



Jaana Humaloja

LT, erikoistuva lääkäri (HUS Atek)
HUS Akuutti
Helsingin Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta,
Terveystieteiden tutkimuskeskus
jaana.humaloja@hus.fi

Valtimoveren happiosapaineen vaikutus toipumiseen sekä kudosisauriota kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksiin tehohoitopotilailla, joilla on aivovaurio

Jaana Humaloja

Helsingin yliopisto 7.10.2022

Vastaväittäjä

Dr Anqèlique deMan, Asmterdam UMC

Esitarkastajat

Dosentti Riikka Takala, Turun yliopisto
Professori Janne Liisanantti, Oulun yliopisto

Kustos

Professori Markus Skrifvars

Tausta

► Sydänpysähdyksen aikana hapenpuute (iskemia) johtaa nopeasti aivovaurioon ja elvytystilanteessa maksimaalisella lisähapen annostelulla pyritään rajoittamaan iskeemisen aivovaurion laajuutta. (1) Ylimääräinen happi kudoksissa johtaa kuitenkin soluvaurioita aiheuttavien happiradikaalien muodostumiseen ja reperfuusiossa happiradikaaleja muodostuu erityisen runsaasti hapekkaan veren palatessa iskeemiseen kudokseen. (2) Kirjallisuudessa on viitteitä, että korkea valtimoveren happiosapaine (hyperoksemia) elvytyksen jälkeen voi hankaloittaa iskemia-reperfuusiovauriota ja huonontaa potilaan toipumisennustetta, mutta tutkimusnäyttö on ristiriitaista ja selkeää raja-arvoa hyperoksemialle ei ole pystytty osoittamaan. (3)

on viitteitä, että korkea valtimoveren happiosapaine (hyperoksemia) elvytyksen jälkeen voi hankaloittaa iskemia-reperfuusiovauriota ja huonontaa potilaan toipumisennustetta, mutta tutkimusnäyttö on ristiriitaista ja selkeää raja-arvoa hyperoksemialle ei ole pystytty osoittamaan. (3)

Väitöskirja

Oxygen, biomarkers, and the injured brain

Osatyöt

- I Humaloja J, Skrifvars MB, Raj R, Wilkman E, Pekkarinen PT, Bendel S, Reinikainen M, Litonius E. The association between arterial oxygen level and outcome in neurocritically ill patients is not affected by blood pressure. *Neurocritical Care* 34 (2021), 413–422
- II Humaloja J, Litonius E, Efendijev I, Folger D, Raj R, Pekkarinen PT, Skrifvars MB. Early hyperoxemia is not associated with cardiac arrest outcome. *Resuscitation* 140 (2019), 185–193
- III Humaloja J, Vento M, Kuligowski J, Andersson S, Piñeiro-Ramos JD, Sánchez-Illana Á, Litonius E, Jakkula

P, Hästbacka J, Bendel S, Tainen M, Reinikainen M, Skrifvars MB. High Oxygen Does Not Increase Reperfusion Injury Assessed with Lipid Peroxidation Biomarkers after Cardiac Arrest: A Post Hoc Analysis of the COMACARE Trial. *Journal of Clinical Medicine* 2021, 10, 4226

- IV Humaloja J, Lähde M, Ashton NJ, Reinikainen M, Hästbacka J, Jakkula P, Friberg H, Cronberg T, Pettilä V, Blennow K, Zetterberg H, Skrifvars MB. GFAP and tau protein as predictors of neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A post hoc analysis of the COMACARE trial. *Resuscitation* 170 (2022) 141–149

Tavoitteet

Tavoitteenamme oli selvittää hyperoksemian ilmenemistä sydänpysähdyksestä elvytyillä potilailla pian elvytyksen jälkeen sekä tehohoidon alkuvaiheessa. Lisäksi tutkimme yhteyttä varhaisen elvytyksen jälkeisen hyperoksemian ja potilaan huonon neurologisen toipumisen välillä. Aivovauriopotilailla lisähapen annolla pyritään turvaamaan aivojen happeutumisen, mutta myös potilaan verenpaine on ratkaisevassa asemassa aivojen happeutumisessa. (4) Sen vuoksi tutkimme, onko ensimmäisen tehohoitovuorokauden aikaisella valtimoveren happiosapaineella yhteyttä potilaan toipumisennusteeseen eri verenpaineilla useassa eri aivovaurioryhmässä. Toiseksi määritimme happiradikaalien aiheuttamaan soluvaurioon liitettyjen kudosisauriota kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksia >>



Kuvassa vasemmalta väitöstyön toinen ohjaaja Erik Litonius, vastaväittäjä Anqèlique deMan, väittelijä Jaana Humaloja ja kustos sekä väitöstyön toinen ohjaaja professori Markus Skrifvars. Kuva Tiina Saarinen 2022.

elvytetyillä potilailla varhaisen tehohoidon aikana ja tutkimme näiden lipidimarkkereiden ja PaO₂:n välistä yhteyttä.(5,6) Lopuksi tutkimme aivovaurion laajuutta sydänpysähdyksestä elvytetyillä potilailla kahden eri verestä mitattavan hermokudosvaurioon liitetyn kudoksettiäineen avulla ja määritimme, kuinka näiden merkkiaineiden pitoisuudet ennustavat pitkäaikaista toipumista.

