GABA) ja glutamiinihappo-välitteisillä reseptorijärjestelmillä – muun muassa NMDA-reseptoreilla – on tärkeä merkitys hermoyhteyksien synnyssä ja kommunikaation käynnistymisessä. Toisaalta synaptisen viestinnän puuttuessa neuroapoptoosi tuhoaa nämä ”tarpeettomat neuronit” (5).

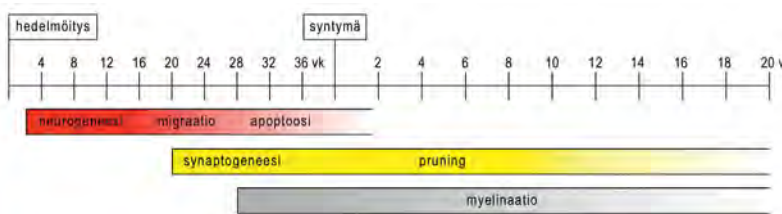
Kehittyvät aivot ja anestesia-aineet

Lähes kaikki yleisessä käytössä olevat anestesia-aineet ja sedatoivat lääkkeet ovat joko GABA-ergisiä valmisteita tai NMDA-antagonisteja (Taulukko). Ikonomidou kollegoineen osoitti vuonna 1999, että vastasyntyneiden rottien aivoissa ketamiini kiihdyttää neuroapoptoosin 15–40-kertaiseksi useilla aivojen alueilla (11).

Jevtovic-Todorovic kollegoineen puolestaan osoitti vuonna 2003, että typpioksiduuli, isofluraani ja midatsolaami yhdessä kliinisesti relevantteina pitoisuuksina kuuden tunnin ajan käytettynä kiihdyttävät neuroapoptoosin 20–60-kertaiseksi – mitä typpioksiduuli ei yksin käytettynä tee (12). Lisäksi kokeista selvinneillä eläimillä todettiin pitkäaikaisia oppimis-, muisti- ja hahmot-

tamishäiriöitä. Tämän kulmakiveksi muodostuneen julkaisun myötä eläinkokeiden määrä moninkertaistui ja seuranneina vuosina on julkaistu satoja tutkimuksia, joissa miltei kaikissa ja useilla eläinlajeilla on osoitettu NMDA-antagonistien ja GABA-ergisten valmisteiden aiheuttavan neurodegeneratiivisia muutoksia ja pitkäaikaisia kehityshäiriöitä (4,5). Opioideilla tai deksmedetomidinilla – ainakaan kliinisesti käytettyinä pitoisuuksina – ei ole todettu haittavaikutuksia kehittyviin aivoihin (Taulukko) (4).

Kokeista selvinneillä eläimillä todettiin pitkäaikaisia oppimishäiriöitä.



Kuva 1. Hermoston eri kehitysvaiheiden ajoittuminen raskauden, lapsuuden ja nuoruuden aikana. Tarkemmin tekstissä. Mukailtu Tymo-fyevan ja työtovereiden kuvasta (10).

>>

Anestesia-aineiden tarttuminen GABA- ja NMDA-reseptoreihin estää normaalin reseptoritoiminnan, mikä johtaa synaptiseen deprivaatioon. Tämä puolestaan käynnistää neuroapoptoosin ja solu tuhoutuu (Kuva 2). Muita mahdollisia haitallisia mekanismeista ovat neuronien migraation häiriintyminen, hermosolujen dendriittien synnyn heikkeneminen, synapsien määrän väheneminen ja hippokampuksen – oppimisen ja muistin kannalta tärkeän alueen –neurogenesin heikentyminen. Aivojen kehittyessä synaptogeneesin huippu ajoittuu eri aivoalueilla eri ajankohtaan ja siten mahdollisesta haitta- altistuksesta aiheutuva myöhempi oirekuva vaihtelee. Nämä ilmiöt on osoitettu lukuisissa eläintutkimuksissa sekä raskauden aikana että vastasyntyneillä poikasilla. (5,13-15)

