

Voidaanko hiilidioksidi-, happi- tai verenpainetasoa

säätelämällä vaikuttaa sydänpysähdyksestä elvytetyn potilaan aivovaurion laajuuteen?

Havainnoivissa tutkimuksissa on todettu, että sydänpysähdyksestä elvytettyillä potilailla tehohoidon aikana todetut hiilidioksidi-, happi- ja verenpainetasot korreloivat toipumisennusteeseen. Mutta onko kyse syy-seuraussuhteesta? Esittelemme aiempaa tietoa asiasta ja tuoreen satunnaistetun COMACARE-tutkimuksen tuloksia.

Sairaalan ulkopuolella sydänpysähdyksen saaneiden potilaiden hoitotulokset ovat Suomessa huippuluokkaa (1). Yhä useampi potilas toipuu täysin ja palaa normaaliin elämään tapahtuman jälkeen. Tästä huolimatta viive riittävän tehokkaan paineluelvytyksen aloittamiseen tai oman verenkierron käynnistymiseen jää monessa tapauksessa liian pitkäksi,

ja aivot ehtivät vaurioitua peruuttamattomasti verenkiertovajauksen seurauksena. Hypoksiskeeminen aivovaurio onkin merkittävin kuolemaan tai pysyvään vammautumiseen johtava syy elvytettyillä potilailla (2). Nykykäsityksen mukaan aivovaurion syntyyn saattavat vaikuttaa elvytyksen jälkeen nopeasti syntyvä aivojen iskemiam-reperfuusiovaurio sekä ensimmäisten vuorokausien aikana kehittyvä aivoverisuonten vaso-



Pekka Jakkula

LL, erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja
HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
pekka.jakkula@hus.fi



Ville Pettilä

professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja
HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
ville.pettila@hus.fi



Matti Reinikainen

dosentti, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto ja
Kuopion yliopistollinen sairaala
matti.reinikainen@kuh.fi



Markus Skrifvars

professori, erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja
HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
markus.skrifvars@hus.fi



Johanna Hästbacka

dosentti, erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja
HUS Helsingin yliopistollinen sairaala
johanna.hastbacka@hus.fi

konstriktio, jonka on ajateltu johtavan aivojen verenkiertovajaukseen, hypoksiaan ja sitä kautta jo syntyneen aivovaurion pahenemiseen (3).

Hiilidioksidi, happi ja verenpaine vaikuttavat aivojen hapentarjontaan hypoksis-iskeemisestä aivovauriosta kärsivillä potilailla, joilla aivoverenkierron itsesäätely on häiriintynyt. Tehohoitoa tarvitsevilla, tajuttomilla ja hengityskoneeseen kytketyillä sydänpysähdyspotilailla hiilidioksidin ja hapen osapaineita veressä voidaan säädellä ventilaattoriasetuksia muuttamalla, ja verenpaineeseen voidaan vaikuttaa nesteytyksen ja vasoaktiivisten lääkkeiden avulla. On ajateltu, että hiilidioksidi-, happi- ja verenpaineiden optimoinnilla ensimmäisten tehoitovuorokausien aikana voitaisiin vaikuttaa aivovaurion kehittymiseen ja minimoida syntyvän vaurion laajuus, mutta tutkimusnäyttöä aiheesta on niukasti eikä optimaalisia tavoitetasoja toistaiseksi tiedetä. Carbon dioxide, Oxygen and Mean arterial pressure After Cardiac Arrest and REsuscitation (COMACARE) -tutkimuksessa halusimme selvittää erilaisten hiilidioksidi-, happi- ja verenpaineiden vaikutusta aivovaurion ja sydänlihaskivaurion laajuutta kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksiin, aivojen happeutumiseen, epileptiseen aktiiviteettiin ja neurologiseen ennusteeseen. Hypoteesimme oli, että korkeammat hiilidioksidi-, happi- ja verenpaineet johtaisivat hypoksis-iskeemisen aivovaurion lievittymiseen.

