

Ruut Laitio ja Timo Laitio

## Ksenonin aivoja ja sydäntä suojaavat vaikutukset

Alkuaine ksenonin anesteettiset ominaisuudet havaittiin jo 1940-luvulla. Useissa iskeemisiä aivo- ja sydänvaurioita jäljittelevissä eläinkoemalleissa on havaittu, että ksenonilla on aivoja ja sydäntä suojaavia ominaisuuksia. Äskettäin julkaistussa XeHypotheCA-tutkimuksessamme havaittiin ensimmäistä kertaa ksenonin suojaavan ihmisenkin aivoja. Ksenon vähensi sydänpysähdyksestä elvytettyjen potilaiden aivojen valkean aineen vauriota ja sydäninfarktin kokoa. Näiden havaintojen pohjalta aloitettiin marraskuussa 2018 laaja kansainvälinen sydänpysähdyksestä elvytettyjen potilaiden kolmannen vaiheen monikeskustutkimus. Sen tavoitteena on selvittää ksenonin kliinistä selviytymistä parantava teho 1 436 potilaalla (XePOHCAS-tutkimus, clinical trial NCT03176186).

Ihmisaivoja suojaavia aineita on etsitty ja tutkittu vuosikymmenten ajan. Huolimatta useista alustavasti positiivisista eläinkoetuloksista yksikään tutkituista lääkeaineista ei ole lopulta onnistunut täyttämään odotuksia eli suojaamaan ihmisaivoja iskeemiseltä vauriolta sokkoutetussa koeasetelmassa. Useampia molekyyliä kuitenkin tutkitaan, ja ”Graalin maljan” etsintä käy kiivaana (1).

### Jalokaasu ksenon on anestesia-aine

Ksenon on alkuaine, jonka anesteettiset ominaisuudet on tunnettu vuosikymmeniä (2). Aineen rajallinen saatavuus on kuitenkin pitänyt sen käytön anestesia-aineena vähäisenä. Ksenonilla on useita erityisiä ominaisuuksia, jotka tekevät siitä lähes ideaalisen nukuksineen. Ksenon ei metaboloitu elimistössä lainkaan, vaan erittyy keuhkojen kautta pois elimistöstä muuttumattomana. Siksi samaa ksenonmolekyyliä voitaisiin teoriassa käyttää yhä uudestaan anestesian ylläpitoon, mikäli talteenottojärjestelmät saataisiin nykyistä helppokäyttöisemmiksi.

Ksenonanestesian etuna on erittäin nopea nukahtaminen ja myös välitön herääminen riip-

pumatta anestesian kestosta (3). Lisäksi ksenonilla on äärimmäisen vähän vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön päinvastoin kuin muilla yleisesti käytössä olevilla anestesia-aineilla (4–6). Aiemmissa monikeskustutkimuksissa ja isossa meta-analyysissä on havaittu ksenonin tarjoavan leikkauspotilaille paremman verenkierron vakauden kuin muut yleisesti käytössä olevat anesteetit (7–10). Viimeksi kuluneen vuosikymmenen aikana on lisäksi havaittu, että ksenon suojaa elimiä (11–23).

### Prekliininen näyttö ksenonin aivoja suojaavasta vaikutuksesta

Ksenonin hermosoluja iskemialta suojaava vaikutus on todettu useissa eri koeasetelmissa monella eri eläinlajilla toiminnallisissa neurologisissa testeissä ja histopatologisissa tutkimuksissa (11–13,15–19). Vuonna 2005 havaittiin, että ksenon suojaasi vastasyntyneiden hiirien aivoja aivovaltimon sulun aiheuttamalta hypoksis-iskeemiseltä vauriolta (11). Ksenonin antamisen yhdistäminen lievään hypotermiaan lisäsi sen hermosoluja suojaavaa vaikutusta. Vastaava tulos on havaittu vastasyntyneillä porsailta, joiden pitkän aikavälin syntymänjälkeistä neuro-

**TAULUKKO 1.** Julkaisuja eri solu- ja eläinlajikohteista, joissa ksenonin on todettu suojaavan hermosoluja tai aivoja vauriolta.

