

ÄIDILLE ANNETUN FENTANYYLINENÄSUIHKEEN VAIKUTUS VAS-
TASYNTYNEEN VOINTIIN JA SYNTYMÄN JÄLKEEN REKISTERÖITYYN
AMPLITUDI-INTEGROITUUN ELEKTROENKEFALOGRAFIAAN

Emma Paalanen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Anestesi-
ologian ja tehohoidon yksikkö
Tammikuu 2014

TIIVISTELMÄ

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

PAALANEN EMMA LA: Äidille annetun fentanyyli nenäsuihkeen vaikutus vastasyntyneen vointiin ja syntymän jälkeen rekisteröityyn amplitudi-integroituun elektroenkefalografiaan

Opinnäytetutkielma, 45 sivua

Opinnäytetyön ohjaaja: professori Hannu Kokki, apulaisylilääkäri Merja Kokki

Tammikuu 2014

Avainsanat: synnytyskivunlievitys, vastasyntynyt, fentanyyli, aEEG, EEG

Lähes kaikki synnyttäjät kokevat synnytyskivun kovaksi. Suomalaisista synnyttäjistä 80 % kokee kovaa tai sietämätöntä kipua synnytyksen aikana, ja puolet kokee kovaa kipua kivunlievityksestä huolimatta. Synnytyskipu on erilaista synnytyksen eri vaiheissa (avautumis- ja ponnistusvaihe), ja eri kivunlievitysmenetelmät sopivat eri tavalla näihin vaiheisiin.

Synnytyskipua voidaan lievittää lääkkeettömillä ja lääkkeellisillä menetelmillä. Puudutuksissa – erityisesti epiduraali-, spinaali- ja näiden yhdistelmäpuudutuksissa – kipulääkkeenä käytetään puudutteen lisäksi opioideja, joista fentanyyli on tavallisin. Fentanyyli on nopea- ja lyhytvaikutteinen opioidi, jota voidaan käyttää synnytyskivunlievityksessä paitsi puudutuksissa, myös laskimonsisäisesti, ihon alle, ja kuten tässä tutkimuksessa, myös nenän limakalvoille annosteltuna.

Fentanyyli on rasvaliukoinen molekyyli, ja se kulkeutuu nopeasti istukan läpi, mutta fentanyylin ei ole todettu vaikuttavan vastasyntyneen yleistilaa kuvaaviin Apgar-pisteisiin eikä neurologista tilaa kuvaaviin NACS-pisteisiin (*Neurologic and Adaptive Capacity Score*).

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, onko synnytyksen aikana nenän limakalvolle suihkutettavalla fentanyylisuihkeella vaikutusta vastasyntyneeseen. Tätä selvitettiin määrittämällä fentanyylipitoisuudet nenäsuihkeen saaneilta synnyttäjiltä sekä synnytyksen jälkeen napaverinäytteistä, määrittämällä vastasyntyneiden Apgar- ja NACS-pisteet, sekä tekemällä aEEG- (amplitudi-integroitu elektroenkefalografia) ja perus-EEG-rekisteröinti (elektroenkefalografia). Vastasyntyneiden tilaa kuvaavat pisteytykset ja EEG-rekisteröinnit tehtiin niin fentanyyliryhmän (n=15) kuin kontrolliryhmänkin (n=34) vastasyntyneille.

EEG-rekisteröinneissä ei havaittu merkittäviä eroja fentanyyli- ja kontrolliryhmän välillä. Myöskään Apgar- ja NACS-pisteytyksissä ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä. Fentanyylinenäsumenteen ei todettu aiheuttavan vastasyntyneille haittavaikutuksia. Fentanyylinenäsumentä näyttää siis olevan turvallinen menetelmä synnytyskivun lievitkseen.

ABSTRACT

University of Eastern Finland

Faculty of Health Sciences

Institute of Clinical Medicine

PAALANEN EMMA LA: Intranasal administration of fentanyl to parturients: effects on newborn and on amplitude-integrated electroencephalography registered after birth

Thesis, 45 pages

Instructor of the thesis: professor Hannu Kokki, docent Merja Kokki

January 2014

Key words: labour analgesia, newborn, fentanyl, aEEG, EEG

Almost all parturient experience severe pain during labour. Up to 80 % of Finnish parturient experience severe or unbearable pain during childbirth, and as many as half of the parturient may have severe pain even after appropriate analgesic treatment. Labour pain differs in different stages of delivery (dilatation of cervix and expulsive stage). Different analgesic methods may be used in these different stages.

Regional analgesia is a golden standard for labour analgesia. In regional anaesthesia, such as epidural and spinal anaesthesia, local anaesthetics and opioids are combined. One of the most commonly used opioid is fentanyl which is rapid- and short-acting opioid. Fentanyl can be used, also, intravenously, subcutaneously and, as in this study, onto the nasal mucosa.

Fentanyl is a lipid soluble molecule and it is known to pass readily through the placenta. However, fentanyl seems not to cause central nervous system deprivation assessed with the Apgar score (score describing newborns status) or neurologic NACS score (Neurologic and Adaptive Capacity Score).

The objective of this study was to evaluate the effects of intranasal fentanyl during labour to newborns. We determined fentanyl concentrations from mothers and newborns, and assessed the Apgar scores and NACS scores as well as registered the aEEG (amplitude-integrated electroencephalography) and conventional EEG (electroencephalography) from the newborns in both the fentanyl group and the control group. In the EEG recordings no significant difference was found between the fentanyl and the control group. Furthermore, there were no significant differences in the Apgar or the NACS scores between the two groups. Consequently, it can be concluded that intranasal fentanyl during childbirth seems to be safe in newborns.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO.....	5
2. SYNNYTYSKIVUNLIEVITYS.....	6
2.1. Synnytyskipu.....	6
2.2 Synnytyskivun lievitysmenetelmät.....	7
2.2.1 Lääkkeettömät menetelmät.....	7
2.2.2 Lääkkeelliset menetelmät.....	7
2.2.3 Lääkkeelliset menetelmät: puudutukset.....	7
3. OPIOIDIT SYNNYTYSKIVUN LIEVITYKSESSÄ.....	10
3.1. Yleistä opioideista.....	10
3.2. Sikiön ja vastasyntyneen opioidijärjestelmät.....	11
3.3. Fentanyyli synnytyskivun lievityksessä ja sen vaikutukset sikiöön ja vastasyntyneeseen.....	12
4.1. Elektroenkefalografia eli EEG.....	16
4.2. EEG:n rekisteröintimenetelmät.....	17
4.3. EEG-rekisteröinnin aiheet.....	20
4.4. Amplitudi-integroitu elektroenkefalografia eli aEEG.....	21
4.5. Amplitudi-integroidun elektroenkefalografian käyttöaiheita.....	25
4.6. Opioidien ja muiden lääkkeiden vaikutukset aEEG-rekisteröintiin.....	26
5. VASTASYNTYNEESTÄ MÄÄRITETTÄVÄT PISTEYTYKSET: APGAR JA NACS.....	27
6. TUTKIMUSOSIO.....	30
6.1. Yleistä.....	30
6.2 Aineisto ja menetelmät.....	31
6.3. Tulokset.....	34
6.3.1. Farmakokinetiikka.....	34
6.3.2. Synnytyksiin liittyvät tiedot.....	36
6.3.3. Lisätietoja vastasyntyneisiin liittyen.....	38
6.3.4. Poikkeamat tutkimussuunnitelmasta.....	39
6.3.5. Käytetyt synnytyskivunlievitysmenetelmät.....	39
6.3.6. Vastasyntyneet.....	40
6.3.7. aEEG- ja EEG-rekisteröinnit fentanyyli- ja kontrolliryhmissä.....	40
6.4. Tulosten tarkastelu ja pohdinta.....	41
LÄHTEET.....	44

1. JOHDANTO

Synnytyskipu koetaan tavallisimmin erittäin kovana tai sietämättömänä jopa kivunlievityksestä huolimatta. Synnytyskipun lievityksessä käytetään sekä lääkkeettömiä että lääkkeellisiä menetelmiä. Lääkkeellisistä menetelmistä epiduraalipuudutus on kivunlievityksen kulmainen standardi. Epiduraalipuudutuksessa käytetään puuduteaineen lisäksi opioideja, joka tavallisesti on fentanyyli. Epiduraalipuudutusta ei kuitenkaan aina pystytä panemaan vasta-aiheiden, kuten synnyttäjän muiden sairauksien tai lääkitysten, vuoksi. Kaikissa sairaaloissa ei myöskään ole resursseja puudutusten laittoon tai potilaan asianmukaiseen valvontaan kaikkina viikonpäivinä ja ympäri vuorokauden. Epiduraalipuudutusta ei myöskään aina ehditä laittaa nopeissa synnytyksissä, ja toisaalta hyvin pitkittynyt ja kivulias synnytys on este puudutukselle. Tällaisia tilanteita varten tarvitaan helposti annosteltava, lyhytvaikutteinen ja turvallinen keino hoitaa kipua.

Fentanyyli on nopea- ja lyhytvaikutteinen voimakas opioidi, jota on jo pitkään käytetty synnytyskipun lievityksessä lähinnä epiduraali- ja spinaalipuudutuksissa. Aikaisemmissa tutkimuksissa epiduraalisesti tai laskimonsisäisesti annostellun fentanyylin ei ole todettu aiheuttavan sikiön sykkeen muutoksia eikä vastasyntyneelle asidoosia (liiallinen veren happamuus) tai kasvanutta tehohoidon tarvetta. Fentanyylin ei ole todettu myöskään aiheuttavan alhaisempia vastasyntyneen Apgar-pisteitä (vastasyntyneen yleistilaa kuvaava pisteytys) eikä neurologista tilaa kuvaavia NACS-pisteitä (*Neurologic and Adaptive Capacity Score*).

Tämä tutkielma on osa tutkimusta, jonka tarkoituksena on selvittää nenän limakalvoille annostellun fentanyylin tehoa ja turvallisuutta. Tätä selvitetään määrittämällä fentanyylin pitoisuutta äidin plasmassa synnytyksen aikana sekä arvioimalla vastasyntyneen fentanyylialtistus heti synnytyksen jälkeen mitatuista napalaskimo- ja napavaltimoveren fentanyyli-pitoisuuksista. Vastasyntyneistä määritettiin lisäksi Apgar- ja NACS-pisteytys sekä rekisteröitiin aEEG (amplitudi-integroitu elektroenkefalografia) ja perus-EEG (elektroenkefalografia). Fentanyyliä saaneiden äitien vastasyntyneiden pisteytyksiä ja aEEG- ja perus-EEG-rekisteröintejä verrattiin kontrolliryhmän vastasyntyneisiin. Omassa tutkielmassani keskityn aEEG- ja perus-EEG-rekisteröintien tuloksiin.

2. SYNNYTYSKIVUNLIEVITYS

2.1. Synnytyskipu

95 % synnyttäjistä kokee synnytyksen kivuliaana, 20 % kokee synnytyksen aikana sietämätöntä kipua ja 50 % erittäin kovaa kipua (Sariola ja Tikkanen 2011). Kipu varoittaa odottavaa äitiä lähestyvistä synnytyksestä ja ohjaa tätä hakeutumaan hoitoon, mutta mitään muuta hyötyä ei synnytyskipusta ole osoitettu olevan. Lähinnä sillä on haitallisia vaikutuksia, kuten äidin hyperventilaatio (voimistunut hengitys), hapenkulutuksen lisääntyminen, hiilidioksidipitoisuuden lasku ja alkaloosi (veren liiallinen emäksisyys). Nämä puolestaan voivat johtaa istukan verenkierron heikentymiseen ja sitä kautta sikiön hypoksiaan (hapenpuutteeseen) (Alahuhta 2006).

Synnytyksen eri vaiheissa kipu on erilaista ja eri tekijöistä johtuvaa. Kohtulihaksen supistuminen aiheuttaa monille synnyttäjille kipua, ja kipu lisääntyy yleensä synnytyksen edetessä siirryttäessä synnytysvaiheesta toiseen. Ensimmäisessä vaiheessa eli avautumisvaiheessa synnytyskipua aiheuttaa sikiön tarjoutuvan osan painautuminen kohdunsuun reunoihin ja kohdun alaosiin (Sariola ja Tikkanen 2011). Tämä avautumisvaiheen kipu on epämiellyttävää, tylppää ja särkevää eli viskeraalista sisäelinperäistä kipua (Alahuhta 2006). Avautumisvaiheessa kipu tuntuu kohdun lisäksi myös muissa lantion kudoksissa, kuten ristiselässä, ja se välittyy selkäytimen Th11–L1-juurten kautta. Kun avautumisvaihe etenee, kipu muuttuu voimakkaammaksi ja terävämmäksi (Alahuhta 2006). Synnytyksen toisessa vaiheessa eli ponnistusvaiheessa kipu johtuu välilihan venyttymisestä, ja tällöin kipu välittyy selkäytimen sakraalijuurten kautta. Synnytyskipun lievitys on tarpeen pääsääntöisesti avautumisvaiheen aikana (Sariola ja Tikkanen 2011). Jokainen nainen kokee ja hallitsee kivun omalla yksilöllisellä tavallaan, ja yleensä henkilökunta arvioi synnyttäjän kivun lievemmäksi kuin synnyttäjä itse. Näin ollen synnyttäjän omia toiveita synnytyskipun lievityksestä pidetään keskeisenä kivunlievitysmenetelmää valittaessa (Alahuhta 2006).

2.2 Synnytyskipun lievitysmenetelmät

2.2.1 Lääkkeettömät menetelmät

Synnytyskipua voidaan pyrkiä lievittämään lääkkeettömästi. Lääkkeettömiin menetelmiin kuuluu esimerkiksi asentohoito, jossa pyritään löytämään vähiten kivuliain asento. Lisäksi lämpimässä suihkussa tai ammeessa oleilu, hieronta, akupunktuuri ja vyöhyketerapia ovat mahdollisia lääkkeettömiä menetelmiä. Ei-lääkkeellisiin menetelmiin kuuluu myös steriilin veden eli aqua-rakkuloiden pistäminen ihon sisälle. Veden ruiskuttamisesta seuraa ihon venyttymistä, mikä puolestaan koetaan kipuna ja tämä vähentää varsinaisen synnytyskipun kokemista. Synnytyskipun lääkkeettömänä menetelmänä voidaan käyttää myös transkutaanista hermostimulaatiota (TENS) eli ihon kautta tapahtuvaa sähköistä hermorunkojen ärsytystä (Sariola ja Tikkanen 2011).

2.2.2 Lääkkeelliset menetelmät

Lääkkeellisistä kivunlievitysmenetelmistä typpioksiduulin eli ilokaasun käyttöä pidetään turvallisena, eikä sillä ole vaikutusta synnytyksen etenemiseen. Ilokaasun katsotaan vähentävän synnytyskipua kohtalaisesti. Ilokaasuun on lisätty happea ja sitä hengitetään kasvonaamarilla. Kaasun hengittäminen aloitetaan supistuksen alkaessa ja lopetetaan supistuksen heikentyessä. Supistusten välillä synnyttävä hengittää ilmaa, jolloin typpioksiduuli poistuu elimistöstä. Ilokaasun kipua lievittävä vaikutus alkaa noin 20 sekunnissa sen hengittämisen aloittamisesta ja on maksimissaan 30–60 sekunnin kuluessa (Sariola ja Tikkanen 2011).

