

TEEMU HILTUNEN

TERAPEUTTINEN HYPOTERMIA
LÄÄKETIETEESSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2021

TEEMU HILTUNEN

TERAPEUTTINEN HYPOTERMIA
LÄÄKETIETEESSÄ

Neurologia

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: Risto O. Roine

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Hiltunen, Teemu: Terapeuttinen hypotermia lääketieteessä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 49 s.

Neurologia

Huhtikuu 2021

Terapeuttinen hypotermia tarkoittaa lääketieteellistä hoitoa, missä potilaan ydinlämpötilaa lasketaan alle 36°C:een.¹ Ihmisen normaali lämpötila vaihtelee 36,5–37,5°C:n välillä. Terapeuttinen hypotermia pitää osata erottaa tavanomaisesta hypotermiasta, koska terapeuttinen hypotermia on lääketieteellinen hoitomuoto ja tavanomainen hypotermia hoidettava ongelmatilanne.² Terapeuttinen hypotermia voidaan jakaa lämpötilan mukaan lievään (32–35°C), kohtalaiseen (28–31,9°C), syvään (11–27,9°C), syvälliseen (6–10,9°C) ja erittäin syvälliseen (alle 6°C).^{3,4} Hypotermian tarkoitus on hidastaa solujen metaboliaa ja näin estää solujen kuolema ja kudosten vaurioituminen. Terapeuttinen hypotermia voidaan jakaa myös kolmeen vaiheeseen: viilennys, ylläpito ja lämmitys. Nykyään terapeuttinen hypotermia -termin sijasta suositellaan käyttämään termiä tavoitteellinen lämpötilan hallinta TTM, mutta viilennystä vaativan hoidon korostamiseksi tässä katsauksessa käytetään vielä termiä terapeuttinen hypotermia lyhenteenä TH.

Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on antaa yleiskuvaus TH:sta, sen historiasta, solutason mekanismeista, kliinisistä vaikutuksista, eri viilentämistavoista, virallisista käyttöindikaatioista ja käyttöindikaatioista, jotka ovat vielä tutkimuksen alla. Kirjallisuuskatsauksen pohjaksi asetettiin nämä kuusi aihealuetta, joihin vastaamalla tämä kirjallisuuskatsaus pyrkii antamaan kattavan, mutta tiivistetyn, kuvauksen TH:sta. Aihe valittiin, koska suomenkielistä kirjallisuutta aiheesta on vielä suhteellisen vähän ja ne keskittyvät usein vain yhteen tai kahteen TH:n aihealueeseen.

Kirjallisuuskatsaus pohjautuu julkaistuun kirjallisuuteen ja artikkeleihin aiheesta, Duodecimin julkaisemaan aineistoon ja eurooppalaisiin ja suomalaisiin elvytys suosituksiin. Materiaalin etsintä alkoi tarkastelemalla ensin Käypä hoito -suosituksia ja Duodecimin julkaisemaa materiaalia. Tämän jälkeen materiaalia etsittiin Pubmedista. Julkaisut seulottiin ensin otsikon, tämän jälkeen abstraktin ja lopuksi itse julkaisun mukaan, minkä jälkeen saatiin lopulliset katsaukseen mukaan otettavat tieteelliset julkaisut. Jokaisesta hyväksytystä julkaisusta tarkastettiin vielä lähteet. Materiaalin julkaisuaikaa ei rajattu. Loppujen lopuksi katsaukseen otettiin mukaan 66 julkaisua ja artikkelia.

Avainsanat: terapeuttinen hypotermia, viilennyshoito, TTM, lihasvärinä

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	3
2 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN HISTORIA	5
2.1 SUOMEN ROOLI TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN KEHITYKSESSÄ	7
3 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN SOLUTASON MEKANISMIT ...	8
3.1 SOLUKUOLEMA, NEKROOSI JA APOPTOOSI	8
3.2 HERMOVAURIO	10
3.3 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN VAIKUTUS SOLUTASOLLA	12
4 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN KLIINISET VAIKUTUKSET ...	14
4.1 SYDÄN, VERENKIERTO JA RYTMIHÄIRIÖT	14
4.2 VERISUONISTO JA ANTIKOAGULAATIO	16
4.3 KEUHKOT JA HENGITYS	16
4.4 AIVOT JA HERMOSTO	17
4.5 MUNUAISET JA NESTETASAPAINO	18
4.6 RUOANSULATUS JA ENDOKRINOLOGIA	18
4.7 INFLAMMAATIO, INFEKTORISKI JA IMMUUNIVASTE	19
4.8 LÄMMÖNSÄÄTELYJÄRJESTELMÄT JA LIHASVÄRINÄ	20
4.9 LÄÄKEAINEPITOISUUS	21
5 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN TOTEUTUS KLIINISESTI	22
5.1 VIILENNYS	22
5.2 SEDAATIO JA LIHASRELAKSAATIO	23
5.3 VENTILAATIO	25
5.4 MONITOROINTI	26
5.5 LÄMMITYS NORMOTERMIAAN	27
6 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN VIRALLISET KÄYTTÖINDIKAATIOT	29
6.1 SAIRAALAN ULKOPUOLINEN SYDÄNPYSÄHDYS	29
6.2 VASTASYNTYNEEN HYPOKSIS-ISKEEMINEN ENKEFALOPATIA	32
6.3 KOHONNUT KALLONSISÄINEN PAINE	36
6.4 LEIKKAUKSEN AIKAINEN HYPOTERMIA	37

7 TUTKIMUKSEN ALAISET INDIKAATIOT.....	38
7.1 TRAUMAATTINEN AIOVAMMA.....	38
7.2 AIVOINFARKTI	39
7.3 SYDÄNINFARKTI	40
7.4 KALLONSISÄINEN VERENVUOTO.....	41
7.5 MUUT	41
LÄHTEET	42

1 JOHDANTO

TH tarkoittaa hoitomuotoa, missä potilaan lämpötilaa lasketaan alle 36°C:een. ¹ Ihmisen normaali lämpötila vaihtelee 36,5–37,5°C:n välillä. TH pitää osata erottaa tavanomaisesta hypotermiasta, koska TH on lääketieteellinen hoitomuoto ja tavanomainen hypotermia hoidettava ongelmatilanne. ² TH voidaan jakaa lämpötilan mukaan lievään (32–35°C), kohtalaiseen (28–31,9°C), syvään (11–27,9°C), syvälliseen (6–10,9°C) ja erittäin syvälliseen (alle 6°C). ^{3,4} Joskus luokitus loppuu syvään, jolloin syväksi luokitellaan kaikki lämpötilat alle 27,9°C. Hypotermian tarkoitus on hidastaa solujen metaboliaa ja näin estää solujen kuolema ja kudosten vaurioituminen. TH voidaan jakaa myös kolmeen vaiheeseen: viilennys, ylläpito ja lämmitys. TH:aa voidaan toteuttaa monella eri tavalla, mutta Suomessa TH:aa käytetään vain teho-osastoilla potilas sedatoituna ja intuboituna. TH:n virallisia indikaatioita ovat sairaalan ulkopuolinen sydänpysähdys, vastasyntyneiden hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja kohonnut kallonsisäinen paine tietyin kriteerein. Lisäksi TH:aa käytetään myös tiettyjen kirurgisten toimenpiteiden aikana.

Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on antaa yleiskuvaus TH:sta, sen historiasta, solutason mekanismeista, kliinisistä vaikutuksista, viilentämistavoista, virallisista käyttöindikaatioista ja käyttöindikaatioista, jotka ovat vielä tutkimuksen alla. Kirjallisuuskatsauksen pohjaksi asetettiin nämä kuusi aihealuetta, joihin vastaamalla tämä kirjallisuuskatsaus pyrkii antamaan kattavan, mutta tiivistetyn, kuvauksen TH:sta.

LYHENTEET

TH (therapeutic hypothermia)	terapeuttinen hypotermia
TTM (targeted temperature management)	tavoitteellinen lämpötilan hallinta
ICP (intracranial pressure)	kallonsisäinen paine
OHCA (out-of-hospital cardiac arrest)	sairaalan ulkopuolella tapahtuva sydämenpysähdys
TBI (traumatic brain injury)	traumaattinen aivovamma
ROSC (return of spontaneous circulation)	spontaanin verenkierron palautuminen
HIE (hypoxic ischemic encephalopathy)	hypoksis-iskeeminen enkefalopatia
MAP (mean arterial pressure)	keskimääräinen verenpaine
CPP (cranial perfusion pressure)	aivojen perfuusiopaine
MOF (multiorgan failure)	monielin vaurio
ECHO (echocardiography)	sydämen ultraäänitutkimus
NNT (number needed to treat)	hoidettavien potilaiden määrä, jotta yksi hyötyisi hoidosta
RCT (randomized clinical trial)	randomisoitu kontrolloitu kliininen tutkimus
SAH (subarachnoidal hemorrhagia)	subaraknoidaalinen verenvuoto
ICH (intracerebral hemorrhagia)	aivoverenvuoto
PVL (periventricular leukomalacia)	periventrikulaarinen leukomalasia
PNC (postnatal collapse)	syntymän jälkeinen epäonnistuminen
CWI (cold water immersion)	kylmään veteen upottaminen

2 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN HISTORIA

Ensimmäiset maininnat TH:n käytöstä ovat antiikin Egyptistä 2780BC lääkäri Imhotepin kirjoituksissa Edwin Smith papyruksessa. Papyrus kertoo, miten hän käytti viilennyshoitoa naisen rinnan rakkulan hoitoon.⁵ Muita käyttöaiheita olivat taisteluvammat, verenvuoto, kuume ja aivojen toimintahäiriöt.⁶ Myöhemmin, 460–370BC antiikin Kreikassa, Hippokrateen teksteissä on maininta hypotermian käytöstä jäykkäkouristuksen, verenvuotojen, kipujen, kihdin, lihasspasmien ja systeemisten sairauksien hoidossa.^{5,7,8} Hippokrateen ajatuksena oli, että sairaus voidaan parantaa kylmällä, jos kuumeus on aiheuttanut sairauden, sairaus tuottaa lämpöä tai aiheuttaa kuumetta.⁵ Viilennys toteutettiin antiikin aikana joko vedellä tai lumella riippuen vuodenajasta ja paikasta.^{5,7,8} Maininnat antiikin ajalta ovat kuitenkin vähäisiä ja puutteellisia, minkä vuoksi ei ole varmuutta, miten viilennys toteutettiin käytännössä ja mitkä olivat hoitojen tulokset.

Keskiajalta maininnat hypotermiasta hoitomuotona ovat vielä harvinaisempia johtuen tieteen taantumisesta tänä ajanjaksona. Vähäiset maininnat kertovat kuitenkin, miten kuumetta alennettiin kylpemällä kylmässä vedessä.⁵

Renessanssista eteenpäin on useita mainintoja hypotermian käytöstä sekä systeemisesti että paikallisesti, osa tarkoituksellisesti ja osa vahingossa.⁵ Esimerkiksi tapaus vuodelta 1650 kertoo, miten 22-vuotias nainen selvisi 30 minuuttia hirtettynä poikkeuksellisen kylmänä ja märkänä päivänä. 48 tunnin jälkeen nainen oli toipunut täysin, paitsi hän ei muistanut hirttämistä.^{5,7} 1790-luvulla tohtori James Currie kiinnostui viilennyksestä kylmällä vedellä, kun hän kuuli laivasta, joka upposi mereen.⁵ Hän suoritti useita kokeita sekä eläimillä että ihmisillä erilaisilla viilennysmenetelmillä ja selvitti hypotermian fysiologisia vaikutuksia elimistössä. 1791 Philippe Pinel raportoi nuoresta miehestä, joka tarinan mukaan parani maniasta hypotermian avulla, kun hän karkasi hoitolasta keskellä talvea.^{5,7} Vaikka miehen parantuminen oli tapahtunut vahingossa, Pinelin raportin takia useissa maissa aloitettiin käyttämään viilennyshoitoa moniin psykiatriin vaivoihin. Hypotermia säilyikin yhtenä psykiatrian hoitomuotona 1900-luvulle.⁵ Venäjällä 1803 lähtien ihmisiä yritettiin elvyttää peittämällä heidät lumella. 1812 Baron de Larrey, Ranskan armeijan lääkäri Napoleonin sotien aikaan, käytti paikallista viilennystä kivunlievitykseen.^{3,7,8} Hän myös huomasi, että haavoittuneet, jotka oli sijoitettu lähemmäksi tulta, kuolivat nopeammin kuin hypotermiset

haavoittuneet. ^{2,7,8,9} 1892 William Osler huomasi hypotermisten potilaiden selviävän paremmalla todennäköisyydellä lavantaudista. ⁷

1930-luvulla TH hyväksyttiin osaksi modernia lääketiedettä Temple Fayn ansiosta. Fay kiinnostui hypotermian käytöstä 1919, kun hän opiskeli lääketiedettä. Hän teki useita kokeita, joiden avulla hän tutki hypotermian vaikutuksia esimerkiksi syöpään, kipuun ja inflammaatioon. Hän huomasi, miten solujen metabolia ja jakautuminen pysähtyi tietyssä lämpötilassa, normaalit solut kestävät hypotermiaa paremmin kuin mutatoituneet ja raajojen ääreisosien lämpötila voi laskea huomattavasti alhaisemmaksi kuin kehon ydinlämpötila ilman vakavia systeemisiä haittavaikutuksia. 1938 Fay aloitti kliiniset tutkimukset ja hänen ensimmäinen potilaansa oli metastasoituneesta rintasyövästä kärsivä nainen. ⁵ Fayn tutkimuksissa saatu tieto toimi seuraavien vuosikymmenien ajan TH:n pohjana. ⁷ Fayn tutkimukset johtivat myös uusien lämpömittarien ja jäädytyksessä käytettävien laitteiden kehittämiseen. ^{5,7} Valitettavasti toisen maailmansodan aikana myös saksalaiset tutkivat TH:aa käyttäen Fayn tutkimuksia omien tutkimustensa pohjana, mikä vähensi TH:n käyttöä. ^{5,7,8}

1950–70-luvuilla kiinnostus TH:aan lisääntyi ja tietämys aiheesta lisääntyi nopeasti. Eräs tunnetuimmista hypotermian tutkijoista oli Robert White ja hänen tiiminsä, jotka tutkivat hypotermian lääketieteellistä käyttöä laajasti. ⁵ Muita merkittäviä tutkijoita olivat 1950-luvulla Bigelow, Rosomoff ja Holaday, Benson ja hänen tiiminsä, ja 60-luvulla tohtori Peter Safar. ^{2,5,7,8,10} 60–70-luvuilla kliiniset tutkimukset alkoivat osoittamaan hypotermian haittavaikutuksia. ^{1,2,3,4,5,7,11,12} Tämä laski mielenkiintoa TH:aan, koska haittavaikutusten määrä kasvoi liian suureksi suhteessa hoidolla saavutettaviin hyötyihin. ^{4,5,7,11}

Mielenkiinto TH:aa kohtaan oli matalimmillaan 70-luvulla, mutta tutkimuksia jatkettiin ja tapausselostukset ylläpitivät kiinnostusta. ^{3,7,13} 80-luvulla eläinkokeet osoittivat myös lievän (>32°C) hypotermian hyödyllisyyden, kun ennen oli käytetty alle 30°C:n lämpötiloja, ja 90-luvulla lievällä TH:lla suoritettiin jo kliinisiä kokeita. ^{2,4,5,7,8,10,11,12,14} Tämän ansiosta kiinnostus TH:aan kasvoi ja tämä jatkui vuosituhannen vaihteen yli, kun opittiin, miten hypotermia vaikuttaa solu- ja kudostasolla. ⁷ Lopulta 2002 julkaistiin kahden RCT-tutkimuksen tulokset TH:n käytöstä sairaalan ulkopuolisissa sydänpysähdyksissä, minkä ansiosta TH hyväksyttiin osaksi hoitosuosituksia. ^{7,8}

Riippumatta uusista innovaatioista ja tutkimuksista TH:n käyttö on tällä hetkellä yhä rajoittunutta ja tutkimustulokset heikkoja. Siitä huolimatta 2000-luvulla eurooppalaisessa elvytysuosituksessa TH on hyväksytty osaksi sydänpysähdyksen ja HIE:n hoitoa. Lisäksi TH:n käyttöä tutkitaan aktiivisesti useiden vaivojen hoidossa.