Taustaa

Veren hiilidioksidiosapaineen kohoaminen lisää aivojen verenvirtausta ja nostaa kallonsisäistä painetta. Tämä säätelymekanismi säilyy toimivana myös hypoksis-iskeemisestä aivovauriosta kärsivillä potilailla, vaikka aivoverenkierron autoregulaatio olisikin häiriintynyt (3). On ajateltu, että normaalia korkeampi hiilidioksiditaso elvytyksen jälkeen lisäisi aivojen verenkiertoa ja auttaisi torjumaan ensimmäisinä päivinä kehittyvän vasokonstriktion haitallisia seurauksia. Tässä potilasryhmässä korkeammalla hiilidioksidipitoisuudella saattaa olla myös suoria aivo-

vauriolta suojaavia vaikutuksia: eläinkokeiden perusteella on arvioitu, että hiilidioksidi voisi suojata hermosoluja happiradikaalien ja yleistyneen tulehdusreaktion aiheuttamilta vaurioilta sekä suojata kouristuksilta (4–6). Suomalaisessa FINNRESUSCI-aineistossa hyperkapnia olikin itsenäinen hyvän neurologisen toipumisen ennustekijä (7), mutta kaiken kaikkiaan sydänpysähdyspotilailla tehdyissä havainnoivissa tutkimuksissa niin matalat kuin korkeatkin hiilidioksidiosapaineet ovat liittyneet huonompaan ennusteeseen normokapniaan verrattuna (8). Australiassa 83 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa lievästi hyperkapnisilla (6,7–7,3 kPa) potilailla aivovaurion laajuutta kuvaavan merkkiaineen neuronispesifisen enolaasin (NSE) pitoisuudet nousivat ensimmäisinä elvytyksen jälkeisinä päivinä vähemmän kuin normokapnisilla potilailla (9), mikä puolestaan tukee ajatusta hiilidioksidin aivovauriolta suojaavasta vaikutuksesta.

Hyperoksian mahdollisista haitoista esimerkiksi sydäninfarktipotilailla on puhuttu paljon viime vuosina, mutta suurten satunnaistettujen tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia (10,11). Eläinkokeiden perusteella on arvioitu, että korkeat happipitoisuudet saattavat johtaa lisääntyneeseen happiradikaalien muodostumiseen ja solutason oksidatiivisten vaurioiden syntymiseen ja siten pahentaa iskemia-reperfuusiovauriota sydänpysähdysten jälkeen (12). Erittäin korkeat (> 40 kPa) valtimoveren happiosapaineet elvytyksen jälkeen ovatkin havainnoivissa tutkimuksissa toistuvasti liittyneet huonoon ennusteeseen (13–17). Sen sijaan maltillisempi hyperoksemia (20–40 kPa) ei vaikuta haitalliselta normoksemiaan verrattuna (18), ja esimerkiksi FINNRESUSCI-aineistossa parhaiten toipuivat potilaat, joiden valtimoveren happiosapaine oli 20 kPa tuntumassa (7).

Matala verenpaine on useissa havainnoivissa tutkimuksissa liittynyt lisääntyneeseen kuolleisuuteen ja huonompaan neurologiseen ennusteeseen sydänpysähdysten jälkeen (19–22). Koska aivoverenkierron itsesäätely on todettu

>>

Hyperoksian mahdollisista haitoista on puhuttu paljon.

Hyperoksia = sisäänhengitysilmän $\text{FiO}_2 > 70\%$

Hyperoksemia = valtimoveren happiosapaine $> 16 \text{ kPa}$ (120 mmHg)

NIRS = lähi-infrapunaspektroskopia (near-infrared spectroscopy), käytetään aivokudoksen happeutumisen seurannassa

CPC = Cerebral Performance Category, viisitason asteikko, jota käytetään neurologisen toipumisen arviointiin sydänpysähdyksen jälkeen

häiriintyvän hypoksis-iskeemisen aivovaurion seurauksena (23), on ajateltu, että matala verenpaine voi johtaa aivojen verenvirtauksen ja hapentarjonnan vähenemiseen ja siten myötävaikeutta aivovaurion pahenemiseen. Verenpaineen nostaminen ”turvalliselle” tasolle vaikuttaisi itsestään selvältä ratkaisulta, mutta optimaalista tai edes riittävää minimitasoa ei tunneta. Toisaalta verenpaineen nostamiseen vasoaktiivisilla lääkkeillä liittyy haittavaikutuksia, ja itse asiassa matalan verenpaineen lisäksi myös suuren noradrenaliiniannoksen on joissakin tutkimuksissa todettu liittyvän lisääntyneeseen kuolleisuuteen

sydänpysähdyksen jälkeen (24).

