

Mitä voimme oppia sian sepsiksestä?

Jyrki Tenhunen

Sepsiksen eli verenmyrkytyksen ilmaantuvuus länsimaissa vaihtelee prospektiivisten tutkimusten tasosta 0,38–0,77/1000 aikuista/vuosi^{1–3} aina yksittäisen retrospektiivisen tutkimuksen ilmaantuvuuteen 3/1000 aikuista/vuosi⁴. Sepsikseen sairastuneiden potilaiden kuolleisuus on edelleen korkea (30–50 %) potilasaineistosta riippuen^{1–4}.

Vuosikymmenien tutkimustyö solutason välittäjämekanismitutkimuksista pienten koe-eläinten kautta kliiniseen tutkimukseen on tuonut valitettavan vähän uutta tietoa tai vaikuttavia hoitoja tehohoitoon ylipäätään ja vaikean sepsiksen hoitoon erityisesti. Selkeästi kuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä on löytynyt lähinnä, kun on tunnistettu iatrogeneesi esimerkiksi hallitsemattoman hengityslaittehoidon toteuttamisen kautta⁵. Yksittäisten välittäjäaineiden vapautumiseen tai sitoutumiseen vaikuttavat hoidot ovat olleet pettymyksiä^{6,7}. Kliinisten tutkimusten ”helppojen” interventioiden (sokerikontrolli, sepsis-steroidi) vaikuttavuuskin on vain joltistaankin todennettu^{8,9}. Ehkä aktivoitunut proteiini-C -hoito poikkeuksena¹⁰ tuntuisi siltä, tuntuisi siltä, että monimuuttujaisen kriittisen sairauden hoitoon pystytään vaikuttamaan tehokkaimmin varhaisella sairauden tunnistamisella ja täysin banaaleilla verenkierron tukihoidoilla oikein ajoitettuna¹¹. Kliinikolle jää jäljelle omaksi ongelmaksi lähinnä vakava skepsis ja skeptinen sokki: kuinka voimme parantaa tappavan taudin ennustetta?

Koe-eläinmallien ongelmia

Viime vuosina on julkaistu katsausartikkeleja, joissa on voimakkaastikin kommentoitu, että koe-eläintyöt voivat johtaa harhaan tutkijan ja kliinikon^{12–14}. Kommentti on aiheellinen: Mitä yhteistä on nuorella hiirellä, jolle kerta-annoksena ruiskutetaan suonensisäisesti yhden bakteerin yhtä seinämärakenteen osaa (LPS), 74-vuotiaalla

COPD:ta sairastavalla alkoholistinaisella, joka sairastuu pneumoniaan ja nuorella miehellä, jonka suoliperforaatio korjataan neljä vuorokautta aiemmin tapahtuneen monivamman jäljiltä? Perustavaa laatua olevan fysiologian lisäksi: Ei mitään!? Kuinka voimme olettaa, että parhaassa tapauksessa kokeellisella interventiolla etukäteen hoidettu (pretreatment) eläin ilman kontrolloituja olosuhteita (ravitseminen, ventilaatiotuki, verenkierron voilyymistatus, sokerikontrolli jne.) voisi vastata ns. kontrolloituja tehohoidon olosuhteita, jossa todellisuudessa asiallinen hoito saatetaan aloittaa vasta tunteja insultin jälkeen¹⁵?

Hyvin harva tutkimusryhmä¹⁵ pystyy kontrolloimaan tutkimusolosuhteita pieneläintöissä (hiiri, rotta) siten, että tilanne muistuttaisi ihmisille toteutettavaa tehohoitoa. Tämän vuoksi erityisesti Yhdysvalloissa tehty ns. translationaalinen tutkimus on huonossa maineessa, eikä tuloksia voida soveltaa kliiniseen käytäntöön. Suurikokoisten koe-eläinten käyttö (sika, vuohi, koira, kädelliset) mahdollistaa paremmin kliinistä tilannetta vastaavat olosuhteet makroskooppisen verenkierron monitoroinnin, nestehoidon, hengityslaittehoidon ja muiden oheishoitojen suhteen. Sepsis-tutkimuksessa kädellisten tutkimuseläinten ja koirien käyttö on maailmanlaajuisesti vähäistä eettistenkin kysymysten vuoksi. Yhdysvalloissa suurten koe-eläinten käyttö on kaiken kaikkiaan vähäistä. Euroopassa on joitain tutkimusryhmiä, jotka käyttävät sikaa, vuohta tai koiraa koe-eläimenä. Erityisesti sian elimistön anatomian ja fysiologian ajatellaan muistuttavan pitkälle ihmisen rakennetta