2.1 SUOMEN ROOLI TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN KEHITYKSESSÄ

Suomeen TH tuli jo 90-luvulla Risto O. Roineen toimesta, minkä jälkeen TH:aa on aktiivisesti tutkittu ja käytetty Suomessa. Suomi on myös ollut osallisena useissa merkittävässä TH:aan liittyvissä tutkimuksissa, esimerkiksi laajoissa HACA (Hypothermia After Cardiac Arrest)- ja EuroHYP1-tutkimuksissa.¹⁵ Jo vuonna 2005 Suomessa oli mahdollista toteuttaa TH:aa yliopistollisten sairaaloiden lisäksi ainakin 15 keskus- ja/tai aluesairaalassa, mikä kuvastaa hyvin Suomen osaamista TH:n saralla.¹²

HACA-tutkimuksen perusidea oli elvytyksen keksijänä pidetyn Peter Safarin käsialaa, ja tutkimuksen suunnittelu aloitettiin 90-luvun alkupuolella Safarin ehdotuksesta hänen oppilaansa Fritz Sterzin ja Risto O. Roineen toimesta, jolla oli kokemusta elvytysalan kansainvälisistä monikeskustutkimuksista. Suomessa tutkimus toteutettiin Meilahden sairaalassa, joka oli potilasmäärän perusteella myös toiseksi suurin tutkimuskeskus. Koordinoiva keskus oli Allgemeines Krankenhaus Vienna, joka on siitä lähtien ollut johtava TH:n tutkimuskeskus maailmassa. Roine ohjasi HACA-tutkimukseen perustuvan väitöskirjan ja aiheesta väitellyt Marjaana Tiainen on jatkanut TH-alan kliinistä tutkimusta aktiivisesti.^{4,15} Turun yliopistollisessa keskussairaalassa TH- tutkimusta johtaa Timo Laitio, jonka ohjauksessa yhdessä Roineen kanssa Olli Arolan väitteli vuonna 2019. Väitöskirja myös valittiin vuoden parhaaksi väitöskirjaksi Suomessa. HUS Meilahden sairaala ja Turun yliopistollinen keskussairaala ovat edelleen TH:n alalla merkittäviä, aktiivisia tutkimuskeskuksia Suomessa ja kansainvälisesti.¹⁵

3 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN SOLUTASON

MEKANISMIT

Solujen altistuessa ympäristön muutoksiin solut pyrkivät mukautumaan muuttuneisiin olosuhteisiin. Jos ne eivät pysty mukautumaan, ne kuolevat. Solujen kuolema tapahtuu joko hallitusti apoptoosin tai kaoottisesti nekroosin kautta. ¹³

3.1 SOLUKUOLEMA, NEKROOSI JA APOPTOOSI

Solukuolema voi johtua fysiologisesta tai kemiallisesta tekijästä, esimerkiksi hapenpuutteesta, verenkierron riittämättömyydestä, korkeasta tai matalasta lämpötilasta, infektiosta, solujen välittäjäaineista tai säteilystä. ^{13,16} Nämä johtavat soluissa metaboliittien riittämättömyyteen, metaboliareittien häiriöön, solun mekaaniseen vaurioon, solukalvon/-kalvojen toimintahäiriöön, DNA-vaurioihin ja lopulta solukuolemaan apoptoosin tai nekroosin kautta. Nekroosiin liittyy kudoksessa tulehdusreaktio, mikä lisää edelleen kudonvaurioita. Apoptoosin seurauksena ei normaalisti synny inflammaatiota kudoksessa, paitsi apoptoosin alalajissa pyroptoosissa. ¹⁷

Nekroosissa eli kontrolloimattomassa solukuolemassa aiheuttajana on ulkoinen tekijä, joka vahingoittaa solua tai sen rakenteita. Vaurion seurauksena solunsisäinen homeostaasi häiriintyy, solun normaali toiminta lakkaa, solu turpoaa ja lopulta hajoaa vapauttaen solunsisäisen materiaalin soluvälitilaan aiheuttaen inflammaation ympäröivään kudokseen. Toisin kuin apoptoosi, nekroosi ei vaadi energiaa, minkä vuoksi joskus apoptoottinen solu voi muuttua nekroottiseksi, jos se ei saa riittävästi energiaa.

Apoptoosi on monimutkainen jatkumo solunsisäisiä reaktioita, jotka tapahtuvat joko sisäistä eli mitokondriaalista, ulkoista eli reseptorivälitteistä tai T-solu välitteistä reittiä. ^{13,16,17} Apoptoosi johtaa solunsisäisten entsyymien aktivaation kautta DNA:n hajoamiseen, solun rakenteen purkamiseen, solun kutistumiseen ja fragmentaatioon apoptoottisiin rakkuloihin, jotka poistetaan soluvälitilasta fagosytoosin seurauksena. Jokainen apoptoosireitti johtaa lopulta ”pyöveli” kaspasien (3, 6 ja 7) aktivaatioon, minkä jälkeen solukuolema on varma. ^{16,17}

Mitokondriaalinen apoptoosi alkaa solunsisäisistä positiivisista tai negatiivisista signaaleista, jotka saavat aikaan MPT-kanavien aukeamisen mitokondrioiden pinnalla. ^{16,17} MPT-kanavien aukeamisen jälkeen mitokondrioiden ja solunsisäisen tilan potentiaaliero häviää ja

mitokondrioiden intramembranoottisesta tilasta vapautuu proapoptoottisia proteiineja sytokromi C:tä, Smac/DIABLO:a ja seriini proteaasi HtrA2/Omi:a solunesteeseen.^{6,13,16,17} Smac/DIABLO ja HtrA2/Omi edistävät apoptoosia estämällä IAP:ja (inhibitors of apoptosis proteins) samalla, kun sytokromi C sitoo ja aktivoi APAF1:tä. Useat aktivoituneet APAF1:t muodostavat ”apoptosomin”, mikä aktivoi prokaspasi-9:ää ja tämä kaspasi-9:n.^{16,17} Kaspasi-9:n aktivaatio johtaa ”pyöveli” kaspasi-3:n aktivaatioon.^{6,13,17} Kun solu on sitoutunut apoptoosiin ”pyöveli” kaspasi-3:n aktivoituttua, mitokondrioista vapautuu lisää proapoptoottisia proteiineja, kuten AIF:aa, endonukleaasi G:tä ja CAD:a, jotka vievät apoptoosin loppuun.¹⁶

Ulkoisen reitti alkaa solukalvon apoptoosireseptoreiden aktivaatiosta. Nämä reseptorit kuuluvat TNF-reseptoreihin, jotka saavat aikaan solunsisäisen viestin.^{13,16,17} Parhaiten tunnettuja ligandeja ja reseptoreita ovat FasL/FasR, TNF-alfa/TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4 ja Apo2L/DR5.^{6,13,16,17} Reseptoreiden aktivoituttua solunesteessä syntyy viesti, minkä seurauksena prokaspasi-8, kaspasi-8 ja ”pyöveli” kaspasi-3 aktivoituvat, jotka vievät apoptoosin loppuun.^{16,17} Solussa on kaksi proteiinia, c-FLIP ja Toso, jotka voivat estää ulkoisen apoptoosireitin inaktivoimalla kaspasi-8:n.¹⁶

T-soluvälitteisessä apoptoosireitissä sytotoksiset T-solut aiheuttavat apoptoosin ulkoisen apoptoosireitin kautta tai erittämällä perforiinia, joka hajottaa solukalvoa tekemällä siihen reikiä. Näitä reikiä käyttämällä T-solut vapauttavat soluihin proteaaseja, gransyymi A:ta ja B:tä, sisältäviä solukalvorakkuloita. Gransyymi A aiheuttaa apoptoosin aktivoimalla DNAasi NM23-H1:n hajottamalla SET-nukleosomikompleksin, joka normaalisti inhiboisi NM23-H1:n toimintaa. Lisäksi SET:llä on tärkeä tehtävä kromatiinin rakenteen ylläpidossa ja DNA:n korjauksessa. Gransyymi B aktivoi prokaspasi-10:tä ja kaspasi-3:a, lisää sytokromi C:n vapautumista ja hajottaa useita apoptoosia inhiboivia tekijöitä, esimerkiksi ICAD:ta. Gransyymi B voi siis aiheuttaa apoptoosia sekä suoraan aktivoimalla kaspasi-3:a että sisäisellä apoptoosireitillä.¹⁶

Bcl-2-ryhmän proteiinit ovat tärkeitä apoptoosin säätelyssä, erityisesti mitokondriaalisessa reitissä, säätelemällä mitokondrion kalvojen läpäisevyyttä ja näin erityisesti sytokromi C:n vapautumista.^{6,13,16} Bcl-2-proteiinit voivat olla joko pro- tai antiapoptoottisia. Proapoptoottisia ovat Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik ja Blk. Antiapoptoottisia ovat Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-w ja BAG.^{13,16} Bcl-2-proteiinien takia apoptoosireitit ovat osittain päällekkäisiä.

Tuumorisupressoriproteiinilla p53 on tärkeä rooli Bcl-2-proteiinien säätelyssä, koska se aktivoi proapoptoottisia Bcl-2-ryhmän proteiineja, kuten Bak:ia ja Bax:ia.¹³

3.2 HERMOVAURIO

Hermosolut vaurioituvat usein iskemian tai mekaanisen trauman seurauksena. Iskemiassa aivojen vaurioituminen syntyy kahdessa vaiheessa, ensin iskemian ja toiseksi reperfuusion aikana.^{1,8,11,12,18,19,20,21} Neuronit kestävät iskemiaa vain muutamia minutteja ennen pysyvää vauriota, minkä vuoksi tila on korjattava nopeasti tai hankittava lisääntymistä. Esimerkiksi sydänpysähdyksessä aivojen verenkierto lakkaa 5–30 minuutin kuluttua ja 30 minuutin jälkeen syntyy aivojen globaali nekroosi. Reperfuusion alettua vauriot voivat muuttua paikallisiksi.² Lisäksi hermovauriot etenevät useiden tuntien ja päivien ajan sekundaarisina vaurioina, jotka vaikeuttavat kliinistä arviointia alussa.^{2,3,4,8,11,12,13,19,20,21,22} Herkimpiä alueita ovat runsaasti neuroneita sisältävät alueet ja alueet, jotka saavat verisuonituksensa vain yhdestä päätevaltimosta tai jotka sijaitsevat ns. vedenjakaja-alueilla.^{12,19} Yleisimmin vaurioituneita alueita ovat hippokampuksen CA1-alue, isoivokuoren kerroksien 3–6 neuronit, tyvitumakkeet, talamus ja pikkuaivojen Purkinjen solut.^{2,4,8,11,12,19}

Primaarinen hermovaurio voi johtua esimerkiksi sydämenpysähdyksestä, mekaanisesta vauriosta tai kallonsisäisestä verenvuodosta. Sekundaariset vauriot alkavat minuuttien sisällä primaarisesta ja ne kestävät minuuteista päiviin aiheuttaen lisävaurioita.^{2,11,13} Esimerkiksi primaarisen aivovamman jälkeen syntyvä inflammaatio voi kestää jopa viisi vuorokautta.^{2,13,22} Sekundaariset vauriot voidaan jakaa akuutteihin, subakuutteihin ja kroonisiin. Akuutteja ovat verenkiertohäiriöt, elektrolyyttihäiriöt, välittäjäaineiden kertyminen, happiradikaalien muodostuminen, kalsiumin siirtyminen intrasellulaaritalaan, lipidien hapettuminen, inflammaatio, ödeema ja nekroosi. Subakuutit vauriot johtuvat apoptoosista, hermojen degeneraatiosta ja demyelinaatiosta, ja krooniset johtuvat gliasolujen aktivaatiosta ja arpeutumisesta.⁷

Primaarisen vaurion seurauksena syntyvä iskemia lisää minuuteissa glutamaatin määrää ekstrasellulaaritalassa.^{2,7,9,13} Glutamaatti sitoutuu NMDA-, AMPA- ja Kainiatti-reseptoreihin lisäten kalsiumionien (Ca^{2+}) siirtymistä intrasellulaaritalaan.^{2,7,13,20} Näitä reseptoreita esiintyy neuronien lisäksi gliasoluissa, kuten astrozyyteissä. Normaalisti astrozyytit poistaisivat liiallisen glutamaatin soluvälitalasta, mutta lipidien hapettuminen aiheuttaa astrozyytien

solukalvon toimintahäiriön.² Lisäksi astrozyytit vapauttavat lisää glutamaattia, kun niiden intrasellulaarinen Ca^{2+} kasvaa riittävän korkeaksi. Astrozyytit ovat myös oleellinen osa veriaivoestettä ja astrozyyttien vaurioitumisen jälkeen BBB:n läpäisevyys lisääntyy johtaen aivoödeemaan.¹³

Ca^{2+} -ionien määrän lisääntyessä intrasellulaaritulassa Ca^{2+} -ionit alkavat siirtymään mitokondrioihin MCU-kanavien kautta, koska mitokondriot voivat varastoida Ca^{2+} -ioneja. Lopulta tämä johtaa kuitenkin mitokondrioiden toimintahäiriöön ja mitokondriaaliseen apoptoosiin. Mitokondrioiden toimintahäiriö johtaa ATP:n puutteeseen ja energiaa vaativien ionikanavien ja transporttien sammumiseen. Nämä muutokset johtavat Na^+ -ionien kertymiseen, solun depolarisoitumiseen ja intrasellulaarisen Ca^{2+} - ja H^+ -ionien lisääntymiseen.^{2,13} Solun depolarisoitumisesta johtuva jänniteriippuvaisten Na^+ -kanavien aktivoituminen johtaa Cl^- -ionien ja veden siirtymiseen soluun aiheuttaen solujen turpoamista ja ödeemaa kudoksissa.¹³ H^+ -ionien lisääntyminen aiheuttaa asidoosia, mikä lisää entisestään Ca^{2+} -ionien siirtymistä soluun.² Lisäksi glutamaatti ja Ca^{2+} -ionit aktivoivat entsyymejä soluissa, jotka aiheuttavat soluja myeliinivaurioita.^{2,13}