2.2.3 Lääkkeelliset menetelmät: puudutukset

Epiduraali- ja spinaalipuudutuksia pidetään tehokkaimpina synnytyskipun lievitysmenetelminä. Niiden panosta huolehtii anestesia lääkäri. Epiduraalipuudutus pannaan selkäydinkanavaan silloin, kun synnytys on käynnissä avautumisvaiheen alussa (Sariola ja Tikkanen 2011). Puudutteena käytetään usein levobupivakaiinia tai ropivakaiinia. Puudutteeseen yhdistetään yleensä opiodi, kuten fentanyyli tai sufentaniili (Alahuhta 2006). Opioidin avulla kivunlievityksestä saadaan tehokkaampi ja pitkäkestoisempi (Sariola ja Tikkanen

2011). Kun alkuannos on annettu, voidaan puudutusta jatkaa joko toistuvien kerta-annoksien, jatkuvalla infuusiolla tai potilaan itseannostelulaitteella (*patient control epidural analgesia*, PCEA) (Alahuhta 2006). Epiduraalipuudutusta käytettäessä sikiön sykekäyrää on seurattava jatkuvasti, samoin kuin äidin vointia, verenpainetta ja sykettä. Riippuen puudutuksesta ja lisistä kerta-annoksen vaikutus kestää yleensä kaksi tuntia, ja se voidaan tarvittaessa uusua. Epiduraalipuudutusta voidaan annostella myös jatkuvana pumpun avulla (Sariola ja Tikkanen 2011).

Toinen sentraalinen puudutusvaihtoehto on spinaalipuudutus, jossa puuduteaine ja kipulääke ruiskutetaan suoraan selkäydinnestetilään. Spinaalipuudutusta käytettäessä puuduteaineen määrä on pienempi kuin epiduraalipuudutuksessa. Spinaalipuudutus pistetään yleensä kertapuudutuksena ja se kestää lyhyemmän ajan kuin epiduraalipuudutus. Spinaalipuudutus tehoaa epiduraalipuudutusta nopeammin ja lievittää myös ponnistusvaiheen kipua. Puudutteena käytetään yleensä bupivakaiinia, ja siihen yhdistetään fentanyyli tai sufentaniili (Alahuhta 2006).

On myös mahdollista käyttää spinaali- ja epiduraalipuudutusten yhdistelmää, jolloin spinaalipuudutusta jatketaan epiduraalikatetrin kautta (Sariola ja Tikkanen 2011). Tällä saadaan nopeasti alkava ja luotettava kivunlievitys, joka on jatkuva ja jota pystytään säätelemään (Alahuhta 2006).

Sentraalisten puudutusten lisäksi synnytyskivunlievityksenä voidaan käyttää parakervikaalipuudutusta (PCB) sekä pudendaalipuudutusta (Sariola ja Tikkanen 2011). Nämä puudutukset laittaa synnytyslääkäri. PCB-puudutuksen kipua lievittävä vaikutus alkaa nopeasti, joten se sopii erityisesti nopeasti eteneviin synnytyksiin. Se ei myöskään hidasta synnytyksen etenemistä. PCB-puudutuksen voi pistää siihen saakka, kunnes kohdunsuun reuna ei ole palpoitavissa, se on siis avautumisvaiheen kivunlievitysmenetelmä. PCB-puudutuksessa käytetään yleisimmin levobupivakaiinia tai ropivakaiinia, joita injisoidaan erityisellä Kobakin-neulalla limakalvon alle kohdunsuun reunojen lateraalipuolelle eli sivufornikseihin. PCB-puudutusta käytettäessä avautumisvaiheessa monet sentraalisille puudutuksille tyypilliset haittavaikutukset, kuten kutina, postspinaalinen päänsärky ja verenpaineen lasku, pystytään välttämään. Se ei kuitenkaan sovi tilanteisiin, joissa sikiön asfyksian riski on kohonnut. Asfyksiassa sikiön kudosverenkierto on alentunut, mikä johtaa hapenpuutteeseen ja hiilidioksidin kertymiseen (Palomäki 2006, Fellman, Luukkainen 2010).

PCB-puudutuksen vaikutus kestää 1–2 tuntia, ja sen käyttö vaatii jatkuvaa sisäistä sikiön sykekäyrän seuranta (Sariola ja Tikkanen 2011). Puudutus voidaan tarvittaessa toistaa (Palomäki 2006).

Pudendaalipuudutus injisoidaan häpyhermon eli *nervus pudendalixen* lähettyville emättimen kautta. Sitä käytetään lähinnä ponnistusvaiheen kivunlievityksessä, sillä onnistuessaan se puuduttaa välilihan seutua (Sariola ja Tikkanen 2011). Pudendaalipuudutuksessa käytetään yleensä lidokaiinia, jota ruiskutetaan Kobakin-neulalla siinä vaiheessa, kun sikiön tarjoutuva osa ei vielä paina välilihaa. Puudutuksen jälkeen seurataan sikiön sykekäyrää (Palomäki 2006).

3. OPIOIDIT SYNNYTYSKIVUN LIEVITYKSESSÄ

3.1. Yleistä opioideista

Ihmisen elimistössä opioidireseptoreja on keskushermostossa mm. mantelitimakkeessa, raphe magnuksessa, keskiaivoharmaassa, insulassa ja selkäytimen takasarvessa. Nämä keskushermoston osat ovat olennaisia kivun välityksessä ja säätelyssä. Myös perifeeristen hermojen päätteissä on opioidireseptoreja, jotka osallistuvat mm. tulehduskivun säätelyyn. Opioidireseptoreja tunnetaan tällä hetkellä neljää eri tyyppiä: μ (myy), κ (kappa), δ (delta) ja ORL1 (opioid receptor-like receptor 1). Näistä parhaiten tunnetaan μ -reseptorityyppi, jonka aktivaatio paitsi lievittää kipua, myös lamaa hengitystä, aiheuttaa riippuvuutta ja euforiaa. κ - ja δ -tyyppisten reseptorien kipua lievittävä vaikutus on vähäisempi kuin μ -tyyppisten opioidireseptorien. ORL1-reseptorit ovat puolestaan voimakkaita selkäytimen kipuvasteiden vaimentajina, mutta aivoissa ne saattavat aiheuttaa kipuvasteen lisääntymistä (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Ihmisen elimistössä, niin keskus- kuin ääreishermostossakin, on endogeenisiä eli elimistön sisäsyntyisiä peptidejä, jotka pystyvät sitoutumaan opioidireseptoreihin ja tätä kautta aiheuttamaan erilaisia opioidivaikutuksia. Näiden peptidien sitoutuminen ja vaikutukset pystytään kumoamaan tai estämään naloksonilla eli opioidireseptorien antagonistilla (vastaaineella). Endogeenisiä opioidireseptoreihin sitoutuvia peptidejä ovat mm. enkefaliinit, endorfiinit, dynorfiinit ja endomorfiinit. Näillä endogeenisillä opioideilla ajatellaan olevan merkitystä paitsi kivunsäätelyssä myös verenpaineen ja psyykkisten tilojen säätelyssä (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Elimistön omien endogeenisten opioidien lisäksi opioidireseptoreihin sitoutuvat ja opioidivaikutuksia aikaansaavat myös huumaaviin ja lääkinnällisiin tarkoituksiin käytetyt opiaatit ja opioidit. Opiaatti-nimitystä käytetään oopiumista saatavista aineista ja niiden johdoista. Sen sijaan opioidi-nimitystä käytetään lääkinnällisissä tarkoituksista käytetyistä μ -reseptoriagonisteista (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Opioidit aiheuttavat euforiaa eli hyvänolon tunnetta. Ne aiheuttavat myös väsymystä, jota vaikutusta kohtaan kehittyy kuitenkin varsin nopeasti toleranssi. Opioideilla on myös palkitsevia vaikutuksia. Opioidien tärkein ja vakavin haittavaikutus on hengityslama, joka

liittyy erityisesti suurten annosten käyttöön. Opioidit pienentävät hengityksen kertatilaavuutta, harventavat hengitystaajuutta ja vähentävät hengityskeskuksen herkkyyttä reagoida hiilidioksidiosapaineen muutoksiin. Toinen merkittävä opioidien haittavaikutus on ummetus, joka johtuu opioidien lisäämästä ruuansulatuskanavan sileänlihaksen tonuksesta eli jänteystä. Ummetuksen osalta toleranssia ei kehity (Hagelberg ja Pertovaara 2007).

Tässä tutkimuksessa käytetty fentanyyli kuuluu piperidiini-johdoksiin. Se on synteettinen μ -opioidireseptoriagonisti. Fentanyyli lievittää kipua n. 100 kertaa voimakkaammin kuin opioidiryhmän tyyppilääkeaineena pidetty morfiini. Fentanyyli vaikuttaa nopeasti ja sen vaikutusaika on lyhyempi kuin morfiinilla. Sitä voidaan annostella limakalvon kautta imeskelytablettina, transdermaalisesti eli ihon läpi imeytymällä, laskimonsisäisesti, epiduraalisesti ja spinaalisesti (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Fentanyylin nopea eliminaatio johtuu pääasiassa sen jakautumisesta uudelleen elimistössä. Fentanyylin aineenvaihdunta tapahtuu maksassa, eikä siitä synny aktiivisia aineenvaihduntatuotteita (Nikkola 2003). Transdermaalisesti laastarina käytettynä fentanyylin vaikutus alkaa 12–24 tunnin kuluessa, joten laastarimuotoinen fentanyyli ei sovi akuutin kivun hoitoon. Transdermaalinen hoito tulee kuitenkin kyseeseen lähinnä vaikean pitkäaikaisen kivun, kuten esimerkiksi syöpäkivun hoidossa. Sen sijaan fentanyyli-imeskelytabletti sopii esimerkiksi syöpäpotilaan läpilyöntikipujen hoitoon. (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Fentanyyliä voidaan annostella myös intranasalisesti eli nenän limakalvoille suihkutettavana suihkeena. Tällainen annostelutapa on ollut käytössä esim. lasten kivunlievityksessä murtumien hoidon yhteydessä (Graudins ym. 2013). Lisäksi fentanyyliä voidaan antaa potilaalle subkutaanisesti eli ihon alle injisoimalla (Fleet ym. 2013). Fentanyyliä käytetään myös synnytyskivun lievityksessä ja toimenpiteiden yhteydessä (Hagelberg ja Pertovaara 2007). Fentanyyli ei näytä kertyvän sikiön elimistöön, ja sen uskotaan olevan hyvä synnytyskivun lievitykseen käytettävä yhdiste, koska sillä ei ole aktiivisia aineenvaihduntatuotteita ja sen vaikutus on nopea ja lyhyt (Nikkola 2003).

3.2. Sikiön ja vastasyntyneen opioidijärjestelmät

Vastasyntyneiden kivun aistimiseen liittyvät toiminnot ovat erilaisia verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin (Marsh ym. 1997). Tämän vuoksi on ajateltu, että myös kivunlievitykseen liittyvät mekanismit ovat vastasyntyneillä omanlaisiaan. Ihmiselimistön kipu-

järjestelmään keskeisesti kuuluvaa opioidijärjestelmää vastasyntyneillä on tutkittu koe-eläimillä, lähinnä rotilla. Ihmisten ja rottien keskushermoston kehitystä ei voi suoraan viivaisesti verrata toisiinsa, mutta rottia tutkimalla on saatu viitteitä myös ihmisten keskushermoston ja opioidijärjestelmän kehityksestä. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että opioidireseptorit ja endogeeniset opioidit ilmestyvät varhaisessa keskushermoston kehitysvaiheessa. Vastasyntyneellä rotalla opioidireseptoreja on useissa keskushermoston osissa aivoissa ja selkäytimessä. Ihmissikiöllä enkefaliinin kaltaisia peptidirekenteitä on havaittu olevan jo 10-viikkoisella. Varsinaisiin kivun säätelyyn osallistuvien opioidijärjestelmien kehitys tapahtuu rotilla pääasiassa syntymän jälkeisinä päivinä, ja niiden toimintakin käynnistyy varhaisina syntymän jälkeisinä päivinä. Eksogeenisten eli lääkkeenä annettujen opioidien vaikutusta vastasyntyneisiin rottiin on myös tutkittu. Näissä tutkimuksissa on todettu, että morfiinin kipua lievittävä vaikutus lisääntyy vastasyntyneen rotan kasvaessa (Marsh ym. 1997).

Opioidien uskotaan olevan tärkeitä vastasyntyneen hermoston kehityksessä. On todettu, että endogeeniset opioidit vaikuttavat hermoston kehitykseen inhibitorisina eli estävinä kasvutekijöinä, minkä arvellaan johtuvan DNA-synteesin estosta. Esimerkiksi, kun vastasyntyneille rotille annettiin joko metenkefaliinia eli opioidireseptorin agonistia tai naloksonia eli opioidireseptorin antagonistia, naloksonia saaneiden rottien DNA-synteesi lisääntyi, kun taas metenkefaliinia saaneiden rottien DNA-synteesi väheni (Marsh ym. 1997).

3.3. Fentanyyli synnytyskivun lievityksessä ja sen vaikutukset sikiöön ja vastasyntyneeseen

Fentanyyliä käytetään synnytyskivun lievityksessä pääasiassa epiduraali- ja spinaalipuudutuksissa puuduteaineen ((levo)bupivakaiini tai ropivakaiini) kanssa niin kättilön antamina infuusioina kuin potilaan itse annostelemana (*patient control epidural analgesia PCEA*) (Alahuhta 2006). Synnytyksissä fentanyyliä voidaan antaa myös ihon alle (subkutaanisesti) (Fleet ym. 2013). Lisäksi fentanyyliä voidaan antaa laskimonsisäisesti (Nikkola 2003). Tässä tutkimuksessa fentanyyliä annettiin nenän limakalvolle sumutteena.

Fentanyyli on rasvaliukoinen ja kevyt molekyyli, joten se kulkeutuu istukan läpi nopeasti (Nikkola 2003). Se, kuinka nopeasti fentanyyli siirtyy istukan läpi, riippuu sen pitoisuudes-

ta äidinpuoleisessa ja sikiöpuoleisessa istukkaverenkierrrossa sekä istukan verenkierrosta. Fentanyylipitoisuuden tasoittuminen koko sikiönpuoleisen istukan alueella on kuitenkin hitaampi prosessi, joka voi kestää yli 40 minuuttia. Sen sijaan se, kuinka suuri pitoisuus äidin fentanyylistä siirtyy istukan läpi, riippuu fentanyylin kokonaisannoksesta, antomuodosta ja -nopeudesta sekä sen jakautumisesta, aineenvaihdunnasta ja erittämisestä. Lisäksi istukan eri puolten välisen tasapainoisen jakautumisen merkittävimmät tekijät sekä äidin että sikiön puolella ovat opioidin sitoutuminen proteiineihin sekä veren pH. Opioidien sitoutuminen proteiineihin on pH:sta riippuvaista eli jos pH laskee, proteiineihin sitoutuminen vähenee. Jos sikiö muuttuu asidoottiseksi eli veren pH laskee happamaksi, sitoutumattoman opioidin pitoisuus sikiössä kasvaa. Normaalitytilanteessa fentanyylin sitoutuminen proteiineihin on suurin piirtein samanlaista äidin ja sikiön puolella. Yksin tai yhdessä puuduteaineen kanssa annetun opioidin ei ole todettu vaikuttavan napaveren verikaasu- tai happo-emäs-ominaisuuksiin epiduraalisesti, laskimonsisäisesti tai intratekaalisesti (kovakalvonalaisesti) annosteltuna (Helbo-Hansen 1995).

