

Jaakko Klockars ja Tomi Taivainen

”Lapseni ei päässyt opiskelemaan yliopistoon, sillä hänet nukutettiin pienenä.”

Joulukuussa 2016 Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen (FDA) antoi varoituksen, että toistuva tai pitkäkestoinen anestesia- ja sedaatiolääkitysten käyttö kirurgian tai toimenpiteiden aikana alle kolmevuotiailla lapsilla tai viimeisellä raskauskolmanneksella olevilla naisilla saattaa vaikuttaa haitallisesti lasten aivojen kehitykseen (1). Tämä kannanotto yllätti anesthesiologit maailmanlaajuisesti.

Erityisesti kuluvan vuosituuhannen lukuisissa koe-eläin-tutkimuksissa (2), rotista kädellisiin, on todettu sekä lyhyt- (solukuolemat, hermo-yhteyksien kehittyminen) että pitkäkestoisia (muun muassa oppimis- ja käyttäytymisongelmat) haittoja kehittyvälle keskushermostolle (3). Vauriot ovat suurimmat keskushermoston kehityksen ollessa kiihkeimmillään ennen ja jälkeen synnytyksen. Kaikki nukutuslääkkeet ovat vahingollisia, ja haittoja lisäävät suuremmat lääkeannokset, lääkkeiden pitkäkestoinen tai toistuva käyttö sekä eri anesteettien yhteiskäyttö.

Toisin kuin prekliinisiä tutkimuksia, ihmis-tutkimuksia on vähän (noin 20), ja niistäkin suurin osa on takautuvia. Tällaisten epidemiologisten tutkimusten menetelmät ja tulokset ovat hyvin vaihtelevia. Kolmen uusimman, laajan kohorttitutkimuksen (4–6) perusteella yhteys nukutuksen ja huonomman neurologisen kehityksen välillä on heikko, ja nukutuksen vaikutus pienehkö.

Lyhyellä nukutuksella ei vaikuttaisi olevan merkitystä neurologiselle kehitykselle. Äskettäin on julkaistu kahden laadukkaan, etenevän monikeskustutkimuksen tuloksia. GAS-tutkimuksessa (7) verrattiin neurologista kehitystä 523 imeväisellä, jotka joko nukutettiin tai jotka

Nykyisiä nukutuslääkkeitä tai -menetelmiä ei ole perusteltua muuttaa

saivat spinaalipuudutuksen alle tunnin kestoista nivustyräleikkausta varten. Välianalyysissa kahden vuoden ikäisillä lapsilla ei todettu eroja neurologisessa kehityksessä anestesiamenetelmien välillä. Tämän tutkimuksen lopputulokset saadaan potilaiden saavuttaessa viiden vuoden iän, sillä mahdolliset ryhmien väliset erot eivät välttämättä ilmene vielä kahden vuoden iässä. Etenevässä PANDA-tutkimuksessa (8) verrattiin neurologista kehitystä 105:lla sisarusparilla, joista toinen oli nukutettu alle kolmen vuoden iässä nivustyräleikkausta varten ja toinen ei. Potilaille 8–15 vuoden iässä tehtyjen neurologisten testien perusteella ei voitu osoittaa eroja neurologisessa kehityksessä.

Pitkäkestoisten tai toistuvien nukutusten merkitystä ei tiedetä, sillä näitä asioita ei ole juuri tutkittu.

FDA:n suosituksen (1) kolmen vuoden ikäraja on täysin mielivaltainen. Tutkimusten perusteella ei ole voitu osoittaa mitään ikää, jota ennen tai jonka jälkeen nukutus ja heikompi neurologinen kehitys liittyisivät toisiinsa (9).

Koe-eläintutkimuksiin ja takautuviin ihmis-tutkimuksiin liittyy ristiriitaisuuksia, puutteita ja sekoittavia tekijöitä. Anesteettien mahdollisen neurotoksisuuden patofysiologiasta on alustavia hypoteeseja, mutta mekanismeja ei varmuudella tunneta millään nisäkäslajilla (10). Eläintutkimusten ongelmia ovat muun muassa erilaisuudet eri nisäkäslajien kehityksessä, menetelmät, kirurgisen ärsykkeen puuttuminen sekä ennen kaikkea eläinten fysiologisen homeostaasin (happikyllästeisyys, verenpaine, hiilidioksidipitoisuus) seurannan ja ylläpidon puute (3). Leen ja kumppaneiden (11) tuoreessa julkaisussa nukutuksen aikana erityisen tarkasti valvotuilla rotilla sevofluraani-deksme-

detomidiini-nukutuslääkeyhdistelmä aiheutti huomattavan happikylläisyyden vähenemisen, joka ihmisillä olisi estetty. Lapsilla neurologian kehityksen seuranta on toteutettu eri tutkimuksissa lukuisilla erilaisilla testeillä.

