

Aivojen suojaus aortan kaaren kirurgiassa – retrogradinen perfuusio suojaa aivoja

Vesa Anttila

Oulun yliopisto 12.5.2000, vastaväittäjä dosentti Juhani Rämö
Brain Protection in Aortic Arch Surgery. Acta Univ. Oul. D 585, 2000

Nousevan aortan ja aortan kaaren kirurgian tulokset ovat vuosien mittaan parantuneet ja tekniset sekä sydämen suojaukseen liittyvät ongelmat on pystytty suurimmilta osiltaan ratkaisemaan. Sen sijaan näihin leikkauksiin liittyvät neurologiset komplikaatiot ovat jääneet merkittäväksi ongelmaksi. Aortan kaaren korjausleikkauksissa, joissa aivojen verenkierto väliaikaisesti pysäytetään, ohimeneviä kognitiivisia oireita ja muisti-häiriöitä todetaan 17 – 70 %:lla ja aivohalvauksia jopa 10 %:lla potilaista (1). Neurologiset komplikaatiot ovatkin yksi tärkeimmistä syistä näihin leikkauksiin liittyvästä lisääntyneestä sairastavuudesta ja kuolleisuudesta. Inhimillisen kärsimyksen lisäksi ne myös pitkittävät sairaalahoitoa ja lisäävät kustannuksia.

Aortan kaaren kirurgiassa aivot voivat vaurioitua pitkittyneestä hapen puutteesta verenkierron ollessa pysäytettynä, jolloin seurauksena saattaa olla tilapäisiä neurologisia oireita: hidastunut herääminen, sekavuutta, kognitiivisia tai muistitoiminnan häiriöitä. Usein nämä oireet ovat itsessään rajoittuvia ja palautuvia, mutta voivat tulla esille pitkänkin ajan kuluttua tarkoissa neuropsykologisissa testauksissa. Leikkausalueelta, sairaasta aortasta tai kaulavaltimoista verenkierron mukana aivoihin päässeet verihyytymät, kalkkitai ateroomakappaleet sekä emboliat sen sijaan aiheuttavat usein pysyviä halvausoireita

Aivojen takaperoisessa eli retrogradisessa perfuusiossa juotetaan yläonttolaskimoon viedyn katetrin kautta sydänkeuhkokoneella hapetettua verta aivoihin, muun verenkierron ollessa pysäytettynä. Tämä menetelmä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1980 Millsin ja Ochsnerin toimesta aivojen ilmaembolian hoidossa ja pian sen

jälkeen jaksottain käytettynä aortan dissekoituman leikkauksessa (2). Vuonna 1990 Ueda esitti ensimmäisenä kliinisen sarjan jatkuvan aivojen retrogradisen perfuusion käytöstä hypotermisen arrestin yhteydessä ja pian sen jälkeen julkaistiin useita muitakin japanilaisia raportteja (3). Alkuvaiheen sarjoissa potilasmäärät olivat varsin pieniä ja hypotermisen arrestin ja retrogradisen perfuusion ajat lyhyitä. Mutta pian tämä aivojen-suojaustekniikka levisi yleiseen käyttöön aortan kaaren kirurgian yhteydessä.

Aivojen retrogradiseen perfuusioon liittyy useita teoreettisia etuja: tehokkaampi ja tarkempi aivojen jäähdyttäminen, helppo ilman poistaminen päähän menevistä valtimoista, kyky huuhdella aivoista iskeemisen aineenvaihdunnan tuottamia haitallisia aineita ja mahdollisesti myös embolia-partikkeleita, sekä mahdollisuus tarjota aivoille metaboliassa tarpeellista happea ja sokeria. Retrogradinen verenvirtaus on kuitenkin syvässäkin hypotermiassa liian vähäistä hapettaakseen aivoja (4). Sen tärkein etu lienee aivojen jatkuva jäähdytys muun verenkierron ollessa pysäytettynä, ja siten sillä voidaan viivästyttää vaikean asidoosin kehittymistä aivoissa (5). Lisäksi ilman poistaminen päähän menevistä valtimoista ja embolioiden ehkäiseminen parantavat kliinistä tulosta, koska aivohalvaukset ovat yleensä seurausta paikallisista embolioista (6,7).