Opioidien aiheuttamaa altistusta vastasyntyneelle voidaan määrittää mittaamalla vastasyntyneen napalaskimo- ja napavaltimoveren sekä äidin valtimoveren lääkeainepitoisuuksia. Erityisen korkeita pitoisuuksia voidaan havaita esimerkiksi laskimonsisäisen fentanyyliannon jälkeen keisarileikkauksen yhteydessä. Sen sijaan epiduraalisessa annostelussa pitoisuudet ovat pienempiä, kuten myös silloin, kun fentanyyli annetaan hitaasti synnytyksen kuluessa (Helbo-Hansen 1995).

Synnyttäjälle laskimonsisäisesti annetun fentanyylin on todettu voivan vähentää sikiön sykevaihtelua, pienentää sikiön sykkeen perustajuutta ja aiheuttaa sikiön sykkeen hidastumista (Nikkola 2003). Sikiön sykevaihtelun vähenemisen ajatellaan johtuvan fentanyylin aiheuttamasta suorasta keskushermostovaikutuksesta, ei niinkään sikiön voinnin heikkenemisestä. Sen sijaan epiduraalisesti annosteltuna fentanyylin ei ole todettu aiheuttavan sikiön sykkeen muutoksia (Helbo-Hansen 1995). Synnyttäjälle annetun laskimonsisäisen fentanyylin ei ole havaittu aiheuttavan vastasyntyneelle asidoosia (veren liiallinen happamuus) tai kasvanutta tehohoidon tarvetta. Reaktiokäyttämistesteissä fentanyylin käytön jälkeen alhaisia pistemääriä on ollut yhtä paljon kuin muiden opioidien käyttöön liittyen (Nikkola 2003).

Helbo-Hansen (1995) viittaa katsausartikkelissaan synnytykseen liittyvään fentanyylianalgesiaa koskevaan tutkimukseen (Rayburn ym. 1989). Tuossa tutkimuksessa verrattiin vastasyntyneestä määritettyjä Apgar-pisteitä (vastasyntyneen yleistilaa kuvaava pisteytys), NACS-pisteitä (*Neurologic and Adaptive Capacity Score*) eli vastasyntyneen neurologisen tilan arviointiin käytettävää pisteytystä ja hengitystaajuutta ensimmäisten synnytyksen jälkeisten tuntien aikana. Fentanyyliä laskimonsisäisesti saaneiden äitien vastasyntyneiden ja ilman kivunlievitystä synnyttäneiden äitien vastasyntyneiden välillä ei todettu olevan merkittävää eroa. Sen sijaan verrattaessa vastasyntyneitä, joiden äidit olivat saaneet laskimonsisäisesti joko fentanyyliä tai petidiiniä, ryhmien välillä ei havaittu eroja Apgar- tai NACS-pisteiden suhteen. Petidiiniä saaneiden äitien vastasyntyneet tarvitsivat kuitenkin merkittävästi enemmän naloksonia (opioidien vastavaikuttajaa) kuin fentanyyliryhmään kuuluvat vastasyntyneet. Helbo-Hansen (1995) viittaa myös Meyer-Breitingin ja Leuwerin (1990) tekemään tutkimukseen, jossa vastasyntyneillä havaittiin alhaisia Apgar-pisteitä ensimmäisen minuutin kohdalla syntymästä, mutta viiden minuutin kohdalla Apgar-pisteet olivat normaaleja.

Laskimonsisäisesti fentanyylin annon lisäksi myös keisarileikkausten yhteydessä käytettävän epiduraalisen fentanyylin vaikutuksia vastasyntyneeseen on tutkittu. Fentanyylin lisäämisen epiduraalipuudutteeseen ei ole havaittu merkittävästi alentavan vastasyntyneen Apgar-pisteitä tai muuttavan ensimmäisten syntymän jälkeisten tuntien aikaista hengitystiheyttä. Epiduraalinen fentanyyli ei ole myöskään näissä yhteyksissä vaikuttanut vastasyntyneen hengityksen ylläpitämiseen eikä kokonais-NACS-pisteisiin. Tutkimuksissa fentanyylin käyttöön ei ole havaittu liittyvän opioideille tavallisia haittavaikutuksia, kuten matalia verenpaineita, lievästi vaimentuneita primaariheijasteita eikä heikkoa tai olematonta habituaatiota (reaktion sopeutumista) toistuville ärsykkeille. Näin ollen keisarileikkauksen yhteydessä fentanyylin on yleisesti ajateltu olevan turvallinen äideille ja heidän terveille täysiaikaisille vastasyntyneilleen (Helbo-Hansen 1995).

Paitsi keisarileikkauksissa, fentanyyliä käytetään epiduraalisesti myös alatiesynnytyksissä. Alatiesynnytyksiin liittyvissä tutkimuksissa fentanyylin epiduraalisen käytön ei ole havaittu vaikuttavan vastasyntyneiden Apgar-pisteisiin, NACS-pisteisiin tai hengityksen ylläpitämiseen. Se ei ole myöskään vaikuttanut vastasyntyneen verikaasuihin eikä sydänkeuhkokäyrään ensimmäisen elintunnin aikana. Myöskään intratekaalisella eli kovakal-

vonalaisella fentanyylin annostuksella ei ole havaittu olevan vaikutusta Apgar-pisteisiin (Helbo-Hansen 1995).

Fentanyylin farmakokinetiikassa eli imeytymisessä, jakautumisessa, aineenvaihdunnassa ja erittymisessä on havaittu olevan suuria yksilöllisiä eroja sekä aikuisilla että vastasyntyneillä, minkä vuoksi sen vaikutuksia on vaikea ennustaa (Nikkola 2003). Helbo-Hansen (1995) toteaa katsausartikkelissaan kuitenkin, että yleisesti käytetyt annokset epiduraalisessa synnytyskivun lievityksissä vaikuttavat olevan turvallisia. Tämä koskee fentanyyliä alkuanoksella 50 µg ja sen jälkeisellä jatkuvalla infuusiolla 20 µg/tunti. Hänen mukaansa myös intratekaalinen fentanyylin anto annoksella 25 µg vaikuttaa turvalliselta niin keisarileikkauksissa kuin alatiesynnytyksissäkin. Helbo-Hansenin (1995) mukaan fentanyylin laskimonsisäinen annostelu keisarileikkauksen anestesian käynnistämisessä voi aiheuttaa vastasyntyneen lapsen voinnin huonontumista ja siten sitä pitäisi käyttää vain, jos synnyttäjän vointi sitä edellyttää.

4. ELEKTROENKEFALOGRAFIA JA AMPLITUDI-INTEGROITU ELEKTROENKEFALOGRAFIA

4.1. Elektroenkefalografia eli EEG

Ihmiskehossa on sähköisiä lähteitä, joiden aikaansaama sähkövirta on ionien liikettä. Ionit ovat alkuaineita tai niiden yhdistelmiä, joilta joko puuttuu elektroneja tai joilla on ylimääräisiä elektroneja. Näin ollen ioneilla on joko positiivinen tai negatiivinen sähköinen varaus. Ihmiselimestön tärkein sähköinen lähde on solukalvo. Solukalvolla on erilainen ionipitoisuus kalvon eri puolilla lepotilassa ja aktivaatiossa. Ionit, joilla on siis oma sähköinen varauksensa, luovat solukalvolle kalvojännitteen, jonka muutokset saavat aikaan aktivaation. Aktivaatio etenee solukalvolla, ja aktivaation jälkeinen solukalvo palauttaa aktiivisesti ionitasapainon lepotilanteeseen. Hermosolussa tätä aktivaatiota kutsutaan aktiopotentiaaliksi, jonka tehtävänä hermosolussa on kuljettaa käskyjä esimerkiksi aivoista lihaksiin (Eskola 2006).

Aktiopotentiaali siirtyy hermosolusta toiseen synapsien välityksellä. Synapsi koostuu presynaptisesta päätteestä, synapsiraosta ja postsynaptisesta solusta. Presynaptinen solu on siis se solu, josta aktiopotentiaali siirtyy synapsin jälkeiseen eli postsynaptiseen soluun. Aktiopotentiaalin siirtyminen synapsissa tapahtuu välittäjäaineiden välityksellä. Näitä välittäjäaineita on presynaptisessa päätteessä pienissä vesikkeleissä (solurakkula), joista aktiopotentiaalin saapuessa ne vapautuvat synapsirakoon. Sieltä välittäjäaineet kulkeutuvat postsynaptisen solun solukalvolle, jossa on kullekin välittäjäaineelle sopivat reseptorit. Välittäjäaineen kiinnittyessä reseptoriin tapahtuu joko postsynaptisen solun *eksitaatio*, jolloin tämä postsynaptinen potentiaali etenee solussa. Postsynaptisessa solussa voi tapahtua myös *inhibitio*, jolloin postsynaptinen potentiaali ei lähde etenemään hermosolussa. Se, tapahtuuko inhibitio vai eksitaatio, riippuu presynaptisesta välittäjäaineesta ja postsynaptisesta reseptorista (Hari 2006). Elimistön sähköiset lähteet muodostavat ympärilleen sähkökentän, jota voidaan mitata ihon pinnalle kiinnitettävällä elektrodilla (Eskola 2006).

Aivoissa aivohermosolut muodostavat ryppäitä, joiden kalvojännitteet muuttuvat samanaikaisesti. Isoaivokuoren aivohermosoluryppäiden ja solunulkoisen tilan välistä jännite-eroa voidaan rekisteröidä elektroenkefalografialla eli EEG:llä. Siinä jännite-ero muodostuu ai-

vohermosoluryppäiden ja yleisimmin pään pinnalle asetettujen elektrodien välille. EEG:ssä ei pystytä näkemään yksittäisten solujen aktiopotentiaaleja, koska niiden lyhyt kesto vaikeuttaa niiden samanaikaista eli synkronista ilmaantumista. Sen sijaan EEG:ssä nähdään lähinnä synkronisia postsynaptisia potentiaaleja, joiden kesto on pidempi kuin yksittäisillä aktiopotentiaaleilla. EEG:ssä voidaan nähdä siis noin viiden neliösenttimetrin kokoisen aivokuorialueen samanaikainen aktivaatio (Huttunen ym. 2006).

Elektroenkefalografiassa nähdään aivojen spontaania sähköistä toimintaa, joka muodostuu eritaajuisista jänniteheilahduksista. Nämä jaotellaan taajuuskaistoihin: delta-taajuiset vastaavat alle 4 Hz:n heilahduksia, theta 4–8 Hz:n, alfa 8–13 Hz:n, beeta yli 13 Hz:n ja gamma yli 40 Hz:n heilahduksia. Näistä eri taajuuksista syntyy EEG-signaali, joka vaimenee kulkiessaan aivoista aivo-selkäydinesteen läpi kallon pinnalle. Aivojen sähköinen toiminta pysyy muuttumattomana varsin pitkään, vaikka aivojen eri fysiologisissa toiminnoissa, kuten verenkierrossa, verensokerissa, elektrolyyttitasapainossa tai lämpötilassa, tapahtuisi muutoksia. Voimakkaat fysiologiset muutokset näkyvät myös EEG-signaalissa. Esimerkiksi aivoverenkiertoa säätelevien valtimoveren happi- ja hiilidioksidiosapaineen, aineenvaihdunnallisten ja neuraalisten tekijöiden sekä aivojen verisuonten itsesäätelykyvyn muutokset voivat näkyä EEG-signaalin muutoksina. Pääsääntöisesti aivojen sähköisen toiminnan häiriöt ilmaantuvat vasta, kun aivokuoren verenkierto laskee alle puoleen normaalista. Jos verenkierto pysähtyy kokonaan, EEG häviää n. 20 sekunnissa. EEG voi kuitenkin palata 30 sekunnissa verenkierron palautuessa. Aivojen verenkierron lisäksi myös kehon lämpötilan lasku alle 29–30 °C:n aiheuttaa EEG-signaaliin vaimenemista, ja EEG häviää lämpötilan laskiessa alle 18 °C:een. Myös hyvin korkeissa lämpötiloissa (42 °C) EEG vaimenee ja hidastuu. EEG-signaalin häiriöitä voivat aiheuttaa lisäksi aivopaineen muutokset sekä välittäjäainejärjestelmien häiriöt, kuten Alzheimerin taudissa kolinergisten yhteyksien muutokset (Huttunen ym. 2006).

4.2. EEG:n rekisteröintimenetelmät

EEG rekisteröidään tavallisimmin kallon pinnalta. Useimmiten käytetään ihon pintaan asetettavia pieniä levymäisiä tasapintaisia pintaelektrodeja, mutta käytössä on myös neulaelektrodeja, lankamaisia sfenoidaali-, foramen ovale- ja tärykalvoelektrodeja sekä syvälle aivokudokseen sijoitettavia syväelektrodeja. Neulaelektrodit asetetaan ihon alle pinnan-

myötäisesti. Niiden asentaminen on kätevämpää ja nopeampaa kuin pintaelektrodien, mutta niiden häiriöherkkyys on suurempi elektrodin ja kudoksen välisestä merkittävämmästä impedanssista eli elektrodivastuksesta johtuen. Vähiten häiriötä signaaliin tulee pienillä elektrodi-impedansseilla. Pintaelektrodeja käytettäessä ne kiinnitetään kallon pintaan joko kumiverkolla tai erityisellä verkkomyssyllä, johon elektrodit on kiinnitetty valmiiksi paikoilleen. Ennen pintaelektrodien kiinnittämistä iho puhdistetaan kuolleesta ihosolukosta. Lisäksi pintaelektrodin ja ihon väliin laitetaan erityistä elektrodipastaa. Ihon puhdistus ja elektrodipastan käyttö vähentävät ihoimpedanssia ja parantavat ionien etenemistä kudoksesta elektrodiin. Yksi pintaelektrodi rekisteröi aivojen sähköistä toimintaa alueelta, joka on halkaisijaltaan noin 2,5 cm ja muutaman millimetrin syvyydeltä aivokuoren pinnasta (Koivu ym. 2006).

Tavallisimmin EEG-rekisteröinnissä käytetään noin 20 kallon pintaan asennettavaa elektrodia. EEG:n lisäksi rekisteröidään yleensä myös sydänsähkökäyrää (EKG) ja silmäliikekäyrää (EOG). Pintaelektrodin asetetaan kansainvälisen 10–10-järjestelmän mukaisesti, mutta käytössä on vielä myös 10–20-järjestelmä, jossa mitataan välimatka kallon taka-reunasta alaotsaan ja korvakäytävän etureunasta toiseen. Näiden välimatkojen 10 %:n ja 20 %:n prosentuaaliset välimatkat määrittävät elektrodien paikat, joten eri henkilöiden rekisteröinneistä saadaan vertailukelpoisia. Kukin elektrodi on nimetty sijaintipaikan ja aivopuoliskon mukaan. Sijaintipaikka merkitään kirjaintunnuksella: esim. F tarkoittaa frontaalista (otsa) elektrodia, T temporaalista (ohimo) O okkipitaalista (takaraivo) ja C koronaalista (päälaki) elektrodia. Kirjaintunnuksen lisäksi merkitään myös joko oikeaa aivopuolisko tarkoittava parillinen numero, vasenta aivopuolisko tarkoittava pariton numero tai keski-viivaa tarkoittava tunnus z. Esimerkiksi keskellä frontaalisesti sijaitseva elektrodi on nimeltään Fz, vasen okkipitaalinen on O1 ja sentraalinen oikea on C4 (Koivu ym. 2006).