Viite	Iskemiamalli	Eläinlaji	Tulokset
<b>Hypoksis-iskeeminen vaurio</b>			
(50)	Hypoksia-iskemia	Rotta	Aiheutti iskeemisen esialtistusvaikutuksen
(51)	Hypoksia-iskemia	Rotta	Ksenon suojaasi iskemian jälkeen annettuna
(53)	Happi- ja glukoosivaje	Solut, in vitro	Ksenon suojaasi soluja
(52)	Happi- ja glukoosivaje	Solut, in vitro	Iskeeminen esialtistusvaikutus kaliumkanavien kautta
<b>Neurotoksisuuden estäminen</b>			
(54)	Isofluraanin aiheuttama sytotoksisuus	Rotta (poikanen)	Ksenon suojaasi soluja
(55)	Isofluraanin aiheuttama sytotoksisuus	Hiiiri (poikanen)	Ksenon suojaasi soluja
(56)	Isofluraanin aiheuttama sytotoksisuus	Rotta (poikanen)	Ksenon suojaasi soluja
(57)	Ei vauriota	Rotta (poikanen)	Ksenon aiheutti ohjelmoitunutta solukuolemaa estävien geenien ilmentymistä
(58)	Ei vauriota	Rotta (poikanen)	Ksenon ei aiheuttanut ohjelmoitunutta solukuolemaa
<b>Neonataalisfyksia</b>			
(11)	Asfyksia	Rotta (poikanen)	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(59)	Asfyksia	Rotta (poikanen)	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(60)	Asfyksia	Rotta (poikanen)	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(61)	Asfyksia	Rotta (poikanen)	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(12)	Asfyksia	Porsas	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(62)	Asfyksia	Porsas	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
(63)	Asfyksia	Rotta (poikanen)	Hypotermia tehosti ksenonin suojavaikutusta
<b>Aivoinfarktimalli</b>			
(13)	Keskimmäisen aivovaltimon sulku	Hiiiri	Histologinen ja funktionaalinen suojavaikutus
(64)	N-metyyli-d-aspartaatin aiheuttama kalsiumin sisäänvirtaus	Gliasolut, in vitro	Ksenon vähensi kalsiumin sisäänvirtausta
(65)	Keskimmäisen aivovaltimon sulku	Hiiiri	Ksenon aiheutti iskeemisen esialtistusvaikutuksen hypoksiaa aiheuttavan kasvutekijän kautta
(66)	Keskimmäisen aivovaltimon sulku	Rotta	Ksenon suojaasi soluja
(19)	Fokaalinen iskemia	Rotta	Annosriippuvainen neuroprotektio
<b>Traumaattinen aivovamma -malli</b>			
(20)	Hippokampusleikkeet	Hiiiri, in vitro	Histologinen suojavaikutus
(67)	Hippokampusleikkeet	Hiiiri, in vitro	Histologinen suojavaikutus
(21)	Kortikaalinen vamma	Hiiiri, in vivo	Histologinen ja toiminnallinen suojavaikutus
(68)	Räjähdysvamma	Hiiiri, in vitro	Histologinen suojavaikutus, lumekontrolloitu
<b>Sydänpysähdysmalli</b>			
(16)	Sydänpysähdysmalli	Porsas	Aivovaurion surrogaattimarkkeripäästö oli pienempi
(17)	Sydänpysähdysmalli	Porsas	Histologinen ja toiminnallinen suojavaikutus
(18)	Sydänpysähdysmalli	Porsas	Histologinen ja toiminnallinen suojavaikutus

logista suoriutumista ksenon paransi aiheutetun iskemian jälkeen (12).

Täysin samansuuntaisia tuloksia on saatu, kun aivovaurion syntymekanismi on koeselelmassa vastannut esimerkiksi glukoosivajauksen tai glutamaatin aiheuttamaa aivovauriota, lukinkalvonalaista verenvuotoa, traumaattista aivovauriota tai alueellisen infarktin syntymistä (TAULUKKO 1). Ksenonin suojavaikutus on lisäksi voitu todeta eläinlajikohteissa, jotka jäljittelevät avosydänleikkausta kehonulkoisine verenkiertoineen (22).