COMACARE

COMACARE-pilottitutkimuksessa (25–27) tunnistettiin 120 sairaalan ulkopuolella kamiovärinästä elvytettyä, tajutonta ja intuboitua potilasta samanaikaisesti kolmen eri muuttujan suhteen joko matalampaan tai korkeampaan tavoitearvoon 36 tunnin ajaksi teho-osastolle saapumisesta lukien. Tavoitteet olivat valtimoveren hiilidioksidiosapaine $4.5\text{--}4.7$ tai $5.8\text{--}6.0 \text{ kPa}$, valtimoveren happiosapaine $10\text{--}15$ vs. $20\text{--}25 \text{ kPa}$ ja keskiverenpaine $65\text{--}75$ tai $80\text{--}100 \text{ mmHg}$. Tämä ns. factorial trial -tutkimusasetelma mahdollisti sen, että jokainen potilas analysoitiin samanaikaisesti kolmen eri interventio suhteen niin, että kaksi muuta interventiota olivat satunnaistettuja ja siten tasapainossa. Lisäksi interventioiden väliset interaktiot voitiin laskea.

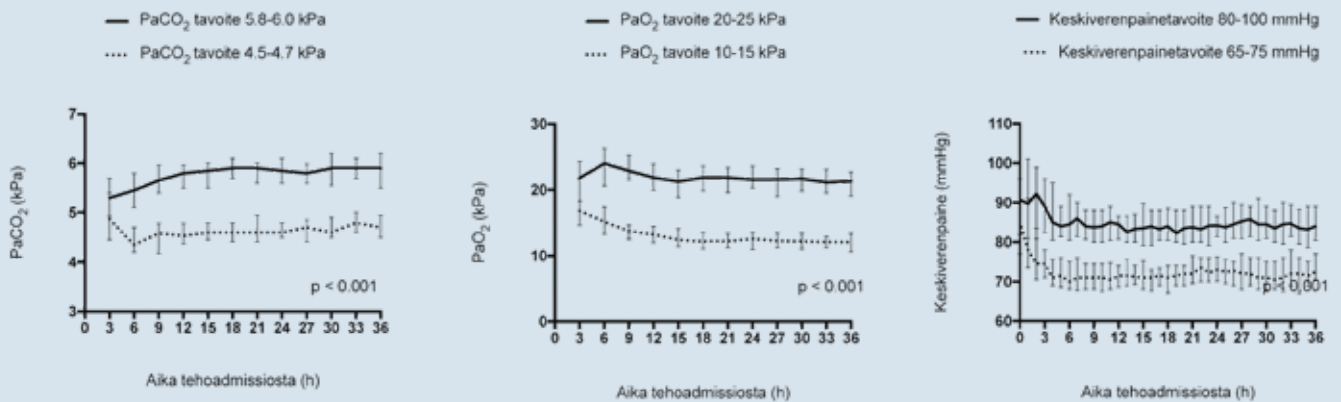
Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki 18–80 vuotiaat, defibrilloitavasta alkurytmistä sairaalan ulkopuolella elvytetty potilaat, joiden spontaani verenkierto saatiin palautettua 10–45 min kuluessa ja joiden sydänpysähdyksen syy arvioitiin sydänperäiseksi. Lisäksi potilaiden tuli olla teho-osastolle saapuessaan tajuttomia ja intuboituja ja aikaisemman terveystilanteensa perusteella tehohoidon ja lämpötilakontrollin piirissä. Hiilidioksidiosapainetta säädeltiin hengitystasaajuutta ja kertatilavuutta muuttamalla ja happiosapainetta muutettiin happifraktiota (FiO_2) ja loppuulohengityksen painetta (PEEP) säätämällä. Hiilidioksidin ja hapen tavoitetasojen toteutumista seurattiin toistuvilla, vähintään 3 h välein otetuilla verikaasunäytteillä sekä soveltuvin osin jatkuvaa ulohengityksen hiilidioksidimittausta (EtCO_2) ja happisaturaatiolukemaa (SpO_2) hyödyntämällä. Verenpaine pyrittiin pitämään tavoitetasolla ensisijaisesti jatkuvalla noradrenaliiniinfuusiolla. Interventioita jatkettiin ensimmäisten 36 h ajan teho-osastolle tulosta lukien.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli seerumin NSE-pitoisuus 48 h sydänpysähdyksen jälkeen. Toissijaisia päätemuuttujia olivat 24 h ja 72 h kohdalla mitatut NSE-pitoisuudet sekä 24, 48 ja 72 h kohdalla mitatut S100B:n (gliaosuluvaurion merkkiaine) ja sydänperäisen troponiinin (TnT) pitoisuudet. Kaikilta potilailta mitattiin aivojen happisaturaatiota (rSO_2) NIRS (near-infrared spectroscopy) -tekniikalla ja 4-kanavaista aivosähkökäyrää kahden ensimmäisen tehohoito-vuorokauden ajan. Neurologinen toipuminen selvitetiin puhelinhaastattelulla Cerebral Performance Category (CPC) -asteikkoa käyttämällä 6 kk tapahtuman jälkeen.