Hermovaurio johtaa myös happiradikaalien ja typpioksidin tuotantoon.^{2,7,13} Happiradikaaleja syntyy, kun Ca^{2+} -ionien ylimäärä aktivoi NADPH-oksidaasin. Lisäksi happiradikaaleja syntyy intrasellulaarisen asidoosin seurauksena, kun rautaa vapautuu ferritiinistä ja transferritiinistä ja rautaionit Fe^{2+} ja Fe^{3+} hapettuvat. Normaalisti solun antioksidantit neutraloisivat syntyneet happiradikaalit, mutta kudosisvauriossa radikaalien tuotanto ylittää antioksidanttien kapasiteetin.^{2,22} Happiradikaalien lisääntyminen johtaa glykolyysin häiriöön, ATP-varastojen kulumiseen ja solukuolemaan. Lisäksi happiradikaalit aiheuttavat suoria soluvaurioita reagoimalla solukalvon lipidien kanssa. Radikaalien reagoidessa lipidien kanssa lipidit muuttuvat reaktiivisiksi ja ne voivat aloittaa ketjureaktion reagoimalla viereisten lipidien kanssa, mikä johtaa solukalvon toimintahäiriöihin. Radikaalit voivat myös aiheuttaa DNA-vaurioita ja reagoida makrofagien solukalvon lipidien kanssa lisäten sytokromi C:n vapautumista.¹³

Lopulta solut ajautuvat apoptoosiin tai nekroosiin. Kudosisvaurion keskiosissa solut ajautuvat useimmin nekroosiin ja vaurion reunaosissa apoptoosiin, koska reunaosien solut eivät välttämättä ole altistuneet primaarille vauriolle, mutta ajautuvat apoptoosiin sekundaaristen vaurioiden ja inflammaation seurauksena. Apoptoosia voi tapahtua vielä vuorokausia primaarivauriosta. Tuntien ja päivien jälkeen primaarivauriosta gliasolut aktivoituvat

tulehdussolujen vapauttamien välittäjäaineiden toimesta ja alkavat korjaamaan vaurioituneita alueita hajottamalla soludebriksen ja korvaamalla sen sidekudoksella. Arpeutumiseen osallistuvat valko- ja gliasolujen lisäksi fibroblastit.

3.3 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN VAIKUTUS SOLUTASOLLA

Hypotermiaa voidaan käyttää solujen pelastamiseen, koska lämpötilan laskiessa soluissa tapahtuu useita muutoksia, jotka parantavat niiden selviytymistä. Yksinkertaistettuna hypotermia vähentää solujen metaboliaa ja hapentarvetta, estää solukuolemaan johtavia reaktioketjuja ja Ca^{2+} -ionien siirtymistä soluun ja parantaa solujen elektrolyyttitasapainoa.
1,4,6,7,8,9,11,12,13,14,20,22,23,24

Hypotermia laskee solujen metaboliaa 5–7% jokaista celsiusastetta kohti.^{2,3,7,8,9,13,21,23,24,25,26} Tämä mahdollistaa solujen selviytymisen, koska solujen ATP-varastot kestävät pidempään ja solujen ei tarvitse turvautua anaerobiseen glykolyysiin.¹³ Lisäksi ATP-varastot mahdollistavat, että solut eivät ajaudu nekroosiin ja aiheuta inflammaatiota, vaan ne voivat ajautua apoptoosiin. Samalla hypotermia ylläpitää kudosten glukoosi- ja glykogeenivarastoja ja lisää plasman glyserolin, rasvahappojen ja ketoaineiden määrää turvaten solujen energiansaantia.^{6,13} Anaerobinen glykolyysi johtaisi laktaatin kertymiseen ja asidoosiin pahentaen H^+ -ionien aiheuttamaa asidoosia.^{2,7,13} Hypotermia vähentää vapaiden happiradikaalien määrää vähentämällä asidoosia ja Ca^{2+} -ionien virtausta soluun.^{2,13,23} Hypotermia vähentää myös endogeenisten antioksidanttien kulutusta, mikä laskee vapaiden happiradikaalien määrää.⁹

Useat hermoston välittäjäaineet, kuten glutamaatti ja dopamiini, ovat lämpötilariippuvaisia.^{9,13} Lämpötilan laskiessa näiden kiihdyttävien välittäjäaineiden määrä laskee, mikä vähentää intrasellulaaristen Ca^{2+} -ionien määrän kasvua.^{6,7,9,11,12,13,23} Hypotermia vähentää glutamaatin määrää myös aktivoimalla AMPA:aa ja solukalvon glutamaatti-transportteria hGLT-1:tä.⁶ Hypotermia vähentää myös glysiinin määrää,^{9,13,14} jota ilman NMDA-reseptorit eivät aktivoitu.^{9,13} Hypotermia estää myös gliasolujen ja tulehdussolujen aktivaatiota, mikä vähentää esimerkiksi astrosyyttien vapauttaman glutamaatin määrää ja inflammaatiota kudoksissa.^{13,14}

Mitokondriaalista apoptoosia hypotermia estää laskemalla sytokromi C:n ja p53:n määrää ja lisäämällä antiapoptoottisia Bcl-2-proteiineja.^{6,9,13,14} Ulkoista apoptoosireittiä hypotermia estää

estämällä solukalvon reseptoreita, esimerkiksi Fas- ja TNF-alfa-reseptoreita.¹³ Yksittäisten reaktioketjujen lisäksi hypotermia estää apoptoosia inhiboimalla kaspaseja.^{2,6,9,13} Sisäisen ja ulkoisen apoptoosireitin lisäksi apoptoosia voivat aiheuttaa useat proteiinit, jotka hajottavat solun rakenteita ja DNA:ta. Näitä ovat esimerkiksi AIF ja gransyymit. Hypotermia inhiboi näitä proteiineja ja estää myös näin apoptoosia. Kudoksissa on lisäksi useita pro- ja antiapoptoottisia proteiineja, jotka voivat aiheuttaa apoptoosin. Hyviä esimerkkejä näistä ovat proapoptoottinen delta-PKC ja antiapoptoottinen epsilon-PKC.¹³ Hypotermia estää delta-PKC:n toimintaa ja säilyttää epsilon-PKC:tä soluissa.^{13,14}

Hypotermian vaikutuksesta soluissa syntyy myös uusia apoptoosiin vaikuttavia proteiineja, riippuen hypotermian syvyydestä. Esimerkiksi CIRP:a (cold-inducible RNA-binding protein) syntyy lievässä hypotermiassa, mutta ei syvässä.⁶ Soluissa CIRP estää vapaiden radikaalien toimintaa ja kaspaseista riippuvia apoptoosireittejä.^{6,13} Toinen hypotermian synnyttämä proteiini on RBM3, joka estää apoptoosia vähentämällä pro- ja lisäämällä antiapoptoottisia Bcl-2-proteiineja. Lisäksi se vähentää kaspasien aktiivisuutta ja proapoptoottisen PARP:n määrää ja osallistuu solujen selviytymiseen vaikuttamalla PERK-eIF2alfa-CHOP-signaaliketjuun.⁶ Näiden ja muiden hypotermiassa muodostuvien proteiinien tehtävät ja vaikutusmekanismit eivät ole vielä täysin selvillä, mutta ne ovat tutkimuksen kohteena.

Hypotermia ei vain estä soluvaurioita, mutta myös edistää solujen, erityisesti neuronien, selviytymistä lisäämällä neurotrooppisen kasvutekijä BDNF:n määrää.^{13,14} Hypotermia voi myös stimuloida angiogeneesia kasvutekijöiden kautta.¹³ Koska soluvauriot kestävät useita tunteja, TH voi olla hyödyksi, vaikka sen aloitus kestäisi normaalia kauemmin.²²

4 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN KLIINISET VAIKUTUKSET

Elimistön ydinlämpötilan laskiessa elimistön ja kudosten aktiivisuus laskee 5–7% jokaista celsiusastetta kohti.^{2,3,7,8,9,13,21,23,24,25,26} Myös aivojen metabolia laskee noin 5% jokaista celsiusastetta kohti.²² Tämä johtaa useisiin fysiologisiin muutoksiin elimistössä, joilla on kliinistä merkitystä potilaan hoidon ja seurannan kannalta ja pahimmillaan nämä muutokset johtavat TH:n epäonnistumiseen. Suurin osa muutoksista havaitaan jo hoidon alussa.^{22,23} Lisäksi mitä syvempi hypotermia on, sitä suurempi on näiden muutosten esiintyvyys. Joitakin muutoksia on havaittu vain tietyissä lämpötiloissa, esimerkiksi rytmihäiriöitä esiintyy lähes yksinomaan alle 32°C:ssa. Suurin osa TH:n aikaisista muutoksista ovat kuitenkin lieviä ja hypotermian aikana esiintyvät haittavaikutukset johtuvatkin usein sedaatiosta, lihasrelaksaatiosta ja ventilaatiosta, eivätkä suoraan lämpötilan laskusta.¹¹ Yleisimpiä TH:n aikaisia haittavaikutuksia ovat infektiot, verenvuoto-ongelmat, munuaisten vajaatoiminta, pankreatiitti, rytmi-, elektrolyytti- ja hapettumishäiriöt.^{4,9,23,24,27} Lääkityksellä, sedaatiolla ja lihasrelaksaatiolla voidaan vaikuttaa TH:n aikaisiin muutoksiin.

4.1 SYDÄN, VERENKIERTO JA RYTMIHÄIRIÖT

TH:n aikana esiintyy bradykardiaa,^{1,3,4,7,9,12,23,24} mutta alussa voi esiintyä hetkellisesti takykardiaa;^{22,23} 32–33°C asteessa syke on noin 40–50 lyöntiä minuutissa.^{1,7} Samalla sydänlihaksen supistuvuus ja sydämen iskutilavuus paranee.^{1,3,7,9,22,23} Näiden muutosten vuoksi sydämen minuuttitulavuus laskee; lievässä hypotermiassa minuuttitulavuus on noin 75% normaalista.^{1,12,22,23} TH:ssa metabolian hidastuminen vastaa usein sykkeen laskua, mikä voi parantaa verenkiertoelimistön toimintaa kysynnän ja tarjonnan suhteen.^{9,22} Lisäksi iskutilavuuden kasvu, hapentarpeen lasku ja sepelvaltimoiden vasodilaatio suojaavat sydäntä iskemialta. Joskus kuitenkin ateroskleroottisissa suonissa voi paradoksaalisesti esiintyä vasokonstriktiota TH:n aikana.^{22,23} Hypotermiassa myös laskimopaluu kasvaa, kun perifeerinen verenkierto supistuu.^{1,9,12,23} Tarvittaessa laskimopaluuta voidaan tehostaa vielä pään kohoasennolla tai Trendelenburgin asennolla.

TH:ssa verenpaine nousee vasokonstriktion seurauksena;^{1,3,7,9,22,23} keskimäärin 10mmHg.^{1,23} Verenpaineen nousua kompensoi hiukan hypotermian indusoima diureesi, mutta verenpainetta on seurattava ja hypovolemiaa on vältettävä. Verenpaine tasoittuu usein, kun laskimopaluu ja verenkierron uudelleenohjaus on ehtinyt tapahtua. Myös käytetty sedaatio vaikuttaa sydämen toimintaan ja verenkiertoon.

Elvytyksen jälkeen osalle potilaista kehittyy 12 tunnin aikana sydämen pumppaus- ja vasemman kammion toiminnan häiriö, mikä yhdistettynä TH:aan voi aiheuttaa vaarallisen sydämen minuuttitilavuuden laskun. Tämän vuoksi TH:n aikana pitää varoa käyttämästä sykettä hidastavia tai verenpainetta laskevia lääkkeitä.¹¹ Tarvittaessa sydämen supistuvuutta voidaan tehostaa inotroopeilla, yleensä pieniannoksisella dobutamiinilla, ja verenpainetta noradrenaliinilla, mutta todetun hypotension ensisijainen hoito on riittävä nesteytys. MAP-tavoitteena pidetään 65–100mmHg riittävän aivoverenkierron turvaamiseksi, mutta tiukkoja raja-arvoja ei ole annettu, koska hypotermiassa ICP on usein normaali tai hiukan normaalia alhaisempi.^{11,12,28,29}

Lievä hypotermia stabiloi solukalvoja ja vähentää solujen polarisaatiokynnystä.^{2,22,23} Tämän ansiosta epileptisen kohtauksen ja rytmihäiriöiden riski laskee lievässä hypotermiassa.^{14,22} Hypotermia laskee kuitenkin sydämen tahdistinsolujen aktiivisuutta ja impulssien johtumista lisäten rytmihäiriöherkkyyttä, mitä syvempi hypotermia.^{7,30} Lopulta 32°C:ssa eteistahdistettu sydämen aktivaatio korvautuu järjestäytymättömällä eteisten aktivaatiolla ja 28°C:ssa sydämen rytminä toimii hidas junktionaalinen rytmi muuttaen sydämen hyvin herkäksi rytmihäiriöille.³⁰ Lisäksi alle 32°C:ssa sydämen supistuvuus laskee huomattavasti, kun lievässä se jopa paranee, lisäten rytmihäiriöriskiä entisestään ja samalla heikentäen vastetta sähköiselle kardioversiolle.^{9,22,23} Syvässä hypotermiassa herkkyys myös PPE:lle ja rytmihäiriölääkkeille laskee.¹ Rytmihäiriöriskiä lisäävät myös mahdolliset elektrolyyttihäiriöt.²¹ Kokonaisvaltaisesti hypotermia altistaa potilaan rytmihäiriöille, mutta siitä huolimatta rutiininomaista rytmihäiriölääkettä ei suositella hoidon aikana.^{11,23,24} Rytmihäiriöiden esiintyessä voidaan aloittaa amiodaroni-infuusio.¹¹

TH:n aikana EKG:ssä voidaan nähdä J- eli Osbornin aaltoja, bradykardiaa, pidentyneitä PR-, QRS-, QT-aikoja, lihasvärinän aiheuttamia häiriöitä ja rytmihäiriöitä.^{1,4,7,9,10,23,30} Yleisimmät TH:n aikaiset rytmihäiriöt ovat eteisvärinä ja alle 28°C:ssa kammiooperäiset rytmihäiriöt.^{1,4,9,23,30} Suurin osa EKG-muutoksista nähdään yleensä kuitenkin vasta 32°C:n alapuolella, eivätkä ne vaadi hoitoa, jos potilaan hemodynamiikka on stabiili.^{1,4,7,9,10}

J-aalto tarkoittaa QRS-kompleksin ja ST-välin J-pisteessä esiintyvää korostumaa tai pykälää, joka muistuttaa varhaisessa repolarisaatiossa nähtyä EKG-muutosta.³¹ J-aaltoja voi nähdä myös hyperkalsemiassa ja keskushermostovaurioissa.^{7,30} J-aallon esiintymisellä ei ole kliinistä

merkitystä potilaan arvioinnissa, mutta J-aallon jälkeen ilmenevä ST-tason muutos on yhdistetty sydänperäisen äkkikuoleman riskiin.³¹