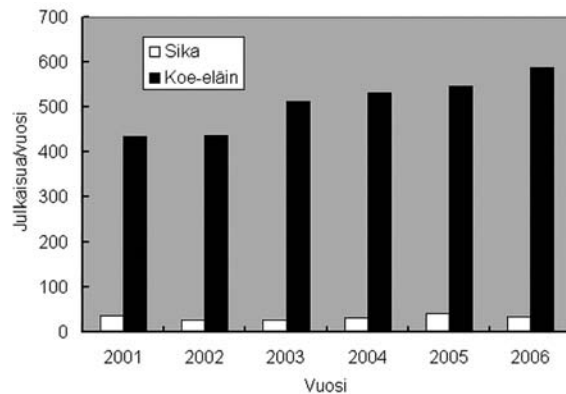
ja toimintaa¹⁶. Joka tapauksessa näyttää siltä, että sepsikseen liittyvää koe-eläintyötä tehdään maailmalla yhä enenevässä määrin. Sikaa koe-eläimenä käyttäviä sepsistutkimuksia julkaistaan rajoitettu määrä vuosittain (Kuva 1.).

Kuopion koe-eläinkeskus sepsistutkimuksessa

Kuopion yliopiston yhteydessä toimii Valtakunnallinen koe-eläinkeskus, jonka tiloissa on kehitetty kriittisen sairauden tutkimukseen tarkoitettu tila, tehohoitoapiste suomalaiselle maatiaisialle. Kokeellisessa ympäristössä pystytään vakioimaan koe-eläimenä käytettävän sedatoidun tai nukutetun eläimen elimistön toiminnat täysin samalla tavalla kuin potilastyössä. Verenkierron tilaa ja hengitysfunktiota valvotaan ja hoidetaan samoilla keinoilla kuin teho-osastoilla. Kokeen kesto voidaan venyttää vuorokausiksi, jolloin aletaan lähestyä kliinistä relevanssia, riippuen kysymyksen asettelusta ja sepsismallista¹⁷⁻²⁰.

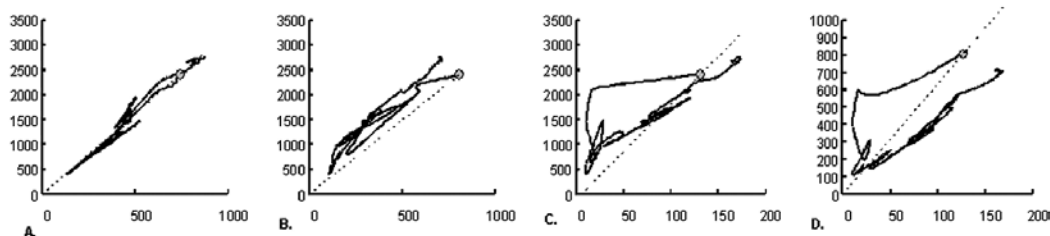
Parhaimmillaan suuren koe-eläimen käyttö tutkimustyössä mahdollistaa sellaisiin kysymyksiin vastaamisen, joihin ei kliinisessä tutkimuksessa voida menetelmien invasiivisuuden tai puuttumisen vuoksi vastata. Esimerkiksi dopeksamii-nin käyttö kliinisessä tutkimuksessa ohitusleikkauksen jälkeen aiheutti ristiriitaisen löydöksen koko suoliston alueen ja mahalaukun verenkierron välillä²¹. Tällaiseen tutkimuksen herättämään lisäkysymykseen voitiin hakea vastaus koko elimistön inflammaatiomallilla tai paremminkin sepsismallilla (endotoksiini-infuusio). Dopeksamii-ni-infuusio palautti erityisesti paksusuolen verenkiertoa hypodynaamisessa endotoksiinisokissa, ja samaan aikaan mahalaukun seinämän verenkierto huononi²².