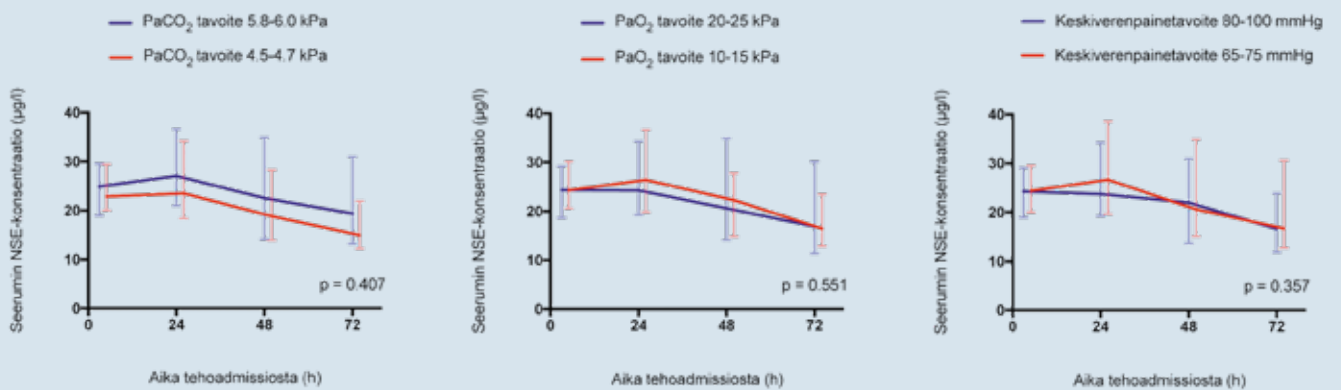
Tutkimuksessa oli mukana kuusi teho-osastoa Suomesta ja yksi Tanskasta. Ensimmäiset potilaat satunnaistettiin maaliskuussa 2016 ja rekrytointi saatiin päätökseen puolitoista vuotta myöhemmin marraskuussa 2017. Koska potilailta itseltään ei voitu alkuvaiheessa pyytää lupaa tutkimukseen, eettinen toimikunta hyväksyi menettelyn, jossa interventio aloitettiin, kun potilas saapui teho-osastolle ja tietoinen suostumus pyydettiin lähimaisilta heti heidän saapuessaan sairaalaan. Lisäksi lupa kysyttiin jälkikäteen kaikilta niiltä potilailta, jotka toipuivat riittävän hyvin itsenäistä päätöksentekoa ajatellen (CPC 1–2).

Tutkimuksessa käytetyillä interventioilla ei ollut vaikutusta NSE:n pitoisuuteen.

Hiilidioksi-, happi- ja verenpaineen tarkka säätely onnistui erinomaisesti (kuva 1). Mikään tutkituista interventioista ei kuitenkaan vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi aivovaurion laajuutta kuvaavan NSE:n pitoisuuksiin tehohoidon aikana (kuva 2). Korkeamman hiilidioksidin ja hapen ryhmissä rSO_2 oli korkeampi matalampien hiilidioksi- ja happitasojen ryh-



Kuva 1. Hiilidioksidipaineen (PaCO₂), happipaineen (PaO₂) ja keskiverenpaineen (MAP) mediaanit (kvartiiliväli) intervention aikana eri tutkimusryhmissä.



Kuva 2. Seerumin neuronispesifisen enolaasin (NSE) mediaanikonsentraatio (kvartiiliväli) tulotilanteessa sekä 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla eri tutkimusryhmissä.

miin verrattuna, mutta verenpaineetason ei ollut vaikutusta rSO₂-lukemiin. S100B- ja TnT-pitoisuudet olivat samankaltaiset kaikissa interventioryhmissä. Aivojen epileptisessä aktiivisuudessa tai potilaiden neurologisessa toipumisessa ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja.