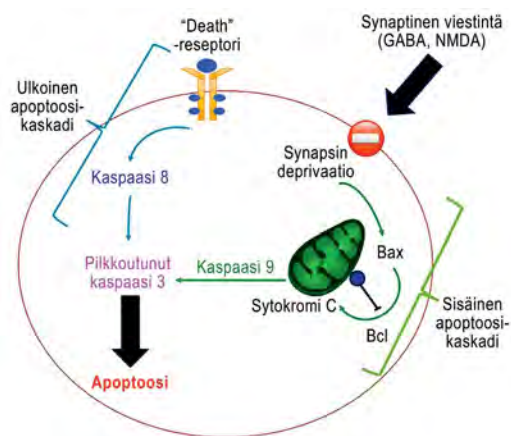
Valtaosassa eläintutkimuksia ei ole ollut kirurgista ärsytystä (kudostrauma, inflammaatio, stressi/kipu), mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa; esimerkiksi hoitamaton kipu kiihdyttää neuroapoptoosia ja neurodegeneraatiota. Ongelmallisuutta kuvaa, että kirurginen stressi voimistaa isofluraanin aiheuttamaa neuroapoptoosia ja kognitiivisen kehityksen häiriintymistä, mutta ketamiinin osalta tilanne on päinvastainen (14). Lisäksi koe-eläimiä ei aina monitoroida ja siten mahdolliset hypoksemian, hypotension, hyperglykemian ja hypo- tai hyperkapnian haitat jäävät huomiotta. Näistä puutteista huolimatta varsin yhtenevät ja toistettavat havainnot ovat herättäneet huolen myös ihmisiikiöön ja pieniin lapsiin mahdollisesti kohdistuvista haitoista. Jo Jevtovic-Todorovicin tutkimus (12) herätti kiinnostuksen myös lapsilla tehtäviin tutkimuksiin.

Vaikutukset sikiöön ja pieneen lapseen

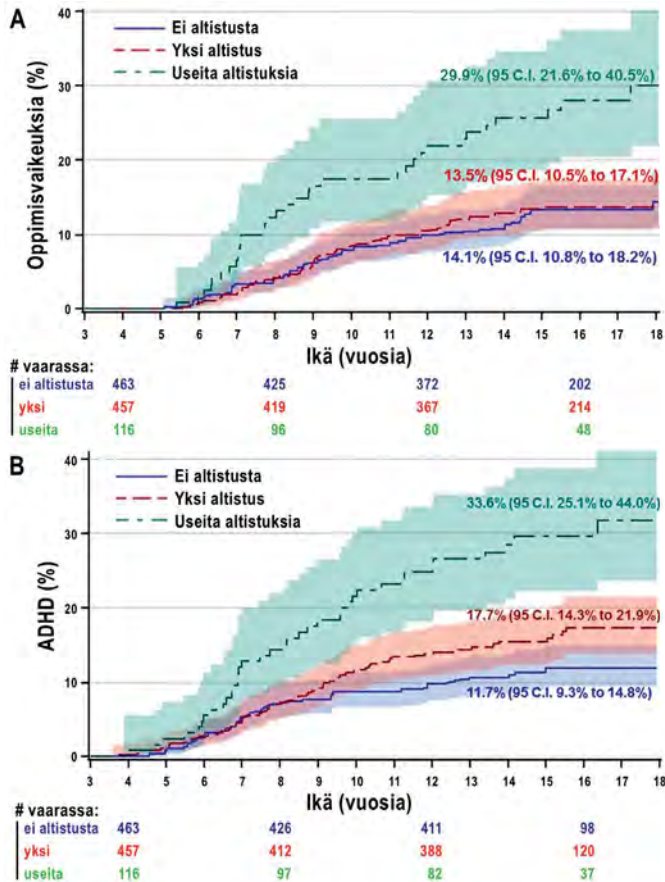
USA:ssa nukutetaan vuosittain 2–3 miljoonaa alle kolmevuotiasta lasta ja näistä 1,5 miljoonaa nukutetaan alle vuoden ikäisinä. Jo vuonna 2014 USA:ssa tehtiin 1500 sikiölle jokin toimenpide (EXIT-kirurgia), joista valtaosa äidin yleisanestesiassa ja näiden toimenpiteiden määrä kasvaa koko ajan (4) - vähitellen myös meillä Suomessa. Raskauden viimeisen kolmanneksen toimenpiteistä esimerkiksi kaikki hätäsektiot tehdään yleisanestesiassa ja typpioksiduuli on edelleen huomattavan laajassa käytössä synnytyskivun hoidossa.