Verenkierron muutoksia voidaan tarkastella myös erityisen tarkasti ajallisesti suhteessa toisiin-



Kuva 1. Pubmed tietokannasta haetut julkaisut vuosittain hakusanoilla "sepsis ja therapy" rajoituksella "animal" (mustat pylväät) ja lisärajoituksella "pig" (valkoiset pylväät). Kokonaismääränä koe-eläintöiden määrä kasvaa, mutta sikaa koe-eläimenä käyttäneiden ryhmien julkaisuja on vakaasti keskimäärin 33/vuosi.

sa eri verenkierron osa-alueilla. Hyperakuutti vaste endotoksiinille on mahdollista kuvata minuutti minuutilta koko aortan verenvirtauksen muutoksena ja samanaikaisina virtausmuutoksina keliakusrungossa, ylemmässä suolivaltimossa ja toisaalta keliakusrungon haarassa maksavaltimossa (Kuva 2). Ylemmän suolivaltimon vastussuonet reagoivat endotoksiini-infusion aloittamiseen eri tavoin kuin keliakusrungon vastussuonet. Lisäksi maksavaltimo näyttäisi käyttäytyvän nopeasti endotoksiinin annon jälkeen keliakusrungon sisällä itsenäisenä verenkierron yksikkönä. Tällaisen patofysiologisen tapahtuman dynaaminen kuvaaminen ja raportointi kliinisessä ympäristössä vaikuttaa perin vaikealta. Löydös voi kuvata maksan verenkierron erityistä alttiutta hetkelliseen hypoksiaan maksavaltimokierron kautta (julkaisematon havainto). Verenkierron fysiologia ja patofysiologiset muutokset lienevät niin fundamentaalinen osa nisäkkäiden toimintaa, että muutokset voidaan heijastaa kuvaamaan nesteresuskitoidun potilaan tilannetta. Samoin voimme perustellusti



Kuva 2. A. Ylemmän suolivaltimon verenvirtaus (x-akseli) alkaa pienentyä endotoksiini-infusion aloittamisen jälkeen (harmaa ympyrä) samassa suhteessa kuin aortan verenvirtaus (y-akseli). B. Keliakusrungon verenvirtaus (x-akseli) pienenee ennen kuin aortan verenvirtaus vähenee (y-akseli). C. Maksavaltimon verenvirtaus lähes pysähtyy äkillisesti (x-akseli) samalla kun aortan verenvirtaus vielä muuttuu (y-akseli). D. Maksavaltimon verenvirtaus käyttäytyy erillisenä (x-akseli) yksikkönä keliakusrungon sisälläkin (y-akseli). Eri verisuonialueet eivät käyttäydy siis samaan tapaan suhteessa toisiinsa endotoksiini-infusion aloittamisen jälkeen.

olettaa, että vasopressiinin haitalliset vaikutukset verrattuna noradrenaliiniin ovat siirrettävissä kuvaamaan tapahtumia potilaassa.

Vaikka verenkierron fysiologiset tapahtumat ovatkin mahdollisesti siirrettävissä koe-eläinmallista kuvaamaan tapahtumia ihmisessä, tulee taas muistaa, että useimmiten käytetyt koe-eläimet ovat samasta kasvuympäristöstä, eivät ole saavuttaneet sukukypsyyttä (hormonaalinen tila), usein pediatria potilaita vastaavia, muutoin terveitä eläimiä. Mikäli kokeen tulokset haluttaisiin turvallisemmin siirtää kuvaamaan kliinistä tilannetta, tulisi tutkimuksissa käyttää iäkkäitä, hiukan yleistilaltaan vaihtelevia, sairastelevia yksilöitä. Tällaisen eläinmallin pystyttäminen edellyttäisi merkittäviä taloudellisia resursseja.

