

Väitös

Pekka Jakkula

LT, erikoislääkäri
HUS, ATeK, Helsingin yliopisto
pekka.jakkula@me.com

Hiilidioksidin, hapen ja verenpaineen merkitys äkillisen sydänpysähdyksen ja elvytyksen jälkeen

Pekka Jakkula

Helsingin yliopisto 24.9.2020

VastaväittäjäProfessor Robert Neumar,
University of Michigan Medical School, USA**Väitöskirjatyön esitarkastajat**Dosentti Anu Maksimow, Turun yliopisto
Dosentti Antti Kämäräinen, Tampereen yliopisto**Kustos**

Professori Markus Skrifvars, Helsingin yliopisto

Tausta

► Hypoksis-iskeeminen aivovaurio on merkittävin kuolemaan tai pysyvään vammautumiseen johtava syy elvytetyillä potilailla (1). Nykykäsitteiden mukaan aivovaurio syntyy kahdessa vaiheessa: primaarivaurio

kehittyy sydänpysähdyksen aiheuttaman äkillisen iskemian seurauksena, ja sekundaarivaurio puolestaan ensimmäisten tuntien ja päivien aikana tuloksekkaan elvytyksen ja oman verenkierron käynnistymisen jälkeen (2). Sekundaarivaurion laajuus

teen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa iskemia-reperfuusiovaurio, aivoverenkierron autoregulaation häiriintyminen, aivojen mikroverenkierron häiriöt sekä aivoverisuonten vasokonstriktio, joka saattaa johtaa aivojen verenkiertovajaukseen ja

>>

Väitöskirja

Carbon dioxide, oxygen, and blood pressure after cardiac arrest and resuscitation

Osatyöt

- I Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, Pettilä V, Loisa P, Karlsson S, Laru-Sompa R, Bendel S, Oksanen T, Birkelund T, Tiainen M, Toppila J, Hakkarainen A, and Skrifvars MB. Targeting low- or high-normal carbon dioxide, oxygen, and mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: study protocol for a randomized pilot trial. *Trials*. 2017; 18:1–9.
- II Jakkula P, Pettilä V, Skrifvars MB, Hästbacka J, Loisa P, Tiainen M, Wilkman E, Toppila J, Koskue T, Bendel S, Birkelund T, Laru-Sompa R, Valkonen M, and Reinikainen M. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Medicine*. 2018; 44:2091–2101.
- III Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, Loisa P, Tiainen M, Pettilä V, Toppila J, Lähde M, Bäcklund M, Okkonen M, Bendel S, Birkelund T, Pulkkinen A, Heino J, Tikka T, and Skrifvars MB. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Medicine*. 2018; 44:2112–2121.
- IV Jakkula P, Hästbacka J, Reinikainen M, Pettilä V, Loisa P, Tiainen M, Wilkman E, Bendel S, Birkelund T, Pulkkinen A, Bäcklund M, Heino S, Karlsson S, Kopponen H, and Skrifvars MB. Near-infrared spectroscopy after out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care*. 2019; 23:171.
- V Ameloot K, Jakkula P, Hästbacka J, Reinikainen M, Pettilä V, Loisa P, Tiainen M, Bendel S, Birkelund T, Belmans A, Palmers PJ, Bogaerts E, Lemmens R, De Deyne C, Ferdinande B, Dupont M, Janssens S, Dens J, and Skrifvars MB. Optimum blood pressure in patients with shock after acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76:812–824.

hypoksiaan. Sekundaarivaurion ehkäisemisessä keskeinen tavoite on aivojen hapentarjonnan ja -kulutuksen välisen epäsuhtan korjaaminen ensimmäisten elvytyksen jälkeisten päivien aikana.

Hyperkapnia lisää aivojen verenvirtausta ja nostaa kallonsisäistä painetta (3), minkä vuoksi se voi auttaa torjumaan aivoverisuonten vasokonstriktion haitallisia seurauksia sydänpysähdyksen jälkeen. Korkeammalla hiilidioksidipitoisuudella on epäilty olevan myös suoria aivovauriolta suojaavia vaikutuksia: eläinkokeiden perusteella on todettu, että hiilidioksidi voi suojata hermostoluja happiradikaalien ja yleistyneen tulehdusreaktion aiheuttamilta vaurioilta sekä suojata kouristuksilta (4,5). Sydänpysähdyspotilailla tehdyissä

Elvytyksen jälkeen on tärkeää korjata aivojen hapentarjonnan ja -kulutuksen välinen epäsuhta.

kliinisissä tutkimuksissa tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia (6,7).

Aivojen hapentarjontaa voidaan lisätä myös nostamalla valtimoveren happiosapainetta. Hyvin korkeat happipitoisuudet saattavat kuitenkin johtaa lisääntyneeseen happiradikaalien muodostumiseen, solutason oksidatiivisten vaurioiden syntymiseen ja sekundaarisen aivovaurion pahenemiseen. Yli 40 kPa happiosapaineet elvytyksen jälkeen ovatkin havainnoivissa tutkimuksissa toistuvasti liittyneet huonoon ennusteeseen (8). Sen sijaan maltillisempi hyperoksemia (20–40 kPa) on joissakin tutkimuksissa ollut yhteydessä parempaan toipumiseen (9,10).