Wilder kollegoineen Mayo-klinikasta USA:sta julkaisi vuonna 2009 ensimmäisen 1976–1982 syntyneillä lapsilla tehdyn takautuvan kohorttitutkimuksen, jossa he osoittivat toistuvien, mutta ei yhden, alle neljän vuoden iässä tehdyn yleisanestesiatoimenpiteen olevan yhteydessä myöhempiin oppimisvaikeuksiin (16). Sittemmin on julkaistu useita takautuvia sarjoja, joista monissa, mutta ei kaikissa, on osoitettu merkittävä yhteys varhaislapsuuden yleisanestesioiden ja myöhemmin ilmaantuvien kieli-, oppimis- ja keskittymishäiriöiden sekä hyperaktiivisuuden välillä (5).

Sama tutkimusryhmä Mayo-klinikasta julkaisi vuonna 2017 uuden, 1996–2000 syntyneillä tehdyn takautuvan tutkimuksen sen vuoksi, että he katsoivat yleisanestesioiden toteutuksen ja valvonnan muuttuneen 1980-luvun alusta niin paljon, että uusi arvio oli tarpeen. Tutkimus vahvisti jo aiemmin todetut löydökset: toistuvat alle kolmen vuoden iässä tehdyt yleisanestesiatoimenpiteet olivat yhteydessä 18 vuoden ikään mennessä todettuihin oppimisvaikeuksiin ja ADHD:n



Kuva 2. Anestesia-aineiden aiheuttaman neuroapoptoosin oletettu mekanismi. Normaalin synaptisen viestinnän estyminen aktivoi sisäisen neuroapoptoosin johtavan kaskadin. Pro-apoptoottinen proteiini Bax vapautuu, mitokondrioissa vapaiden happiradikaalien määrä kasvaa, mitokondrioiden permeabiliteetti lisääntyy ja sytokromi C vapautuu soluun. Kaspaasiensyymien vapautuminen ja aktivoituminen johtaa apoptoosiin (Bcl on anti-apoptoottinen proteiini, joka estää kaskadia). Ulkoinen neuroapoptoosiin johtava kaskadi käynnistyy ligandin (sytokiinit kuten TNF- α) tarttuessa death-reseptoriin. Mukailtu Sandersin ja työtovereiden kuvasta (5).



Kuva 3. Oppimisvaikeuksien (A) ja ADHD:n (B) yhteys varhaislapsuuden anestesiaan. Käyrät kuvaavat kumulatiivista esiintyvyyttä ei-nuketetuilla (sininen), kerran nukutetuilla (punainen) ja useammin nukutetuilla (vihreä). Käyrien yhteydessä on ilmoitettu kunkin ryhmän kumulatiivinen esiintyvyys ja 95 % luottamusväli 18 vuoden iässä. X-akselin alapuolella kunkin ryhmän lasten määrä 4, 8, 12 ja 16 vuoden iässä. Hu:n ja työtovereiden alkuperäisjulkaisun kuvasta (17) muokattu versio julkaistaan alkuperäiskustantajan luvalla (Wolters Kluwer Health, Inc).

(attention-deficit/hyperactivity disorder) ilmaantuvuuteen (Kuva 3) (17). ADHD:n ilmaantuvuudesta USA:n eri osavaltioissa on tarkempaa tietoa CDC:n (Centers for Disease Control and Prevention) kotisivuilla (18). Toistuvat altistukset olivat yhteydessä myös heikentyneeseen kognitiiviseen selviytymiseen, mutta yksittäinen altistus vain lievästi alentuneeseen kieli- ja lukutaitoon (17).

Glatzin kollegoineen vuonna 2017 julkaisema varsin laaja 1973–1993 syntyneillä ruotsalaislapsilla ja -nuorilla tehty takautuva rekisteritutkimus sijaan ei kyennyt osoittamaan merkittävää yhteyttä. Varhaislapsuuden yleisanestesioiden vaikutus oli huomattavasti vähäisempi kuin tyttöjen ja poikien välisen eron tai lapsen lähes vuoden ikäeron (koulunkäynti aloitettaessa) tai äidin koulutustason vaikutus (Kuva 4) (19). Huolimatta siitä, että kaikissa takautuvissa sarjoissa merkittävää yhteyttä ei ole havaittu, todetut löydökset on arvioitu niin huolestuttaviksi, että prospektiiviset interventiotutkimukset on katsottu aiheelliseksi (3).