Aineisto ja menetelmät

Väitöstutkimus koostuu neljästä osatyöstä. Kaksi ensimmäistä osatyötä ovat retrospektiivisiä rekisteritutkimuksia ja pohjautuvat Suomen Tehohoitokonsortion tietokannasta kerättyihin potilasaineistoihin. Kolmas ja neljäs osatyö hyödyntävät prospektiivisen satunnaistetun kliinisen COMACARE-tutkimuksen (NCT02698917) aikana kerättyä potilasaineistoa ja verinäytteitä.(7) Kaikki potilaat olivat aikuisia (≥18 vuotta).

Ensimmäisen osatyön aineisto käsittää 8 290 vuosien 2003–2013 aikana Suomen viiden yliopistosairaalan teho-osastoilla hoidettua aivovauriopotilasta, jotka olivat mekaanisessa ventilaatiossa ensimmäisen hoitovuorokauden aikana. Aivovaurion taustalla potilailla oli joko sairaalan ulkopuolella tai sairaalassa tapahtunut sydänpysähdys, traumaattinen aivovaurio, iskeeminen aivoinfarkti, tai aivoverenvuoto intraserebraali- tai subaraknoidaa-

litilaan. Sekundaarisen aivovaurion patofysiologiset mekanismit ovat näissä diagnoosiryhmissä monilta osin yhteneviä, vaikka primaarisyy aivovauriolla onkin erilainen, joten pidimme usean eri diagnoosiryhmän yhdistämistä suuremman otoskoon saavuttamiseksi hyväksyttävänä. (8) Päätetapahtumana oli kuolleisuus yhden vuoden kohdalla. PaO₂ määritettiin ensimmäisen tehohoitovuorokauden valtimoverikaasunäytteestä, joka oli otettu yhteydessä matalimman a–a gradientin (alveolar–arterial gradient) kanssa. Potilaat

Aivovauriopotilailla lisähapen annolla pyritään turvaamaan aivojen happeutumisen.

luokiteltiin PaO₂-arvon suhteen seuraavasti: hypoksemia < 8,2 kPa (alin kymmenys kaikista PaO₂ arvoista), normoksemia 8,2–18,3 kPa, sekä hyperoksemia > 18,3 kPa (ylin

kymmenys kaikista PaO₂ arvoista). Lisäksi jaoimme potilaat ensimmäisen tehohoitovuorokauden matalimman keskiverenpaineen suhteen kolmeen eri tertiiliin (keskiverenpaine < 60, 60–68 ja > 68 mmHg). Verenpaineen vaikutusta PaO₂ ja kuolleisuuden väliseen yhteyteen arvioitiin logistisen regressiomallin avulla.

Toisen osatyön aineisto käsittää 1 110 sydänpysähdyksestä elvytettyä potilasta, joita oli hoidettu Meilahden sairaalan teho-osastoilla vuosien 2005–2013 aikana. Sydänpysähdys oli tapahtunut joko sairaalan ulkopuolella tai sairaalan sisällä. PaO₂ määritettiin ensimmäisestä elvytyksen jälkeisestä valtimoverikaasunäytteestä kahden tunnin sisällä verenkierron palautumisesta. Jaamme potilaat PaO₂-arvon suhteen neljään ryhmään hypoksemia < 8 kPa, normoksemia 8 – 16 kPa, kohtalainen hyperoksemia 16 – 40 kPa ja vakava hyperoksemia (> 40 kPa). Päätemuuttujana oli neurologinen toipuminen yhden vuoden kohdalla. Toipuminen määriteltiin hyväksi, jos potilas oli toipunut selviämään päivittäisistä toiminnoista itsenäisesti (Cerebral Performance Category [CPC]–luokittelun arvot 1 ja 2), ja huonoksi, jos potilas oli menehtynyt tai vaikeasti vammautunut (CPC luokat 3–5). Yhteyttä PaO₂:n ja neurologisen toipumisen välillä tutkittiin logistisella regressiomallilla.

COMACARE-tutkimuksessa 120 sairaalan ulkopuolella sydänpysähdysten saanutta onnistuneesti elvytettyjä potilasta satunnaistettiin 36 ensimmäisen tehohoitotunnin ajaksi kahteen eri PaO₂-tavoitteen (normaali 10 – 15 kPa ja lievästi korkea 20–25 kPa). Väitöstutkimuksen kolmas ja neljäs osatyö ovat COMACARE-tutkimuksen jatkotutkimuksia, joissa hyödynnetään tutkimuksen aikana kerättyjä 112 potilaan

Arterial-alveolar gradient	PaO ₂ /FiO ₂ -suhde
COMACARE	Carbon dioxide, Oxygen and Mean arterial pressure After Cardiac Arrest and Resuscitation
PaO ₂	valtimoveren hapen osapaine
ROC	receiver operating characteristic