Matala verenpainetaso elvytyksen jälkeen on useissa havainnoivissa tutkimuksissa liittynyt lisääntyneeseen kuolleisuuteen (11). Verenpaineen nostamisen riittävälle tasolle on ajateltu voivan parantaa ennustetta

etenkin niillä potilailla, joilla aivoverenkierron autoregulaatio on häiriintynyt. Optimaalista verenpainetasoa ei kuitenkaan tunneta, ja myös korkeiden vasopressoriannosten on todettu liittyvän huonoon ennusteeseen sydänpysähdyksen jälkeen (12).

Koska hiilidioksidi, happi ja verenpaine vaikuttavat kukin osaltaan aivojen hapentarjontaan elvytyksen jälkeen, optimoimalla niiden tasot ensimmäisten tehohoitovuorokausien aikana on ajateltu voitavan vaikuttaa suotuisasti hypoksis-iskeemisen aivovaurion kehittymiseen. Tajuttomilla ja hengityskoneeseen kytketyillä potilailla hiilidioksidin ja hapen osapaineita veressä voidaan säädellä ventilaattoriasetuksia muuttamalla, ja verenpainetasoon voidaan vaikuttaa nesteytyksen ja vasoaktiivisten lääkkeiden avulla. Carbon dioxide, Oxygen and Mean arterial pressure After Cardiac Arrest and REsuscitation (COMACARE) -tutkimuksessa halusimme selvittää, onko sydänpysähdyspotilaiden hiilidioksidi-, happi- ja verenpainetasojen tarkka säätely mahdollista, ja vaikuttavatko nämä tekijät aivovaurion ja sydänlihaskvaurion laajuutta kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksiin, aivojen happeutumiseen, epileptiseen aktiviteettiin ja neurologiseen ennusteeseen.

Aineisto ja menetelmät

COMACARE-tutkimuksessa 120 sairaalan ulkopuolella elvytettyä potilasta satunnaistettiin samanaikaisesti kolmen eri intervention suhteen joko matalampaan tai korkeampaan tavoitearvoon 36 tunnin ajaksi teho-osastolle saapumisesta lukien. Tavoitteet olivat valtimoveren hiilidioksidiosapaine 4,5–4,7 tai 5,8–6,0 kPa, valtimoveren happiosapaine 10–15 tai 20–25 kPa ja keskiverenpaine 65–75 tai 80–100 mmHg.

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki 18–80-vuotiaat, defibrilloitavasta alkurytmistä sairaalan ulkopuolella elvytetty potilaat, joiden spontaani verenkierto saatiin palautettua 10–45 minuutin kuluessa ja joiden sydänpysähdyksen syy arvioitiin sydänperäiseksi. Potilaiden tuli olla teho-osastolle saapuessaan tajuttomia ja intuboituja, ja aikaisem-

man terveydentilansa perusteella tehohoidon ja lämpötilakontrollin piirissä. Tutkimuksessa oli mukana kuusi teho-osastoa Suomesta ja yksi Tanskasta. Ensimmäiset potilaat satunnaistettiin maaliskuussa 2016 ja rekrytointi saatiin päätökseen puolitoista vuotta myöhemmin marraskuussa 2017.

Hiilidioksidiosapainetta säädeltiin intervention aikana hengitystaajuutta ja kertatilavuutta muuttamalla, ja tavoiteltuun happiosapaineeseen pyrittiin happifraktiota (FIO₂) ja loppu-uloshengityksen painetta (PEEP) säätämällä. Hiilidioksidin ja hapen tavoitetasojen toteutumista seurattiin toistuvilla, vähintään 3 tunnin välein otetuilla verikaasunäytteillä sekä soveltuvin osin jatkuvaa uloshengityksen hiilidioksidimittausta (EtCO₂) ja happisaturaatiolukemaa (SpO₂) hyödyntämällä. Verenpaine pyrittiin pitämään tavoitetasolla ensisijaisesti jatkuvalla noradrenaliini-infuusiolla.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli neuronispesifisen enolaasin (NSE) seerumipitoisuus 48 tuntia sydänpysähdyksen jälkeen. NSE on yleisesti käytetty aivovaurion laajuutta kuvaava merkkiaine elvytetyillä potilailla. Toissijaisia päätemuuttujia olivat 24 ja 72 tunnin kohdalla mitatut NSE-pitoisuudet sekä 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla mitatut S100B:n (glia-soluvaurion merkkiaine) ja sydänperäisen troponiinin (TnT) pitoisuudet. Kaikilta potilailta mitattiin aivojen happisaturaatiota (rSO₂) NIRS (near-infrared spectroscopy) -tekniikalla ja 4-kanavaista aivosähkökäyrää kahden ensimmäisen tehohoitovuorokauden ajan. Neurologinen toipuminen selvitettiin puhelinhaastattelulla Cerebral Performance Category (CPC) -asteikkoa käyttämällä 6 kuukautta tapahtuman jälkeen.