Kliinistä käyttöä ajatellen suojavaikutuksen tulee säilyä, vaikka antaminen aloitetaan viiveellä aivovaurion alusta (1). Sioilla tehdyissä iskemia- ja sydänpysähdyskoeasetelmissa rakenteellisia aivovaurioita aiheutui vähemmän kuin verrokkiryhmissä, vaikka ksenonin antaminen oli aloitettu tunti sydänpysähdyksen ja elvytyksen jälkeen (18). Hiiirillä tehdyissä aivoinfarktimalleissa ksenonin aivoja suojaavat ominaisuudet kestivät iskemian alusta kuuden tunnin viiveeseen asti (11).

**TAULUKKO 2.** Ksenonin vaikutukset sydänlihassoluihin ja sydämen toimintaan.

Viite	Koeasetelma	Eläinlaji	Tulokset
(70)	Annettiin vajaatoimintaiseen sydämeen	Kani	Kaikukuvauksella tarkasteltuna ksenon ei vaikuttanut sydänlihaksen toimintaan
(26)	Selektiivinen sepelvaltimon sulku	Rotta	Ksenon lisäsi iskeemisen esialtistuksen välittäjäaineiden ilmentymistä ja pienensi infarktia
(27)	Selektiivinen sepelvaltimon sulku	Possu	Ksenonanestesia pienensi sydäninfarktin kokoa, esialtistus ei
(71)	Myöhästynyt ksenonin antaminen iskemian yhteydessä	Rotta	Ksenon pienensi sydäninfarktin kokoa
(72)	Ksenonanestesia ja keuhkovaltimokatetri	Possu	Ksenon aiheutti oikean kammion toiminnan heikentymisen
(28)	Ksenonanestesia	Koira	Ksenon lisäsi endogeenisten katekoliamiinien eritystä, nosti verenpainetta ja hidasti sykettä
(29)	Selektiivinen sepelvaltimon sulku	Rotta	Ksenon pienensi sydäninfarktin kokoa ja säilytti mitokondriot
(73)	Selektiivinen sepelvaltimon sulku	Rotta	Ksenon ja hypotermia yhdessä pienensivät sydäninfarktin kokoa
(74)	Inhalaatioanestesia ja hypotermia	Porsas	Ksenonia saaneilla oli vähäisempi inotropian tarve ja vakaampi verenkierto
(76)	Eristettyyn sydämeen iskemia ja reperfuusio	Kani (poikanen)	Ksenon pienensi sydäninfarktin kokoa ja entsyymipäästöä
(75)	Sydänlihassolut altistettiin hypoksialle	Rotta (poikanen)	Ksenon lisäsi iskeemisen esialtistuksen välittäjien hypoksiaa aiheuttavan tekijän 1 ja endoteelikasvutekijän ilmentymistä
(77)	Selektiivinen sepelvaltimon sulku	Porsas	Ksenon vähensi vasemman kammion diastolista vajaa-toimintaa
Ihmistutkimukset			
(78)	Tehosedaatio kahdeksan tunnin ajan	Potilaat	Ksenonryhmässä verenpaine oli vakaampi kuin propofoli-ryhmässä
(8)	Ksenon- ja isofluraanianestesian vertailu	Potilaat	Ksenonpotilaiden verenkierron tila oli vakaampi
(7)	Ksenon- ja propofolianestesian vertailu	Potilaat	Ryhmiä välillä ei havaittu eroa
(4)	Ksenonyleisanestesia	Potilaat	Ksenon ei vaikuttanut kaikukuvauksella mitattuun sydämen supistuvuuteen
(5)	Ksenonanestesia sepelvaltimotautipotilaille	Potilaat	Ksenonia saaneiden vasen kammio toimi paremmin ja verenpaine oli parempi
(79)	Positroniemissiotografia ksenonanestesian aikana	Terveet vapaaehtoiset	Ksenon ei vaikuttanut sydänlihaksen tai sepelvaltimoiden verenkiertoon
(45)	Ksenonin antaminen 24 tunnin ajan sydänpysähdyksen jälkeen	Potilaat	Ksenon vähensi elvytettyjen sydänpysähdyspotilaiden troponiinipäästöä
(9)	Ksenonin antaminen sydänleikkauksen aikana	Potilaat	Ksenonpotilaat tarvitsivat vähemmän vasoaktiivisia lääkkeitä
(6)	Ksenonin antamisen vaikutus EKG:hen	Potilaat ja terveet vapaaehtoiset	Ksenon ei vaikuttanut sydämen QT-aikaan
(14)	Ksenonin antaminen 24 tunnin ajan sydänpysähdyksen jälkeen	Potilaat	Ksenon vähensi elvytettyjen sydänpysähdyspotilaiden troponiinipäästöä
(30)	Ksenonin antaminen ohitusleikkauksen aikana	Potilaat	Ksenon- ja sevofluraaniryhmissä troponiinipäästö oli pienempi kuin laskimoanestesiaryhmässä

