Väitös

Maarit Lång
LT, erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus
maarit.lang@hus.fi

Lisähapen anto ja sydäntapahtumat neurotehohoitopotilailla

Maarit Lång

Itä-Suomen Yliopisto 8.12.2023

Vastaväittäjä
Professori Janne Liisanantti, Oulun yliopisto

Kustos
Professori Ari Uusaro, Itä-Suomen yliopisto

Esitarkastajat
Dosentti Timo Kaakinen, Oulun yliopisto
Dosentti Joonas Tirkkonen, Tampereen yliopisto

▶ Aivovamman ja lukinkalvonalaisen verenvuodon (SAV) saaneilla potilailla aivojen hapenpuute ja aivoverenkierron häiriöt huonontavat hoitotulosta (1,2). Neurotehohoidon ydintehtävä on turvata aivojen verenkierto ja optimoida aivokudoksen hapentarjonta. Korkeaa sisäänhengitysilman happipitoisuutta ja valtimoveren korkeaa happiosapainetta käytetään parantamaan aivokudoksen hapentarjontaa (3). Lisähapen hyödyistä tai haitoista neurotehohoidossa on kuitenkin vain viitteellisiä tutkimustuloksia. Lisähapen annon on todettu aiheuttavan myös sivuvaikutuksia, kuten aivojen solukuolemaa ja aivosolujen lisääntynyttä tulehdusrektiota (4).

Neurologisten oireiden lisäksi SAV-potilailla esiintyy sydän- ja keuhkokomplikaatioita (5). Valtimoveren korkea happiosapaine supistaa pieniä valtimoita, mikä voi johtaa keuhkokomplikaatioihin (6). Sydänlihaksen hapenpuute puolestaan voi johtaa sydänlihaksen seinämäliikehäiriöihin ja sydämen johtumishäiriöihin. Sydänlihaksen hapenpuutteeseen reagoivat merkkiaineet ovat yhteydessä näihin häiriöihin ja niiden pitoisuudet ovat yhteydessä SAV:n vaikeusasteeseen, myöhään ilmenevään aivokudoksen hapenpuutteeseen ja ennusteeseen (7–9).

Tavoite

Väitöskirjan tavoite on tutkia happihoidon vaikutusta aivovamma- ja SAV-potilaiden ennusteeseen sekä tutkia sydänkomplikaatioiden vaikutusta SAV-potilaiden ennusteeseen.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjan aineisto koostuu kolmesta eri aineistosta. Ensimmäinen osatyö oli takautuva rekisteritutkimus, jonka aineisto kerättiin Helsingin yliopistollisen keskussairaalan ja Kuopion yliopistollisen sairaalan neurokirurgian klinikan aneurysmarekistereistä. Aineistossa oli 432 SAV-potilasta, jotka tarvitsivat hengityslaitehoitoa > 24 tunnin ajan. Potilaat jaettiin kolmeen eri ryhmään veren happiosapaineen mukaan. Matalan hapen ryhmässä valtimoveren happiosapaine oli < 13 kPa, n = 104, intermediaaniryhmässä valtimoveren happiosapaine oli 13–20 kPa, n = 192 ja korkean hapen ryhmässä valtimoveren happiosapaine oli > 20 kPa, n = 136. Tutkimuksessa haluttiin arvioida keskimääräistä altistumista hapen osapaineille, joten analyyseissä käytettiin aikapainotteista hapen happiosapainetta (time weighted average patrtial

Väitöskirja

Hyperoxaemia and cardiac complications in neurocritical care patients

Osatyöt

I Lång M, Raj R, Skrifvars MB, Koivisto T, Lehto H, Kivisaari R, von Und Zu Fraunberg M, Reinikainen M, Bendel S. Early Moderate Hyperoxemia Does Not Predict Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurosurgery 2016;78(4):540-5.

II Lång M, Skrifvars MB, Siironen J, Tanskanen P, Ala-Peijari M, Koivisto T, Djafarzadeh S, Bendel S. A pilot study of hyperoxemia on neurological injury, inflammation and oxidative stress. Acta Anaesthesiol Scand 2018;62(6):801-810.

III Lång M, Jakob SM, Takala R, Lyngbakken MN, Turpeinen A, Omland T, Merz TM, Wiegand J, Grönlund J, Rahi M, Valtonen M, Koivisto T, Røsjø H, Bendel S. The prevalence of cardiac complications and their impact on outcomes in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. Sci Rep 2022;12(1):20109.

pressure of oxygen, [TWA-PaO2]). Tutkimuksessa selvitettiin valtimoveren happiosapaineen vaikutusta potilaan neurologiseen ennusteeseen 3 kk vuodon jälkeen.

Toinen osatyö oli satunnaistettu kontrolloitu interventiotutkimus, joka toteutettiin Helsingin yliopistollisen keskussairaalan, Kuopion yliopistollisen sairaalan ja Tampereen yliopistollisen sairaalan teho-osastoilla. Tutkimuksessa hengityslaitehoitoa tarvitsevat vaikean aivovamman saaneet potilaat arvottiin saamaan joko standardihappihoitoa (FiO2 = 40 %) tai korkean sisäänhengitysilman happihoitoa (FiO2 = 70 %). Standardihoitoryhmässä oli 27 potilasta ja korkean sisäänhengitysilman happihoitoa sai 38 potilasta. Tutkimuksessa selvitettiin sisäänhengityksen eri happifraktioiden vaikutusta inflammaation (seerumin interleukiini 6 [IL-6] -pitoisuudet), happiradikaalien (seerumien reactive oxygen spieces [ROS] -pitoisuudet) ja aivovamman vaikeusasteen (seerumin neurospesifinen enolaasi [NSE] -pitoisuudet) merkkiainepitoisuuksiin.