EEG-rekisteröinnissä käytetään mittauskytkentöjä. Näillä mittauskytkennöillä mitataan elektrodien välisiä jännite-eroja. Mittauskytkentöinä on niin bipolaarisia kytkentöjä, joissa jännite-ero mitataan elektrodiparien välillä, kuin vertailukytkentöjä, joissa aktiivisen elektrodin jännitettä verrataan vertailu- eli referenssielektrodin jännitteeseen. Vertailuelektrodi pyritään sijoittamaan sellaiselle pään alueelle, jossa aivojen sähköistä signaalia pääsisi siihen mahdollisimman vähän. EEG-signaalia häiritsevät monet sähköiset laitteet erityisesti sairaalatiloiissa. Tällaisia laitteita ovat mm. kirurginen diatermia, röntgenkuvaslaitteet, mutta myös seinillä kulkevat 240 voltin sähkölinjat, sähkövalaisimet ja jopa hissit. Häiriöi-

den välttämässä ja poistamisessa on oleellista ensiksi poistaa häiriölähde, toiseksi suojautua häiriöltä ja kolmanneksi kompensoida häiriöitä. Häiriökentät aiheutuvat yleensä johtimien välillä, joten tällöin hyvä tapa suojautua on käyttää mahdollisimman lyhyitä johtimia. Ennen EEG-rekisteröinnin aloitusta EEG-kanavat kalibroidaan eli tarkistetaan, vahvistuuko jokaisesta kanavasta saapuva signaali samalla tavalla. Lisäksi on tarkistettava elektrodimpedanssit, joiden tulisi olla jokaisessa kytkennässä alle 10 k Ω (kilo-ohmia) (mielellään alle 5 k Ω). EEG-signaali piirtyy eri kytkentöjen välisenä käyränä EEG-laitteen näytölle siten, että y-akselilla on yleensä elektrodipari, jonka väliltä EEG:tä rekisteröidään, ja x-akselilla on aika, joka on yleensä jaettu 1 sekunnin jaksoihin. Näytöllä näkyvien EEG-käyrien määrä riippuu käytössä olevien kytkentöjen määrästä (Koivu ym. 2006).

Aikaisemmin EEG rekisteröitiin paperille, mutta nykyään käytössä on digitaaliset EEG-laitteet. Digitaalisilla menetelmillä sähköisiä signaaleja voidaan muokata ja häiriöitä vaimentaa jälkikäteen. Näihin digitaalisiin järjestelmiin voidaan liittää yhtäaikaista digitaalivideokuvaa potilaasta, mikä onkin yleisesti käytössä EEG-rekisteröinnissä. EEG-rekisteröinnin aikana käytetään usein erilaisia aktivaatiomenetelmiä, joilla voidaan saada lisätietoa aivojen sähköisestä toiminnasta. Tavallisimpia aktivaatioita ovat silmät kiinni ja silmät auki -reaktiot sekä hyperventilaatio- ja vilkkuvaloaktivaatiot. Vilkkuvaloaktivaatiossa käytetään eri nopeuksilla vilkkuvaa kirkasta valoa ja potilasta pyydetään pitämään silmiä välillä auki ja välillä kiinni. Tätä aktivaatiota käytetään lähinnä epilepsiaan viittaavien sähkötoiminnan muutoksien provosoimiseksi. Hyperventilaatioaktivaatiossa pyritään saamaan potilas hyperventiloimaan pyytämällä häntä hengittämään syvään tiheästi muutaman minuutin ajan. Tällä pyritään aikaan saamaan aivojen hypoksiaa, joka aiheuttaa EEG:n hidastumista. Tämän hidastumisen pitäisi olla ohimenevää, mutta jos hidastuminen ei korjaudu, voi se olla merkki aivotoiminnan häiriöstä. Hyperventilaatiota käytetään erilaisten epileptisten muutosten aikaansaamiseksi. Epileptisiä sähkötoiminnan muutoksia voidaan saada esille myös uniaktivaatiolla- tai unideprivaatiolla, jossa tutkittavaa potilasta on valvotettu tutkimusta edeltävänä yönä. Aktivaatioina voidaan käyttää myös kipuärsyketä ja voimakkaita ääniärsykeitä, joiden avulla voidaan provosoida ulkoisia reaktioita, esimerkiksi lihasnykäyksiä. Erilaisten ulkoisten oireiden havaitsemisessa videokuvan ottaminen samanaikaisesti onkin tärkeää (Koivu ym. 2006).

4.3. EEG-rekisteröinnin aiheet

EEG on tärkein tutkimuskeino aivojen toiminnallisten häiriöiden selvittämisessä. Sen sijaan rakenteellisten aivosairauksien esimerkiksi aivoinfarktin, aivokasvaimen ja aivoverenvuodon diagnostiikassa radiologiset kuvantamismenetelmät, kuten tietokonetomografia ja magneettikuvaus, ovat ensisijaisia. Monissa tapauksissa tarvitaan kuitenkin sekä EEG-tutkimusta toiminnallisen ja radiologista kuvantamista rakenteellisen tilanteen selvittämiseksi (Tolonen ja Partanen 2006).

Potilaalla esiintyvien kohtausoireiden, kuten erityisesti epilepsian, selvittämisessä EEG on ensisijainen tutkimusmenetelmä. Pelkän EEG:n perusteella ei kuitenkaan tehdä epilepsia-diagnoosia vaan tärkeintä on kliininen löydös. EEG-tutkimuksella pyritään arvioimaan, löytyykö EEG-käyrältä epilepsiaan sopiva löydös, mistä epilepsiatyypistä voisi olla kysymys ja sopiiko löydös suoraan yleistyvään vai paikallisalkuiseen epilepsiaan. EEG-tutkimus auttaa usein löytämään sopivan lääkehoidon löydettyyn epilepsiatyyppiin, ja joissakin tapauksissa myös lääkehoitoa voidaan seurata EEG:llä. Sillä voidaan myös selvittää, onko epilepsian taustalla aivojen paikallista vauriota, joka voitaisiin mahdollisesti kirurgisesti poistaa. Yksittäisessä EEG-tutkimuksessa ei välttämättä vielä nähdä epilepsiaan sopivia muutoksia, vaan usein EEG-tutkimus joudutaan toistamaan tai EEG:n pitkäaikaisrekisteröintiä käytetään joko ambulatorisesti eli ilman videomonitorointia tai video-EEG:nä videomonitoroinnin kanssa. EEG on olennainen tutkimusmenetelmä myös epäiltäessä pitkittynyttä epileptistä kohtausta eli status epilepticusta. Sitä tarvitaan sekä status epilepticuksen diagnostiikassa että lääkehoidon selvittämisessä. Status epilepticus-tilanteessa EEG on rekisteröitävä ja tulkittava päivystyksellisesti (Tolonen ja Partanen 2006).

EEG on tarpeellinen tutkimus epäiltäessä enkefaliittia tai Creutzfeld-Jakobin tautia sekä silloin, kun selvitetään potilaan äkillisesti alkanutta sekavuutta. EEG on diagnostisena apuna myös selvittäessä Creutzfeld-Jakobin taudin lisäksi muita dementoivia sairauksia, lasten kehityshäiriöitä ja tajuttomuuden syitä ja ennustetta. EEG ei ole tarpeen lasten tyyppisissä kuumekouristuksissa, päänsäryn selvittämisessä tai alkoholin vieroitusoireisiin liittyvissä kouristuksissa (Tolonen ja Partanen 2006). EEG-rekisteröintiä voidaan käyttää myös lääkehoidon aiheuttamien aivotuominnan muutosten selvittämiseen (Jennekens 2012). EEG on tärkeä tutkimusmenetelmä myös teho-osasto-olosuhteissa, joissa aivotuominnan

muutosten monitorointi on keskeistä niin hoidon kuin ennusteenkin kannalta. EEG nimitäin kuvastaa aivometabolialia ja verenkierron tilannetta, kuten hapenpuutetta. Sillä saadaan selville hitaitakin aivotoiminnan muutoksia, jotka voivat kertoa joko aivokuoren toipumisesta tai uudesta kehittyvästä vauriosta (Jäntti 2006).

4.4. Amplitudi-integroitu elektroencefalografia eli aEEG

Konventionaalista eli perinteistä laajaa EEG-rekisteröintiä (EEG) on käytetty pitkään teho-osastopotilaiden aivotoiminnan seurannassa niin aikuisten, lasten kuin vastasyntyneidenkin osalta. Laajan EEG:n käyttö on ollut tärkeää epileptisten kohtausten, aivojen aineenvaihdon ja verenkiertotilanteen, aivojen kehitysasteen ja neurologisen ennusteen arvioinnissa. Sen käyttöön liittyy kuitenkin rajoituksia, jotka tekevät sen hyödyntämisen pitkäaikaisen seurannan välineenä hankalaksi. Yleisimmin laajaa EEG:aa rekisteröidään lyhyissä 45–60 minuutin jaksoissa, jolloin jatkuvan EEG-trendin seuraaminen on mahdotonta. Lisäksi laajan EEG-rekisteröinnin toteuttamiseen tarvitaan hyvin koulutettu hoitaja/teknikko, joka osaa elektrodien asennuksen ja laitteiden käytön, sekä kliiniseen neurofysiologiaan erikois-tunut lääkäri, joka osaa tulkita laajan EEG:n (El-Dib ym. 2009). Laajan EEG:n ongelmana on myös se, että matala-amplitudiset signaalit jäävät herkästi häiriösignaalien peittoon, mikä haittaa EEG:n tulkintaa erityisesti vastasyntyneillä. Varsinkin ennenaikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä aivokuoren sähköiset signaalit ovat hyvin vaihtelevia ja matalataajuisia. Niinpä 1960-luvulla kehitettiin perinteisen laajan EEG:n rinnalle aivotoiminnan arviointiin nimenomaan teho-osasto-olosuhteisiin amplitudi-integroitu elektroencefalografia eli aEEG (Foreman ja Thorngate 2011). Sitä käytetään aikuisten teho-osastoseurannassa, mutta tavallista sen käyttö on erityisesti vastasyntyneiden teho-osastolla (Hellström-Westas ym. 2008). Tässä osuudessa käsitellään nimenomaan vastasyntyneiden aEEG-monitorointia.

Amplitudi-integroidulla elektroencefalografialla (aEEG) tarkoitetaan elektroencefalografiaa, jossa aivojen sähköinen signaali rekisteröidään joko yhdestä tai kahdesta kanavasta käyttäen kahta symmetristä parietaalista (päälaki) tai neljää symmetristä frontoparietaalista (otsa-päälaki) elektrodia (Hellström-Westas ym. 2008). aEEG-rekisteröinnissä elektrodit sijoitetaan 10–20-järjestelmän mukaisesti siten, että yksikanavaisessa rekisteröinnissä elektrodit ovat kohdissa P3 ja P4, ja kaksikanavaisessa rekisteröinnissä kohdissa P3–P4 ja

C3–C4. Vertailuelektrodi sijoitetaan tyypillisesti otsalle keskilinjaan. aEEG:ssä elektrodeina käytetään usein neulaelektrodeja, joiden ei ajatella aiheuttavan merkittävää kipua tai epämukavuutta tutkittavalle. Niiden käyttöä suositellaan kuitenkin vältettävän hauraiden, hyvin ennenaikaisten vastasyntyneiden kohdalla. Neulaelektrodien hyötynä on todettu olevan vakaa ja vähähäiriöinen rekisteröinti, mutta niiden kiinnittäminen on varsin hidasta, ja niiden käytöstä voi aiheutua ihovaurioita ja jopa ihoinfektioita (Foreman ja Thorngate 2011). Neulaelektrodien lisäksi käytetään myös pintaelektrodeja sekä kertakäyttöisiä liimaelektrodeja. Pintaelektrodien ongelmana on usein sopivan impedanssitason saaminen (Hellström-Westas ym. 2008).

aEEG:n muodostamista varten EEG-signaalia ensin voimistetaan, ja sen jälkeen erilaisten suodattimien avulla vaimennetaan kaikki alle 2 Hz:n ja yli 15 Hz:n signaalit. Tällä suodattamisella pyritään vähentämään häiriötekijöitä, kuten liikkeiden, hikoilun, sydämen sykkeen ja elektronisten laitteiden aiheuttamia häiriöitä. aEEG-signaali muodostuu aEEG-laitteen näytölle semilogaritmiseen asteikkoon, jossa 0–10 μV :n amplitudit näkyvät lineaarisella asteikolla ja 10–100 μV :n amplitudit logaritmisella asteikolla. Semilogaritmisen asteikon etuna on, että sillä voidaan havaita hyvin pieni-amplitudinen (alle 5 μV :n) taustatoiminta (Hellström-Westas ym. 2008). Nykyaikaisten aEEG-laitteiden, kuten Brainz BMR 3 Monitorin näytöllä nähdään aEEG-signaali mikrovoltteina nopeudella 6 cm tunnissa aina 3 tuntia kerrallaan. Rekisteröinnin aikana tehdään merkinnät eri tapahtumista tiettyinä ajankohtina esimerkiksi vastasyntyneen hoivaamisesta, lääkinnällisistä toimenpiteistä ja lääkkeiden annosta, minkä avulla voidaan tunnistaa näihin tapahtumiin liittyvät häiriöt aEEG-signaalissa (Foreman ja Thorngate 2011). aEEG:n lisäksi monitorointilaitteet rekisteröivät ja usein myös näyttävät elektrodikytkentöjen impedansseja ja hälyttävät niiden noustessa liian korkeiksi (Toet ja Lemmers 2009). aEEG:n lisäksi monitorointilaitteilla prosessoidaan, tallennetaan ja kuvataan myös perinteistä EEG-signaalia, jolloin todelliset häiriösignaalit saadaan helpommin poissuljettua ja hyvin lyhyetkin epileptiset tapahtumat voidaan tunnistaa. Myös varsinaisen rekisteröinnin jälkeinen kontrollointi ja tulkinta ovat tällöin mahdollisia (Hellström-Westas ym. 2008).

Amplitudi-integroidun elektroenkefalografian etuina ajatellaan olevan vähäinen elektrodimäärä, helppo saatavuus ja kätevyys, tulkinnan varsin nopea hallitseminen, välitön tulkinta potilaan vieressä, matalat kustannukset, jatkuva ja pitkäaikainen rekisteröinti sekä tiivistetty tietomäärä. aEEG-rekisteröinti ei häiritse rutiininomaista hoitoa eikä hoivaamista. Pitkä-

aikaisella aEEG:lla voidaan myös saada kiinni jaksottaisesti esiintyvää kohtauksellista toimintaa ja seurata taustatoiminnan kehittymistä akuutin aivovaurion jälkeen. Sekä terveillä että neurologisista häiriöistä kärsivillä vastasyntyneillä aEEG korreloi varsin hyvin laajaan EEG:aan tausta- ja kohtauksellisen toiminnan osalta. aEEG ei ole kuitenkaan tarpeeksi herkkä paikallisten ja hyvin lyhytkestoisten kohtausjaksojen tunnistamisessa. Näin ollen aEEG ei täysin korvaa perinteistä laajaa perus-EEG:aa vaan tarjoaa sitä täydentävän tutkimusmenetelmän (Foreman ja Thorngate 2011).