## Aiempi näyttö sydäntä suojaavasta vaikutuksesta

Lukuisissa eläintutkimuksissa on osoitettu ksenonin suojaavan hermosolujen lisäksi myös sydänlihassoluja iskemialta (TAULUKKO 2). Tut-

kimuksissa, joissa rottien sepelvaltimo suljettiin väliaikaisesti, havaittiin ksenonia saaneiden rottien sydäninfarktin koon jäävän pienemmäksi kuin verrokkirottien (24–29).

Sittemmin ksenon-, propofoli-, tai sevofluraanianestesian vaikutuksia kehittyvään sydän-

lihvasvaurioon tutkittiin mittaamalla monikeskustutkimuksessa 492 sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilaan troponiini I -päästöä (30). Ksenonia saaneiden potilaiden sydänentsyymi-päästö jäi selvästi pienemmäksi 24 tunnin kuluessa leikkauksesta kuin kahdessa muussa ryhmässä, vaikka interventio kesti vain 162–179 minuuttia. Merkittävä ero havaittiin kuitenkin ainoastaan ksenon- ja propofoliryhmien välillä.

## Mahdolliset suojaimekanismit

Ksenonin soluja suojaavat vaikutukset välittyvät usean eri mekanismin kautta. Tiedetään, että kehittyvä aivovaurio laajenee iskemian seurauksena erittyvän glutamaatin laukaiseman keskushermostoa kiihdyttävän eksitotoksisen reaktion kautta. Ksenon kiinnittyy kilpailevan mekanismin kautta aminohappo glysiinin sitoutumispaikkaan N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -tyypin glutamaattireseptorissa ja estää siten vaurion glutamaattivälitteistä laajenemista (31,32). Lisäksi ksenon estää kainaat-, AMPA- ja GluR6-tyypin glutamaattireseptoreiden toimintaa iskemianaikaisen suurentuneen glutamaattipitoisuuden aikana (33).

Toinen suora ksenonin soluja suojaavan vaikutuksen välittäjä saattaa olla kaksireikäinen (two pore domain) kaliumkanava. Ksenon aktivoi voimakkaasti tähän ionikanavaryhmään kuuluvia TREK-1-kanavia, joiden on osoitettu toimivan hermosolujen sähkövirtojen ja eksitotoksisuuden säätelijänä (34). Lisäksi ksenonin on havaittu aktivoivan hermosoluviljelmissä soluliman adenosiinitrifosfaattierkkiä kaliumkanavia, jotka on altistettu hapen ja glukoosin puutteelle (35). Näiden kanavien aktivaatio suojaa soluja kuolemalta energian- ja hapenpuutetilanteessa.

Ksenon myös vähentää ohjelmoitunutta solukuolemaa aktivoimalla sitä estäviä tekijöitä ja edelleen lisäämällä hapenpuutteen indusoiman tekijän (hypoxia-inducible factor 1 alpha), erytropoietiinin ja endoteelikasvutekijän ilmentymistä (15).

Ksenonin sydänlihassoluja suojaava vaikutus välittyy ainakin osin proteiinikinaasi C:n ja p38-mitogeneeniaktivoidun proteiinikinaasin fosforylaation kiihtymisen kautta (24). Lisäk-