4.2 VERISUONISTO JA ANTIKOAGULAATIO

Lämpötilan laskiessa verenkierrossa tapahtuu uudelleen jakautumista sentraalisen ja perifeerisen kehon välillä. Hypotermian vaikutuksesta periferiassa tapahtuu vasokonstriktiota lämpötilan ylläpitämiseksi ja lämmönhukan minimoimiseksi.^{9,23}

Hypotermia vaikuttaa myös hyytymistekijöihin ja verihiutaleiden määrään ja toimintaan vähentäen koagulaatiota ja parantaen verenvirtausta iskeemisille alueille.^{22,23,24} Jo lievän hypotermian on todettu suurentavan APTT-arvoa, verenvuotoriskiä ja vuotoaikaa.^{3,4,7,12,22,23} Verihiutaleiden toiminnan häirintään ja trombositopeniaan riittää alle 35°C:n lämpötila, mutta muihin hyytymistekijöihin vaikuttaminen vaatii alle 33°C astetta.^{1,7,8,22} Usean tunnin laborioseurannassa ei kuitenkaan ole todettu merkitsevää muutosta APTT-ajassa tai hematokriitissa ja vain kliinisesti merkityksetön lasku protrombiinijassa ja trombosyyttien määrässä.¹⁰ Muutokset laboratorioarvoissa näkyvät kuitenkin vain, jos tutkimukset suoritetaan potilaan lämpötilassa, minkä vuoksi vuotoriskiä suositellaan arvioimaan kliinisesti TH:n aikana.^{4,10,23} Yli 35°C:n hypotermian ei ole todettu vaikuttavan koagulaatioon.^{22,23} Vuotoriskistä huolimatta TH:aa saaville potilaille aloitetaan yleensä pienimolekulaarinen hepariini tromboosiprofylaksiana, koska vuotohäiriöt TH:n aikana ovat harvinaisia.^{1,4,12,23} ICH- ja traumapotilaita pitää tarkastella erillään, koska heillä vuotoriskit ovat korostuneet ja nykyään traumapotilaita suositellaan pitämään lämpimänä viilennyksen sijasta. Tutkimuksia TH:n käytöstä traumapotilailla on kuitenkin vähän ja ne ovat olleet puutteellisia.²³

Lisäksi traumaissa tromboksaani A₂:n tuotanto lisääntyy, mikä pahentaa verisuonien supistumista vamma-alueella ja voi johtaa hypoperfuusioon.^{9,13,22} Hypotermia vähentää TXA₂:n määrää ja estää iskemian vaikeutumista.^{13,14,22} Hypotermian vaikutuksen selvittäminen muihin vasoaktiivisiin välittäjäaineisiin vaatii lisää tutkimuksia.^{13,22}

4.3 KEUHKOT JA HENGITYS

Hypotermiassa hapen tarve ja hiilidioksidin tuotanto vähenee, minkä seurauksena ventilaatio laskee PaCO₂:n ylläpitämiseksi.^{1,23} Hypotermian vaikutus ventilaatioon on TH:n aikana kuitenkin vähäinen, koska potilasta ventiloidaan mekaanisesti.^{1,22,23} Ilman mekaanista

ventilaatiota potilaalle kehittyy hypokapnia, mikä aiheuttaa respiratorista alkaloosia ja aivoverisuonten vasokonstriktiota. ¹ Hypotermian aikana myös ARDS:n, pneumonian ja keuhkopöhön riskit kasvavat, jotka voivat vaikeuttaa potilaan ventilaatiota ja hapettumista. ⁷ Riskit kasvavat hoidon pitkittyessä muiden infektioiden tavoin. Hypotermian aikana hengitykseen vaikuttavat myös hypotermian aiheuttama mahdollinen metabolinen asidoosi, mikä lisää hengitystiheyttä.

4.4 AIVOT JA HERMOSTO

Hypotermialla voidaan vaikuttaa usein aivovammoissa esiintyviin ongelmiin, kuten turvotukseen, poikkeavaan sähköiseen aktiviteettiin ja hypertermiaan. Kun astrosyyttien toiminta häiriintyy aivovammoissa, veriaivoesteen integriteetti vaarantuu, mikä voi johtaa hengenvaaralliseen aivoödeemaan. ²² Hypotermia pystyy ylläpitämään veriaivoestettä estämällä astrosyyttien häiriöitä ja vähentämällä verisuonten endoteelin läpäisevyyttä. ^{2,7,11,12,13,22,23} Hypotermia onkin yksi kohonneen aivopaineen hoitomuodoista. ¹³ Hypotermia voi myös indusoida aivoödemaa, jos riittävästä hapetuksesta ei huolehdita, koska lievässä hypotermiassa hypoventilaatio johtaa hypoksiaan ja hyperkapniaan, jotka johtavat lopulta ödeemaan. Hyperventilaatio voi taas johtaa kompensatoriseen hapenkulutuksen lisääntymiseen kudoksissa ja iskemian pahentumiseen.

Toinen aivoja uhkaava tilanne on status epilepticus ja muu epileptinen aktiivisuus. ^{13,22} Hypotermian on todettu vähentävän näiden esiintyvyyttä, koska hypotermiassa neuronien sähköinen aktiviteetti laskee ja hypotermia stabiloi solukalvoja ja vähentää neuronien polarisaatiokynnystä. ^{2,3,9,22,23}

Aivovammoissa on myös normaalia, että vaurioituneen alueen lämpötila on jopa 2,0–3,0°C astetta korkeampi johtuen solujen lisääntyneestä aktiivisuudesta, inflammaatiosta ja kuumereaktiosta. ^{2,22} Korkeampi lämpötila johtaa aina lisävaurioihin ja huonontaa ennustetta; etenkin, jos kehon ydinlämpötila on yli 38°C. ^{2,11,22} Normaalisti elimistö viilentää vaurioituneita alueita lisäämällä imunesteen ja laskimoiden virtausta, mutta kudosturvotus ja ödeema heikentävät tätä kompensatiomekanismia. ²² Hypotermia auttaa paikallisen viilennyksen lisäksi myös kuumeen hoidossa ja joskus hypotermian sijasta TH:ssa pyritäänkin vain kuumeen estoon. ²

4.5 MUNUAISET JA NESTETASAPAINO

Hypotermiassa munuaisten verenkierto lisääntyy johtaen lisääntyneeseen diureesiin.^{1,3,4,7,8,12,21,22,23,24} Hypotermian aikana diureesia lisäävät myös hyperglykemia, antraalisen natriureettisen peptidin aktivaatiosta johtuva ADH:n väheneminen, hypotermian aiheuttama munuaistubulusten toimintahäiriö, mahdollinen aivovamman aiheuttama diabetes insipidus ja diureesia lisäävät lääkkeet, kuten ICP:n laskuun käytetty mannitoli.^{1,7,9,22,23} Tilanne johtaa herkästi hypovolemiaan ja elektrolyyttihäiriöihin, minkä vuoksi potilas vaatii tarkkaa seurantaakin etenkin hoidon alussa, kun diureesi on runsainta.^{1,9,23}

TH:n aikaisia elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavat sekä elektrolyyttien lisääntynyt menetys munuaisten kautta että elektrolyyttien siirtyminen soluihin johtuen hypotermiasta, kudonvaurioista ja mahdollisesta asidoosista.^{12,22,23} Yleisimmät hypotermian aikaiset elektrolyyttihäiriöt ovat hypokalemia (K), -fosfatemia (P), -kalsemia (Ca), -magnesemia (Mg) ja -natremia (Na).^{1,3,4,7,8,9,12,22,23,24} Vaarallisimpia elektrolyyttihäiriöitä ovat kaliumin, magnesiumin ja fosfaatin puutos rytmihäiriöriskin, hypotensiorisikin, magnesiumin aivoja suojaavan ja hypofosfatemian infektiolle altistavan vaikutuksen vuoksi.^{12,22,23} Normaalisti magnesium suojaaa aivoja estämällä sekundaarisia vaurioita, reperfuusiovaurioita, vasospasmeja ja neuronien solukuolemia.^{2,23} Lisäksi elektrolyyttihäiriöt voivat heikentää vastetta sähköiselle kardioversiolle.

TH:ssa suositellaan seuraamaan elektrolyyttiarvoja tietyin väliajoin ja pitämään ne viitealueiden yläpuoliskolla, koska hypovolemian ja elektrolyyttihäiriöiden esto on helpompaa kuin niiden hoito.^{9,22,23} Mittauksissa pitää muistaa lämpötilan ja mahdollisen hypovolemian vaikutus. Nestehoidoksi suositellaan käyttämään fysiologisia, sokerittomia, isotonisia nesteitä lisääntyneen diureesin, elektrolyyttihäiriöiden ja hyperglykemian hoitamiseksi.¹² Lämmityksen aikana suositellaan hidasta lämmitystahtia, koska hypotermian aiheuttamat muutokset palautuvat ja liian nopea lämmitys saattaa aiheuttaa elektrolyyttien liiallisen määrän veressä ja hypervolemiaa.^{7,12} Etenkin hyperkalemia on pelätty elektrolyyttihäiriö lämmityksen aikana.^{1,3,4,22}

4.6 RUOANSULATUS JA ENDOKRINOLOGIA

Hypotermiassa metabolian laskun seurauksena myös suoliston motiliteetti ja mahalaukun tyhjeneminen hidastuu.^{1,3,7,8,22,23} Tämä lisää ummetuksen, pahoinvoinnin ja oksennuksen

riskiä, minkä vuoksi TH:n aikana suositellaan asettamaan päivittäinen kaloritavoite normaalia alhaisemmaksi.^{3,22} Elektrolyyttihäiriöt voivat pahentaa GI-kanavan oireita. Hoidon aikana pitää myös huomioida ulkusprofylaksia. GI-oireiden ja fysiologisten muutosten vuoksi TH:ssa potilaille laitetaan nenämahaletku, mutta enteraalinen ravitsemus aloitetaan vasta hoidon pidennettyä. Hypotermian jälkeen suoliston toiminta palautuu melko nopeasti.¹²

Kun glukoosin käyttö vähenee hypotermiassa, lipidien metabolia kiihtyy, mikä lisää vapaiden rasvahappojen, ketoaineiden ja laktaatin määrää. Tämä voi aiheuttaa tai pahentaa metabolista asidoosia.^{1,12,22,23} Hypotermia kuitenkin laskee elimistön pH:ta noin 0,016 yksikköä jokaista celsiusastetta kohti.³

Hypotermia vaikuttaa myös hormonitoimintaan ja tärkeimmin haiman hormonitoimintaan. Hypotermiassa insuliinin erityis vähenee ja samalla solujen insuliiniresistenssi lisääntyy.^{1,2,3,4,7,8,9,12,22,23,24} Tämä johtaa fysiologisesti hyperglykemiaan hypotermian aikana ja kompensatorisesti hypoglykemiaan lämmityksen aikana.^{1,2,3,7,21,22,23} Verensokeria suositellaankin mittaamaan säännöllisesti sekä hoidon että lämmityksen aikana ja lämmitys suositellaan toteutettavaksi rauhallisessa tahdissa.²² Tarvittaessa potilaalle voidaan antaa insuliinia infuusiona tai glukoosia sisältäviä nesteitä tehohoitosuositusten mukaisesti.^{12,22,32} Hyperglykemiariskin vuoksi potilailla suositellaan välttämään glukoosia sisältäviä nesteitä ensimmäisen vuorokauden aikana.³² Vaikka hyperglykemia heikentää potilaan ennustetta, ei tiukalla normoglykemian ylläpidolla ole todettu merkitsevää hyötyä verrattuna löyhempään kontrolliin, minkä vuoksi potilaiden glukoositaso pyritään pitämään alle 8–10mmol/l.^{11,29,32} Lisäksi tiukka kontrolli altistaa potilaan hypoglykemia kohtauksille.

Haiman lisäksi hypotermia vaikuttaa lisämunuaisiin lisäämällä adrenaliinin, noradrenaliinin ja kortisolin eritystä.^{3,8,9,23} Hypotermia voi myös lisätä maksaentsyymien aminotransferaasien ja amylaasin määrää veressä.^{1,22,23,24}

4.7 INFLAMMAATIO, INFEKTIORISKI JA IMMUUNIVASTE

Kun kudokset vaurioituu, solut vapauttavat proinflammatorisia välittäjäaineita, jotka aktivoivat tulehdusreaktion ja kutsuvat paikalle leukosyyttejä. Lyhytaikaista normaalia inflammaatiota pidetään parantavana, mutta se voi kroonistua ja aiheuttaa ylimääräisiä vaurioita. Hypotermia vähentää lyhyinä jaksoina inflammaatiota vähentämällä tulehdusvälittäjäaineiden, esimerkiksi

IL-ryhmän välittäjäaineiden, vapautumista, vähentämällä leukosyyttien aktiivisuutta ja migraatiota ja vähentämällä typpioksidin ja happiradikaalien tuotantoa.^{2,6,7,9,11,12,13,14,22,23} Hypotermia saattaa myös vähentää anti-inflammatoristen välittäjäaineiden, kuten IL-10, määrää, mutta siitä huolimatta hypotermiaa voidaan pitää anti-inflammatorisena.^{2,6,7}

Koska hypotermia vähentää leukosyyttien aktiivisuutta ja proinflammatorisia välittäjäaineita, pidempiaikaisena, ainakin yli 48 tuntia kestäväenä, hypotermia altistaa infektiolle.^{4,7,8,10,12,22,23,24} Hypotermian indusoima hyperglykemia lisää infektiokerkkyyttä entisestään.^{9,23} Infektiot ovatkin tärkeimpiä TH:n haittavaikutuksia, erityisesti keuhkokuume.^{3,8} TH:n aikana pitääkin herkästi aloittaa antibiootti ja tarvittaessa jo profylaktisesti, jotta välttyttäisiin systeemisiltä infektiolta.^{12,22,23} Infektioriskin lisäksi haavojen paraneminen hidastuu ja haavainfektion riski kasvaa em. mekanismien ja perifeerisen hypoperfuusion takia.^{7,9,22,23} TH lisää myös kortisolin tuotantoa, minkä vuoksi infektion oireet saattavat jäädä piiloon hoidon aikana. Hypotermia peittää myös kuumeen ja alentaa CRP:n ja leukosyyttien määrää.²²