Toisaalta aivojen retrogradiseen perfuusioon on liitetty myös haitallisia ominaisuuksia, kuten aivojen lisääntynyt turvotus, ja onkin osoitettu että keskuslaskimopaineen tulee olla alle 25 mmHg retrogradisen perfuusion aikana (8). Samoin on todettu, että suurin osa retrogradisesta virtauksesta kulkee laskimoiden oikovirtauksen kautta

alaonttolaskimokiertoon. Aivoissa retrogradinen virtaus saavuttaa laskimokierron, mutta kapillari-rikierron läpäiseminen on epävarmaa (4). Aivojen retrogradinen perfuusiomenetelmä otettiin kliiniseen käyttöön, koska haluttiin parantaa pelkän hypotermisen arrestin tarjoamaa aivojen suojausta ja jatkaa turvallista verenkierron pysäytys-aikaa. Useiden kliinisten sarjojen mukaan retrogradisella perfuusiolla onkin saavutettu parempia tuloksia verrattaessa sitä pelkkään hypotermiseen arstiin. Useimmissa tutkimuksissa uutta tekniikkaa on verrattu aikaisemmin käytössä olleeseen, joten osa parantuneesta tuloksesta voi selittyä parantuneella kirurgisella tekniikalla ja muiden välineiden ja materiaalien kehityksellä. Kuitenkin tutkimuksissa, joissa hypotermisen arresti ja retrogradinen perfuusio kestivät yli tunnin, voitiin todeta retrogradisen perfuusion parantavan neurologisia tuloksia ja vähentävän kuolleisuutta (9). Nykyisen tiedon mukaan aivojen retrogradisen perfuusion käyttö hypotermisen arrestin aikana on turvallista, kun virtausnopeus ja perfuusiopaine pidetään matalina (10,11).

Lisääntynyt tieto iskeemisen aivovaurion synnystä on mahdollistanut farmakologisten suojausmenetelmien tutkimisen ja kehittämisen. Iskeeminen vaurio alkaa presynaptisen hermosolukalvon depolarisoitumisena, jonka johdosta kalsium virtaa soluun ja lisää välittäjäaineen, glutamaatin, erittymistä hermosolujen väliseen tilaan. Normaalisti glutamaatti otetaan nopeasti takaisin hermosoluihin, mutta hapenpuutteen johdosta energiaa vaativa takaisin otto estyy ja glutamaatti kertyy synapsiin. Se aiheuttaa postsynaptisessa solussa kalsium- ja natriumkanavien avautumisen johtaen niiden lisääntyneeseen virtaukseen hermosoluun. Tämä käynnistää ketjureaktion, joka johtaa solun turpoamiseen ja kuolemaan. Jos tämä biokemiallinen kaskadi kyettäisiin keskeyttämään, hermosolut saattaisivat kestää hapen ja metaboliittien puutetta paremmin. Monia erilaisia lääkeainemolekyylejä on tutkittu, mutta useimmat niistä ovat osoittautuneet joko haitallisiksi tai niiden sivuvaikutukset estävät kliinisen käytön.

Lamotrigiini on Na-kanavasalpaaja, joka presynaptisessa hermosolunpääteessä estää solukalvon depolarisoitumisen vähentäen samalla kalsiumin solunvirtausta ja edelleen glutamaatin erittymistä solunvälitilaan. Se läpäisee helposti veri-aivoesteen, sen biologinen hyötyosuus on

hyvä ja pitoisuus veressä ja aivoselkäydinnesteessä on sama. Se on myös kliinisessä käytössä epilepsialääkkeenä. Nämä seikat tekevät siitä mielenkiintoisen lääkeaineen tutkittaessa sen kykyä suojata aivoja iskeemiseltä vauriolta hypotermisen arrestin yhteydessä.

Tutkimuksellamme pyrimme selvittämään koe-eläinmallissa aivojen optimaalista retrogradista perfuusiota, siihen liittyviä ongelmia sekä lamotrigiinin aivoja suojaavaa vaikutusta. Aortan kaaren kirurgiaa kuvaavassa koe-eläinmallissa nukutetut porsaat kytkettiin sydänkeuhkokoneeseen, jonka avulla ne jäähdytettiin ennen verenkierron pysäyttämistä. Verenkierron pysäyttämisen jälkeen aivoja huuhdeltiin verellä (retrogradinen perfuusio) yläonttolaskimoon viedyn katetrin kautta. Toimenpiteen jälkeen koe-eläimet lämmitettiin sydänkeuhkokoneella normaalilämpöiseksi. Aivosähkökäyrän palautuminen rekisteröitiin. Vuorokauden kestäneen anestesian jälkeen koe-eläimet herätettiin ja niiden neurologista toimumista seurattiin viikon ajan.