Jälkikäteen suunnitelluissa lisäanalyyseissä selvitimme elvytyksen jälkeisen rSO₂:n yhteyttä NSE-pitoisuuksiin ja neurologiseen ennusteeseen, sekä verenpainetaso vaikutusta sydänlihaskvaurion laajuuteen niillä elvytetyillä potilailla, joiden sydänpysähdyksen syy oli akuutti sydäninfarkti. Jälkimmäistä analyysiä varten COMACARE-tutki-



Kuvassa vasemmalta dosentti Marjaana Tiainen, kustos professori Markus Skrifvars, dosentti Johanna Hästbacka, väittelijä Pekka Jakkula, professori Matti Reinikainen ja tutkimushoitaja Jonna Heinonen. Kuva Pauli Jokinen, 2020.

muksen aineisto yhdistettiin toisen verenpaineen vaikutusta elvytyksen jälkeen selvittäneen satunnaistetun tutkimuksen aineistoon (13).

Tulokset

Hiilidioksidi-, happi- ja verenpaine-
tasojen tarkka säätely onnistui erin-
omaisesti, mutta mikään tutkituista
interventioista ei vaikuttanut tilas-
tollisesti merkitsevästi aivovaurion
laajuutta kuvaavan NSE:n pitoisuus-
siin tehohoidon aikana. S100B- ja
TnT-pitoisuudet olivat samankaltaiset
kaikissa interventoryhmissä, eikä
aivojen epileptisessä aktiivisuus-
dessa tai potilaiden neurologisessa
toipumisessa todettu tilastollisesti
merkitseviä eroja.

Korkeamman hiilidioksidin ja
hapen ryhmässä rSO_2 oli korkeampi
matalampien hiilidioksidi- ja happi-
tasojen ryhmiin verrattuna, mutta
 rSO_2 -tasolla ei todettu olevan yhteyt-
tä NSE-pitoisuuksiin tai neurologi-
seen ennusteeseen. Verenpaineta-
solla ei ollut vaikutusta rSO_2 -lukemiin.
Akuutista sydäninfarktista kärsivillä
elvytetyillä potilailla korkeampi kes-
kiverenpaine liittyi pienempään
sydänlihaskivaurioon ilman merkittäviä
haittavaikutuksia.

Johtopäätökset

Hiilidioksidi-, happi- ja verenpaine-
tasojen hyvinkin tarkka säätely on
mahdollista tajuttomilla ja intuboi-

duilla sydänpysähdyksestä elvytetyil-
lä tehohoitopotilailla. Valtimoveren
hiilidioksiditasolla ei näyttäisi olevan
vaikutusta sekundaarisen aivovauri-
on laajuuteen elvytyksen jälkeen, kun
pysytään normoventilaation rajoissa.
Lievästä hyperoksiasta tai verenpai-
neen nostamisesta noradrenaliinilla
ei myöskään näyttäisi olevan hyötyä
eikä haittaa aivovaurion kannalta.
Korkeampi hiilidioksidi- ja happiosa-
paine lisäävät aivojen happisaturaat-
iota, mutta tämän kliininen merkitys
on toistaiseksi epäselvä. Elvytetyillä
sydäninfarktipotilailla korkeampi
verenpaine saattaa pienentää
syntyvää sydänlihaskivauriota, mutta
asian varmistamiseksi tarvitaan vielä
jatkotutkimuksia. ■

Viitteet

1. Kirkegaard H, Taccone FS, Skrifvars M, Søreide E. Postresuscitation Care after Out-of-hospital Cardiac Arrest. *Anesthesiology*. 2019;130:1–23.
2. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Critical Care*. 2017;21(1):1–10.
3. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke*. 1997;28(8):1569–73.
4. Zhou Q, Cao B, Niu L, Cui X, Yu H, Liu J, et al. Effects of Permissive Hypercapnia on Transient Global Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury in Rats. *Anesthesiology*. 2010;112(2):288–97.
5. Tolner EA, Hochman DW, Hassinen P, Otáhal J, Gaily E, Haglund MM, et al. Five percent CO₂ is a potent, fast-acting inhalation anti-convulsant. *Epilepsia*. 2010;52(1):104–14.
6. McKenzie N, Williams TA, Tohira H, Ho KM, Finn J. A systematic review and meta-analysis of the association between arterial carbon dioxide tension and outcomes after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;111:116–26.
7. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, Peck L, Young H, Tanaka A, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation*. 2016;104:83–90.
8. Patel JK, Kataya A, Parikh PB. Association between intra- and post-arrest hyperoxia on mortality in adults with cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2018;127:83–88.
9. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurola J, Tiainen M, Raj R, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1463–70.
10. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, Wang B, Vaghasia N, Trzeciak S, et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):49–57.
11. Bhate TD, McDonald B, Sekhon MS, Griesdale DEG. Association between blood pressure and outcomes in patients after cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2015;97(C):1–6.
12. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, Wise MP, Pelosi P, Nielsen N, et al. Hemodynamics and Vasopressor Support During Targeted Temperature Management at 33°C Versus 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2015;43(2):318–27.
13. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, Ferdinande B, Dupont M, Palmers P-J, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *European Heart Journal*. 2019;369:2197–11.