On erittäin vaikeaa erottaa itse kirurgian ja siihen liittyvän perustaudin, anestesian ja mahdollisten muiden sairauksien itsenäisiä vaikutuksia lapsipotilaan neurologiselle kehitykselle. Toisaalta tiedetään, että eläimillä ”virikkeillä rikastetulla ympäristöllä” ja ihmisillä muun muassa lapsen vanhemmilla ja sosioekonomisella asemalla on jopa suurempi vaikutus neurologiseen kehitykseen kuin mahdollisella nukutukseen liittyvällä haitalla (9).

Kipua aiheuttavalla ärsykkeellä, kuten leikkauksella, on osoitetusti merkittäviä haittoja lapsipotilaille sekä välittömästi (hormonaaliset muutokset, leikkauskomplikaatiot) (12) että pitkäkestoisesti (kipuhermoston kehittyminen) (13). Näin ollen leikkaus ilman anestesiaa on mahdottomuus.

Mitä lapsipotilaan anestesiasta tai sedaatiosta huolehtivan lääkärin tulisi huomioida? Nykyisiä nukutuslääkkeitä ja -menetelmiä ei ole perusteltua muuttaa. Sekä liian kevyt että liian syvä nukutus ovat haitallisia. Lähitulevaisuudessa on odotettavissa tutkimustuloksia esimerkiksi

deksmedetomidiinin mahdollisista hyödyistä.

Mitä anestesian edellyttävän tutkimukseen lähettävän lääkärin tai anestesiaa vaativan toimenpidelääkärin tai kirurgin tulisi huomioida? Kirurgia sekä varsin usein myös lukuisat toimenpiteet ja tutkimukset eivät ole mahdollisia ilman anestesiaa tai sedaatiota. Toisin sanoen nukutuksen merkitys on myös huomioitava. Lapsipotilaiden vanhemmat saattavat kysyä toimenpiteen tai tutkimuksen aiheista ja mahdollisuuksista siirtää se myöhäisemmälle iälle.

Mitä kertoa vanhemmille? Lapsille ei tehdä nukutusta vaativia toimenpiteitä tai tutkimuksia tarpeettomasti. Yksikään tutkimus ei ole osoittanut, että nukutus olisi synnä huonommalle neurologiselle kehitykselle (syysuhde) vaan nukutus on liittynyt huonompaan neurologiseen kehitykseen, jolloin synnä voi olla aivan joku muu sekoittava tekijä. Nykyisille nukutuslääkkeille ei edes ole olemassa vaihtoehtoja, ja eri nukutuslääkkeet ovat yhtä turvallisia. Nukutuksen mahdollisesta yhteydestä lapsen neurologiseen kehitykseen kannattanee mainita ainoastaan vanhempien siitä kysellessä (14).

Nykytietämyksen perusteella otsikon väite on väärä. Toivottavasti tulevaisuudessa tiedämme aiheesta huomattavasti enemmän, ja tarvittaessa muutamme nukutuskäytäntöjämme. ■

KIRJALLISUUTTA

1. FDA Drug Safety Communication 14.12.2016. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm.
2. 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.
3. Disma N, Mondardini MC, Terrando, ym. A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research. *Pediatr Anesth* 2016;26:6–36.
4. O’Leary JD, Janus M, Duku E, ym. A population-based study evaluating the association between surgery in early life and child development at primary school entry. *Anesthesiology* 2016;25:272–9.
5. Graham MR, Brownell M, Chateau DG, ym. Neurodevelopmental assessment in kindergarten in children exposed to general anesthesia before the age of 4 years: a retrospective matched cohort study. *Anesthesiology* 2016; 125:667–77.
6. Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, ym. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr* 2017;171:e163470.
7. 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.
8. Sun LS, Li G, Miller TL, ym. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016;315: 2312–20.
9. O’Leary JD, Warner DO. What do recent human studies tell us about the association between anaesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *Br J Anaesth* 2017;119:458–64.
10. Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17:705–17.
11. Lee JR, Lin EP, Hofacer RD, ym. Alternative technique or mitigating strategy for sevoflurane-induced neurodegeneration: a randomized controlled dose-escalation study of dexmedetomidine in neonatal rats. *Br J Anaesth* 2017;119:492–505.
12. Anand KJS, Phil BS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1–9.
13. Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin Perinatol* 2013;40:471–91.
14. Nemergut ME, Aganga D, Flick RP. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? *Pediatr Anesth* 2014; 24:120–6.



JAAKKO KLOCKARS, LL,
anestesiologian erikoislääkäri
HYKS ATEK, Lastenkliniikka

TOMI TAIVAINEN, dosentti, ylilääkäri
HYKS ATEK, Lastenkliniikka

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia