

# Postresuskitaatiosyndrooma

Antti Kämäräinen ja Jyrki Tenhunen

Sydänpysähdyspotilaan ongelmat eivät lopu verenkierron palautumiseen. Elvytyksen jälkeen hypoksis-iskeeminen aivovaurio lisää merkittävästi kuolleisuutta. Koko elimistön kärsimä riittämätön hapentarjonta aikaansaa yleistyneen inflammatorisen vasteen sekä veren hyytymismekanismien häiriön. Näyttää siltä, että postresuskitaatiosyndroomalla on yhtäläisyyksiä sepsikseen useiden tekijöiden osalta. Katsauksessa luodaan pintapuolinen silmäys elvytyksen jälkeisiin elintoiminnan häiriöihin.

**E**pidemiologisten tutkimusten pohjalta arvioituna Suomessa elvytetään vuosittain noin 2300–3300:aa potilasta sairaalan ulkopuolella<sup>1,2</sup>. Näistä potilaista noin puolella spontaaniverenkierto saadaan palautumaan ja hoitoa jatketaan sairaalassa. Kokonaisselviytyminen sairaalan ulkopuolisesta sydänpysähdyksestä on n. 13–20 % ja kaksi kolmasosaa tehohoidetuista potilaista kuolee vaikean neurologisen vaurion seurauksena.<sup>3</sup>

Elvytyksen jälkeinen elintoimintojen häiriötila on jo varhain kuvattu<sup>4</sup>, mutta viime vuosina tietämys postresuskitaatiovaiheen patofysiologiasta on lisääntynyt. Nykykäsityksen mukaisesti postresuskitaatiosyndrooma käsittää sepsiksen kaltaisen inflammatorisen tilan, johon liittyy myokardiumin ohimenevä lamaautuminen sekä potentiaalisesti myös monielinvaurio ja infektioalttius. Lisäksi spontaaniverenkierron palauduttua aivokudoksen primääriavuriassa tapahtuu etenemistä reperfuusiovaurion ja apoptoosin myötä.

## Aivovaurion mekanismeista

Välittömän hypoksis-iskeemisen aivovaurion kehittyminen käynnistyy sydänpysähdyksen alusta minuuteissa hapenpuutteen ja anaerobisen metabolian kautta. Vaurion laajuus ja merkitys on riippuvainen totaalisen verenkierron puutteen (no-flow) ja elvytyksenaikaisen rajoittuneen perfuusion (low-flow) kestosta. Spontaaniverenkierron pi-

kainenkaan palautuminen ei merkitse vaurion rajoittumista vain sydänpysähdyksen aikaiseksi.<sup>3</sup>

Potilaan oman verenkierron käynnistyttyä elvytystoimin on tavanomaista, että aivoverenkiertoon kehittyy tilapäinen hyperperfuusion tila. Tämä hetkellinen ylimitoitettu verentungos aikaansaa mm. aivokudoksen turvotusta totaali-iskemian aiheuttaman endoteelivaurion ja kapillaaritasen permeabiliteettihäiriön pohjalta. Verenkierron ylitarjonta on kuitenkin tilapäistä ja tilalle astuu pitkittynyt hypoperfuusio ja hypotensio.<sup>3</sup> Varhainen postresuskitaatiovaiheen hypotensio on merkittävä huonon ennusteen osatekijä<sup>5</sup>, vaikkakin suurimmalla osalla potilaista elvytyksen jälkeinen myokardiumin toimintahäiriö on tilapäinen<sup>6</sup>. On näyttöä, että spontaaniverenkierron palauduttua tavanomaista korkeampi verenpaine (MAP 120 mmHg) parantaisi neurologisen toipumisen ennustetta<sup>7</sup>.

Reperfuusiovaiheessa alkuvaiheen iskemian aikana käynnistyneet solutason vauriomekanismit kiihtyvät. Lisääntynyt hapentarjonta edistää hapiradikaalien tuotantoa ja sytotoksisten metaboliittien välittämät vauriokaskadit etenevät. Koe-eläimillä on havaittu 100 % hapen heikentävän toipumisennustetta verrattuna tavoiteohjattuun (SpO<sub>2</sub> 95 %) happeuttamiseen pienemmillä happipitoisuuksilla ensimmäisen tunnin aikana elvytyksestä.<sup>8</sup> Kaspaasi- ja kalpainivälitteinen ohjelmoitu solukuolema aikaansaa viivästyntä neuronikatoa, joka välittyy osin myös solujen välisten auk-

koliitosten kautta. Seurauksena on primääri-iske-  
mian jälkeenkin vielä pitkään jatkuva solutason  
tapahtumien ketju, joka johtaa laajentuneeseen ai-  
vokudoksen vaurioitumiseen ja lopulta pahimmil-  
laan potilaan kuolemaan.<sup>9–11</sup>

## **Yleistynyt inflammatorinen vaste**

Iskeeminen vaurio ei rajoitu sydänpysähdyksen  
yhteydessä ainoastaan aivokudokseen. Ensimmäi-  
sen vuorokauden aikana sydänpysähdyksen joh-  
dosta syntyneet multifokaaliset hypoksiset leesiot  
aikaansaavat endotoksiinien ja happiradikaalien  
vapautumista sekä entsyymiaktiivisuuden muu-  
toksia veressä ja likvorissa.<sup>12</sup> Inflammatorisen vas-  
teen kvantitatiivisella laajuudella on havaittu yh-  
teys selviytymiseen.<sup>13</sup>

Jo sydänpysähdyksen aikana tapahtuu muutok-  
sia veren hyytymisprofiilissa ja nämä jatkuvat ve-  
renkierron palaututtua. Hyytyminen ja trombo-  
syytit aktivoituvat ja tromboksaani A2:n tuotan-  
to lisääntyy fibrinolyysin ja autoantikoagulaation  
heiketessä. Seurauksena on mikrovaskulaariton  
trombosoituminen ja elinten toiminnan häiriöitä.  
Globaalin iskemian jälkeisessä inflammatorisessa  
vasteessa sekä koagulaatiomuutoksissa on havait-  
tu yhtäläisyyksiä vaikeaan sepsikseen. Esimerkiki-  
si sytokiinien ja adheesiomolekyylien pitoisuus ve-  
ressä lisääntyy, leukosyyttisäätely häiriintyy ja en-  
dotoksiineja ilmenee plasmassa<sup>12</sup>. Koagulaatio-  
säätelyn vajuus selittyy osin proteiini C:n ja S:n  
aktiivisuuden puutoksilla<sup>14</sup>. Lisäksi on viitteitä li-  
sämunaiskuoren vajaatoiminnasta onnistuneesti  
elvytettyillä potilailla<sup>15</sup>.

Ajallisesti tämä sepsistä muistuttava inflamma-  
torinen häiriötila aikaansaa ensimmäisen vuoro-  
kauden aikana ilmenevän myokardisuppression,  
joka pääosin korjautuu 24–48 tunnin kuluessa<sup>6</sup>.  
Toisena ja kolmantena päivänä elvytyksestä sydä-  
men ja perifeerisen verenkierron vastuksen la-  
mautuminen lähtevät palautumaan, mutta suoliston  
permeabiliteetti häiriintyy altistaen bakteeritran-  
slokaatiolle, todelliselle sepsikselle ja monielin-  
vauriolla vielä päivien kuluttua primääritapahtu-  
masta.<sup>12</sup>

## **Pitäisikö terapeutinen hypotermia aloittaa myös muille kuin kammiovärinästä elvytetyille potilaille?**

Terapeutinen hypotermia on vakiintunut Suo-  
messä laajalti käytetyksi hoitomuodoksi sairaalan  
ulkopuolisen elvytyksen jälkeen tajuttomiksi

jääville potilaille. Toistaiseksi useimmat sairaalat  
ovat kohdentaneet hoitomuodon kammiovärinästä  
elvytetyille alle 75-vuotiaille potilaille perustuen  
HACA- tutkimuksesta saatuihin tuloksiin.<sup>16,17</sup>

On kuitenkin näyttöä, että tiukoin kriteerein ra-  
jatun potilasryhmän ulkopuolelle jää potilaita, jot-  
ka hyötyisivät hoidosta.<sup>18</sup> On tunnettu tosiasia, et-  
tä asystolesta ja PEA:sta elvytettyjen potilaiden ko-  
konaisennuste on muiden alkurytmien potilaisiin  
nähdessä huonompi. On kuitenkin kyseenalaista  
olettaa hypoksis-iskeemisen aivovaurion poikkeava-  
n luonteeltaan merkittävästi muihin lähtöryt-  
meihin verrattuna, ellei sydänpysähdyksen tausta-  
lla ole kallon sisäinen syy tai lähtörytmi selity vii-  
veellä sydänpysähdyksen alusta.

Lisäksi viilennyshoidon on todettu lyhentävän  
elvytyksen jälkeistä tehohoitojakson kestoa<sup>19</sup>, jo-  
ten marginaaliset haittavaikutukset huomioiden  
voitaneen myös kyseenalaistaa elvytyksen jälkeisen  
tehohoidon toteutus ilman viilennyshoitoa. Toi-  
saalta, tehohoidon keston lyheneminen kuvattiin  
asetelmassa, jossa normaalisti potilaita hoidettiin  
yli 10 vuorokautta. Tämä ei liene käytäntö Suo-  
messä.

Viilennyshoidon solutason vaikutukset eivät ole  
täysin selvillä. Lämpötilan alentamisen on ainakin  
todettu lisäävän toleranssia hypoksialle vähenty-  
neen metabolian myötä, lisäävän solukalvojen sta-  
biloitumista, vähentävän happiradikaalien tuotan-  
toa ja rajoittavan glutamaattivälitteistä neurotok-  
sista eksitaatiota ja apoptoosia. Vaikka enemmistö  
mainituista vauriomekanismeista käynnistyy jo  
välittömästi elvytyksen aikana ja jatkuu spontaan-  
niverenkierron palaututtua, on ilmeistä, että vii-  
lennyksen hyödyt ovat saavutettavissa vielä tunteja  
spontaaniverenkierron paluun jälkeen.<sup>17,20–23</sup>

Hypotermialla näyttää olevan myös inflamma-  
torista vastetta hillitsevä vaikutusta, koska se mm.  
rajoittaa tuumorinekroositekijä alfan (TNF $\alpha$ ) ja  
NF $\kappa$ B:n tuotantoa ja aktiviteettia. Hypotermian  
on myös havaittu vähentävän hyytymisaktiiviteet-  
tia, mutta toistaiseksi on epäselvää ovatko nämä  
vaikutukset yksinomaan haitallisia.<sup>7,24</sup>

Soluprotektiivisten inhibiittoreiden osalta tut-  
kimustyö on kiivasta, mutta toistaiseksi ei lupaa-  
via kaspasi-kalpaiinivälitteisen soluvaurion es-  
täjiä ole tiedossa laboratoriotasoa pidemmälle.  
Toisaalta, siRNA (small interfering RNA) -hoi-  
toja apoptoosin sammuttamiseksi on jo kokeiltu,  
ja Yhdysvalloissa on käynnissä faasi I -tutkimuk-  
set p53 inhiboivan lääkeaineen testaamiseksi.<sup>25,26</sup>  
Aktivoitunut proteiini C:n ei ole todettu paranta-  
van selviytymistä sydänpysähdyksen jälkeen.<sup>27</sup> Tä-

mänhetkinen tutkimustieto perustuu tosin ainoastaan koe-eläintöihin ja postresuskitaatiovaiheen koagulopatian tuntemus on toistaiseksi vähäistä.

## Lopuksi

Vallitseva elvytystietämys painottuu sairaalan ulkopuolisiin toimenpiteisiin ja näiden ajoitukseen. On ilmeistä, että lyhyt viive maallikko- ja hoitoelvytyksen aloittamiseen ja defibrillaatioon puhuu paremman selviytymisen puolesta. Joiltain osin tiedetään, että postresuskitaatiohoidolla on merkitystä potilaan selviytymiseen. Mitä komponentteja (varhainen angioplastia, viilennys, normoglykemia, normokalemia, beetasalpaukset)<sup>28</sup> hoidon tulisi käsittää, on vielä epäselvää.