4.8 LÄMMÖNSÄÄTELYJÄRJESTELMÄT JA LIHASVÄRINÄ

Kun lämpötila laskee, ihon lämpöä aistivat hermot lähettävät impulseja spinotalaamasta rataa hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen, joka käynnistää elimistön tiedostamattomat lämmönsäätelyjärjestelmät.^{9,33} Kylmässä merkittävämät näistä ovat käytöksen muutos, perifeerinen vasokonstriktio ja lihasvärinä. Lisäksi metabolinen lämmöntuotanto ruskeassa rasvakudoksessa lapsilla ja hiukan myös aikuisilla.^{9,23,33} Aluksi lämpötilan laskiessa ihminen pyrkii pukeutumaan lämpimämmin ja hakeutumaan lämpimään. Seuraavaksi perifeeriset verisuonet alkavat supistua vähentäen lämmön menetystä. Vasokonstriktion vuoksi kehon distaalisten osien lämpötila voi olla jopa 2–4°C alhaisempi kuin kehon ydinlämpötila.²³ Noin 35,5°C asteessa alkavat lihasväritykset, jotka pyrkivät ylläpitämään kehon lämpötilaa lisäämällä lämmöntuotantoa lihaksissa.^{1,3,7,11,24,33} Lopulta alle 30°C:n lämpötiloissa eli syvässä hypotermiassa elimistö siirtyy horrokseen, missä elimistön lämmönsäätelyjärjestelmät sammuvat.²³

Lihaskvärinä on tärkein TH:n tehoa heikentävä tekijä.^{3,34} Ne alkavat 35,5°C:ssa ja niiden määrä vähenee lämpötilan laskiessa. 32°C:n alapuolella lihasvärityksiä ei enää juurikaan esiinny.^{1,7,11,24,30,33,34} Lihaskväritykset voivat hetkellisesti kiihdyttää elimistön metaboliaa jopa 4–5-kertaiseksi, mutta seurannassa se tasoittuu noin kaksinkertaiselle tasolle normaalista ja

tätäkin tasoa elimistö kykenee ylläpitämään vain rajoitetun ajan.^{26,33} Perifeerisen vasokonstriktion vuoksi osa periferiassa tuotetusta lämmöstä menetetään ennen sen hyödyntämistä.²⁶

Kun lihasväristyksen tuottavat lämpöä, ne pahentavat samalla iskemiaa. Tämän vuoksi potilaat pitää sedatoida TH:n ajaksi.^{22,33} Lihasväristysten eston lisäksi sedaatio vähentää sympaattisen hermoston aktiivisuutta ja vasokonstriktiota edesauttaen viilennystä.²³ Sedaation lisäksi lihasväristystä voidaan estää lihasrelaksanteilla, lääkityksellä ja eri kehonosien lämmityksellä.^{8,22,23,34}

Lämmönsäätelyjärjestelmien lisäksi myös kehon koostumus vaikuttaa elimistön lämpötalouteen, koska rasva eristää hyvin; noin kolme kertaa paremmin kuin lihas.^{9,23,33} Lisäksi iän karttuessa lämmönsäätelyjärjestelmien aktiivisuus ja tarkkuus laskee, minkä vuoksi nuorilla TH:n toteutus on haastavampaa kuin iäkkäillä.^{23,35,36}

4.9 LÄÄKEAINEPITOISUUS

Hypotermian aiheuttama metabolian hidastuminen ja munuaistubulusten toimintahäiriö johtavat TH:ssa käytettävien lääkkeiden pitoisuuksien kasvuun, koska niiden eliminaatio- ja vaikutusaika pitenevät.^{7,9,22} Tämä pitää huomioida, jotta lääkeainepitoisuudet eivät nousisi toksisille tasoille tai niiden vaikutukset kestä liian kauan. Esimerkiksi jokainen 2°C:n lasku kaksinkertaistaa hermolihasliitoksen eston keston ja jokainen celsiusaste alle 37°C laskee sytokromi P450:n aktiivisuutta 7–22%.¹⁰ Tärkeimmät TH:n aikaiset lääkkeet, joiden farmakokinetiikkaan hypotermia vaikuttaa, ovat anestesiassa ja lihasrelaksantiossa käytettävät lääkkeet.^{4,7,9,23} Tutkimukset osoittavat, että näiden puhdistuma on 34°C:ssa noin 70% normaalista.^{8,24}

5 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN TOTEUTUS KLIINISESTI

Yksinkertaistettuna TH voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: viilennys, ylläpito ja lämmitys.^{1,7,21,22} TH:aa, etenkin lievää (32–35,9°C), voidaan toteuttaa monella eri tavalla. Jokaisessa sairaalassa, jossa TH:aa käytetään, on ennalta sovittu menetelmä ja käytännön ohjeet TH:aa varten. Suomessa 2005 suoritetun kyselyn mukaan TH:aa oli mahdollista toteuttaa yliopistollisten sairaaloiden lisäksi ainakin 15 keskus- ja/tai aluesairaalassa.¹²

5.1 VIILENNYS

Potilaan lämpötilan alentaminen voidaan toteuttaa sekä invasiivisesti endovaskulaarisilla tai noninvasiivisesti pinnallisilla menetelmillä ja viilennys voidaan aloittaa tarvittaessa jo ennen sairaalaan pääsyä.^{3,6,9,11,12,22,27} Viilennysmenetelmät perustuvat luonnolliseen lämmönsiirtoon eli lämmön haihtumiseen, säteilyyn, johtumiseen ja kuljetukseen. Lisäksi potilaan omaa lämmöntuotantoa voidaan inhiboida lääkkeillä, esimerkiksi antipyreeteillä tai anesteeteilla.^{6,10,23,33,34} Optimaalista viilennysmenetelmää ei ole vielä löydetty, eikä noninvasiivisten tai invasiivisten menetelmien paremmuudesta verrattuna toiseen ole tutkimuksissa saatu merkitsevää eroa.^{3,9,27} Lisäksi viilennys voidaan toteuttaa myös paikallisesti, esimerkiksi aivojen ja pään viilennykseen on käytössä ja kehitteillä useita menetelmiä.¹⁴ Riippumatta menetelmästä potilaan viilennys pyritään toteuttamaan mahdollisimman nopeasti.^{11,22,23} Hoidon tavoitelämpötila ja hoitoaika riippuvat TH:n indikaatiosta.^{11,21} Tällä hetkellä TH:aa toteutetaan Suomessa vain teho-osastoilla.

Noninvasiiviset viilennysmenetelmät ovat yksinkertaisempia ja hitaampia kuin invasiiviset ja niiden seuranta ja nopea säätäminen ovat vaikeampia.^{3,9,27,35} Yleisimpiä noninvasiivisia viilennysmenetelmiä ovat huoneilman lämpötilan laskeminen, jääpussien ja kylmällä vedellä kostetuiden käärien käyttäminen.^{1,3,4,6,9,10,11,21,22,23,24,27} On olemassa myös useita kaupallisia noninvasiivisia menetelmiä soveltavia laitteistoja, joista useimmat perustuvat kylmän ilman tai viileän veden kierrättämiseen potilasta ympäröivissä peitteissä.^{11,12} Lapsilla viilennys toteutetaan yleensä patjalla tai puvulla, jossa kiertää kylmää nestettä.³⁷ Noninvasiivisia menetelmiä käyttäessä pitää varoa viilennyksen paikallisia vaikutuksia, kuten ihon ärsytystä ja paleltumavammoja.⁹

Invasiiviset menetelmät ovat tehokkaampia kuin noninvasiiviset, mutta niillä on useammin haittavaikutuksia, kuten haavainfektioita ja lieviä verenvuotoja.^{3,9,23,27} Invasiivisia menetelmiä

ovat esimerkiksi viileiden (4°C) isotonisten nesteiden nopea infuusio; ^{1,3,4,6,9,10,14,23,24} 30–40ml/kg tai 2–3 litraa. ^{1,4,11,12,23,27,35} Näin voidaan nopeasti laskea potilaan lämpötilaa, mutta ylläpitohoitoon tämä menetelmä ei sovi. ¹¹ Muita invasiivisia menetelmiä ovat veren suora viilentäminen dialyysillä tai keuhkosydämkoneella, peritoneaalinen, nasaalinen, nasogastrinen ja rektaalinen huuhtelu, ja Suomessakin käytössä oleva katetri, joka asetetaan reisilaskimon kautta alaonttolaskimoon. ^{1,3,4,9,11,12,21,22,23,24,27} Katetrin päässä on kaksi tai kolme laajentumaa, joissa kiertävän nesteen lämpötilaa voidaan muuttaa ja joiden avulla pystytään viilentämään katetrin ohi kulkevan veren lämpötilaa. ^{11,12,23} Katetrin etuja ovat sen hallinta ja nopeus, koska laite mittaa potilaan lämpötilaa ja muuttaa katetrissa kiertävän nesteen lämpötilaa tämän mukaan.

Eri viilennysmenetelmiä voidaan myös yhdistää. ^{6,9,11,22} Esimerkiksi ambulanssissa voidaan vähentää potilaan vaatetusta ja hänen ympärilleen voidaan asettaa jääpusseja, päivystyspisteessä voidaan aloittaa kylmien nesteiden infuusio ja teho-osastolla voidaan asettaa keskuslaskimokatetri TH:n ylläpitoa varten.

5.2 SEDAATIO JA LIHASRELAKSAATIO

TH:n aikana käytetään aina sedaatiota ja lihasrelaksaatiota. ^{11,12,24} Tämän vuoksi TH:aa toteutetaan vain teho-osastoilla potilas intuboituna. ¹² Koska hoidossa käytetään lihasrelaksaatiota, sedaatioissa pyritään RASS-tasolle -4 tai -5 eli syvään sedaatioon. ^{11,38} Näin syvässä sedaatioissa potilas ei reagoi puheeseen ja ravisteluunkin korkeintaan avaamalla silmiä tai liikuttamalla raajoja. ³⁸ Vaikka hoidon tavoitteena olisi vain kuumeen esto, sedaatio ja viilennys ovat tarpeellisia. ²⁹

TH:ssa käytetään yleisanestesiaa normaalien hoitokäytäntöjen mukaisesti, koska se estää elimistön lämmönsäätelyjärjestelmien toiminnan. Tämä tapahtuu joko antagonistisella mekanismilla, esimerkiksi vasodilataatiolla, tai laskemalla lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloja. ^{9,26,33} Yleisanestesia laskee lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloja 0,4–4,0°C:n välillä. ²⁶ Sedaatioissa käytetään yleensä propofolia tai midatsolaamia ja tarvittaessa lisäksi opioidiboluksia. ^{8,11,12,20,26,34} Lihasrelaksaatioon käytetään nykyään rokuroniboluksia, mutta aikaisemmin käytettiin pankuronia. ¹¹ Lihasrelaksaation käyttö ennustaa aina pidempää tehohoitojaksoa ja lisääntyneitä ventilaattorikeuhkokuumeen riskiä. ³⁴ Myös spinaalisen ja epiduraalisen anestesian on todettu laskevan säätelyjärjestelmien

aktivoitumislämpötiloja noin 0,6°C ja poistavan ihon vaikutuksen lämmönsäätelyssä, mutta matalan tehon ja vaativien menetelmien vuoksi ne eivät tällä hetkellä sovellu TH:aan.⁹ Lihasselaksaatioon on kokeiltu myös hypertermian hoidossa käytettyä dantroliinia. Vaikka dantroliinin on todettu laskevan lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloja 0,3–0,4°C, sen vaikutus lihasväristykseen on ollut vaatimaton, minkä vuoksi dantroliini ei sovellu TH:aan.²⁶ Nykyään TH:aa varten on kehitetty erilaisia hoitoprotokollia riippuen käytetystä anestesia muodosta. Esimerkkinä Meilahdessa 1997–2000 osana HACA-tutkimusta käytettiin midatsolaamia 0,125mg/kg/h ja fentanyyliä 0,002mg/kg/h sedaatioon ja pankuronia 0,05mg/kg/h lihasrelaksaatioon.^{4,12,39}

Yleisanestesian kanssa käytetään normaalisti usein antikolinergeja, esimerkiksi atropiinia, ylläpitämään syketaajuutta. TH:ssa niiden käyttöä ei kuitenkaan suositella, koska ne laskevat lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumiskynnystä ja toksisena ne voivat aiheuttaa hypertermiaa. Lisäksi niiden teho saattaa laskea hypotermiassa.¹ Sama pätee koliiniesteraasi-inhibiittoreihin, kuten pyridostigmiiniin.

TH:n ylläpitoon, lihasväristysten ja vasokonstriktion estoon on kokeiltu myös useita lääkkeitä.^{1,10,23,26,34} Parhaimpina lääkkeinä pidetään meperidiinia, klonidiinia ja deksmedetomidiinia.^{9,26,34} Muita ovat nefopaami, doksapraami, ketanseriini, tramadoli, midatsolaami, muut opioidit ja alfa-agonistit, tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisylaattihappo, useat vasodilatoivat lääkkeet, 5-HT-agonistit, NMDA-antagonistit ja magnesium.^{24,26,34} Yksinkertaistettuna em. lääkkeet nostavat kehon lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumiskynnystä eri tavoin. Esimerkiksi antipyreetit estävät prostaglandiinin synteesiä, jotka vaikuttavat hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen, ja magnesium rentouttaa sileälihaskudosta ja lisää vasodilaatiota. Magnesiumia käytetäänkin usein lihasväristysten lopettamiseen TH:ssa.³⁴

Lääkkeiden tehon parantamiseksi on kokeiltu myös yhdistää eri vaikutusprofiililla vaikuttavia lääkkeitä.^{26,34} Esimerkiksi meperidiinin ja deksmedetomidiinin yhdistelmän on todettu laskevan lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloja summautuvasti. Toinen lääkekombinaatio, jonka on todettu jopa synergisesti laskevan lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloja, on meperidiinin ja bupivronin kombinaatio.²⁶ Meperidiini näyttää toimivan synergisesti myös pinnallisen vastalämmityksen kanssa.^{26,34} Jokaisella lääkkeellä on kuitenkin erilainen vaikutusprofiili ja valitettavasti tällä hetkellä lääkkeiden teho turvallisilla annoksilla ei ole riittävä, minkä vuoksi mikään lääke tai lääkekombinaatio ei tällä hetkellä sovi

TH:n induktioon tai ylläpitoon.²⁶ Lisäksi ne tarvitsevat lähes samantasoista seurantaakin kuin yleisanestesia sivuvaikutusten takia.

Sedaation ja lääkityksen korvaamiseksi ollaan tällä hetkellä kehittämässä myös täysin lääkkeettömiä menetelmiä, jotka estäisivät kehon lämmönsäätelyjärjestelmiä. Koska iho vastaa noin 20% kehon autonomisesta lämmönsäätelystä ja perifeerisen kehonosan lämmitys 4°C:lla vastaa noin 1°C:n laskua lämmönsäätelyjärjestelmien aktivoitumislämpötiloissa, edistyneimmät lääkkeettömät menetelmät perustuvat eri kehonosien pinnalliseen lämmitykseen viilennyksen ja TH:n ylläpidon aikana.^{8,26,34} Parhaimmat tulokset on saatu lämmittämällä kasvoja, kaulaa, rinnan aluetta ja käsiä TH:n aikana, koska näillä alueilla on pinta-alaan nähden eniten termoreseptoreita. Muita tutkittuja menetelmiä ovat ydinlämmitys, passiivinen pinnallinen lämmitys ja elektroakupunktio.³⁴ Nämä ja muut lääkkeettömät menetelmät ovat kuitenkin vielä tutkimusasteella ja tulokset eivät tällä hetkellä tue yleisanestesian korvaamista TH:ssa. Lähitulevaisuudessa TH saattaa kuitenkin olla mahdollista ilman yleisanestesiaa.

5.3 VENTILAATIO

Koska hoidon aikana potilas on sedatoitu ja lihasrelaksoitu, potilas vaatii intubaatiota ja mekaanista ventilaatiota. Ventilaatiota säädetään joko tilavuus- tai painekontrolloidusti.¹² Tilavuuskontrolloidulla ventilaatiolla saadaan aikaiseksi tasainen ventilaatio, mutta hapettumishäiriössä, esimerkiksi pneumoniassa, painekontrolloidulla ventilaatiolla pystytään ylläpitämään riittävää ventilaatiota. Pitää muistaa, että elimistön hapenkulutusta ja hiilidioksidin tuotantoa laskevat TH:n lisäksi myös TH:ssa käytetty sedaatio ja lihasrelaksaatio.^{11,23} Tämän vuoksi TH:n aikana pitää varoa liiallista ventilaatiota ja hypokapniaa ja lämmityksen aikana ventilaation määrää pitää säätää sedaation ja relaksaation vähennytyä.^{1,11,23}

Hapettumisessa tavoitellaan normaalia happiosapainetta ($\text{PaO}_2 > 13\text{kPa}$), koska sekä hypoksia että liiallinen happiosapaine ovat haitallisia. Haittavaikutuksia ovat esimerkiksi iskemia, sekundaariset reperfuusiovauriot ja aivojen verenkierron muutokset. Samoin pyritään normokapniaan ($\text{PaCO}_2 4,5\text{--}5,5\text{kPa}$), koska hyperkapnia, hypoksian tavoin, nostaa kallonsisäistä painetta ja hypokapnia voi alentaa aivojen perfuusiota lisäämällä vasokonstriktiota.^{11,22,28} Verikaasuanalyysin tulkinnaissa pitää muistaa, että myös verikaasujen

osapaineet ovat riippuvaisia lämpötilasta. Jos tulkinta tehdään 37°C:ssa, sekä hapen että hiilidioksidin osapaineet ovat todellisuutta korkeampia. ¹

5.4 MONITOROINTI

TH:n aikana potilaan monitorointi tapahtuu nykyisten tehohoitoikäntöjen mukaisesti. Etenkin viilennyksen aikana, TH:n alussa, potilas vaatii tarkkaa seuranta, koska tällöin useimmat TH:n sivuvaikutukset tulevat esille. ^{22,23} Sydämen ja verenkierron monitorointiin käytetään EKG:ta, suoraa valtimopainetta, keskuslaskimopainetta, kiilapainetta ja tarvittaessa UKG:ta. ^{11,12,28} Sedaatiota monitoroidaan EEG:llä, herätepotentiaaleilla ja kliinisillä arvioinneilla, esim. RASS- ja Ramsay-asteikolla, ja lihasrelaksaatiota hermostimulaattorilla, yleensä TOF-stimulaatiolla, tai kliinisellä arvioinnilla, mikä on yleensä riittävä. ^{11,12,28,33,38,40} Lisäksi hapettumisen monitorointiin käytetään verikaasuanalyseja, jatkuvaa spirometriaa, pulssioksi- ja kapnometria ja munuaisten toimintaan ja nestetasapainon monitorointiin käytetään tuntidiureesia, veren laktaattipitoisuutta, pH:ta, BE:tä, elektrolyyttejä ja munuaisia kuvaavia laboriokokeita. ^{11,12,28,41} Jatkuvan monitoroinnin lisäksi voidaan tunneittain kontrolloida laboriokokeita, esimerkiksi elektrolyyttejä, verensokeria, laktaattia ja kreatiniinikinaasia (CK). Laboriokokeiden tulosten arvioinnissa pitää muistaa hypotermian vaikutus tuloksiin ja käyttää lämpötilakorjattuja arvoja. Hypotermia voi aiheuttaa esimerkiksi trombosyto- ja leukosytopeniaa, metabolista asidoosia, elektrolyyttitasojen laskua ja glukoosin, laktaatin ja amylaasin nousua. ^{4,9,23}

Potilaan lämpötilaa voidaan mitata keskuslaskimosta, nenänielusta, esofaguksesta, tärykalvolta, otsalta, virtsarakosta, peräsuolesta tai keuhkovaltimosta Swan-Ganzin katetrilla. ^{1,3,4,9,20,21,39} Lähtökohtaisesti vain invasiiviset mittaukset ovat luotettavia TH:n aikana johtuen fysiologisista muutoksista, minkä vuoksi ihon lämpötila voi olla jopa 4°C:ta alhaisempi kuin kehon ydinlämpötila. ^{9,23,36} Hoidon alussa lämpötilaa voidaan kuitenkin mitata noninvasiivisesti, koska viilennyksen alussa elimistö yrittää ylläpitää ydinlämpötilaa, minkä vuoksi invasiiviset ns. hitaat mittauspikat, kuten virtsarakko ja peräsuoli, eivät vielä näytä luotettavia arvoja. Hoidon edetessä nämä kuitenkin muuttuvat luotettaviksi ja periferiasta mitatut arvot näyttävät liian matalia arvoja. TH:n aikana suositellaankin käyttämään useampaa eri mittauspistettä mittausrvirheiden minimoimiseksi. ^{4,36} Tarkimpia lämpötila-arvoja saadaan esofaguksesta ja valtimonsisäisestä mittauksesta ja nenänielusta ja tärykalvolta mitatut arvot kuvaavat parhaiten aivojen lämpötilaa. ^{1,3,9} Kliiniseen käyttöön on myös tullut uusia otsalta

noninvasiivisesti aivojen lämpötilaa mittaavia laitteita, kuten 3M Bair Hugger Temperature Monitoring System®. ³⁶

Potilaan monitoroinnissa suositellaan myös kallonsisäisen paineen seurantaan invasiivisella ICP-mittarilla, joko aivokammioista tai suoraan aivokudoksesta. ICP:n monitorointia suositellaan etenkin, jos aivojen kuvantamisessa todetaan poikkeamia tai epäillään aivovammaa. Aivokammioista ICP:n mittaamiseen käytetyllä katetrilla voidaan myös tarvittaessa dreneerata likvoria paineen laskemiseksi. ⁴² Normaalisti hypotermia laskee hiukan ICP:a ja lämmityksessä se vastaavasti nousee. ¹² ICP:a voidaan hallita myös riittävällä sedaatiolla, mikä estää ICP:n fysiologisia vaihteluita. ICP:n avulla lasketaan CPP:n arvo kaavalla $CPP=MAP-ICP$ ja se pyritään pitämään tasolla 50–70mmHg TH:n aikana. ^{28,42}

5.5 LÄMMITYS NORMOTERMIAAN

Hypotermian ylläpidon jälkeen potilasta lämmitetään hallitusti 0,1–0,5°C/tunti tasolle $36,5\pm 1^\circ\text{C}$ aktiivisesti tai passiivisesti samalla seuraten potilasta. ^{1,9,11,24,29,37} Lapsilla suositellaan, että lämmitys tapahtuu 12 tunnin aikana ja että seuranta jatkuu useamman tunnin ajan. ²⁵ Lämmitys voidaan toteuttaa esimerkiksi peittelemällä potilasta ja nostamalla huoneen lämpötilaa tai nostamalla viilentämiseen käytetyn laitteen tavoitelämpötilaa, jolloin sama laite lämmittää potilasta viilentämisen sijaan. Lämmityksen aikana pitää kuitenkin varoa aiheuttamasta palovammoja, koska iho kestää huonommin kuumaa ja jo yli 42°C:en lämpötila pitkäaikaisesti voi aiheuttaa palovammoja. ²³ Lisäksi liian nopea lämpötilan nousu voi johtaa hoidolla saavutettujen hyötyjen menettämiseen ja ICP:n nousuun, kun TH:n aikaiset muutokset tapahtuvat käänteisesti. ^{2,22} Tarvittaessa lämmitys voidaan keskeyttää ja potilaan lämpötilaa voidaan laskea uudelleen. Normaalin lämpötilan saavuttamisen jälkeen potilaan tila saattaa vielä vaatia TH:aa esimerkiksi kuumeen estämiseksi, mikä voidaan usein toteuttaa TH:ssa käytetyllä menetelmällä. ²²

Kun lämmityksen aikana on saavutettu 35°C lihasrelaksanttien anto voidaan lopettaa, jolloin niiden vaikutus usein ehtii loppua ennen potilaan heräämistä ja ekstubaatiota, mutta sedaatiota jatketaan normotermian saavuttamiseen asti. ^{11,12} Normotermian saavuttamisen jälkeen sedaation tarve ja kuumeen esto pitää arvioida tehohoitokäytäntöjen mukaisesti. ¹¹ Lämmityksen jälkeen myös potilaan neurologinen tila pitää arvioida, mutta arvioinnissa pitää huomioida sedaation ja hypotermian vaikutus lääkkeiden puhdistumaan, minkä vuoksi hyvin

varhainen arviointi voi antaa vääristyneen kuvan potilaan tilasta.^{29,37} Luotettava kuva saadaan vasta 48–72 tunnin kuluttua TH:n jälkeen, milloin sedaation vaikutus on luotettavasti päättynyt.^{8,11,12,19,25,28,43}

Usein TH:aa vaativan tilan jälkeen, kuten sydämenpysähdyksen jälkeen, 80–90%:lla potilaista esiintyy vähintään lieviä, usein 2–3 kuukaudessa ohimeneviä kognitiivisia häiriöitä.^{2,4,11,12,19,39} Yleisimpiä häiriöitä ovat oiretiedottomuus, muisti-, tarkkaavaisuus-, hahmottamis- ja toiminnanohjauksen häiriöt. Näiden häiriöiden esiintyminen pitää huomioida neurologisessa arvioissa ja niistä on hyvä kertoa potilaalle ja hänen omaisilleen ennen kotiutumista.^{4,11,12,19} Potilaille suositellaan kontrollikäyntiä noin kolmen kuukauden kuluttua kotiutumisesta, jolloin voidaan arvioida kognitiivisten häiriöiden vaikeusastetta ja pysyvyyttä, vaikka toipumista voidaan todeta vielä jopa vuoden jälkeen ja kuntoutus voi lievittää oireita ja niiden vaikutusta elämään.^{11,12,44} Häiriöiden vaikeusasteen arvioinnin apuna voidaan käyttää standardoituja luokitteluasteikkoja, kuten viiden portaan Glasgow outcome -asteikkoa (GOS) ja sen laajennettua versiota kahdeksan portaista GOS-E-asteikkoa. Muita ovat esimerkiksi CPC, VABS-II, BSID-II, Rankin ja mRS. Aikuisilta pitää myös muistaa arvioida ajo- ja työkykyä ja lapsilla suositellaan säännöllisiä kontrollikäyntejä vähintään kahden vuoden ikään saakka ja tarvittaessa pidempäänkin.^{11,18,19,37,45} Arviolta 25–40%:lle potilaista jää pysyvä kognitiivinen häiriö; 10–15%:lle niin vaikea, että he jäävät riippuvaisiksi ulkoisesta avusta.^{11,19,43}

6 TERAPEUTTISEN HYPOTERMIAN VIRALLISET KÄYTTÖINDIKAATIOT

6.1 SAIRAALAN ULKOPUOLINEN SYDÄNPYSÄHDYS

Vuosituhanen vaihteessa sairaalan ulkopuolisten sydänpysähdysten esiintyvyys oli noin 80/100 000 vuodessa, ^{4,12,19} 2012 suomalaisen tutkimuksen mukaan 51/100 000, ²⁹ ja kuolleisuus 65–95%. ² 17–58% selviää sairaalaan, joista vielä noin puolet menehtyy sairaalassa ja puolella eloonjääneistä todetaan neurologinen häiriö hypoksis-iskeemisen enkefalopatian seurauksena, kun aivojen perfuusio lakkaa ja kehittyy globaali aivojen iskemia. ^{4,8,12,19,43} Sydänpysähdyksissä on todettu myös häiriöitä aivoverenkierron autoregulaatiossa, jotka pahentavat kehittyviä vaurioita. ⁴⁶ Aivovamma voi syntyä suoraan iskemian seurauksena tai reperfuusion yhteydessä verenkierron palauduttua. ¹¹

Sairaalan ulkopuolella tapahtunut sydämenpysähdys, missä alkurytmänä on kammiovärinä tai pulssiton kammiotakykardia, on yksi TH:n virallisista indikaatioista Suomessa, koska TH:n on todettu parantavan potilaiden selviytymistä ja vähentävän pitkäaikaisia oireita. ^{12,19,24} Teoriassa hypotermian hyödyn ei pitäisi riippua alkurytmistä tai tapahtumapaikasta, mutta tällä hetkellä on vielä liian vähän tutkimustietoa muista alkurytmeistä, jotta TH:n käyttöä voisi suositella muissa alkurytmeissä. Siitä huolimatta osassa sairaaloista käytetään ja eurooppalaisissa hoitosuosituksissa suositellaan TH:aa myös muissa alkurytmeissä kammiovärinän lisäksi. ^{2,11,12,24,29} TH:n käyttöä on tutkittu myös lapsilla, joilla on ollut OHCA, mutta TH:n paremmuudesta verrattuna nykyisen hoitokäytännön mukaiseen hoitoon ei ole havaittu kliinisesti tai tilastollisesti merkitsevää eroa. ^{21,47}

Viilennyshoidon edellytyksenä elottomuuden pitäisi kestää 10–35 minuuttia ennen ROSC:n saavuttamista, GCS-pisteiden pitää olla 3–8 ennen hoitoa, taustalla pitää olla todennäköinen sydänperäinen syy ja elinajanodote pitää olla vähintään kohtalainen onnistuneen hoidon jälkeen. ¹² Potilaiden, joilla on vaikea tai terminaalivaiheen perussairaus, kohdalla pitää harkita hoidon rajaamista. TH:n vasta-aiheita ovat lyhyt (5–10 minuutin) elottomuus ja nopea virkoaminen, yli 10 minuutin viive potilaan tavoittamisessa, elottomana löytyminen, yli 30 minuutin tulokseton elvytys, vaikka lopulta saavutettaisiin ROSC, raskaus, trauma, vaikea hyytymishäiriö ja hoitoon reagoimaton verenkiertohäiriö, esimerkiksi vaikea hypotensio. Antikoagulaatiolääkitys tai liuotushoito eivät ole TH:n ehdottomia

vasta-aiheita. ^{11,12,24} Potilaan korkea ikä on suhteellinen vasta-aihe. Käytännössä lääkärin tehtävä on arvioida kliinisesti, kuuluuko potilas hoidon piiriin, koska yksiselitteisiä kliinisiä löydöksiä, kuvantamistutkimuksia tai laboratoriokokeita, jotka kertoisivat potilaan ennusteen, ei ole olemassa. ¹¹