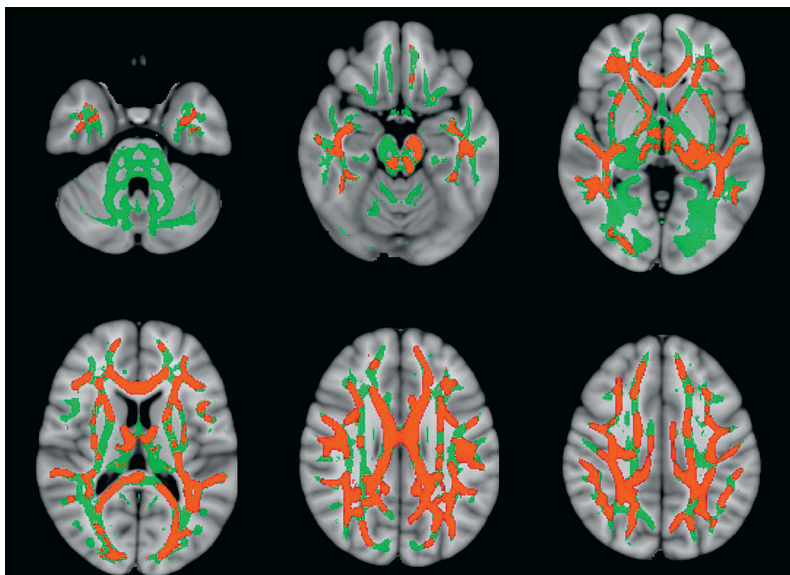
si ksenonin aiheuttama proteiinikinaasien B ja C sekä glykogeenisyntaasikinaasi  $3\beta$ :n fosforylaatio vähentää ionisoituneen kalsiumin käynnistämän mitokondrioiden läpäisevyyttä välittävän aukon avautumista ja siten suojaa mitokondrioiden toimintaa ja estää reperfuusiovaurioita ja solukuolemaa (36).

Prekliinisistä eläinkokeista saatu näyttö ksenonin elimiä suojaavista vaikutuksista on erittäin yhdenmukaista, ja solutasen mekanismeista saatu tieto tukee sitä.

## Sydänpysähdyksen jälkeinen oireyhtymä

Äkillinen sydänpysähdys aiheuttaa elimistössä nopeasti hapenpuutteen. Vaikka onnistuneella elvytyksellä saadaan kenties sydänpysähdyspotilaan oma verenkierron tila palautetuksi, jatkuvat iskemian laukaisemat vahingolliset solutasen reaktioketjut vielä useamman vuorokauden ajan. Sydänpysähdyksen jälkeiseksi oireyhtymäksi kutsutaan monitahoista koko elimistön tasapainoa järkyttävää pitkittyneen iskemian laukaisemaa tilaa, joka käsittää aivovaurion, sydänlihaksen huonon supistuvuuden elvytyksen jälkeen, elimistön vasteen iskemiaan tai reperfuusioon sekä alkuperäisen sydänpysähdykseen johtaneen tautitilan (37).

Onkin ymmärrettävää, että sydänpysähdyksen jälkeinen oireyhtymä on tärkeä tekijä, joka johtaa myöhemmin näiden potilaiden sairastavuuteen ja menehtymiseen (38). Kolmena ensimmäisenä sydänpysähdyksen jälkeisenä vuorokautena sydämen ja verenkierron vajaatoiminta ovat tärkeimmät kuolleisuutta aiheuttavat tekijät. Tämän jälkeen lähinnä aivovaurion vaikeus määrittää potilaan ennusteen. Teho-osastoilla on vuosien ajan käytetty lievää hypotermiaa sydänpysähdyksestä elvytettyjen potilaiden jatkohoidossa, sillä sen on ajateltu suojaavan aivoja sydänpysähdyksen jälkeiseltä alkuvaiheen vaurion laajenemiselta ja estävän haitallisia solutasen tapahtumaketjuja. Nykytiedon valossa on edelleen epäselvää, mikä on paras tavoitelämpötila näiden potilaiden hoidossa. Kiistatonta kuitenkin on, että lämpötilan hallinnalla tulee päästä normaalilämpötilaan ja estää kuumeilu (39,40).



**KUVA.** Ero sydänpysähdyspotilaiden aivojen valkean aineen vaurion laajuudessa ksenon- ja verokkiryhmiä välillä (23). Diffuusiotensorimagneetikuvasta on laskettu fraktionaalisen anisotropian (FA) arvoja eri kuvapisteille aivoradoissa. Pienentynyt FA-arvo kuvastaa aivojen valkean aineen radan vauriota. Kuvassa on esitetty oman tutkimuksemme TBSS-analyysin (tract-based spatial statistics) tulokset FA-arvojen eroista yhteensä 97 henkilön ksenon- ja verokkiryhmissä. Alueet, joissa verokkiryhmissä oli merkitsevästi pienemmät FA-arvot, on esitetty kuvassa punaisella (49 % kaikista analysoiduista kuvapisteistä, 119 013 kuvapistettä/aivot). Alueet, joissa ei havaittu merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä, on esitetty kuvassa vihreällä (51 % kaikista analysoiduista kuvapisteistä). Yhdessäkään analysoiduista kuvapisteistä verokkiryhmän FA-arvot eivät olleet suurempia kuin ksenonryhmän vastaavat.