Perinteisen laajan EEG-rekisteröinnin tulkintaan tarvitaan vuosien harjoittelua ja kokemusta, jotta häiriösignaalien, monimutkaisten aaltomuotojen ja fysiologisen vaihtelun tunnistaminen onnistuu. Sen sijaan aEEG tarjoaa klinikoille yksinkertaistetun menetelmän seurata aivojen toimintaa. aEEG:ssa aivoista peräisin oleva sähköinen signaali kuvataan laitteen näytöllä tummana käyränä, joka sinusoidaalisesti levenee ja kapenee. Yleisesti ottaen aEEG:n tulkinta perustuu perustoimintojen tunnistamiseen käyrästä. Yksi perus-kuvio, joka käyrästä pitää tunnistaa, on jatkuvuus (*continuity*), joka nähdään käyrän tiiviytenä; epäjatkuvuus (*discontinuous*) käyrä on puolestaan leveämpi ja siinä on enemmän vaihtelua. Toisena perusasia selvitetään käyrän syklistyys (*cycling*), jolla tarkoitetaan käyrässä rytmisen jaksottaisesti toistuvia leviämisten ja kapenemisten sarjoja. Tärkeä perusasia on myös käyrän amplitudi, joka ilmoitetaan mikrovoltteina. Amplitudista arvioidaan sen minimi ja maksimi, jotka kuvaavat käyrän ala- ja yläreunaa. Lisäksi arvioidaan kaistanleveys eli käyrän kapeimman kohdan ala- ja ylämarginaalien erotus (Foreman ja Thorngate 2011).

Terveillä täysiaikaisilla vastasyntyneillä käyrän alareuna on yli 5 μV ja yläreuna yli 10 μV . Jos sekä minimi- että maksimiampplitudit (alle 5 μV ja alle 10 μV) laskevat, puhutaan aEEG-signaalin supressiosta eli vaimenemisesta. Sen sijaan täysin inaktiivinen eli tasainen käyrä (*flat trace*) kertoo siitä, ettei aivotoimintaa ole. Amplitudien vaimeneminen voi olla merkki todellisesta aivovauriosta esimerkiksi hypoksis-iskeemisestä enkefalopatiasta. Joskus kyseessä voi kuitenkin olla häiriöinen signaali, joka johtuu esimerkiksi pään ihon turvotuksesta tai verenvuodosta. Kaistanleveyden leviäminen voi olla merkki potilaaseen kohdistuvasta toimenpiteestä, jolloin ylämarginaali nousee. Se voi olla myös merkki unesta, jolloin alamarginaali hieman laskee ja ylämarginaali nousee tai todellisesta aivovauriosta, jossa yleensä nähdään epäjatkuvaa aEEG-signaalia. Sen sijaan kaistanleveyden kapeneminen voi olla merkki häiriöstä, joka aiheutuu esimerkiksi hengityskoneen käytöstä tai aidosta kohtauksesta, jossa sekä ylä- että alamarginaali kohoavat (El-Dib ym. 2009).

Amplitudi-integroitua elektroenkefalografiarekisteröintiä tulkittaessa selvitetään, mikä on sen taustatoiminta. Tämä taustatoiminta voidaan jakaa viiteen eri luokkaan (Toet ja Lemmers 2009):

1. Jatkuva normaalijännitteinen toiminta (*continuous normal voltage pattern CNV*) on jatkuvaa käyrää 10–25(-50) μV :n jännitteellä.
2. Epäjatkuvaa normaalijännitteinen toiminta (*discontinuous normal voltage pattern DNV*), on epäjatkuvaa käyrää, jossa matalat jännitteet ovat enimmäkseen yli 5 μV , eikä siinä näin ollen ole purskevaimentumaa.
3. Epäjatkuvaa taustatoiminta (purskevaimentuma eli *burst suppression BS*) on jaksottaista toimintaa, jossa matalan ja korkeiden jännitteiden (purskeiden) jaksot vuorottelevat.
4. Jatkuva, hyvin matalajännitteinen taustatoiminta (*continuous background pattern of very low voltage CLV*), jossa jännitteet ovat 5 μV :n tai sen alle.
5. Hyvin matala jännite (*flat trace*) koostuu lähinnä inaktiivisesta käyrästä, jonka jännite on alle 5 μV .

Näiden taustatoimintojen tunnistaminen on olennaista niin vastasyntyneen aivojen kehityksasteen kuin uni-valverytmin selvittämisessä (El-Dib ym. 2009). aEEG:n taustatoiminta vaihtelee kehityksen mukaan. aEEG-rekisteröintejä tulkittaessa on tiedettävä vastasyntyneen ikä, joka voidaan määrittellä eri tavoin. Käytössä on varsinainen raskausaika (*gestational age, GA*) sekä syntymän jälkeinen ikä (*postnatal age, PNA*), jotka yhteenlaskettuna tarkoittavat kuukautisten jälkeistä ikää (*postmenstrual age*) (Foreman ja Thorngate 2011). Ennenaikaisilla vastasyntyneillä nähdään epäjatkuvaa aEEG-signaalia, jossa kaistanleveys on varsin leveä ja alamarginaali on madaltunut. Hyvin ennenaikaisilla vastasyntyneillä nähdään pitkiä purskeiden välisiä jaksoja sekä tasainen alamarginaali (0–6 μV). Iän kasvaessa alamarginaalista tulee vaihtelevampi ja kaistanleveys kapenee. Sen sijaan uni-valverytmi on selkeästi nähtävissä 30. raskausviikolla syntyneillä vauvoilla. Tämän uni-valverytmin kehittyminen korreloi kuukautisten jälkeisen iän kanssa, ja se kertoo paremmasta ennusteesta ennenaikaisten vastasyntyneiden kohdalla (El-Dib ym. 2009).

4.5. Amplitudi-integroidun elektroenkefalografian käyttöaiheita

Perinteinen laaja elektroenkefalografia on aivojen sähköisen toiminnan monitoroinnin kultainen standardi niin aikuisilla kuin vastasyntyneilläkin. aEEG on kuitenkin hyvä täydentävä tutkimus silloin, kun EEG-laitteistoa ei ole saatavilla, potilaalla on todettu kliininen enkefalopatia tai epäillään akuuttia aivovauriota, on olemassa kliininen epäily kohtauksista, mutta EEG:tä ei ole saatavilla, kun vastasyntyntä ajatellaan uhkaavan akuutti aivovaurio tai kun vastasyntyneen kehitystä seurataan pitkällä aikavälillä. Mikäli vastasyntyneellä todetaan poikkeavia löydöksiä tai kohtauksia, tulisi laaja EEG tehdä mieluiten videokuvan kanssa. aEEG:n käyttö on kuitenkin erityisen hyödyllistä teho-osastolosuhteissa, sillä sitä voidaan tulkita välittömästi potilaan vieressä, se vaatii vähemmän elektrodeja ja sen tulkinta on yksinkertaisempaa kuin laajan EEG:n. Kliinikot ja hoitajat voivat opetella tunnistamaan tärkeimmät perustoiminnot ja häiriösignaalit varsin nopeasti. Lisäksi se on oiva seulonta- ja seurantaväline vastasyntyneiden aivotoiminnan häiriöiden tutkimisessa (El-Dib ym. 2009).

Amplitudi-integroitua elektroenkefalografian monitorointia voidaan käyttää monien erilaisten kliinisten tilojen selvittämisessä ja seurannassa. Tällaisia ovat erityisesti kohtauksen varhainen havaitseminen vastasyntyneellä, jolla on todettu hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja kliiniset kohtaukset. Myös hengityslaitteissa olevien potilaiden tilaa voidaan seurata aEEG:lla. Neurologisten ongelmien lisäksi aEEG:sta on apua myös sydän- ja aineenvaihduntasairauksien seurannassa. aEEG-löydösten on todettu ennustavan varhaisen aivovaurion saaneiden ennen aikaisten vastasyntyneiden lyhyen aikavälin ennustetta varsin tarkasti (Foreman ja Thorngate 2011).

Amplitudi-integroitu elektroenkefalografia on yleisesti käytössä myös kliinisten tutkimusten työvälineenä. aEEG-monitoroinnilla voidaan arvioida esimerkiksi ennen aikaisen vastasyntyneen uni-valverytmiä ja toteuttaa hoitotoimenpiteet ja hoivaaminen sen mukaisesti. aEEG:lla voidaan saada selville jo hyvin varhain kehittyviä aivotoiminnan häiriöitä, ja sillä voidaan tutkia lääkityksen ja muun hoidon vastetta sekä arvioida ympäristön aiheuttamaa stressiä (Foreman ja Thorngate 2011).

4.6. Opioidien ja muiden lääkkeiden vaikutukset aEEG-rekisteröintiin

Epilepsialääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet muuttavat usein aEEG-signaalia ja vaimentavat aivokuoren sähköistä taustatoimintaa. Tämä vaikeuttaa aivojen todellisen toiminnan selvittämistä. Se, kuinka paljon aivokuoren sähköinen toiminta vaimenee lääkityksen vaikutuksesta, riippuu lääkkeestä, sen annoksesta ja sen antoajasta suhteessa aEEG:n rekisteröintiin. Vastasyntyneen sairauden vakavuus vaikuttaa myös siihen, miten lääkitys muuttaa EEG-signaalia. Yleensä lääkityksen, kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, morfiinin, diatsepaamin tai midatsolaamin vaikutus näkyy EEG:ssa 1–2 tuntia lääkkeen annon jälkeen (Hellström-Westas ym. 2008).

Niin pienet annokset kuin jatkuvakin infuusio opioideja, kuten esimerkiksi fentanyyliä, vaikuttaa EEG:aan vain vähän täysiaikaisilla ja kohtalaisen enneaikaisilla vastasyntyneillä. Yleisesti ottaen rauhoittavat lääkkeet, epilepsialääkkeet ja opioidit voivat vaimentaa aivokuoren sähköistä aktiviteettia ja täten tehdä siitä aikaisempaa epäjatkuvampaa. 1–2 tuntia lääkkeen annon jälkeen aEEG:n tai laajan EEG:n tulkinta voi muodostua ongelmalliseksi lääkevaikutusten vuoksi, mutta tällöin aEEG:n pitkäaikaisrekisteröinnistä on hyötyä muutosten tulkinnassa. Kohtuulliset annokset rauhoittavia tai kipua lievittäviä lääkkeitä eivät yleensä aiheuta pitkäkestoisia tai vakavia aEEG:n tai laajan EEG:n taustatoiminnan vaimenemisia. Hyvin enneaikaisilla tai vaikeasti sairailta vastasyntyneillä, joilla aivojen toiminta on muutenkin häiriöistä, taustatoiminnan muutokset voivat olla vaikeampia ja pidempään kestäviä (Hellström-Westas ym. 2008).

Fenobarbitaali ei aiheuta merkittäviä muutoksia EEG:ssä eikä yleensä vaikeuta sen tulkintaa. Sen sijaan antiepileptisenä lääkkeenä käytetty lidokaiini aiheuttaa usein purskevaimentumaa, ja sen lopettamisen jälkeen purskevaimentuma muuttuu epäjatkuvaksi. Surfaktantti, jota käytetään enneaikaisen vastasyntyneen keuhkotoiminnan parantamiseen ja hengityksen tukemiseen, voi aiheuttaa lyhyen, mutta syvän aivokuoren sähköisen toiminnan vaimenemisen jopa niin, että aEEG/EEG voidaan tulkita inaktiiviseksi. Tämän reaktion syytä ei tiedetä (Hellström-Westas ym. 2008).

5. VASTASYNTYNEESTÄ MÄÄRITETTÄVÄT PISTEYTYKSET: APGAR JA NACS

Anestesiaalääkäri Virginia Apgar kehitti Apgar-pisteityksen vuonna 1953 vastasyntyneen voimien arvioimista varten (Apgar 1953). Se on ollut rutiinikäytössä synnytyslaitoksissa kaikkialla maailmassa jo yli 50 vuoden ajan (Li ym. 2013). Apgar-pisteitys tehdään vastasyntyneestä 1 ja 5 minuutin iässä. Siinä pisteutetään taulukon 1 mukaisesti vastasyntyneen tilasta kertovat toiminnot eli hengitys, ärtyvyys, vartalon väri, sydämen syke ja lihasjänteisyys (Luukkainen 2011). Maksimipistemäärä on siis 10 ja minimi 0. Pisteiden ollessa 7 tai yli katsotaan vastasyntyneen tilan olevan hyvä tai erinomainen (Li ym. 2013).

Taulukko 1. Apgar-pisteitys. (Luukkainen 2011).

Toiminto	2 pistettä	1 piste	0 pistettä
Hengitys	Tasainen, huutaa kunnolla	Epäsäännöllinen, haukkova	Ei hengitä
Ärtyvyys	Huutaa, yskii	Heikko, kasvojen liikkeet	Ei reaktioita
Vartalon väri	Punakka	Sininen	Kalpea tai harmaan kalpea
Sydämen syke	Yli 100/minuutti	Alle 100/minuutti	0
Lihasjänteisyys	Jäntevä, liikuttaa raajojaan	Alentunut, ei liiku	Velto

Neurologic and Adaptive Capacity Score (NACS) luotiin seulomaan lääkkeiden aiheuttamaa keskushermostolamaa ja erottamaan se asfyksiasta ja synnytyksen aiheuttamista vaurioista. NACS-pisteityksessä vastasyntyneeltä arvioidaan 20 eri toimintoa, jotka voidaan jakaa viiteen eri tyyppiin: adaptiiviseen kapasiteettiin, passiiviseen tonukseen, aktiiviseen tonukseen, varhaisheijasteisiin ja yleiseen neurologiseen tilaan. Jokainen 20 toimintoa pisteutetään sen mukaan, onko toiminto olematon tai vahvasti epänormaali, jolloin kyseisestä toiminnosta annetaan 0 pistettä. Kohtalaisesta tai lievästi epänormaalista toiminnosta annetaan 1 piste ja normaalista toiminnosta 2 pistettä. Maksimipistemäärä on siis 40 pistettä, normaalin alarajana on 35 pistettä. Mikäli jostakin testattavasta toi-

minnosta vastasyntynyt saa 0 tai 1 pistettä, voidaan tämä testata uudelleen, jolloin kokonaispisteilykseen lasketaan mukaan parhaimmat saadut pisteet kustakin osiosta. NACS:ssa pisteytettävät toiminnot on esitetty NACS-pisteytyslomakkeessa (taulukko 2) (Amiel-Tison ym. 1982).