OHCA:ssa TH pyritään aloittamaan mahdollisimman nopeasti mahdollisimman suuren hyödyn saamiseksi, mutta myöhempikin hoito parantaa potilaan ennustetta. ^{1,2,3,7,9,12,23,24} Potilaiden lämmitystä pyritään välttämään jo ennen siirtoa sairaalaan ja sairaalassa pyritään nopeasti poissulkemaan muut välittömiä toimenpiteitä vaativat ongelmat ja muut elottomuuden syyt, kuten kallonsisäiset verenvuodot ja varjoainekuvausta vaativat sepelvaltimotukokset. ^{11,12} OHCA:ssa tavoitteena on laskea potilaan ydinlämpötila tasolle 33–36°C ja ylläpitää sitä vähintään 24 tunnin ajan. ^{11,12,29} Vuoden 2013 RCT-tutkimus osoitti, että 33 ja 36°C:n välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa OHCA:sta toipumisessa. ^{11,48,49} Alle 32°C:n tavoitelämpötilaa ei suositella, koska tätä matalammassa lämpötilassa haittavaikutusten määrä lisääntyy huomattavasti. ¹¹ Ylläpidon jälkeen potilaan ydinlämpötilaa nostetaan hallitusti 0,1–0,5°C tunnissa normaalille tasolle, minkä jälkeen potilaan lämpötila pidetään alle 37°C vielä 24–72 tunnin ajan. ^{11,12,22}

Sydänpysähdyksessä tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä on aivoihin syntynyt vamma iskemian seurauksena. ^{4,11,12,19,20,43,50} Ennusteeseen vaikuttavat myös potilaan ikä, perussairaudet, sydänpysähdyksen kesto, elvytyksen viive, laatu ja kesto, verenpaineen, veren happiosapaineen, lämpötilan, glukoositason ja aivoverenkierron vaihtelut, epileptiset ilmiöt ja infektiot. ^{4,8,11,12,19,32} Mikään kliininen arviointimenetelmä tai laboratoriotutkimus ei yksinään luotettavasti sovellu sydänpysähdyksen ennusteen arvioimiseen, jos potilasta hoidetaan TH:lla. ^{11,12,24,29,43} TH:ssa suositellaankin käyttämään useampaa tekijää ennusteen arvioinnissa. Tärkeimmät kliiniset ennustemerkit ovat N20 SSEP:n molemminpuolinen puuttuva kortikaalinen vaste, kornea- ja pupillaheijasteiden puuttuminen ja motorisena vasteena kipuun ekstensio tai ei vastetta. Jos näitä esiintyy 72 tuntia elvytyksestä, TH:n aikana tai lämmityksen jälkeen, ne viittaavat huonoon ennusteeseen ja pysyvään tajuttomuuteen. ^{4,8,11,12,24,29,43} Seerumin neurospesifisen enolaasin (NSE) suureneminen yli viitearvojen 24, 48 ja 72 tunnin välillä elvytyksestä ja toistuvasti korkea arvo viittaavat myös huonoon ennusteeseen. ^{4,8,11,12,24,29,43,50} NSE:n viitearvo vaihtelee laboratorioden välillä, mutta kirjallisuudessa usein käytetään raja-arvoa 33 µg/l. ^{4,8} NSE:a voidaan mitata joko seerumista tai selkäydinnesteestä, koska näiden on todettu korreloivan. ⁵¹ Hypotermian on todettu laskevan NSE:n määrää, mutta

lievässä hypotermiassa lasku ei ole ollut kliinisesti merkitsevää, ja lisäksi NSE:n määrä nousee hemolyysissä, aivoverenkierron häiriöissä, pienisoluisessa keuhkosityövissä ja neuroendokriinisissä syövässä. ^{4,8,11,12,43,50,51} Toinen käytetty, mutta vähemmän tutkittu, biomarkkeri on astroglia soluissa esiintyvä S-100B, jonka ylittäessä 0,18–0,21 µg/l 24 tuntia ja 0,3 µg/l 48 tuntia elvytyksestä viittaa huonoon ennusteeseen. ^{8,13,43} S-100B on myös lihasperäinen, minkä vuoksi sitä voi vapautua myös traumaissa. ⁴³ Potilaan ennustetta ei voida luotettavasti arvioida myöskään aivojen TT:n, MRI:n tai EEG:n avulla, mutta useamman poikkeavan löydöksen, esimerkiksi aivoödeeman tai epileptisen kohtauksen esiintyminen hoidon aikana tai sen jälkeen lisää huonon ennusteen todennäköisyyttä. ^{4,8,11,13,24,29,43,52} TH:n aikana sekä sedaatio että TH itsessään vaikeuttavat potilaan kliinistä arviointia ja EEG-löydösten luotettavuutta. ^{4,43}

TH:n tehosta OHCA:ssa on tehty kaksi laajaa RCT-tutkimusta (Bernard ym. 2002 ja The Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) -tutkimusryhmä 2002) ja useampia pieniä tutkimuksia, jotka osoittavat, että TH:lla hoidetuista suurempi osa potilaista toipuu hyvällä lopputuloksella verrattuna normotermiseen hoitoon. ^{2,12,49}

Bernard ym. (2002) RCT-tutkimuksessa 77 sairaalan ulkopuolista sydänpysähdyspotilasta, joilla alkurytmänä oli kammiovärinä, satunnaistettiin 43 TH- ja 34 kontrolliryhmään. TH aloitettiin satunnaistamisen jälkeen jo sairaalaan siirron yhteydessä vähentämällä potilaan vaatetusta ja asettamalla kylmäpakkauksia pään ja torson ympärille. Sairaalassa potilaat viilennettiin ulkoisesti jääpusseilla 33°C:een ja tämä ylläpidettiin 12 tunnin ajan. 18 tunnin jälkeen lämmitys toteutettiin aktiivisesti kuuden tunnin aikana. Sedaatio toteutettiin midatsolaamilla ja lihasrelaksaatio vekuronilla. Kontrolliryhmän potilaat hoidettiin sen hetkisten hoitokäytäntöjen mukaisesti ilman TH:aa. Potilaita arvioitiin kotiutumisen yhteydessä sen mukaan, mikä oli heidän jatkohoitopaikkansa, esimerkiksi koti, kuntoutus tai hoitokoti. TH-ryhmässä hyvin toipui 49% (21/43) vs. kontrolliryhmän 26% (9/34), P=0,046. Kuolleisuudessa ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa, TH-ryhmän 51% vs. 68% (P=0,145). ²⁰

HACA-tutkimusryhmän (2002) RCT-tutkimuksessa satunnaistettiin 275 sairaalan ulkopuolisesta sydänpysähdyksestä kärsivää, jossa alkurytmänä oli kammiovärinä, joko saamaan TH:aa (137) tai sen hetkisen hoitokäytännön mukaista hoitoa (138). TH-ryhmässä potilaat viilennettiin noninvasiivisesti 32–34°C:een, jota ylläpidettiin 24 tuntia. Tämän jälkeen

potilaiden lämmitys toteutettiin passiivisesti kahdeksan tunnin aikana. Sedaatio toteutettiin midatsolaamilla ja fentanyylillä ja lihasrelaksaatio pankuronilla. Potilaiden toipumista arvioitiin kliinisesti CPC-asteikolla kuuden kuukauden jälkeen. 55% (75/136) TH-ryhmästä vs. 39% (54/137) kontrolliryhmästä toipui hyvin (RR 1,40 [95% luottamusväli 1,08–1,81]; P=0,009) ja kuolleisuus oli pienempi TH-ryhmässä 41% (56) vs. 55% (76) kontrolliryhmässä (RR 0,74 [95% luottamusväli 0,58–0,95]; P=0,02; NNT 7).³⁹

HACA-tutkimusryhmän (2002) tai Bernard ym. (2002) RCT-tutkimuksessa ei nähty merkitsevää eroa haittavaikutuksien määrässä ryhmien välillä, esimerkiksi HACA-tutkimuksessa hoidon aikaisia haittavaikutuksia esiintyi 73%:lla TH-ryhmässä vs. 70%:lla kontrolliryhmässä (P=0,70). Haittavaikutusten määrä yhden potilaan kohdalla ei myöskään eronnut merkitsevästi ryhmien välillä (P=0,09). Molemmat RCT-tutkimukset tukevat lievän TH:n käyttöä OHCA:sta kärsivillä potilailla, joilla alkurytminä on kammiovärinä.^{20,39}

6.2 VASTASYNTYNEEN HYPOKSIS-ISKEEMINEN ENKEFALOPATIA

Hypoksis-iskeeminen enkefalopatia tarkoittaa asfyksian aiheuttamaa aivojen globaalia iskemiaa, minkä seurauksena syntyvä aivovaurio ilmenee neurologisina oireina.^{11,37,45} Suomessa syntyy vuosittain keskimäärin 200 lasta, joille kehittyy HIE ja heistä noin puolet syntyvät keskus- tai aluesairaaloissa.³⁷

HIE:n diagnoosi on kliininen ja vaikeusaste määritetään oireiden ja EEG-löydösten mukaan. HIE:n mahdollisia oireita ovat tajunnan tason, varhaisheijasteiden ja refleksien poikkeavuudet, epileptiset kouristukset, raajapareesit, ekstrapyramidaaliset oireet, koordinaatio- ja tasapainovaikeudet ja psykiatriset oireet.^{4,11,12,19,37} HIE jaetaan kolmeen vaikeusasteeseen ja vaikeusasteen määrittämiseen voidaan käyttää myös perinataaliasfyksian vaikeusasteen kriteereitä.^{37,45} Perinataaliasfyksia jaetaan Apgar-pisteiden ja napavaltimoveren pH:n mukaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Lievänä asfyksiana voidaan pitää 1. minuutin Apgar-pisteitä 4–6 ja pH:ta <7,16, keskivaikeana Apgar-pisteitä <6 ja pH:ta <7,00, ja vaikeana Apgar-pisteitä 0–3 ja pH:ta <7,00.¹⁸ HIE:ta muistuttavia tiloja voivat aiheuttaa esimerkiksi aineenvaihdunnalliset enkefalopatiat ja pitkittynyt tehohoito.^{11,12,45} Ilman viilennyshoitoa keskivaikeassa HIE:ssa vastasyntyneen kuoleman riski on noin 10% ja neurologisten häiriöiden riski selviytyneiden joukossa noin 30%. Vaikeassa HIE:ssa riskit ovat vastaavasti noin 60% ja

100%.⁵³ TH:n on todettu parantavan lasten selviytymistä ja vähentävän vammautumista ja on tällä hetkellä hyväksytty hoitomuoto keskivaikeassa ja vaikeassa HIE:ssa.^{37,54,55}

HIE:ssa aivojen vaurioituminen tapahtuu sekä iskemian että reperfuusion aikana.^{1,11,12,18,19,20,21} Aivovauriot syntyvät ensin alueille, jotka ovat herkimpiä hapenpuutteelle tai alueille, jotka saavat verisuonituksensa vain yhdestä päätevaltimosta tai sijaitsevat verisuonituksen reuna-alueilla.^{12,19,45} Ennenaikaisilla vastasyntyneillä vaurioherkimpiä alueita ovat periventrikulaariset alueet, joiden vaurio aiheuttaa PVL:n, ja täysiaikaisilla parasagittaalinen aivokuori, talamus ja tyvitumakkeet.^{45,56} HIE:sta selvinneille, kuten sydänpysähdyksestä selvinneille, jää usein pitkäaikaisia tai pysyviä neurologisia häiriöitä riippuen vaurioituneista alueista, kuten CP-vamma. Vaikeimmissa tapauksissa aivovaurio on pysyvä tai sen seurauksena vastasyntynyt saattaa menehtyä.³⁷

Vastasyntyneiden viilennyshoidon kriteerien pohjana toimivat TOBY-tutkimuksen kriteerit.³⁷ Kriteerit voidaan karkeasti jakaa kolmeen potilasryhmään ja potilaiden pitää kuulua ensimmäisen ryhmän lisäksi toiseen ja/tai kolmanteen ryhmään. Ensimmäisen ryhmän muodostavat lapset, joilla raskauden kesto on yli 36+0 raskausviikkoa ja lisäksi heidän 10 minuutin Apgar-pisteet ovat ≤ 5 , elvytyksen tarve jatkuu yli 10 minuuttia syntymästä, napavaltimoveren tai muun verinäytteen pH on $< 7,00$ tai $BE \leq -16$ mmol/l tunnin sisällä syntymästä. Toiseen ryhmään kuuluvat enkefalopatiat, joihin liittyy tajunnantason häiriö ja vähintään yksi seuraavista neurologisista löydöksistä: hypotonia, poikkeavat varhaisheijasteet, huono imeminen tai kouristelu. Kolmanteen ryhmään kuuluvat lapset, joilla on poikkeava EEG puolen tunnin seurannassa, mihin liittyy yhteensä yli 5 minuutin kestävä purkausaktiiviteetti, jatkuva poikkeava sähköinen aktiivisuus, madaltanut kokonaisaktiivisuus ja/tai kouristelu. TH:n eksklusiokriteereitä ovat viilennys yli 6 tuntia syntymästä, raskausviikot alle 36+0, vaikea rakenne- tai kromosomipoikkeavuus, PNC, sydänperäinen tai kirurginen ongelma ja kallonsisäinen verenvuoto.^{25,37,55,57,58} Tutkimusten mukaan TH:n eksklusiokriteereitä täyttävät lapset voisivat myös hyötyä TH:sta, paitsi kallonsisäisestä verenvuodosta kärsivät.⁵⁵

Vastasyntyneiden TH:aa toteutetaan tällä hetkellä teho-osastoilla kaikissa viidessä yliopistollisessa keskussairaalassa Suomessa.³⁷ Lapsen viilennys pyritään aloittamaan viimeistään kuudessa tunnissa.^{18,25,57,59} Jos lasta joudutaan siirtämään toiseen sairaalaan, viilennys voidaan aloittaa jo matkalla jääpusseilla ja lopettamalla lapsen lämmitys, mutta lämpötilaa pitää seurata, koska terveidenkin vastasyntyneiden lämpötila voi laskea 0,1–0,3°C

minuutissa syntymän jälkeisinä tunteina ilman hoitoa.^{37,59} Lisäksi 40–50% ennenaikaisista vastasyntyneistä on alilämpöisiä heti syntymän jälkeen.⁵⁹ Viilennys toteutetaan lapsilla yleensä noninvasiivisesti patjalla tai puvulla, jossa kiertää viileää nestettä.³⁷ Viilennys voidaan toteuttaa myös paikallisesti pään alueella viilennysmyssyillä.^{6,10,23,37,57,60} Aikuisilla pään paikallinen viilennys ei ole suositeltavaa, koska aikuisen kallo ja päänahka ovat liian hyviä eristeitä.¹⁰ HIE:ssa lapsen ydinlämpötila lasketaan tasolle 33–34°C ja sitä ylläpidetään 72 tuntia, minkä jälkeen lämmitys toteutetaan hallitusti normaaliksi.^{18,25,37,53,57,58} Lasten aivotointia seurataan TH:n aikana vähintään EEG:lla, yleensä amplitudi-integroidulla aEEG:lla.^{25,37} Lisäksi lapsilla suositellaan päivittäistä pään UÄ:tä ja neurologista arviota.²⁵