Käynnissä on useita viilennyshoitoa käsitteleviä tutkimuksia, joiden pohjalta hoidosta hyötyvä potilasryhmä ja hoidon optimaalinen toteutus tarkentunevat lähivuosina. Tutkimustietoa postresuskitaatioyndroomasta sepsiksenkaltaisena tautitilana julkaistaan lisääntyvästi. Nähtäväksi jää, olisiko sepsiksen hoidossa käytössä olevista menetelmistä ja interventioista jokin hyödyllinen myös kampaailussa postresuskitaatioyndroomaa vastaan. □

### Kirjallisuusviitteet:

1. Kuisma M, Määttä T. Out-of-hospital cardiac arrests in Helsinki: Utstein style reporting. *Heart* 1996; 76: 18–23
2. Kämäräinen A, Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Presumed utility in paramedic-treated out-of-hospital cardiac arrest: An Utstein style analysis, in Tampere, Finland. *Resuscitation* 2007; 75: 235–243
3. Greer DMD. Mechanisms of injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: Implications to therapy. *Semin Neurol* 2006: 373–379
4. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988; 16: 942–6
5. Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, ym. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. *Resuscitation* 2008; In press.
6. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, ym. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 2110–2116
7. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005; 67: S1—S190
8. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, ym. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006; 37: 3008–3013
9. Nedergaard M, Goldman SA, Desai S, Pulsinelli WA. Acid-induced death in neurons and glia. *The Journal of Neuroscience* 1991; 11: 2489–2497
10. Abramov AY, Scorziello A, Duchen MR. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27: 1129–1138
11. Talhouk RS, Zeinieh MP, Mikati MA, El-Sabban ME. Gap junctional intercellular communication in hypoxia-ischemia-induced neuronal injury. *Progress in Neurobiology* 2008; 84: 57–76
12. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, ym, Spaulding C, Dhainaut J-F, Cavaillon J-M. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "Sepsis-like" Syndrome. *Circulation* 2002; 106: 562–568
13. Oda Y, Tsuruta R, Kasaoka S, ym. The cutoff values of intrathecal interleukin 8 and 6 for predicting the neurological outcome in cardiac arrest victims. *Resuscitation* 2008; in press.
14. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J, Dhainaut JF. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: Implication of the protein c anticoagulant pathway. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 21–28
15. Hekimian G, Bagnon T, Thuong M, ym. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004; 22: 116–119
16. Oksanen T, Pettilä V, Hynynen M, Varpula T. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Implementation and outcome in Finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 866–871
17. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 549–556
18. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, ym. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: A prospective study. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 2296–2301
19. Storm C, Steffen I, Schefold JC, ym. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008; 12: R78
20. Sakurai T, Itoh K, Liu Y, Higashitsuji H, Sumitomo Y, Sakamaki K, Fujita J. Low temperature protects mammalian cells from apoptosis initiated by various stimuli in vitro. *Experimental Cell Research* 2005; 309: 264–272
21. Alzaga AG, Cerdan M, Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 70: 369–380
22. Takata K, Takeda Y, Sato T, ym. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 1340–1345
23. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2002; 22: 21–28
24. Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkappaB). *Neurochem Int* 2006; 49: 164–9
25. Katz LM, Lotocki G, Wang Y, ym. Regulation of caspases and XIAP in the brain after asphyxial cardiac arrest in rats. *Neuroreport* 2001; 12: 3751–4
26. Teschendorf P, Vogel P, Wipfel A, ym. The effect of intracerebroventricular application of the caspase-3 inhibitor zDEVD-FMK on neurological outcome and neuronal cell death after global cerebral ischaemia due to cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2008; 75: 85–91
27. Teschendorf P, Albertsmeier M, Vogel P, ym. Neurological outcome and inflammation after cardiac arrest-Effects of protein C in rats. *Resuscitation* 2008; 79: 316–24
28. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, Castrén M. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2003; 59: 319–28

Antti Kämäräinen  
LL, erikoistuva lääkäri  
antti.kamarainen[a]uta.fi

Jyrki Tenhunen  
dosentti, yllilääkäri

Teho-osasto  
Tampereen yliopistollinen sairaala