Taulukko 2. NACS-pisteytys. (Käännös Ulla Sankilampi 2. versio 2011 pohjautuen C. Amiel-Tisonin alkuperäiseen taulukkoon vuodelta 1984)

	Pisteet	0	1	2	
Adaptiivinen kapasiteetti	1. Vaste äänelle		puuttuu	heikko	voimakas
	2. Habituaatio äänelle		puuttuu	7-12 stimulukselle	≤6 stimulukselle
	3. Vaste valolle		puuttuu	heikko	reipas räpyttely, Moro
	4. Habituaatio valolle		puuttuu	7-12 stimulukselle	≤6 stimulukselle
	5. Lohdutettavuus		puuttuu	vaikeasti lohdutettavissa	helposti lohdutettavissa
Passiivinen tonus	6. Scarf sign		käsivarsi ympäröi kaulan	kyynärpää ylittää keskilinjan	kyynärpää ei yllä keskilinjaan
	7. Kyynärnivelen koukistus		puuttuu	hidas, heikko	reipas, toistettavissa
	8. Popliteaalikulma		≥ 110 astetta	91-110 astetta	≤ 90 astetta
	9. Alaraajojen koukistus		puuttuu	hidas, heikko	reipas, toistettavissa
Aktiivinen tonus	10. Kaulan koukistajien aktiivinen supistus		puuttuva tai epänormaali	vaikea	hyvä, pää pysyy vartalon linjassa
	11. Kaulan ojentajien aktiivinen supistus		puuttuva tai epänormaali	vaikea	hyvä, pää pysyy vartalon linjassa
	12. Tarttuminen käsillä		puuttuu	heikko	vahva, toistettava
	13. Vaste traktiossa (tutki tarttumisen jälkeen)		puuttuu	kannattaa osan vartalon painosta	kannattaa koko vartalon painon
	14. Varaaminen alaraajoille		puuttuu	epätäydellinen, ohimevä	vahva, kannattaa koko vartalon painon
Primitiivihetjasteet	15. Askeltaminen		puuttuu	vaikea aloittaa	täydellinen, toistettava
	16. Moron heijaste		puuttuu	heikko, epätäydellinen	täydellinen
	17. Imuheijaste		puuttuu	heikko	täydellinen, synkronoitu nielemisen kanssa
Yleinen arvio	18. Vireystila		tajuton	letarginen	normaali
	19. Itku		puuttuu	heikko, korkea itkuääni, jatkuva itku	normaali
	20. Motorinen aktiivisuus		puuttuu tai voimakkaasti lisääntynyt	vähentynyt tai lievästi lisääntynyt	normaali
	YHTEENSÄ				

Pisteytys 20 osa-alueesta (0-2, maksimi pistemäärä 40)

6. TUTKIMUSOSIO

6.1. Yleistä

Synnytyskipu on yleensä kovaa: yli 80 % suomalaisista synnyttäjistä kokee kovaa tai sietämätöntä kipua. Käytössä olevista lukuisista hoitovaihtoehdoista huolimatta, tuoreessa suomalaisessa aineistossa kivunlievityksen jälkeen puolella synnyttäjistä kovin kipu oli edelleen 8–10/10 VAS-asteikolla (*visual analogue scale*, 0–10) mitattuna (Ranta ym. 1995).

Epiduraalipuudutus on kultainen standardi synnytyskipun lievityksessä. Puudutuksia ei kuitenkaan aina saada pantua. Esimerkiksi synnyttäjän muut sairaudet tai lääkitys, kuten veren hyytymistä estävä lääkitys, voivat toimia puudutuksen esteenä. Kaikissa sairaaloissa ei ole resursseja puudutusten laittoon tai potilaan asianmukaiseen valvontaan ympäri vuorokauden kaikkina viikonpäivinä. Nopeissa synnytyksissä puudutusta ei aina ehditä panna tai ponnistusvaihe, jolloin epiduraalipuudutusta ei voi panna, voi olla pitkittynyt ja kivulias. Näitä tilanteita varten tarvitaan helposti annosteltava, lyhytvaikutteinen ja turvallinen keino hoitaa kipua (Kokki ym. 2012).

Synnyttäjien limakalvot ovat turvonneet raskauden ja synnytyksen takia. Synnyttäjien limakalvoille annosteltujen lääkkeiden imeytymisestä tiedetään vähän, ja sen takia nenän limakalvolle annosteltavan fentanyylin imeytyminen, pitoisuudet plasmassa, teho ja turvallisuus tulisi selvittää.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on (i) selvittää nenän limakalvoille annostellun fentanyylin tehoa, turvallisuutta sekä pitoisuutta äidin plasmassa synnytyksen aikana; (ii) selvittää fentanyylin vaikutusta vastasyntyneeseen; (iii) arvioida vastasyntyneen fentanyyli-altistus heti synnytyksen jälkeen mitatuista napalaskimo- ja napavaltimoveren fentanyyli-pitoisuuksista.

6.2 Aineisto ja menetelmät

Tutkimus tehtiin vuosina 2011–2013 Kuopion yliopistollisessa sairaalassa synnytyssalissa sekä synnyttäneiden osastolla. Tutkimusta varten 33 terveeltä odottavalta äidiltä kysyttiin halukkuutta osallistua tutkimukseen ja fentanyylinenäsumentteen käyttöön. Näistä 33 naisesta 18 kieltäytyi: 9:llä ei ollut erityistä syytä kieltäytymiseen, kuusi naista ei halunnut ylimääräisiä toimenpiteitä, yksi halusi mieluummin epiduraalipuudutuksen ja yhdellä oli pahoinvointia ja oksentelua alfentaniilin käytön jälkeen. Kolmea synnyttäjää ei otettu tutkimukseen mukaan, koska yhdellä synnytys keskeytyi, yhdellä ei ollut kipua ja yhdelle oli annettu oksikodonia edeltävän 6 tunnin aikana. Kaiken kaikkiaan tutkimukseen osallistui 15 normaalin raskauden läpikäynyttä täysiaikaista (38–42) raskausviikolla olevaa, yhtä lasta odottavaa synnyttäjää. Näiltä synnyttäjiltä osallistumishalukkuutta kysyttiin synnytyksen alkuvaiheessa kipujen ollessa vielä heikkoja. Synnyttäjät saivat tiedot tutkimuksesta sekä suullisesti että kirjallisesti, ja he allekirjoittivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta.

Synnytyksen aikana synnyttäjä kuvasi kokemaansa kipua numeerisella asteikolla, jossa 0 oli ei lainkaan kipua, ja 10 oli kovin kipua. Potilaita opastettiin ensin käyttämään fentanyylinenäsumenttetta, jota he siis annostelivat itse jompaankumpaan sieraimen tutkijan valvoessa ja ohjatessa suihkeenottoa. Supistuskivun ollessa 5/10 tai enemmän potilas otti yhden 50 µg:n annoksen fentanyyli-nenäsumenttetta (Instanyl 50 µg/annos, Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab). Mikäli 15 minuutin kuluttua ensimmäisestä annoksesta supistuskipu oli vielä 5 tai enemmän, synnyttäjä otti toisen 50 µg:n annoksen fentanyylinenäsumenttetta. Synnyttäjä käytti nenäsumenttetta korkeintaan 15 minuutin välein, kunnes kipu lievittyi alle 5 tai maksimaalinen fentanyyliannos eli 250 µg täyttyi. Fentanyylinenäsumentteen anto lopetettiin siinä vaiheessa, kun synnyttäjän kokema kipu oli lievittynyt kahdella tai useammalla kipupisteellä tai jos synnyttäjälle tai sikiölle ilmaantui haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, hengitysvajautta tai muutoksia sikiön sykekäyrässä. Synnyttäjille annettiin lisäkipulääkityksenä ilokaasua ja/tai spinaali- tai epiduraalipuudutus ilman fentanyyliä, mikäli fentanyyli-nenäsumentte ei tuonut riittävää kivunlievitystä.

Synnyttäjille asennettiin kyynärtaipeen laskimoon kanyyli verinäytteidenottoa varten. Ensimmäinen verinäyte otettiin ennen ensimmäistä fentanyylinenäsumentteen ottoa. Muut ve-

rinäytteet otettiin 7,5 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen, 5 minuuttia toisen annoksen jälkeen, 10 minuuttia kolmannen annoksen jälkeen ja 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120 ja 180 minuuttia viimeisen fentanyyliannoksen jälkeen. Lisäksi verinäytteet otettiin vielä lapsen syntymähetkellä äidistä sekä lapsesta syntymän jälkeen lapsen napavaltimosta ja napalaskimosta. Koko synnytyksen ajan sikiön sykekäyrää seurattiin kardiotokografialla (KTG) sekä kättilöiden että gynekologien toimesta. Tarvittaessa synnytyksestä vastaava synnytyslääkäri huolehti lisätoimenpiteistä. Synnytyksen jälkeen toinen gynekologi vielä tulkitsti KTG-käyrät.

Synnytyksen jälkeen vastasyntyneistä tehtiin Apgar-pisteitys kättilön toimesta 1 ja 5 minuutin kohdalla syntymästä. Apgar-pisteiden määrittäminen kuuluu Kuopion yliopistollisen sairaalan synnytysyksikön rutiineihin, ja se tehdään kaikista vastasyntyneistä. Lisäksi vastasyntyneistä tehtiin NACS-pisteitys 2 tunnin sisällä syntymästä. NACS-pisteitys ei ole Kuopion yliopistollisen sairaalan rutiinikäytössä, vaan se otettiin tähän tutkimukseen tarkemmaksi vastasyntyneen neurologisen statuksen arviointimenetelmäksi. NACS-pisteityksen jälkeen vastasyntyneet kapaloitiin hyvin ja tämän jälkeen rekisteröitiin aEEG:a noin 60 minuutin ajan. aEEG-laitteena käytettiin Brainz BRM3 brain monitor -laitetta (Natus Pediatrics, San Carlos, USA). aEEG:n rekisteröimistä varten vastasyntyneille laitettiin verkkomyssy aEEG-elektrodien parempaa kiinnittymistä varten. Tämän jälkeen mitattiin oikeat elektrodien sijoituspaikat, joissa vastasyntyneen päänahkaa ensin kevyesti puhdistettiin ihoa kuorivalla tahnalla pumpulipuikon avulla. Puhdistuksen jälkeen elektrodien pintaan siveltiin elektrodipastaa ja ne sijoitettiin ihon pintaan kohtiin P3 ja C3 sekä P4 ja C4. Vertailuelektrodi sijoitettiin keskilinjaan otsalle. Tämän elektrodit kytkettiin aEEG-laitteeseen, ja ennen rekisteröinnin aloitusta tarkistettiin sopiva impedanssitaso. Mikäli impedanssitaso oli liian korkea, elektrodien alaista ihoa puhdistettiin lisää tai lisättiin elektrodipastaa. Myös ympäristössä olevia häiriölähteitä pyrittiin poistamaan. Mikäli rekisteröinnin aikana impedanssit kohosivat liian korkeiksi, elektrodien ja ihon välistä kosketusta pyrittiin parantamaan. Tarvittaessa myös elektrodeja vaihdettiin, mikäli ne havaittiin rikkonaisiksi. Joissain tapauksissa impedanssia ei saatu laskemaan tavoitetasolle korjauksista huolimatta, joten joissain rekisteröinneissä tyydyttiin korkeampiin impedanssitasoihin. aEEG-rekisteröinnin aikana lapsi sai olla omassa sängyssään, äidin vieressä tai äidin sylissä syötettävänä. Lapsen kohdistuneet hoiva- tai hoitotoimenpiteet merkittiin aEEG-laitteeseen samoin kuin impedanssien korjaamiseen liittyvät toimet. Joissain tapauksissa

lapsi ja äiti siirtyivät synnytyssalista synnyttäneiden osastolle, jolloin rekisteröinti jouduttiin tauottamaan. aEEG-rekisteröinti toistettiin synnytyksen jälkeisenä päivänä.

aEEG-rekisteröinnin lisäksi vastasyntyneiltä rekisteröitiin myös laaja perus-EEG joko synnytyksen jälkeisenä päivänä tai sitä seuraavana päivänä. Perus-EEG-rekisteröinnissä verkomyssyn alle sijoitettiin täysi määrä elektrodeja. Lisäksi sijoitettiin elektrodit rekisteröimään silmien, suun, yläraajan ja alaraajan liikkeitä. Myös hengitysliikkeitä ja sydänsähkökäyrää eli EKG:a rekisteröivät elektrodit kuuluivat tähän EEG-rekisteröintiin. Rekisteröinnin aikana vastasyntyntä kuvattiin videokameralla ja tämä tallennettiin EEG-signaalin yhteyteen. Lapseen kohdistuvat hoiva- ja hoitotoimenpiteen merkittiin rekisteröintikäyrälle samoin kuin lapsen liikkeet, ääntelyt ja vireystila. Lapsille tehtiin myös kosketus- ja ääniaktivaatiot rekisteröinnin aikana. Heiltä pyrittiin rekisteröimään niin valvetta kuin untakin. Jälleen lapset saivat olla joko omassa sängyssään tai äitinsä tykönä. Kuopion yliopistollisen sairaalan kaksi kliinistä neurofysiologia analysoivat itsenäisesti sekä aEEG- että laajat EEG-rekisteröinnit.

Fentanylinenäsumutetta saaneiden synnyttäjien lisäksi tutkimuksessa kerättiin kontrolliaineisto, joka koostui 34 synnyttäjistä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Näiltä 34 synnyttäjältä kysyttiin halua osallistua kontrolliryhmään synnytyksen alkuvaiheessa. Heille annettiin tietoa tutkimuksesta ja siihen osallistumisesta niin suullisesti kuin kirjallisesti, ja he allekirjoittivat kirjallisen suostumuksen kontrolliryhmään osallistumisesta. Kontrollisyntyttäjät eivät saaneet fentanylinenäsumutetta, mutta muuten heillä oli mahdollisuus saada sairaalassa käytettyjä synnytyskivunlievitysmenetelmiä, kuten spinaali- tai epiduraalipuudutus, joka sairaalan hoitokäytännön mukaan sisältää fentanylä. Kontrollisyntyttäjää seurattiin synnytyksen aikana sairaalan normaalin hoitokäytännön mukaan. Syntymän jälkeen heidän vastasyntyneilleen tehtiin NACS-pisteytys ja rekisteröitiin aEEG ja laaja EEG aivan kuten fentanyliryhmässä.

Tutkimukseen tarvittun otannan koosta ei tehty laskelmaa, mutta 15 fentanylinenäsumutetta saavan synnyttäjän ryhmää pidettiin riittävänä tarvittavan farmakokineettisen tiedon keräämiseksi. Kontrolliryhmän osalta otannan sopivaksi kooksi arvioitiin kaksinkertainen määrä synnyttäjiä fentanyliryhmään verrattuna. Synnyttäjiä, synnytyksiä ja vastasyntyneitä koskevat tiedot esitettiin keskilukuina, pienimpinä ja suurimpina arvoina tai lukumäärinä. Tulosten testauksessa käytettiin itsenäisten otantojen testauksessa Mann-

Whitneyn U-testiä, jossa merkitsevä tasona pidettiin p-arvoa alle 0,05. Farmakokinetiikan osuudessa tulosten testauksissa käytettiin Wilcoxonin testiä sekä kahden muuttujan välisen riippuvuuden selvittämiseen Pearsonin korrelaatiokerrointa. Lisäksi laskettiin fentanylipitoisuudet napalaskimossa ja napavaltimossa ja näiden väliset suhteet, missä käytettiin juuri Wilcoxonin testiä. Tilastoinnissa ja testauksissa käytettiin kansainvälistä IBM SPSS 19.0 -sovellusta (New York, USA).