## Xe-Hypotheca-tutkimus

Xe-Hypotheca-tutkimuksemme, joka toteutettiin vuosina 2009–2014 Turun ja Helsingin yliopistollisten sairaaloiden teho-osastoilla, annoimme sairaalan ulkopuolella elvytetyille sydänpysähdyspotilaille ksenonkaasua ensimmäisen tehohoitovuorokauden ajan (23). Tutkimukseen otetuista potilaista puolet arvottiin saamaan ksenonia, jonka sisäänhengityspitoisuus oli vähintään 40 %, ja puolet saamaan normaalin hoidon. Kaikkien potilaiden hoidossa sekä ksenon- että verokkiryhmissä käytettiin 33 °C:n lievää hypotermiaa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aivojen valkean aineen vaurio, jota arvioitiin magneettikuvauksella. Magneettikuvauksen mediaaniaika sydänpysähdyksestä oli 53 tuntia (kvartiiliväli 47–63 tuntia). Potilaita seurattiin kuuden kuukauden ajan toissijaisten päätetapahtumien eli kuoleman ja neurologisen selviytymisen osalta. Mittasimme myös ksenonin vaikutusta potilaille kehittyvän sydänvaurion laajuuteen.

### Ksenon suojaasi aivojen valkeaa ainetta.

Totesimme, että lievään hypotermiaan yhdistetty ksenonkaasu suojaasi sydänpysähdyksestä elvytettyjen potilaiden aivojen valkean aineen ratoja paremmin kuin pelkkä lievä hypotermia (KUVA) (23). Tutkimuksemme käytettiin menetelmänä diffuusiotensorimagneetikuvasta, jonka avulla voidaan laskea fraktionaalisen anisotropian arvoja (FA-arvoja) eri kuvapisteille aivoradoissa. Pienentynyt FA-arvo kuvastaa aivojen valkean aineen radan mikrointegraation hajoamista, joka määritetään vähentyneellä aksiaali- ja radiaalisuunnan vesimolekyylien diffuusion määrällä. Siten menetelmällä saadut tulokset heijastavat myös aksoneissa ja myeliinissä tapahtuneita vaurioita (41).

FA-arvoja vertaillaan vokselikohtaisesti aivojen valkean aineen radoissa automaattista permutaatiostatistiikkaa hyödyntävällä TBSS (tract-based spatial statistics) -menetelmällä (42). Pienentyneiden FA-arvojen on aiemmin todettu ennustavan huonontunutta neurologista pitkäaikaisennustetta sydänpysähdysten jäl-

## Ydinasiat

- ▶ Ksenon on alkuaine, jota voidaan käyttää anestesia-aineena.
- ▶ Ksenonin on eri eläinkoemalleissa havaittu suojaavan elimiä.
- ▶ Tutkimuksessamme ksenonia saaneilla sydänpysähdyspotilailla oli vähemmän aivojen valkean aineen vaurioita kuin verrokeilla.
- ▶ Tutkimuspotilaidemme troponiinipäästö jäi myös pienemmäksi ksenonryhmässä kuin verrokkiryhmässä.
- ▶ Suuressa elvytettyjen potilaiden joukossa selvitetään, parantaako ksenonhoito pitkäaikaisennustetta.

keen (43). Samankaltaisia tuloksia FA-arvojen ennustearvosta toipumiselle on todettu useilla muillakin potilailla, joilla on erityyppisiä aivoaurioita (44). Tämä on johdonmukaista, koska viimeaikaisen tiedon valossa valkean aineen merkitys on huomattavasti aiemmin ajateltua suurempi. Valkean aineen ratojen normaali toiminta on eri aivoalueiden keskinäisen viestinnän ja siten laadukkaan kognitiivisen toiminnan edellytys.