Suurten koe-eläinten, erityisesti sian, käyttöä sepsistutkimuksessa voidaan siis perustella kliinisiä olosuhteita muistuttavalla kokonaisuudella. Sepsismallin valinta kuitenkin vaikuttaa oleellisesti tilan tulkintaan ja yleistettävyyteen. Kokeen kesto: lyhyt hypodynaaminen malli vai pidempi kaksivaiheinen koe, joka johtaa hyperdynaamiseen matalavastuksiseen, kliinistä sepsistä muistuttavaan tilaan? Altistus: endotoksiini-altistuksella saadaan kliinistäkin tilaa muistuttava keuhkovaurio, kaasujenvaihtohäiriö ja inflammatorinen responsi. Fekaaliperitoniitti, bakteeri-infuusio tai keuhkokuumemalli saattaisivat edelleen tuoda lisää kliinistä arvoa koe-eläintöille. Näiden mallien käyttö perusfysiologisten vastaiden testaamiseen ja uusien lääkeaineiden vaikutusten kuvaamiseen ovat varmasti tulevaisuudessakin tärkeä osa moniportaista perustutkimuksen ja kliinisen tutkimuksen välimaastoa²³. □

Kirjallisuusluettelo

1. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Alakokko TI, Kolho E, Rintala EM. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007 Mar; 33(3): 435–43.
2. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J (2004) Adult population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30: 589–596
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B (2004) EPISEPSIS, a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30: 580–588
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303–1310
5. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347–354
6. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jun 27; 334(26): 1697–702.

7. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*. 1994 Jun 15; 271(23): 1836–43.
8. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345(19): 1359–67.
9. Annane D, Briegel J, Sprung CL. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 May 22; 348(21): 2157–9
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
11. Rivers E, Ngyen B, Havstadt S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
12. Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J Leukoc Biol*. 2007 Jan; 81(1): 137–43
13. Esmon CT. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med*. 2004 May; 32(5 Suppl): S219–22.
14. Marshall JC, Deitch E, Moldawer LL, Opal S, Redl H, van der Poll T. Preclinical models of shock and sepsis: what can they tell us? *Shock*. 2005 Dec; 24 Suppl 1: 1–6.
15. Albuszies G, Radermacher P, Vogt J, Wachter U, Weber S, Schoaff M, Georgieff M, Barth E. Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock. *Crit Care Med*. 2005 Oct; 33(10): 2332–8
16. Dodds WJ. The Pig Model for Biomedical Research. *Fed. Proc* 1982; 41: 247–56
17. Tenhunen JJ, Uusaro A, Karja V, Oksala N, Jakob SM, Ruokonen E. Apparent heterogeneity of regional blood flow and metabolic changes within splanchnic tissues during experimental endotoxin shock. *Anesth Analg*. 2003 Aug; 97(2): 555–63,
18. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg*. 2003 Dec; 97(6): 1756–63.
19. Martikainen TJ, Uusaro A, Tenhunen JJ, Ruokonen E. Dobutamine compensates deleterious hemodynamic and metabolic effects of vasopressin in the splanchnic region in endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Sep; 48(8): 935–43.
20. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, Uusaro A, Ruokonen E. Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO(2) content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Mar; 288(3): G586–92
21. Uusaro A, Russell JA, Walley KR, Takala J. Gastric-arterial PCO2 gradient does not reflect systemic and splanchnic hemodynamics or oxygen transport after cardiac surgery. *Shock*. 2000 Jul; 14(1): 13–7.
22. Tenhunen JJ, Martikainen TJ, Uusaro A, Ruokonen E. Dopexamine reverses colonic but not gastric mucosal perfusion defects in lethal endotoxin shock. *Br J Anaesth*. 2003 Dec; 91(6): 878–85.
23. Dubin A, Murias G, Sottile JP, Pozo MO, Baran M, Edul VS, Canales HS, Etcheverry G, Maskin B, Estenssoro E. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med*. 2007 Mar; 33(3): 485–94.

Jyrki Tenhunen

Dosentti

Tehohoidon osasto

Tampereen yliopistollinen sairaala