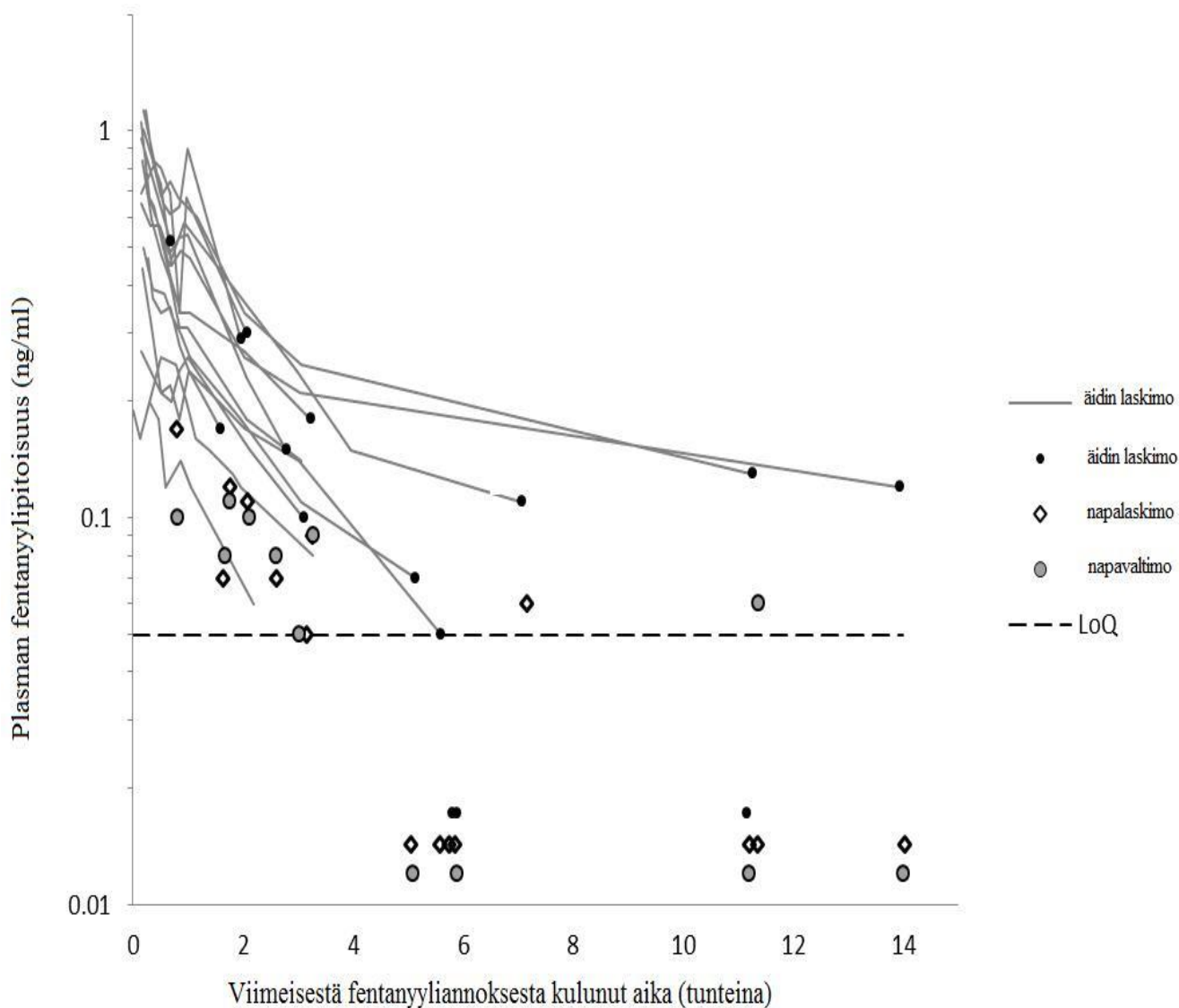
6.3. Tulokset

6.3.1. Farmakokinetiikka

Fentanyylipitoisuuksien keskiluku plasmassa 7,5 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen oli 0,21 ng/ml ja 15 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen 0,23 ng/ml. Toistuvien intranasaalisten fentanyyliannosten jälkeen äidin plasman fentanyylikonsentraatio nousi asteittain. 15 synnyttäjistä 10 sai kumulatiivisen maksimiannoksen eli 250 µg fentanyyliä, ja korkeimman fentanyylikonsentraation keskiluku äidin plasmassa kaikilla tutkituilla oli 0,79 ng/ml. Kuvassa 1 on esitetty fentanyylipitoisuudet äidillä viimeisen fentanyylin annon jälkeen. Joillakin tutkituilla ilmaantui selkeä fentanyylipitoisuuden nousu 1–2 tuntia viimeisen annoksen jälkeen. Äidin plasman fentanyylikonsentraatioiden laskun myötä, myös napanuoran fentanyylikonsentraatiot laskivat ajan kuluessa. Korkein havaittu napanuoran fentanyylikonsentraatio oli 0,17 ng/ml. Napanuoran fentanyylipitoisuudet olivat kaikilla vastasyntyneillä matalammat kuin äidin plasmassa. Sikiön ja äidin plasman fentanyylipitoisuuksien suhde vaihteli 0,19–0,55:een. Näistä tuloksista oli poistettu ne synnyttäjät, joilla napanuoran verestä mitatut fentanyylipitoisuudet olivat mittaamattoman alaiset. Napalaskimon fentanyylipitoisuudet olivat yhtä suuret napavaltimon pitoisuuksien kanssa. Poikkeuksena oli kuitenkin yhden vastasyntyneen napasuonista mitatut arvot, joissa napalaskimon pitoisuus oli 1,7 korkeampi kuin napavaltimossa. Tässä tapauksessa lapsen syntymä tapahtui pian fentanyylin oton jälkeen, joten napanuoran verinäytteet otettiin pian (48 min) viimeisen annoksen jälkeen.

Fentanyyliryhmässä viimeisestä fentanyyliannoksesta kulunut aika ennen epiduraalipuudutuksen laittoa oli 1,2 tuntia (lyhin 0,35 tuntia, pisin 5,9 tuntia). Samassa ryhmässä viimeisestä fentanyyliannoksesta kulunut aika ennen syntymää oli 5,0 tuntia (lyhin 0,63

tuntia ja pisin 14 tuntia). Fentanyyliryhmässä koko fentanyyliannoksen keskiluku oli 250 μg (100 μg , 250 μg).



Kuva 1. Plasman fentanyylipitoisuudet viimeisen nenän limakalvoannoksen jälkeen. Kumulatiivinen annos vaihteli 100 ja 250 μg :n välillä. Äidin laskimonäytteet $n=15$, napalaskimonäytteet $n=15$ ja napavaltimonäytteet $n=12$. LoQ kuvastaa pitoisuutta, joita alittavia pitoisuuksia ei pystytty mittaamaan. Tämän katkoviivan alapuoliset merkit kuvastavat niiden näytteiden lukumäärää, jolloin pitoisuuden olivat mittaamattoman alhaisia.

Taulukko 3. Synnyttäjien tiedot. Tiedot on esitetty keskilukuna [pienin–suurin] ja tapaus-
ten lukumääränä. * Yhden kontrolliryhmän synnyttäjän tupakoinnista ei ole tietoa. Joilla-
kin synnyttäjistä oli useampi sairaus

Muuttuja	Fentanyyli (n=15)	Kontrolli (n=34)
Ikä	27 [21 – 40]	28 [20 – 44]
Pituus (m)	1,68 [1,52 – 1,76]	1,65 [1,54 – 1,78]
Paino (kg)	81 [60 – 114]	83 [62 – 102]
BMI (kg/m²)	29,0 [20,7 – 39,0]	30,1 [22,0 – 37,0]
Monesko synnytys (lkm) 1./2./3./4./5:	11/3/-/1/-	13/11/9/-/1
Antibiootti kyllä/ei	1/14	6/28
Oksitosiini Kyllä/ei	4/11	6/28
Imukuppi kyllä/ei	2/13	-/34
Lääkkeellinen käynnistys Kyllä/ei	0/15	5/29
Tupakoi kyllä/ei	1/14	5/28
Äidin sairaudet		
Diabetes	2	8
Lihavuus	1	
Hypotyreoosi	1	1
Reumasairaus	-	2
Epilepsia	-	2
Migreeni	-	1

6.3.2. Synnytyksiin liittyvät tiedot

Synnytyksen aikana muita opioideja sai fentanyyliryhmästä (n=15) kolme synnyttäjää: kaksi sai petidiiniä ja yksi oksikodonia. Kontrolliryhmän synnyttäjistä (n=34) yksi sai oksikodonia ja yksi petidiiniä. Fentanyyliryhmän yhdellä synnyttäjällä oli säännöllisenä lääkityksenä tyroksiini. Kontrolliryhmän synnyttäjillä oli säännöllisessä käytössä karbamatsepiini (n=1) ja tyroksiini (n=1). Synnyttäjät saivat ennen varsinaisen synnytyksen käynnis-

tymistä tai synnytyksen aikana muita lääkkeitä; fentanyyliryhmässä hyoskiinibutyylibromidia ja midatsolaamia (n=1), pelkkää midatsolaamia (n=1), petidiiniä (n=1), petidiiniä ja midatsolaamia (n=1) ja kontrolliryhmässä parasetamolia (n=1).

Fentanyyli- ja kontrolliryhmä olivat vertailukelpoisia tautatietojen suhteen. Fentanyyli-ryhmässä synnytyksen avautumisvaihe kesti 14 h 15min ja kontrolliryhmässä vastaavasti 7 h ja 15 min (p=0,001) (taulukko 4).

Taulukko 4. Synnytyksiin liittyvät tiedot. Tiedot on esitetty keskiluku [pienin–suurin]

Muuttuja	Fentanyyli (n=15)	Kontrolli (n=34)
Raskausviikko	40 [38–41]	40 [37–41]
Avautumisvaiheen kesto (hh:mm)	14:15 [05:00-24:00]	07:15 [01:20–21:50]
Ponnistusvaiheen kesto (hh:mm)	00:15 [00:06-02:41]	00:15 [00:02-01:39]
Jälkeisten syntyminen (hh:mm)	00:10 [00:06-00:22]	00:09 [00:00-00:31]

Taulukko 5. Lasten tiedot. Tiedot on esitetty keskiluku [pienin–suurin] ja tapausten lukumäärä. * Yhden kontrolli-ryhmän vastasyntyneen kohdalla NACS-pisteitä ei saatu laskettua lapsen itkuisuuden ja äidin vastahakoisuuden vuoksi. ** Yksi vastasyntynyt tarvitsi infektiöepäilyn vuoksi antibioottihoitoa vastasyntyneiden teho-osastolla.

Muuttuja	Fentanyyli (n=15)	Kontrolli (n=34)
Apgar 1 min kohdalla	9 [8-9]	9 [7-9]
Apgar 5 min kohdalla	9 [9-9]	9 [9-10]
NACS-pisteytyksen aloitukseen kulunut aika syntymästä	1:00 [00:33–02:03]	1:34 [1:00–3:42]
NACS-pisteet	36 [28–39]	36 [33–40] (n=33)*
Pituus (cm)	51,0 [49,0–53,0]	51,0 [48,0–54,0]
Paino (g)	3470 [2800–4180]	3650 [2840–4990]
uApH	7,2 [7,1–7,3]	7,2 [7,2–7,5]
uABE	-4,6 [-10,0- -0,80]	-4,1 [-8,8-2,3]
uVpH	7,4 [7,3–7,5]	7,4 [7,2–7,5]
uVBE	-5,1 [-9,6- -1,70]	-4,0 [-8,7-6,5]
Bilirubiini	149 [52–268]	129 [13 – 242]
Lapsen jatkoahoito		
osasto	15	33
teho-osasto	0	1**
Imemisen aloitus syntymästä (tt:mm)	00:20 [00:04-01.22]	00:42 [00:07-12:34]

6.3.3. Lisätietoja vastasyntyneisiin liittyen

Fentanyyli-ryhmässä yhdellä lapsella oli napanuora kaulan ympärillä syntymähetkellä. Kontrolli-ryhmässä yhdellä lapsella oli vihreä lapsivesi, mutta ei muita ongelmia, yhdellä lapsella oli hydroureter eli laajentunut virtsanjohdin, ja yksi lapsi joutui syntymän jälkeen vastasyntyneiden teho-osastolle antibioottihoitoon.

6.3.4. Poikkeamat tutkimussuunnitelmasta

Aivosähkökäyrän rekisteröinnissä ja NACS-pisteiden arvioissa oli muutamia vähäisiä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta. Kontrolliryhmässä yhdeltä vastasyntyneeltä puuttui toinen aEEG-tutkimus, kolme synnyttäjää keskeytti tutkimuksen, joista yksi ensimmäisen aEEG:n aikana. Laaja EEG-rekisteröinti tehtiin 10 lapselle. Yhdeltä kontrolliryhmän lapselta ei saatu tutkittua NACS-pisteitä, koska vauva oli itkuinen, eikä äiti tämän vuoksi halunnut tutkimusta jatkettavan. Yhden lapsen kohdalla NACS-tutkimuksessa jouduttiin pitämään taukoa hoitotoimenpiteiden vuoksi. Tauko kesti 1 tunti 25 minuuttia, mutta NACS-tutkimus saatiin tehtyä loppuun asti.

6.3.5. Käytetyt synnytyskivunlievitysmenetelmät

Fentanyyliryhmässä (n=15) fentanyylinenäsümetteen lisäksi synnyttäjät saivat myös muuta kivunlievitystä tarpeensa mukaan. Tässä ryhmässä 10 synnyttäjää käytti kivunlievitystä suunnitelman mukaisesti eli he saivat epiduraalipuudutteen ja spinaalipuudutuksen ilman siihen lisättyä fentanyyliä. Synnytyslääkärin laittaman perifeerisen puudutuksen sai kaksi synnyttäjää, joista toinen sai lisäksi ilokaasua. Yhdelle synnyttäjälle laitettiin aquarakkuloita. Yksi fentanyyliryhmän synnyttäjä ei saanut muuta kivunlievitystä kuin fentanyylinenäsümetettä.

Kontrolliryhmän (n=34) synnyttäjille ei annettu fentanyylinenäsuihketta. Tämän ryhmän synnyttäjistä 23 sai epiduraali- tai spinaalipuudutuksen. Näistä sentraalisen puudutuksen saaneista osa sai lisäksi lämpöpakkauksen (n=1), ilokaasua (n=13), ilokaasua ja TENS:iä (n=1) ja perifeerisen puudutuksen (n=1). Ne kontrolliryhmän synnyttäjät, jotka eivät saaneet sentraalista puudutusta, saivat perifeerisen puudutuksen (n=1), perifeerisen puudutuksen ja ilokaasua (n=2), ilokaasua ja asentohoitoa (n=1), perifeerisen puudutuksen ja aquarakkuloita (n=1) sekä ilokaasua (n=3). Osa potilaista ei saanut mitään kivunlievitystä (n=3).

6.3.6. Vastasyntyneet

Vastasyntyneiden yhden ja viiden minuutin Apgar-pisteet olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä eikä NACS-pisteissä ($p=0,627$) ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä. Aika syntymästä NACS-pisteiden testauksen aloitukseen oli samanlainen kummassakin ryhmässä: fentanyyliryhmässä 60 min ja kontrolliryhmässä 94 min ($p=0,05$). Vastasyntyneiden napa-valtimo- ja napalaskimoveren happoemästaseessa ei ollut eroja ryhmien välillä.