Prospektiiviset tutkimukset lapsilla

GAS-tutkimuksen (General Anaesthesia Compared to Spinal Anaesthesia Trial) ensimmäiset tulokset lasten kahden vuoden iässä julkaistiin 2016 (20). Tutkimukseen randomisoitiin 722 vähintään 26-viikkoisena syntynyttä lasta, joiden ikä oli enintään 60 viikkoa äidin viimeisistä kuukautisista. Lapsille tehtiin sevofluraanianestesiassa (kesto 41–70 minuuttia) tai hereillä spinaali- tai kaudaali-puudutuksessa tois- tai molemminpuolinen nivustyräleikkaus (ryhmissä poikia 81–86 %). Puudutusryhmän 363 lapsesta 69 jouduttiin kuitenkin nukkuttamaan. Lopullinen analyysi käsitti 294 yleisanestesiassa ja 238 puudutuksessa leikattua lasta. Ryhmien välillä ei kahden vuoden iässä todettu eroa kognitiivisessa selviytymisessä (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III). Päämuuttuja on kuitenkin selviytyminen viiden vuoden iässä (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III), mikä raportoidaan myöhemmin (20).

>>

Taulukko 1. Anestesia-aineiden vaikutusmekanismi (13).

Valmiste	Reseptori			
	GABA-	NMDA-	μ-	α ₂ -
Höyryt (isofluraani, sevofluraani, desfluraani)	+			
Typpioksiduuli		-		
Bentsodiatsepiinit	+			
Propofoli	+			
Barbituraatit	+			
Etomidaatti	+			
Kloraalihydraatti	+			
Ketamiini		-		
Opioidit			+	
Deksmedetomiini				+

+ = agonisti, - = antagonistti

Myös PANDA-tutkimuksen (Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment) tulokset julkaistiin 2016 (21). Tutkimukseen otettiin vuosina 2009–2015 yhteensä 105 kaksosparia. Kaksosista toinen oli nukutettu nivustyräleikkaukseen alle kolmen vuoden iässä (anestesian kesto keskimäärin 84 minuuttia). Leikatuista 96 % ja ei-leikatuista 59 % oli poikia. Lapset tutkittiin prospektiivisesti 8–15 vuoden iässä; heille tehtiin laajat neurokognitiivista selviytymistä (muisti, oppiminen, motoriikka, hahmotuskyky, keskittyminen, kielellinen kyky) ja käyttäytymistä kartoittavat tutkimukset. Missään mitatuista muutujista ei havaittu merkittävää eroa nukutettujen ja ei-nukutettujen kaksosten välillä (21).

Interventiotutkimusten lähitulevaisuus

Puudutusten käytön ohella kiinnostuksen kohteeksi on noussut deksmedetomiini, joka on α₂-agonisti eikä sillä (tiettävästi) ole vaikutusta GABA- tai NMDA-reseptoreihin. Koe-eläintöissä on osoitettu, että deksmedetomiini ei aiheuta neuroapoptoosia - päinvastoin se suojaa höyrystyvien anesteettien, propofolin ja ketamiinin aiheuttamalta neuroapoptoosilta ja pitkäaikaishaitoilta (4,14,15). Niinpä nyt on jo käynnistetty kaksi pilottitutkimusta, joissa selvitetään rinnakkaisten anestesiamenetelmien toimivuutta tavoitteena laajemmat satunnaistetut interventiotutkimukset.

T-REX -pilottitutkimuksessa (Toxicity of Remifentanil and Dexmedetomidine) 1–12 kuukauden ikäisille lapsille tehdään etukäteen arvioiden yli kaksi tuntia kestävä alavatsa- tai

alaraajaleikkaus kaudaalipuuduksessa käyttäen lisäksi deksmedetomiini-remifentaniili -sedaatiota (22). Jos yli 90 % lapsista voidaan leikata käyttäen puudutusta ja sedaatiota, menetelmän ja yleisanestesian turvallisuutta verrataan jatkossa satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa ensimmäinen raportointivaihe voisi olla GAS-tutkimuksen tapaan lapsen kahden vuoden ikä (4).