Kolmas osatyö on prospektiivinen seurantatutkimus. Se toteutettiin yhteistyössä Bernin yliopistollisen sairaalan, Kuopion yliopistollisen sairaalan ja Turun yliopistollisen sairaalan kanssa. Potilasaineisto koostui 192 peräkkäisestä ei-traumaattisen lukinkalvonalaisen verenvuoron saaneesta potilaasta, joiden sydäntapahtumia seurattiin multimodaalisesti (sydämen ultraäänitutkimus, sydämen hapenpuutteen merkkiaineet, sydämen vajaatoiminnan merkkiaineet ja sydänfilmimuutokset sydämen hapenpuutteen, johtumishäiriöiden tai rytmihäiriöiden suhteen) kolmen kuukauden ajan. Tutkimuksessa arvioitiin sydäntapahtumien vaikutusta potilaiden ennusteeseen kolme kuukautta vuodon jälkeen.

Tulokset

Ensimmäisessä osatyössä kolmen kuukauden kohdalla 52 %:lla potilaista oli huono toimintakyky eli Glasgow outcome scale (GOS) 1–3. Korkean happiosapaineen ryhmässä huonosti toipuneita oli eniten. Huonosti toipuneilla potilailla aikapainotteinen hapen osapaine valtimoveressä hengityslaitehoidon aikana oli tilastollisesti merkittävästi korkeampi kuin hyvin toipuneilla potilailla. Monimuuttuja-analyysissä ei kuitenkaan löytynyt korrelaatiota matalan happiosapaineen ja huonon ennusteen välille.

Toisessa osatyössä NSE-pitoisuudet eivät eronneet standardi sisäänhengitysilman happifraktioryhmän ja korkean sisäänhengitysilman happifraktioryhmän välillä sairaalaan tullessa eivätkä 24 tunnin hengityslaitehoidon jälkeen. ROS-pitoisuudet eivät poikenneet toisistaan ensimmäisen 48 tunnin hengityslaitehoidon aikana happifraktioryhmien välillä, eivät myöskään IL-6-pitoisuudet ensimmäisten 72 tunnin hengityslaitehoidon aikana. Tehohoitoaika, sairaalahoitoaika ja neurologinen toipuminen eivät poikenneen ryhmien välillä.

Kolmannessa osatyössä ei-traumaattisen SAV:n saaneilla tavallisin sydänfilmilöydös oli pidentynyt QT-aika. Sen ilmaantuvuus oli korkeimmillaan 24 tuntia vuodon jälkeen ja se korjautui ajan mittaan. Sydämen ultraäänitutkimuksessa todetut seinämäliikehäiriöt korjautuivat samoin 3 kk:n seuranta-aikana, mutta 3 kk:n kohdalla nähtiin enemmän alentunutta vasemman kammion ejektiofraktiota sydänvaurion merkkinä kuin sairaalaan tullessa. Sydänlihaksen hapenpuutteen merkkiaine troponiini T (TnT) -pitoisuudet ja noradrenaliinipitoisuudet korreloivat SAV:n vaikeusasteeseen. Logistisessa regressioanalyysissa lukinkalvonalaisen verenvuodon vaikeusaste ja troponiinipitoisuus assosioituivat merkittävästi huonoon neurologiseen ennusteeseen.

Johtopäätökset

Alkuvaiheen moderaatti hyperoksemia kontrolloidussa ventilaatiossa aneurysmaattisen lukinkalvonalaisen verenvuodon saaneilla potilaille ei lisää tai vähennä huonon ennusteen riskiä. Pitkä moderaatti hyperoksemia ei lisää oksidatiivista stressiä, inflammaatiota tai pahenna aivovauriota. Ei-traumaattisen SAV:n saaneilla potilailla on lisääntynyt riski saada sydänkomplikaatiota. Lisäämällä alkuvaiheen TnT-mittaus ennustearvioon saatetaan potilaiden kokonaisennustetta pystyä arvioimaan paremmin. ■

Väitöstilaisuus. Kuva Jaana Pikkupeura, 2023.

Viitteet

1. Oddo M, Levine JM, MacKenzie L, ym. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. Neurosurgery 2011;69:1037–45.
2. Rass V, Helbok R. Early brain injury after poor-grade subarachnoid hemorrhage. Curr Neurol Neurosci Rep 2019;19(10):78.
3. Towner JE, Rahmani R, Zammit CG, ym. Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. Crit Care 2020;24:575.
4. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. Cardiovasc Res 2004;61:461–70.
5. Schuiling WJ, Dennesen PJW, Tans JTJ, ym. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1565–9.
6. Singer M, Young PJ, Laffey JG, ym. Dangers of hyperoxia. Crit Care 2021;25.
7. Hall A, O'Kane R. The Extracranial consequences of subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 2018;109:381–92.
8. Muroi C, Keller M, Pangalu A, ym. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 2008;20(3):188–92.
9. Diringer MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2009;37:432–40.