6.3.7. aEEG- ja EEG-rekisteröinnit fentanyyli- ja kontrolliryhmissä

Fentanyyliryhmässä aEEG-rekisteröinti tehtiin syntymän jälkeen 11 vastasyntyneestä. Näistä kymmenestä vastasyntyneestä tehtiin aEEG-rekisteröinti sekä syntymäpäivänä että seuraavana päivänä ja yhdestä vastasyntyneestä syntymän jälkeisenä päivänä. Kahdeksasta lapsesta tehtiin EEG-rekisteröinti, mutta näistä lapsista yhdestä ei tehty aEEG-rekisteröintiä. Seitsemästä lapsesta tehtiin sekä aEEG- että EEG-rekisteröinti. Näistä lapsista viidestä tehtiin kaksi aEEG-rekisteröintiä ja yhdelle yksi aEEG-rekisteröinti. Kontrolliryhmässä 33 lapsesta tehtiin aEEG-rekisteröinti. Näistä lapsista 27 tehtiin aEEG-rekisteröinti 1. ja 2. päivänä, viidestä lapsesta 1. päivänä ja yhdestä lapsesta 2. päivänä. Kymmenestä lapsesta tehtiin perus-EEG 1–3 vrk:n kuluttua. Kymmenestä lapsesta tehtiin aEEG ja perus-EEG, ja näistä yhdeksästä aEEG tehtiin kahtena päivänä ja yhdestä yhtenä päivänä.

Amplitudi-integroiduissa EEG-rekisteröinneissä oli lähinnä normaaleiksi tulkittavaa CNV-tyyppistä (jatkuva normaalijännitteinen toiminta) käyrää. Rekisteröintien pituudet vaihtelivat paljon eri lasten välillä ja luotettavasti analysoitava aika vaihteli 25–90 minuutin välillä. Muutamassa näistä rekisteröinneistä vain toinen aivopuolisko oli luotettavasti tulkittavissa. Osassa käyristä artefaktaa eli häiriötä oli varsin paljon. aEEG-rekisteröinneissä viireystilan vaihtelua oli nähtävissä vain osalla lapsista. Tämä johtui todennäköisimmin liian lyhyeksi jääneestä rekisteröinti- ja analysointiajasta. aEEG-rekisteröinneistä käytiin läpi myös niin sanottu raaka-EEG-signaali, joissa ei todettu epileptisiin muutoksiin tai aivopuoliskoerien välisiin eroihin viittaavaa.

Perus-EEG-rekisteröinnit tehtiin 10/20-järjestelmän mukaisesti. Näissä rekisteröinneissä rekisteröintien kesto oli 50–135 minuuttia. Nämä rekisteröinnit analysoitiin silmämääräisesti, aivan kuten yleensä kliinisten potilaiden kohdalla. Kvantitatiivista analyysiä ei tehty. Pääsääntöisesti nämä rekisteröinnit olivat normaaleja. Kuitenkin fentanyyli-ryhmässä EEG-rekisteröinneissä (n=8) havaittiin yksi lievästi poikkeava rekisteröinti, joka oli lähinnä epäkypsää käyrää ja sisälsi joitakin teräviä sarjoja. Tästä lapsesta oli tehty vain 2. päivän aEEG-rekisteröinti, joka oli analysoitavissa vain oikean aivopuoliskon osalta. Kontrolliryhmässä EEG-rekisteröinneissä (n=10) havaittiin kaksi lievästi poikkeavaa rekisteröintiä. Toisella lapsella havaittiin eroa aivopuoliskojen välillä rauhallisen unen aikana ja oikealla mahdollisesti kulmikkaita sarjoja. Tästä lapsesta oli tehty vain toisen päivän aEEG, jossa todettiin normaalia CNV-tyyppistä toimintaa. Toisella lapsella havaittiin temporaalisia beetasarjoja ja teräviä sarjoja sekä mahdollisesti vaimentumista. Kuitenkin 1. ja 2. päivän aEEG:ssä todettiin normaalia CNV-tyyppistä toimintaa.

6.4. Tulosten tarkastelu ja pohdinta

Tässä tutkimuksessa selvitettiin äidille annetun fentanyyli-nenäsuihkeen mahdollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen aEEG:n ja laajan EEG:n avulla. Tässä tutkimuksessa ei havaittu aEEG:ssä tai laajassa EEG:ssä eroja fentanyyli- ja kontrolliryhmän välillä.

Amplitudi-integroidut EEG-rekisteröinnit olivat normaaleja niin fentanyyli- kuin kontrolliryhmässäkin. Käyrät koostuivat pääsääntöisesti jatkuvasta normaalijännitteisestä toiminnasta (CNV), mikä siis katsotaan normaaliksi löydökseksi. aEEG-rekisteröinnit olivat kuitenkin kestoiltaan hyvin vaihtelevia vastasyntyneiden välillä ja ne sisälsivät paljon artefaktia, mikä rajoitti jonkin verran rekisteröintien analysointia ja vertailua. aEEG-rekisteröintien artefaktat johtuivat todennäköisimmin pääsääntöisesti siitä, että rekisteröintien aikana emme saaneet elektrodien impedansseja tarpeeksi matalalle ja joudimme usein korjaamaan elektrodien kiinnitystä. aEEG-rekisteröintiä vaihteli puolestaan toisaalta sen mukaan, kuinka hyviksi elektrodien impedanssit saatiin, ja toisaalta sen mukaan, mikä oli lapsen ja äidin tilanne ja vointi rekisteröintihetkellä.

Perus-EEG-rekisteröinnit olivat pääsääntöisesti normaaleja fentanyyli- ja kontrolliryhmässä. Perus-EEG-rekisteröinneissä ei ollut merkittäviä ongelmia toteutuksen, kuten elektrodien impedanssien suhteen.

Fentanyyliryhmän synnyttäjillä fentanyylipitoisuudet laskivat viimeisen annoksen jälkeen, ja syntymän hetkellä äideiltä mitattavat fentanyylipitoisuudet jäivät alle analgeettisena eli kipua lievittävänä pidetyn 1–2 mg/ml konsentraation. Tämä lienee osatekijä, että vastasyntyneillä ei ollut havaittavia EEG-muutoksia.

Tulosten perusteella fentanyyli- ja kontrolliryhmä olivat keskenään samanlaisia taustatietojen suhteen. Fentanyyliryhmästä 73 % eli 11 naista oli ensisynnyttäjiä ja 27 % eli neljä oli uudelleensynnyttäjiä. Sen sijaan kontrolliryhmässä 61 % oli uudelleensynnyttäjiä (n=21) ja 29 % oli ensisynnyttäjiä (n=10). Ensisynnyttäjien suurempi määrä fentanyyliryhmässä oli todennäköinen syy sille, miksi fentanyyliryhmän synnyttäjien avautumisvaiheen kesto oli merkitsevästi pidempi (p=0,001) kuin kontrolliryhmässä. Fentanyyliryhmän avautumisvaiheen pituuden keskiluku oli 14 tuntia 15 minuuttia ja kontrolliryhmässä vastaavasti 7 tuntia 15 minuuttia. Uudelleensynnyttäjän latenttivaihe on yleensä lyhyempi kuin ensisynnyttäjän (Sariola ja Tikkanen 2011).

Synnyttäjien kivunlievitysmenetelmissä ei ollut nenän limakalvolle annetun fentanyylin lisäksi eroa fentanyyli- ja kontrolliryhmän välillä vaan kummassakin ryhmässä kivunlievitysmenetelmiin kuuluivat niin sentraaliset ja perifeeriset puudutukset kuin ilokaasu ja lääkkeettömät vaihtoehdot. Kontrolliryhmän synnyttäjät saivat fentanyyliä epiduraali- ja spinaalipuudutuksen yhteydessä, koska he saivat normaalin hoitokäytännön mukaisen kipulääkityksen. Epiduraalipuudutuksen yhteydessä synnyttäjä sai fentanyyliä alkuannoksen 50 µg ja infuusiossa noin 5 µg/h, spinaalipuudutuksessa vastaavasti 10–25 µg puudutteen kanssa. Fentanyylin kokonaisannos jäi kontrolliryhmässä merkittävästi pienemmäksi kuin fentanyylinenäsuihketta saaneilla äideillä.

Vastasyntyneiden Apgar- ja NACS-pisteissä, NACS-pisteiden määrittämisen aloitukseen kuluneessa ajassa, pituudessa, painossa, napalaskimon tai -valtimon happoemästäseessä tai bilirubiiniarvoissa ei ollut merkitsevää eroa fentanyyli- ja kontrolliryhmien välillä. Imetyksen aloitus voi viivästyä vastasyntyntä rauhoittavan lääkevaikutuksen takia. Fentanyyliä saaneiden synnyttäjien imetys käynnistyi merkitsevästi aikaisemmin kuin kontrolli-

ryhmässä (20 min vs. 42 min). Fentanyyliryhmän synnyttäjät saivat epiduraali- ja spinaalipuudutuksen ilman fentanyyliä ja kontrolliryhmässä fentanyylin kanssa. Aiemmissä tutkimuksissa on ositettu, että pieni fentanyylilisä ja puudute voivat hidastaa rintaruokinnan aloitusta (Beilin ym. 2005).

Tässä tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella voidaan sanoa, että fentanyylinenäsuihke on turvallinen synnytyskivun lievityksessä. Tämä käy ilmi siitä, että niin aEEG- kuin perus-EEG-löydöksetkin olivat pääsääntöisesti normaaleja eikä niissä havaittu eroja fentanyyli- ja kontrolliryhmän välillä. Apgar- tai NACS-pisteet eivät myöskään eronneet ryhmien välillä. Tämä on vastaavankaltainen tulos, joka on saatu fentanyylin käytöstä epiduraalipuudutuksessa. Fentanyylin lisäämisen epiduraalipuudutteeseen ei ole havaittu merkittävästi alentavan vastasyntyneen Apgar-pisteitä eikä se ole vaikuttanut kokonais-NACS-pisteisiin (Helbo-Hansen 1995). Yksin tai yhdessä puuduteaineen kanssa annetun opioidin ei ole todettu vaikuttavan napaveren verikaasu- tai happo-emäsominaisuuksiin epiduraalisesti, laskimonsisäisesti tai intratekaalisesti (kovakalvonalaisesti) annosteltuna (Helbo-Hansen 1995). Tämä on nähtävissä myös tässä tutkimuksessa, jossa fentanyyli- ja kontrolliryhmän välillä ei ollut eroa happo-emästaseessa.

Johtopäätöksenä voin todeta, että fentanyylinenäsuihke on turvallinen synnytyskivunlievitysmenetelmä, jolla ei ole merkittäviä vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

LÄHTEET

- Alahuhta S. Puudutukset synnytyskivun ja keisarinleikkauksen hoidossa. Kirjassa: Kokki H, Pitkänen M, toim. Puudutusopas. Vammala: Vammalan Kirjapaino OY 2006, s. 129–32
- Amiel-Tison C, Barrier G, Shnider SM, Levison G, Hughes SC, Stefani SJ. A New Neurologic and Adaptive Capacity Scoring System for Evaluating Obstetric Medications in Full-term Newborns. *Anesthesiology* 1982; 56; 340–50.
- Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* 1953; July-August: 260–7.
- Beilin Y, Bodian C. A, Weiser J, Effect of Labor epidural Analgesia with and without Fentanyl on Infant Breast-feeding. *Anesthesiology* 2005; 103:1211–7.
- Ekblad U. Synnytys. Lääkärin käsikirja 2013, luettu 26.9.2013.
http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/ltk/koti?p_haku=j%C3%A4lkeisten%20syntyminen
- El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-Integrated Electroencephalography in Neonates. *Pediatric Neurology* 2009; 41: 315–26.
- Eskola H. Elimistön biosähköiset ominaisuudet. Kirjassa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 22–5.
- Fellman V, Luukkainen P. Vastasyntyneen sairaudet. Kirjassa: Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M, toim. Lastentaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 114.
- Fleet J, Jones M, Belan I. Subcutaneous administration of fentanyl in childbirth: An observational study on the clinical effectiveness of fentanyl for mother and neonate. *Midwifery* 2013, luettu (16.8.2013). <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2013.01.014>
- Foreman SW, Thorngate L. Amplitude-integrated Electroencephalography: A New Approach to Enhancing Neurologic Nursing Care in the Neonatal Intensive Care Unit. *Newborn & Infant Nursing Reviews* 2011; 11; 134–40.
- Graudins A, Meek R., Egerton-Warburton D, Seith R, Furness T, Chapman R. The PICH-FORK (Pain InCHildren Fentanyl OR Ketamine) trial comparing the efficacy of intranasal

- ketamine and fentanyl in the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:208, 1–5.
- Hagelberg N, Pertovaara A. Opioidit. Kirjassa: Koulu M, Tuomisto J, toim. Farmakologia ja toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina Kuopio 2007, s. 343–362
- Hari R. Hermoston biosähköiset ja biomagneettiset perusilmiöt. Kirjassa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, 26–30.
- Helbo-Hansen HS. Neonatal effects on maternally administered fentanyl, alfentanil and sulfentanil. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 1995; 9: 675–89.
- Hellström-Westas L, S. de Vries L, Rosen I, (toim.) *Methodology*. Kirjassa: Atlas of Amplitude-integrated EEGs in the Newborn. Lontoo: Informa Healthcare 2008, s. 1–16.
- Huttunen J, Tolonen U, Partanen J. EEG:n fysiologiaa ja patofysiologiaa. Kirjassa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 50–64.
- Jennekens W, Dankers F, Janssen F. Effects of midazolam and lidocaine on spectral properties of the EEG in full-term neonates with stroke. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012; 16: 642–652.
- Jäntti V. Teho-osaston monitorointimenetelmät. Kirjassa: Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 698–702.
- Koivu M, Eskola H, Tolonen U. EEG:n rekisteröinti, aktivaatiot ja lausunto. Kirjassa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 65–83.
- Kokki M, Franco MG, Raatikainen K, Välitälo P, Sankilampi U, Heinonen S, Neuvonen PJ, Kokki H. Intravenous oxycodone for pain relief in the first stage of labour--maternal pharmacokinetics and neonatal exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 111: 182–188.
- Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The Apgar Score and Infant Mortality. *PLoS ONE* 2013 Jul (luettu 25.9.2013)
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0069072>

Luukkainen P. Vastasyntynyt. Kirjassa: Tapanainen J, Ylikorkala O, toim. Naistentaudin ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 326–34.

Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79:787–795.

Nikkola E. Suonensisäinen fentanyl synnytysanalgesiassa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2003;119, 2063–2068.

Palomäki O. Parakervikaali- ja pudendaalipuudutus synnytyskivun hoidossa. Kirjassa: Kokki H, Pitkänen M, toim. Puudutusopas. Vammala: Vammalan Kirjapaino OY 2006, s. 137–44

Ranta P, Spalding M, Kangas-Saarela T, ym. Maternal expectations and experiences of labour pain--options of 1091 Finnish parturients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1995;39:60–6.

Sariola A, Tikkanen M. Normaali synnytys. Kirjassa: Tapanainen J, Ylikorkala O, toim. Naistentaudin ja synnytykset. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 315 - 25.

Toet M, Lemmers P. Brain monitoring in neonates. *Early Human Development* 2009; 85: 77–84.

Tolonen U, Partanen J. Eeg-tutkimuksen kliininen käyttö: aiheet ja EEG-häiriön löydöstyypit. Kirjassa Partanen J, Falck B, Hasan J, Jäntti V, Salmi T, Tolonen U, toim. Kliininen neurofysiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 144–8.