Toisessa pilottitutkimuksessa selvitetään deksmedetomiinin ja sen eri annosten toimivuutta 0–6 kuukauden ikäisten lasten sydänkeuhkokonetta käyttävissä sydänleikkauksissa höyry-opioidi -anestesian (ja tehohoidossa opioidi-bentsodiatsepiini -sedaation) lisänä (23). Tavoitteena on luoda deksmedetomiinille farmakokineettinen malli, jota testataan tutkimuksen toisessa vaiheessa, minkä jälkeen kerättyä tietoa käytetään laajemman satunnaistetun tutkimuksen toteuttamiseksi.

Puudutteiden mahdolliset haitat

Spann tutki kollegoineen synnytyksen aikaisen synnytyskipu- tai sektiopuudutuksen vaikutusta vastasyntyneen aivojen morfologiseen kehitykseen (6). He tekivät pään MRI-kuvauksen 37 sedatoimattomalle vastasyntyneelle kuuden ensimmäisen elinviikon kuluessa; 12 lapsen äidit olivat saaneet synnytysepiduraalin (sikiön altistuksen kokonaiskesto keskimäärin 6 tuntia), 12 lapsen äidit oli puudutettu keisarileikkausta varten (altistuksen kesto keskimäärin 25 minuuttia) ja 13 äitiä synnytti ilman sentraalisia puudutuksia alateitse. Puudutettujen äitien lapsilla todettiin paikallisesti joillakin aivoalueilla etenkin frontaalaisesti ja okkipitaalisesti suurempi volyymin lisäys kuin puuduttamattomien äitien lapsilla. Vastasyntyneen aivojen tilavuus kasvaa ensimmäisinä viikkoina keskimäärin 20 millilitraa viikossa ja harmaan aineen tilavuus kasvaa suhteessa enemmän. Tutkimuksessa havaitun löydöksen arvioidaan viittaavan siihen, että raskaana olevan naisen altistuminen puudutukselle kiihdyttää sikiön/vastasyntyneen joidenkin aivoalueiden tilavuuskasvua, mutta artikkelin perusteella jää aivan epäselväksi, miten kiihtynyt tilavuuskasvu voisi olla yhteydessä aiemmissa tutkimuksissa todettuihin neurodegeneratiivisiin muutoksiin (6).

Puudutteet kulkeutuvat kohtuullisen hyvin istukan kautta sikiöön (24), läpäisevät veriaivoesteen ongelmitta ja ovat - ehkä hiukan yllättäen - varsinaisen ionikanavia salpaavan ominaisuutensa lisäksi myös NMDA-antagonisteja (25). Siten teoreettinen tausta puudutteiden mahdolliselle haittavaikutukselle on olemassa. Flick kollegoineen

Mayo-klinikasta julkaisi vuonna 2011 tutkimuksen jo aiemmin mainitusta 1976–1982 syntyneiden lasten kohortista, jossa verrattiin aikanaan synnytyspuudutuksen saaneiden äitien lapsia (n = 1495) niihin, joiden äidit eivät olleet saaneet puudutusta (n = 3189). Lapsuudessa 19 vuoden ikään mennessä todettujen oppimisvaikeuksien määrässä ei todettu eroa puudutettujen (22,7 %) ja ei-puudutettujen äitien lapsilla (19,6 %) (26).

Pohdinta

Koe-eläintöiden näyttö anestesia-aineiden ja sedatiivisten lääkkeiden aiheuttamasta hermoston kehityksen häiriintymisestä ja myöhemmistä kognitiivisista haitoista on melko vahva, mutta tulosten siirtäminen koskemaan ihmisiä ei tietenkään ole sellaisenaan mahdollista. GAS- ja PAN-DA-tutkimusten (20,21) valossa on jopa todennäköistä, että yksi varhaislapsuuden enintään parin tunnin kesto- toinen yleisanestesia ei aiheuta pitkäaikaisongelmia. Ehkä samoin yksittäinen loppuraskauden lyhyehkö yleisanestesia (esimerkiksi hätäsektion anestesia) on turvallinen, mutta mitään johtopäätöksiä ei vielä voi tehdä pitemmistä raskauden viimeisen kolmanneksen

aikaisista anestesia-aineista (esimerkiksi vaativa sikiön EXIT-kirurgia) tai varhaislapsuuden toistuvista yleisanestesia-aineista.