Kuuden kuukauden seurannan aikana menehtyneiden elvytettyjen tutkimuspotilaidemme FA-arvot olivat merkittävästi pienempiä kuin selviytyneiden. Toisaalta myös ksenonia saaneiden potilaiden keskimääräinen FA-arvo oli merkittävästi suurempi kuin verrokkien, mikä kuvastaa intervention vaikutusta hoitoryhmässä. Ksenonryhmän potilailla 42 % valkean aineen radoista oli merkittävästi lievempi vaurioituneita kuin verrokeilla (KUVA).

**Ksenon suojaasi sydäntä.** Totesimme, että ksenonia saaneiden potilaiden sydänlihaskaurio jäi merkittävästi pienemmäksi kuin verrokkien (14,45). Omassa tutkimuksessamme potilaiden sydänvauriota mitattiin troponiini T (TnT) -pitoisuudella, jonka potilaskohtaisia muutoksia vertailtiin hoitoryhmien välillä sairaalantulovaiheesta aina 72 tuntiin asti.

Sydänmerkkiaine TnT kuvastaa sydänlihaskaurion laajuutta. Tiedetään, että yksittäisissäkin 24, 48 ja 72 tunnin aikapisteissä sydäntahtuman jälkeen mitatut TnT-arvot kuvastavat hyvin luotettavasti magneettikuvauksella mitattua sydänlihaskaurion laajuutta (46). Lisäksi aiemmin on osoitettu, että suurentunut TnT-pitoisuus on itsenäinen sekä sydänpysähdys- että muidenkin tehohoitopotilaiden kuolleisuutta ennustava tekijä (47,48).

Sydänpysähdysten taustalla on useimmiten akuutti sydäninfarkti, mutta monet muutkin tekijät, kuten paineluehytys ja mahdolliset akuuttivaiheen kardiologiset toimenpiteet sekä niiden aikaansaama reperfuusio vaikuttavat sydänpysähdyspotilaiden vapautuvan TnT:n määrään. Mittaamalla saman potilaan TnT-pitoisuuden muutoksia eikä niinkään yksittäisiä arvoja voidaan paremmin verrata erityyppisen sydänvaurion saaneita potilaita keskenään.

Tutkimuksessamme TnT-pitoisuudet suurensivat tulovaiheesta 72 tuntiin asti merkittävästi enemmän verrokkiryhmässä kuin ksenonryhmässä (14). Lisäksi 72 tunnin arvo oli verrokkiryhmässä 111 % suurempi kuin ksenonryhmässä ( $p = 0,01$ ). Kun TnT-pitoisuus alkoi pienentyä suurimmasta arvostaan, suurin arvo pieneni seurannan loppuun mennessä merkittävästi enemmän ksenonryhmässä ( $p = 0,0008$ ). TnT-pitoisuuden prosentuaalinen pieneminen suurimmasta arvosta seurannan loppuun oli ksenonryhmässä 45 % ja verrokkiryhmässä 11 %.

Ksenonin vaikutus TnT-päästöihin oli samanlainen riippumatta sydänpysähdysten syystä (ST-nousuinfarkti, ST-nousuton infarkti tai muu syy) tai tehdyistä sepelvaltimoita avaavista akuuttivaiheen toimenpiteistä. TnT-päästömuutoksen suuruus oli itsenäinen kuolemaa ennustava tekijä siten, että vähäisempään pitoisuuden pienemiseen liittyi suurentunut kuolemanriski kuuden kuukauden kuluessa. Ennalta määrätyn verenpainetavoitteen ylläpitämiseen tarvittiin vähemmän noradrenaliinia, ja syketaajuus oli 72 tunnin kuluessa sydänpysähdyksestä merkittävästi harvempi ksenonryhmässä kuin verrokkiryhmässä.

Koska sydänpysähdyksestä elvytettyjen potilaiden selviytymiseen vaikuttavat elvytyksen jälkeinen oireyhtymä ja sen eri ilmenemismuodot,



on käytännössä vaativaa erotella sitä, minkä elimen hapenpuutevaurio lopulta johtaa potilaan menehtymiseen. Parempien hoitotulosten saavuttaminen on kuitenkin todennäköistä, kun hoito vaikuttaa positiivisesti niin aivoihin, sydämeen kuin verenkiertoelimiin.