Tutkimuksemme mukaan koe-eläimet toipuvat neurologisesti paremmin, mikäli niiden aivoja huuhdeltiin retrogradisesti kylmällä (15°C) verellä verenkierron ollessa pysäytettynä (12). Mikroskooppisesti aivovauriomuutokset olivat vähäisempiä verrattaessa kylmää (15°C) haaleaan (25°C) retrogradiseen perfuusioon (13). Nesteen kertymistä elimistöön ja aivojen turvotusta voitiin vähentää jaksottamalla retrogradinen perfuusio (14). Lamotrigiini nopeutti aivosähkökäyrän palautumista, paransi neurologista toipumista ja lievensi aivokudosvauriota (15).

Aortan kaaren leikkauksissa aivohalvausriski on suuri, koska aivojen verenkierto joudutaan pysäyttämään. Koe-eläintutkimuksemme mukaan aivojen lisjäähdytys retrogradisen perfuusion avulla sekä lamotrigiini-lääkitys suojaa aivoja. Tutkimuksemme tuo kliiniseen työhön sovellettavaa lisätietoa aivojen suojauksesta aortan kaaren kirurgiassa.

Kirjallisuusviitteet

1. Kouchoukos NT. Adjuncts to reduce the incidence of embolic brain injury during operations on the aortic arch. *Annals of Thoracic Surgery* 1994; 57(1):243-5.
2. Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1980; 80(5):708-17.
3. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, et al. Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing cir-

- culatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1990; 31(5):553-8.
4. Katz MG, Khazin V, Steinmetz A, et al. Distribution of cerebral flow using retrograde versus antegrade cerebral perfusion. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67(4):1065-9.
 5. Lin PJ, Chang CH, Tan PP, et al. Protection of the brain by retrograde cerebral perfusion during circulatory arrest. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1994; 108(5):969-74.
 6. Juvonen T, Weisz DJ, Wolfe D, et al. Can Retrograde Perfusion Mitigate Cerebral Injury Following Particulate Embolization? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 115:1142-1159.
 7. Ergin MA, Griep EB, Lansman SL, et al. Hypothermic circulatory arrest and other methods of cerebral protection during operations on the thoracic aorta. *Journal of Cardiac Surgery* 1994; 9(5):525-37.
 8. Usui A, Oohara K, Liu TL, et al. Determination of optimum retrograde cerebral perfusion conditions [see comments]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1994; 107(1):300-8.
 9. Deeb GM, Williams DM, Quint LE, et al. Risk analysis for aortic surgery using hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67(6):1883-6; discussion 1891-4.
 10. Nojima T, Magara T, Nakajima Y, et al. Optimal perfusion pressure for experimental retrograde cerebral perfusion. *Journal of Cardiac Surgery* 1994; 9(5):548-59.
 11. Ueda Y, Okita Y, Aomi S, et al. Retrograde cerebral perfusion for aortic arch surgery: analysis of risk factors. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67(6):1879-82; discussion 1891-4.
 12. Anttila V, Kiviluoma K, Pokela M, et al. Cold retrograde cerebral perfusion improves cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest: A long-term study in a porcine model. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 1999; 118(5):938-45.
 13. Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, et al. Is maintained cranial hypothermia the only factor leading to improved outcome after retrograde cerebral perfusion? An experimental study with a chronic porcine model. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2000; 119(5):1021-9.
 14. Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, et al. Intermittent retrograde cerebral perfusion during prolonged period of hypothermic circulatory arrest. A study in a chronic porcine model. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2000; 34:116-123.
 15. Anttila V, Rimpiläinen J, Pokela M, et al. Lamotrigine improves cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2000; 120(2):247-55.

Osatyöt

Väitöskirja löytyy osoitteesta <http://herkules.oulu.fi/isbn9514256174>

- I Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, Rimpiläinen J, Vainionpää V, Hirvonen J & Juvonen T. Intermittent retrograde cerebral perfusion during prolonged period of hypothermic circulatory arrest: A study in a chronic porcine model. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2000; 34: 116 - 123.
- II Anttila V, Kiviluoma K, Pokela M, Rimpiläinen J, Mäkiranta M, Jäntti V, Hirvonen J & Juvonen T. Cold retrograde cerebral perfusion improves cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest: A long-term study in a porcine model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; 118: 938 - 945.
- III Anttila V, Pokela M, Kiviluoma K, Mäkiranta M, Hirvonen J & Juvonen T. Is maintained cranial hypothermia the only factor leading to improved outcome after retrograde cerebral perfusion? An experimental study with a chronic porcine model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 119: 1021 - 1029.
- IV Anttila V, Rimpiläinen J, Pokela M, Kiviluoma K, Mäkiranta M, Jäntti V, Vainionpää V, Hirvonen J & Juvonen T. Lamotrigine improves cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: A study in a chronic porcine model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 120, 247 - 255.

Vesa Anttila, LT, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri
OYS
Sähköposti: vesa.anttila@oulu.fi