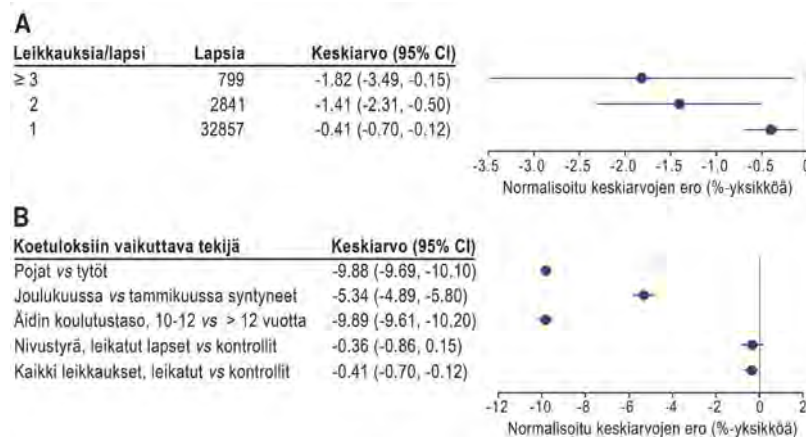
Ongelma koskee aivan erityisesti erilaisia synnynnäisiä epämuodostumia (esimerkiksi syanoottiset sydänviat), jotka itsessään saattavat vaikuttaa myös neurokognitiiviseen kehitykseen ja joiden kirurginen hoito saattaa vaatia pitkiä ja toistuvia leikkauksia sekä pitempiketoista sedaatiota teho- hoidossa. Siten pyrkimykset mahdollisen syy-yhteyden varmistamiseksi ja entistä turvallisempien anestesiamenetelmien kehittämiseksi ovat perusteltuja. Parhaimmillaankin menee kuitenkin vuosia, ennen kuin tällaisten satunnaistettujen

tutkimusten tulokset ovat käytettävissä. Siihen saakka on toimittava olemassa olevan tiedon varassa ja punnittava anestesia-aineiden mahdollisia haittoja leikkauksen tekemättä jättämisen haittoihin – usein toimenpiteen siirtäminen ei taustalla olevan synnyn vuoksi ole edes mahdollista (2).

Yksin käytettynä typpioksiduuli ei lisää neuroapoptoosia koe-eläimillä (5,12). Käytössä ilokaasua synnytyskivun

hoidossa jaksoittaisesti hengitettynä tavallisin 50 % -seos vastaa parhaimmillaankin 26 %:n alveolaaripitoisuutta jatkuvassa käytössä, mikä osaltaan selittää ilokaasun rajallisen tehon (27),

Varhaislapsuuden yleisanestesioiden vaikutus kognitioon oli tyttöjen ja poikien välistä eroa vähäisempi.



Kuva 4. Leikkausten lukumäärän ja muiden tekijöiden vaikutus 16 vuoden iässä suoritusta koulukokeesta selviytymiseen.

Yläkuvassa (A) alle 4 vuoden iässä tehtyjen leikkausten lukumäärän vaikutus ryhmien keskiarvojen väliseen eroon (verrattuna ryhmään, jota ei leikattu lainkaan; n = 159619). Alakuvassa (B) lapsen sukupuolen, syntymäkuukauden (koulun aloitusvuonna) ja äidin koulutustason vaikutus verrattuna yhden alle 4 vuoden iässä tehdyn leikkauksen vaikutukseen (nivustyrä- ja kaikki leikkaukset). Mukailtu Glazin ja työtoverien alkuperäisjulkaisun kuvista (19).

>>

mutta toisaalta myös vähentää sikiön altistusta. Synnytyskivun hoidonaikaisesta ilokaasun käytön kokonaiskestosta ei ole käytettävissä tietoa (27), mutta edellä mainitut seikat huomioon ottaen perustetta sen käytön rajoittamiselle synnytyskivun hoidossa ei toistaiseksi ole (28).