Sydämen toimintaa tukevalla hoidolla voidaan mahdollisesti estää sydänpysähdyspotilaiden vakavan verenkiertovajauksen kehittymistä ja siten aivoihin mahdollisesti syntyviä lisävaurioita. Siksi ksenon voikin parantaa sydänpysähdyspotilaiden ennustetta. Tätä hypoteesia tukee oman tutkimuksemme elinaika-analyysi, jossa kuuden kuukauden seurannan jälkeen vakoi-tu riskisuhde oli ksenonryhmän hyväksi 0,49 (95 %:n luottamusväli 0,23–1,01;  $p = 0,05$ ) eli verrokkien kuolemanriski oli kaksinkertainen.

## Ksenon ja synnytyksenaikainen asfyksia

Ksenonin ihmisaivoja suojaavaa vaikutusta on tutkittu synnytyksenaikaisen asfyksian estämisessä. Lievää hypotermiaa on käytetty hoitomuotona myös syntymänaikaisesta asfyksiasta kärsineille vastasyntyneille aivovaurion estämiseksi (49). Isossa-Britanniassa toteutetussa monikeskustutkimuksessa tähän hypotermiahoitoon yhdistettiin ksenonin antaminen. Tutkimuksessa ei kuitenkaan voitu todeta aivojen magneettikuvauksessa havaittavaa eroa hoitoryhmien välillä. Ongelmana oli kuitenkin erittäin pitkä 10–12 tunnin viive ksenonhoidon aloituksessa asfyksian jälkeen, mikä on saattanut vaikuttaa tulokseen. Eläinkokeissa on aiemmin toistetusti havaittu ksenonin suojaavien ominaisuuksien hävinnan, mikäli viive vauriosta hoidon aloitukseen on yli kuusi tuntia (11,31). Suuremman potilasjoukon tutkimukset jatkuvat edelleen.

## Lopuksi

Omien tutkimustemme toisen vaiheen näytön perusteella ksenon näyttäisi suojaavan sekä aivoja että sydänlihasta iskemian aiheuttamalta kudosvauriolta (14,23,45). Tulevaisuudessa tuleekin selvittää, miten kuvantamistutkimuksin ja korvikemuuttujin mitatut kudoksia suojaavat vaikutukset korreloivat potilaiden sairastavuuteen, kuolleisuuteen ja neurokognitiiviseen selviytymiseen. Joulukuussa 2018 alkoikin laaja 70 keskuksen monikansallinen kolmannen vaiheen lääketutkimus, jossa tutkitaan ksenonin vaikutusta 1436 sydänpysähdyksestä elvytetyn potilaan neurologiseen toipumiseen. Mikäli voidaan osoittaa, että ksenon parantaa merkittävästi tämän potilasryhmän selviytymistä, sen mahdollisia käyttöaiheita tulee arvioida muidenkin tehohoitoa vaativien potilasryhmien osalta. Lukemattomat erilaisista aivoja vaurioittavista vammoista ja tautitiloista sekä sydänsairauksista kärsivät potilaat voisivat tällöin tulevaisuudessa hyötyä ksenonista. Pelkästään tehokkaana sedatiivina ksenonin lähes olemattomat vaikutukset eri elintoimintoihin ja äärimmäisen nopea eliminoituminen voisivat osoittautua hyödyllisiksi ominaisuuksiksi. ■

**RUUT LAITIO, LT, dosentti, anesthesiologian ja teho-hoidon erikoislääkäri, EDIC**

**TIMO LAITIO, LT, anesthesiologian ja teho-hoidon apulaisprofessori (tenure track), ylilääkäri**  
TYKS, Totek ja Turun yliopisto

### SIDONNAISUUDET

Ruut Laitio: Ei sidonnaisuuksia

Timo Laitio: Konsulttipalkkioita (Neuroprotexeon)

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

**Kirjallisuusluettelo internetoheisaineistona**

### SUMMARY

#### Neuro- and cardioprotective effects of xenon

The anesthetic properties of noble gas xenon were discovered in the 1940's. Numerous preclinical studies in various models of acute neuronal and cardiac injury have revealed that xenon offers neuro- and cardioprotection. Our recently published XeHypotheCA trial demonstrated for the first time xenon's neuroprotective properties in humans. Xenon attenuated white matter brain injury and reduced myocardial damage in comatose survivors of cardiac arrest. Based on these results, an international multicenter phase III trial began in November 2018 with an aim to investigate xenon's effect on clinical outcome in 1436 out-of-hospital cardiac arrest patients (the XePOHCAS study; clinical trial NCT03176186).