Pohdinta

COMACARE-tutkimuksessa käytetyillä interventioilla ei ollut vaikutusta hypoksis-iskeemisen aivovaurion laajuutta kuvastavan NSE:n pitoisuuteen. Potilaiden neurologisessa toipumisessa ei todettu eroja, vaikka sen osoittamiseen tämän

pilottitutkimuksen otoskokoa ei oltukaan suunniteltu. Tässä potilasryhmässä valtimoveren hiilidioksiditasolla ei siis vaikuttaisi olevan merkitystä, kun pysytään normoventilaation rajoissa. Lievästä hyperoksiasta tai verenpaineen nostamisesta noradrenaliinilla ei myöskään näyttäisi olevan potilaille hyötyä eikä haittaa. Pienehkö otoskoko rajoittaa toki johtopäätösten tekemistä. Korkeampiin happi- ja hiilidioksiditasoihin liittynyt parempi aivojen happeutumisen on mielenkiintoinen löydös, mutta sen kliininen merkitys on toistaiseksi epäselvä.

Hiilidioksidin suhteen lisätietoa on luvassa lähivuosina, kun osalla Suomenkin teho-osastoista >>

COMACARE-aineistosta on luvassa mielenkiintoisia jälkianalyyseja.

parhailtaan käynnissä oleva kansainvälinen TAME-monikeskustutkimus valmistuu. Siinä 1 700 sairaalan ulkopuolella elvytettyä potilasta satunnaistetaan joko lievään hyperkapniaan (PaCO_2 6,7–7,3 kPa) tai normokapniaan (PaCO_2 4,7–6,0 kPa) vuorokauden ajaksi teho-osastolle tulon jälkeen. Tutkijoiden hypoteesi on, että korkeampi hiilidioksidiosapaine johtaisi pienempään kuolleisuuteen ja parempaan neurologiseen toipumiseen aivoverenkierron lisääntymisen seurauksena.

Hapen osalta COMACARE-tulokset vahvistavat ajatusta, että lievästä hyperoksiasta ei ole elvytyksen jälkeen haittaa. On kuitenkin edelleen epäselvää, onko korkeammasta happifraktiosta ja lisääntyneestä hapentarjonnasta aivojen toipumisen kannalta hyötyä. Saattaa olla, että vaurioituneiden hermosolujen aineenvaihdunta on häiriintynyt niin, että solut eivät kykene hyödyntämään happea normaalisti. Näin on todettu tapahtuvan esimerkiksi sepsiksen ja monielinvaurion yhteydessä (28). Satunnaistettuja tutkimuksia suuremmalla otoskoolla tarvitaan jatkossa lievän hyperoksian mahdollisten hyötyjen todentamiseksi elvytetyillä potilailla. Australiassa pian alkavassa EXACT-tutkimuksessa vertaillaan eri happisaturaatiotavoitteiden (90–94 % vs. 98–100 %) vaikutusta kuolleisuuteen ja neurologiseen ennusteeseen. Tässä interventio rajoittuu kuitenkin vain ensihoitovaiheeseen ja päättyy, kun potilaalta otetaan ensimmäinen verikaasuanalyysi teho-osastolla.

COMACARE on ensimmäinen satunnaistettu tutkimus, jossa eri verenpainetasoja on verrattu keskenään sydänpähdätyksen ja elvytyksen jälkeen. Vaikka eroja ryhmien välillä ei valituissa päätösmuuttujissa tullut esiin, ei se välttämättä tarkoita sitä, että verenpaineella ei olisi aivojen toipumisen kannalta merkitystä. On mahdollista, että optimaalinen verenpainetaso on yksilöllinen ja riippuu potilaan iästä ja sairauksista: iäkkään, hoitamattomana verenpainetauti sairastavan poti-

laan tarvitsema verenpaine voi olla korkeampi kuin aikaisemmin terveen nuoren potilaan. Aivojen happisaturaatio ei tässä tutkimuksessa myöskään muuttunut verenpaineen myötä, mikä saattaa tarkoittaa, että aivoverenkierron autoregulaatio toimii hyvin tutkimuksessa käytetyillä verenpainetasoilla. Toisaalta optimaalinen verenpaine voi myös olla nyt tutkittuja tasoja korkeampi tai osua niiden väliin. Luotettavaa menetelmää kullekin elvytetylle potilaalle ihanteellisen verenpainetaso selvittämiseksi ei ole toistaiseksi tiedossa, mutta verenpaineen muutoksen ja aivojen happisaturaation suhde voi tarjota tähän jatkossa uusia mahdollisuuksia. COMACARE-aineistosta onkin luvassa useita mielenkiintoisia jälkianalyyseja.