Puudutteiden osalta löydökset ovat vielä varsin epävarmoja; miten esimerkiksi milligramma-määrältään kovin vähäinen raskaana olevan naisen spinaalitaalaa ruiskutettu puudute minuuttien altistusajassa ehtisi aiheuttaa sikiön aivoissa muutoksia, joiden seurauksena olisi pitkäaikaisia haittoja lapsen kognitiivisessa kehityksessä? Vaikka synnytyskivun intensiteetti voimistuu synnytyksen edetessä, Naistensairaalassa Helsingissä on viime vuosina synnytyssalissa yleistynyt käytäntö jättää synnytyksen edetessä epiduraaliboluksista opioidi usein kokonaan pois. Synnä lienee pelko, että opioidi hidastaisi imetyksen käynnistymistä, mitä ei kuitenkaan ole osoitettu (29). Synergistisen yhteisvaikutuksen vuoksi opioidi parantaa analgesian tehoa ja vähentää puudutteen tarvetta ja siten sikiön mahdollista kokonaisaltistusta, joten mitään perustetta opioidin poisjättämiselle ei ole. ■

Viitteet

1. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm
2. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm554634.htm
3. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains - implications of the FDA warning. *N Engl J Med* 2017; 376: 905-7.
4. Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus. *Fetal Diagn Ther* 2017. doi: 10.1159/000475928. [Epub ahead of print]
5. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, ym. Impact of anesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth* 2013; 110 (S1): i53-i72.
6. Spann MN, Serino D, Bansal R, ym. Morphological features of the neonatal brain following exposure to regional anesthesia during labor and delivery. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 213-21.
7. Salminen M. Kirjassa: Kehitysbiologia 2. painos 2015. Keskushermosto. Kustannus Oy Duodecim 2017. www.oppportti.fi/op/kbi00066/do
8. Salminen M. Kirjassa: Kehitysbiologia 2. painos 2015. Keskushermoston solutyypit ja niiden muodostus. Kustannus Oy Duodecim 2017. www.oppportti.fi/op/kbi00067/do
9. Istaphanous GK, Ward CG, Nan X, ym. Characterization and quantification of isoflurane-induced developmental apoptotic cell death in mouse cerebral cortex. *Anesth Analg* 2013; 116: 845-54.
10. Tymofiyeva O, Hess CP, Xu D, Barkovich AJ. Structural MRI connectome in development: challenges of the changing brain. *Br J Radiol* 2014; 87: 20140086.
11. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, ym. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70-4.
12. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, ym. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876-82.
13. Istaphanous GK, Ward CG, Loeppke AW. The impact of perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2010; 24: 433-49.
14. Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, ym. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth* 2013; 111: 143-51.
15. Olutoye OAS, Lazar DA, Akinkuotu AC, ym. Potential of the ovine brain as a model for anesthesia-induced neuroapoptosis. *Pediatr Surg Int* 2015; 31: 865-9.
16. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, ym. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110: 796-804.
17. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, ym. Association between exposure of young children to procedures requiring general anesthesia and learning and behavioral outcomes in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2017; 127: 227-40.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). State-based Prevalence Data of Parent Reported ADHD Diagnosis by a Health Care Provider. www.cdc.gov/ncbddd/adhd/prevalence.html
19. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, ym. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr* 2017; 171(1):e163470. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3470.
20. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, ym. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 239-50.
21. Sun LS, Li G, Miller TLK, ym. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312-20.
22. The T REX Pilot Study: a study to investigate the use of an alternative anaesthetic in infants. [ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02353182](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02353182)
23. A phase I study of dexmedetomidine bolus and infusion in corrective infant cardiac surgery: safety and pharmacokinetics. [ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01915277](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01915277)
24. De Barros Duarte L, Dantas M6ises EC, Cavalli RC, ym. Distribution of bupivacaine enantiomers and lidocaine and its metabolite in the placental intervillous space and in the different maternal and fetal compartments in term pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 212-7.
25. Paganelli MA, Popescu GK. Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses. *J Neurosci* 2015; 35: 831-42.
26. Flick RP, Lee K, Hofer RE, ym. Neuraxial labor analgesia for vaginal delivery and its effects on childhood learning disabilities. *Anesth Analg* 2011; 112: 1424-31.
27. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, ym. Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg* 2014; 118: 153-67.
28. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide. *Anesthesiology* 2008; 109: 707-22.
29. Lee AI, McCarthy RJ, Toledo P, ym. Epidural labor analgesia - fentanyl dose and breastfeeding success: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2017; 127: 614-24.