Taulukko. Sanasto.

verinäytteitä. Kolmannessa osatyössä verinäytteistä määritettiin oksidatiiviseen soluvaurioon liitettyjen lipidikudosmerkkiaineiden (isoprostaanit, isofuraanit, neuroprostaanit ja neurofuraanit) pitoisuudet. Lipidimarkkereiden pitoisuuksia verrattiin PaO₂-arvoon pian elvytyksen jälkeen (ensihoidossa otettu valtimoverikaasunäyte) sekä kahden PaO₂-tavoiteryhmän suhteen. Neljännessä osatyössä verinäytteistä määritettiin hermokudoksen vauriota kuvaavien merkkiaineiden, tau-proteiiniin ja gliasoluista peräisin olevan glial fibrillary acidic -proteiiniin (GFAP), pitoisuudet. Vertasimme tau-proteiini- ja GFAP-pitoisuuksia potilaan neurologiseen toipumiseen kuuden kuukauden kohdalla (hyvä neurologinen toipuminen CPC luokat 1–2) sekä kahden eri PaO₂-tavoitteen suhteen.

Tulokset

Rekisteriaineistossa vakavan hyperoksemian (> 40 kPa) ilmaantuvuus pian elvytyksen jälkeen oli noin 10 %. Kohtalainen tai vakava hyperoksemia ei ollut yhteydessä huonomman toipumisen kanssa (osatyö 2). Potilaan verenpaine ei ollut yhteydessä ensimmäisen tehohoitovuorokauden PaO₂-tason ja kuolleisuuden kanssa eri aivovauriopotilailla (osatyö 1). COMACARE-tutkimuksessa ensihoidossa otetuissa valtimoverinäytteissä hyperoksemian (> 40 kPa) ilmaantuvuus oli 10 %. Lipidimarkkereilla suurimmat pitoisuudet ilmenivät 24 tuntia sydänpysähdyksen jälkeen eikä tehohoidon aikainen PaO₂-tavoite vaikuttanut pitoisuuksiin. Tau-proteiiniin ja GFAP:in pitoisuudet ennustivat neurologista toipumista hyvällä tarkkuudella 48 tuntia sydänpysähdyksen jälkeen: receiver operating characteristic (ROC) -käyrän alle jäävä pinta-ala tau-proteiinille oli 0,93 (95 % luottamusväli 0,86–0,99) ja GFAP:ille

0,91 (95 % luottamusväli 0,85–0,97), mutta kummankaan erottelutarkkuus ei ollut merkitsevästi parempi kuin nykyisin kliinisessä käytössä olevalla neuronispesifisellä enolaasilla (NSE). Tehohoidon aikainen PaO₂-tavoite ei vaikuttanut tau-proteiini- ja GFAP-pitoisuuksiin.

Johtopäätökset

Rekisteriaineistossamme hyperoksemian ilmaantuvuus sydänpysähdyspotilailla oli jokseenkin matalampi aiemmin kirjallisuudessa esitettyyn verrattuna. (3) Hyperoksemian

Tau-proteiiniin ja GFAP:in pitoisuudet ennustivat neurologista toipumista hyvällä tarkkuudella.

ilmaantuvuus on vahvasti riippuvainen hyperoksemian määritelmästä ja mittaushetkestä, joten vertailu eri tutkimusten välillä on jokseenkin epähedelmällistä. Löydöstemme perusteella päätelimme, että lyhytkestoisella korkealla tai lievästi kohonneella PaO₂:lla ei ole vahvaa yhteyttä potilaan pitkäaikaistoipumisen kanssa. Ensihoidossa mitattu PaO₂ ja tehohoidon PaO₂-tavoite eivät olleet yhteydessä oksidatiiviseen soluvaurioon liitettyjen lipidimarkkerien pitoisuuksiin, joten mahdollisesti kohtalaiset erot PaO₂:ssa eivät vaikuta oksidatiiviseen kuormaan

sydänpysähdyksen jälkeen. Hermokudoksen vauriota kuvaavien kudosten merkkiaineiden pitoisuudet korreloivat vahvasti potilaan pitkäaikaisen toipumisennusteen kanssa ja ennustivat hyvin neurologista toipumista sydänpysähdyksen jälkeen. ■

Viitteet

1. Fuhrmann DC, Brüne B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. *Redox Biol.* 2017 Aug 1; 208 – 15.
2. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/reperfusion. *Compr Physiol.* 2017 Jan 1; 7(1): 113 – 70.
3. 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 Jun 1; 127: 83 – 8.
4. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med* 2005 Jan [cited 2022 Apr 15]; 33(1): 189 – 95.
5. Milne GL, Dai Q, Roberts LJ. The isoprostanines - 25 years later. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2015; 1851(4): 433 – 45.
6. Madar J, Roeher CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation.* 2021 Apr 1; 161: 291 – 326.
7. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, Pettilä V, Loisa P, Karlsson S, et al. 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 Oct 30; 18(1): 507.
8. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: Similarities and differences. Vol. 24, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 133 – 50.