Lopuksi

COMACARE vahvistaa osaltaan FINNRESUSCI-aineiston pohjalta syntyneitä kuvia Suomen hyvin toimivasta ensihoitoketjusta ja laadukkaasta tehohoidosta: 65 % sairaalan ulkopuolella elvytetyistä ja teho-osastohoitoon päätyneistä kammiovärinäpotilaista toipui hyvin (CPC 1–2). Kyseessä oli toki valikoitu aineisto kaikista sydänpähdätyspotilaista, mutta siitä huolimatta luku on kansainvälisesti vertailtuna korkea. Lisäksi on huomattava, että vain kolme (2,5 %) potilasta jäi vaikeasti vammautuneeksi ja riippuvaiseksi ulkopuolisesta avusta (CPC 3) eikä yksikään pysyvästi tajuttomaksi (CPC 4). Valtaosa kammiovärinäpotilaista siis joko toipuu hyvin tai menehtyy hypoksis-iskeemisen aivovaurion seurauksena. Aivovammasta toipuminen vaatii myös aikaa ja tehohoitolääkärille voi lyhyen hoitojakson jälkeen jäädä potilaan tilanteesta liian pessimistinen kuva. Oli ilo havaita, että moni vuodeosastolle vielä täysin sekavana siirtynyt potilas vastasikin myöhemmin puhelimeen töistä tai harrastusten parista ja kiitteli vuolaasti saamastaan hoidosta. ■

Viitteet

1. Tiainen M, Vaahersalo J, Skrifvars MB, ym. Surviving out-of-hospital cardiac arrest_ The neurological and functional outcome and health-related quality of life one year later. *Resuscitation* 2018;129:19–23.
2. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, ym. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–80.
3. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569–73.
4. Tolner EA, Hochman DW, Hassinen P, ym. Five percent CO₂ is a potent, fast-acting inhalation anticonvulsant. *Epilepsia* 2010;52:104–14.
5. Shoja MM, Tubbs RS, Shokouhi G, ym. The potential role of carbon dioxide in the neuroimmunoenocrine changes following cerebral ischemia. *Life Sci* 2008;83:381–7.
6. Babini G, Ristagno G, Boccardo A, ym. Effect of mild hypercapnia on outcome and histological injury in a porcine post cardiac arrest model. *Resuscitation* 2019;135:110–7.
7. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, ym. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 2014;42:1463–70.
8. McKenzie N, Williams TA, Tohira H, ym. A systematic review and meta-analysis of the association between arterial carbon dioxide tension and outcomes after cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;111:116–26.
9. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, ym. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation* 2016;104:83–90.
10. Stub D, Smith K, Bernard S, ym. Air Versus Oxygen in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015;131:1–41.
11. Hofmann R, James SK, Jernberg T, ym. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017;377:1240–9.
12. Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, ym. The effect of hyperoxia following cardiac arrest – A systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 2012;83:417–22.
13. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, ym. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165–71.
14. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, ym. Relationship Between Supranormal Oxygen Tension and Outcome After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Circulation* 2011;123:2717–22.
15. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Alistair N. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Critical Care* 2011;15:R90.
16. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, ym. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012;40:3135–9.
17. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, ym. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability. *Circulation* 2018;137:2114–24.
18. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, ym. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med* 2014;41:49–57.
19. Bhate TD, McDonald B, Sekhon MS, Griesdale DEG. Association between blood pressure and outcomes in patients after cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2015;97:1–6.
20. Russo JJ, James TE, Hibbert B, ym. Impact of mean arterial pressure on clinical outcomes in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the University of Ottawa Heart Institute Regional Cardiac Arrest Registry (CAPITAL-CARe). *Resuscitation* 2017;113:27–32.
21. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, ym. Association Between Elevated Mean Arterial Blood Pressure and Neurologic Outcome After Resuscitation From Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2018;47(1):93–100.
22. Laurikkala J, Wilkman E, Pettilä V, Kurola J, Reinikainen M, Hopppu S, et al. Mean arterial pressure and vasopressor load after out-of-hospital cardiac arrest: Associations with one-year neurologic outcome. *Resuscitation* 2016;105:116–22.
23. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, ym. Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Stroke* 2000;32:128–32.
24. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, ym. Hemodynamics and Vasopressor Support During Targeted Temperature Management at 33°C Versus 36°C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2015;43:318–27.
25. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, ym. 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;18:1–9.
26. Jakkula P, Pettilä V, Skrifvars MB, ym. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2091–101.
27. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, ym. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2112–21.
28. Fink M. Cytotoxic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;110:87–95.