Lasten sedaatiossa käytetään ensisijaisesti fentanyyliä ja kouristeluun, jotka hoidetaan aktiivisesti, vaihtoehtoina ovat fenobarbitaali, levetirasetami, pyridoksiini, midatsolaami ja lidokaiini.^{25,37,45} Jos hoidossa ei käytetä sedaatiota, analgesiaan voidaan käyttää esimerkiksi morfiinia aloitusannoksella 50µg/kg ja jatkuvalla annoksella 5–10µg/kg/h.^{25,37} Kivun ja stressin merkkejä lapsilla ovat takykardia, lihasväristykset, ärtyvyys ja ilmeen vääristymät.²⁵

Lasten ennusteen arvioinnissa käytetään samoja arviointimenetelmiä kuin aikuisillakin, mutta lapsilla voidaan lisäksi käyttää aivojen ultraääntä aukileen kautta.²⁵ Apgar-pisteiden ja napavaltimoveren pH:n ennustearvot ovat huonoja, mutta huonon ennusteen merkinä pidetään matalia 5 ja 10 minuutin Apgar-pisteitä ja vaikeaksi luokiteltua HIE:ta.^{18,37} Muita huonon ennusteen merkkejä ovat huono vaste synnytyksen jälkeiseen virvotteluun, korkea seerumin S100 pitoisuus, poikkeava EEG ja poikkeava pään magneettikuvauslöydös.^{37,55} Pään magneettikuvausta pidetään tarkimpana menetelmänä arvioimaan lapsen toipumista HIE:sta, mutta sen ennustearvo on melko luotettava vasta 2–5 vuorokauden jälkeen ja parhaimmillaan noin viikon kuluttua.^{18,25,37,56}

Hoidon jälkeen lapsen neurologinen status pystytään arvioimaan luotettavasti vasta noin 48 tunnin kuluttua. Lisäksi kaikkia asfyksiasta kärsineitä lapsia suositellaan seuraamaan vähintään kahden vuoden ikään saakka ja tarvittaessa vielä esikouluikäen.^{18,37,45} Lapsilla kontrolli toteutetaan 3, 6, 12 ja 18 kuukauden korjatussa iässä normaalieneuvolakäyntien lisäksi.⁴⁵

TH:n käyttöä HIE:n hoidossa tukevat useat tulokselliset tutkimukset, joista varhaisimpia ovat Eicher ym. (2005) pilottitutkimus ja kolme RCT-tutkimusta, jotka ovat Gluckman ym. (2005)

CoolCap-tutkimus, Shankaran ym. (2005) ja Azzopardi ym. (2008) TOBY-tutkimus.^{25,37,57} Näiden jälkeen on tehty muita RCT-tutkimuksia, jotka ovat tukeneet TH:n käyttöä, esimerkiksi Simbruner ym. (2008) neo.nEURO.network- ja Jacobs ym. (2008) ICE-tutkimus.^{25,37}

Shankaran ym. (2005) tutkimuksessa 208 lapsesta 102 satunnaistettiin TH-ryhmään. TH:ssa lasten ydinlämpötilaa laskettiin, kuudessa tunnissa syntymästä, koko vartalon pinnallisella viilennyksellä 33,5°C:een ja tämä ylläpidettiin 72 tunnin ajan. Tämän jälkeen heidät lämmitettiin 0,5°C/tunti 36,5°C:een. Kontrolliryhmän lapset saivat sen hetkisen hoitokäytännön mukaista hoitoa ilman TH:aa. Lapsia seurattiin 18–22 kuukautta, minkä aikana heidän neuromotorista kehitystään arvioitiin GMFCS-asteikolla ja kognitiivista kehitystä Baileyn asteikolla. Kuolleisuutta tai vähintään keskivaikeaa kehitysvammaisuutta esiintyi 44%:lla TH-ryhmässä vs. 62% kontrolliryhmässä (RR 0,72 [95% luottamusväli, 0,54–0,95]; NNT 6). TH-ryhmässä menehtyneitä oli 24 ja kontrolliryhmässä 38 (RR 0,68 [95% luottamusväli, 0,44–1,05]). Haittavaikutuksissa ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä. Tulokset tukevat TH:n käyttöä vastasyntyneiden HIE:ssa.⁵³

Gluckman ym. (2005) CoolCap-tutkimuksessa 234 vastasyntyneestä 116 satunnaistettiin selektiiviseen pään pinnalliseen viilennykseen ja loput kontrolliryhmään. Pään viilennyksellä lasten ydinlämpötilaa laskettiin 34–35°C:een 72 tunniksi. Seurannassa ensisijaisesti tarkkailtiin kuolleisuutta tai vakavia kehityshäiriöitä 18 kuukauden iässä. TH-ryhmässä kuolleisuutta tai vakavia kehityshäiriöitä esiintyi 55%:lla vs. 66%:lla kontrolliryhmässä (OR 0,61 [95% luottamusväli, 0,34–1,09]; P=0,1). AEEG korjatussa materiaalissa OR oli 0,57 ([95% luottamusväli, 0,32–1,01]; P=0,05). Haittavaikutuksissa ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä. Tutkimuksen tulokset tukevat TH:n käyttöä HIE:ssa, jossa aEEG-löydökset ovat lieviä.⁵⁸

Azzopardi ym. (2008) TOBY-tutkimuksessa 325 vastasyntyntä satunnaistettiin 1:1 TH- ja kontrolliryhmään, jolloin TH-ryhmässä oli 163 lasta. TH-ryhmään satunnaistetut lapset viilennettiin 33–34°C:een 72 tunniksi, mitä seurasi hallittu lämmitys. Lapsia seurattiin ensin 18 kuukauden ja sitten 6–7 vuoden ikään. Lapsien kehitystä arvioitiin kouluiässä kliinisesti WPPSI-III:lla tai WISC-IV:lla, NEPSY-II:lla ja tarvittaessa ADHD-kyselyllä. Tarvittavat tiedot saatiin 280 lapsesta, joista 184 oli selvinnyt elossa. Selviytyneitä, jotka olivat toipuneet hyvin, oli 75 (52%) TH-ryhmässä vs. 52 (39%) kontrolliryhmässä (RR 1,31 [95% luottamusväli, 1,01–1,71]; P=0,04). Kuolleisuudessa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä.

29% TH-ryhmässä vs. 30%, mutta selviytyneistä pienemmälle osalle jäi pysyviä neurologisia häiriöitä TH-ryhmässä; 45% TH-ryhmässä vs. 28% (RR 1,60 [95% luottamusväli, 1,15–2,22]). Nämä tulokset tukevat lievän hypotermian käyttämistä vastasyntyneiden HIE:n hoidossa.^{57,60}

Lisäksi 2007–2010 HYKS:ssä toteutettiin retrospektiivinen tutkimus aiheesta, jossa oli 61 lasta, joista 60:llä oli asfyksia jo syntyessään. Vastasyntyneitä hoidettiin TH:lla sen hetkisen hoitokäytännön mukaisesti. 12 lasta (20%) menehtyi, joista vain kaksi kuoli TH:n aikana. Kahden vuoden ikään seuratuista lapsista (63% eloonjääneistä) puolella (14/29) neurologinen kehitys oli normaalia ja puolella todettiin neurologinen vamma, joka oli kymmenellä lievä. Myös nämä tulokset tukevat viilennyshoidon käyttöä HIE:n hoidossa. Hoidon alussa 58 lapselta tarkastettiin vielä EEG ja 57:ltä pään MRI, koska tutkimuksessa tarkasteltiin, onko poikkeavalla löydöksellä merkitystä ennusteeseen. Ryhmien välillä ei huomattu eroa kuolleisuudessa tai vammautumisessa. Myöskään kohtausoireista kärsineiden ja kärsimättömien välillä ei havaittu tilastollista eroa.³⁷

Aiheesta on tehty myös useita katsauksia ja meta-analyyseja, jotka tukevat TH:n käyttöä vastasyntyneiden HIE:n hoidossa.⁵⁴ Tutkimuksissa ei ole havaittu merkitsevää lisääntymistä hypotermian vakavien haittavaikutuksien esiintyvyydessä. Useimpien tutkimusten seuranta-aika on kuitenkin ollut vain 18 kuukautta ja hoidosta huolimatta noin 40% HIE:sta kärsivistä lapsista menehtyy tai heille jää pysyviä neurologisia häiriöitä.²⁵

6.3 KOHONNUT KALLONSISÄINEN PAINE

Kallonsisäinen paine nousee monien eri syiden, esimerkiksi TBI:n, aivojen verenkiertohäiriön, kallonsisäisen inflammaation tai tuumorin, seurauksena. Hypotermia laskee ICP:a estämällä gliasolujen vaurioita, mikä ylläpitää BBB:tä, vähentämällä aivoverisuonten endoteelin läpäisevyyttä ja aiheuttamalla vasokonstriktiota aivoissa.^{2,7,13,22} Tämän ansiosta TH:aa voidaan käyttää ICP:n laskemiseksi, jos etiologian mukaiset hoidot, sedaatio ja ICP:a laskeva lääkitys ovat riittämättömiä.^{7,22,28}

Tuoreessa Andrews ym. (2018) Eurotherm3235-tutkimuksessa selvitettiin TH:n vaikutusta kohonneeseen (>20mmHg) ICP:een TBI-potilaille. Tutkimukseen otettiin mukaan 387 potilasta ja heidät satunnaistettiin 1:1 saamaan joko TH:aa tai sen aikaisen hoitokäytännön mukaista tehohoitoa. TH-ryhmän potilaiden ydinlämpötilaa laskettiin ensin 35°C:een ja tarvittaessa

edelleen 32°C:een, kunnes ICP oli alle 20mmHg. TH:aa ylläpidettiin 48 tuntia, minkä jälkeen potilaat lämmitettiin. Potilaiden toipumista arvioitiin GOSE:llä kuuden kuukauden kuluttua. Tutkimus osoitti, että TH:aa saavilla toipuminen ja selviytymistodennäköisyys olivat heikompia verrattuna kontrolliryhmään (OR 1,54 [95% luottamusväli, 1,03–2,31]). Vaikka TH todistetusti laskee ICP:a, sitä ei suositella käytettävän ensimmäisenä hoitona ainakaan TBI-potilailla lisääntyneen kuolleisuuden ja heikomman toipumisen vuoksi. ⁶¹

6.4 LEIKKAUKSEN AIKAINEN HYPOTERMIA

Leikkauksen aikaista TH:aa on tutkittu jo 1950-luvulta lähtien ja se on käytössä neuro-, verisuoni- ja sydänkirurgiassa; erityisesti aneurysmien ja aortan leikkauksissa. ^{2,9,10,22,26} TH:aa käytetään, koska näissä leikkauksissa on tarpeellista heikentää tai pysäyttää osa verenkierrosta hetkeksi. ⁹ Hypotermian tarkoitus on estää iskemian aiheuttamia vaurioita ja suojella kudoksia. Vaikka TH:aa käytetäänkin jo leikkaussaleissa, todistusaineistoa puuttuu, koska aiheesta on tehty suhteellisen vähän laajoja kliinisiä tutkimuksia ja vain yksittäisiä RCT-tutkimuksia. ^{2,22} Erityisesti neurokirurgiassa TH:aa voidaan pitää vielä tutkimuksen alaisena. ⁹

7 TUTKIMUKSEN ALAISET INDIKAATIOT

7.1 TRAUMAATTINEN AIVOVAMMA

Traumaattinen aivovamma on kauan ollut TH:n kiinnostuksen kohteena, koska historialliset tapauselostukset, eläinkokeet ja 1990-luvun varhaiset kliiniset tutkimukset ovat antaneet käsityksen, että hypotermia voisi parantaa potilaan ennustetta ja toipumista TBI:n jälkeen.^{2,3,9,10,22,62} Myös Temple Fayn ensimmäinen kliininen julkaisu TH:sta liittyi aivovammojen hoitoon.^{2,62} Kiinnostusta on lisännyt myös TBI:n merkitys potilaiden elämään, koska noin puolet heistä kuolee tai heille jää pitkäaikainen kognitiivinen häiriö johtuen aivovaurioista.^{2,63} Hypotermian tiedetään suojaavan aivoja pienentämällä solujen metaboliaa, ylläpitämällä BBB:ia ja vähentämällä eksitatoristen välittäjäaineiden määrää aivoissa.^{2,14,22,62}

Viime vuosina on tehty useita tutkimuksia, meta-analyyseja ja kirjallisuuskatsauksia aiheesta, mutta valitettavasti tulokset ovat olleet ristiriitaisia ja tutkimuksissa on ollut rajoituksia, kuten tutkimuksen keskeytyminen tai rajoittunut materiaali.^{2,22,62,63} Ainoat positiiviset tulokset on saatu yksittäisistä tapauselostuksista, rajoitetuista otoksista tai terveydenhuollon yksiköistä, jotka ovat erikoistuneet aivovammojen hoitoon ja TH:n käyttöön.^{2,22,62} Tällä hetkellä TH:aa ei suositella TBI:n hoidossa muuten kuin erikoisyksiköiden tutkimuksissa, jolloin TH:n kesto on yli 48 tuntia ja hoitoa ohjaa ICP:n tiivis seuranta.^{1,2,9,63}

Lewis ym. (2017) katsauksessa tarkasteltiin 37 TBI-tutkimusta, joihin kuului yhteensä 3110 potilasta, jotka satunnaistettiin TH- ja kontrolliryhmään. 33 tutkimusta ilmoitti kuolleisuuden, 31 huonon tuloksen, eli kuolleisuuden, pitkäaikaiset oireet tai vammautumisen, ja 14 ilmoitti keuhkokuumeen. Tutkimusdataa ei yhdistetty, eikä aineistosta tehty meta-analyysia, koska tutkimustulokset olivat niin erilaisia. Katsauksessa havaittiin myös, että tutkimukset olivat usein huonosti raportoituja ja hyvin heterogeenisiä potilaiden ja tutkimusasetelmien suhteen. Katsauksen tulokset eivät tue TH:n käyttöä TBI-potilailla ja tekijät suosittelivat korkeatasoisempia tutkimuksia ennen kuin TH:n sijaa TBI:n hoidossa määritetään.⁶²

Suurin ja merkittävin viimeaikainen RCT-tutkimus TH:sta TBI:n hoidossa on Cooper ym. (2018) POLAR-RCT-tutkimus. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko kliinisesti hyödyllistä käyttää TH:aa nykyisen hoitokäytännön sijasta TBI-potilaiden hoidossa. Tutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 511 akuutista TBI:sta kärsivää potilasta ja heidät satunnaistettiin 1:1 TH- ja kontrolliryhmään. TH-ryhmän 266 potilaiden ydinlämpötilaa

laskettiin kylmien nesteiden infuusiolla ja pintaviilennyksellä 33–35°C:een mahdollisimman pian vammautumisesta. Tätä ylläpidettiin 72 tunnista 7 vuorokauteen riippuen ICP:n tasosta, minkä jälkeen heidän lämpötilansa nostettiin hallitusti normaalille tasolle. Loput 245 kontrolliryhmässä hoidettiin sen hetkisen hoitokäytännön mukaisesti. Kaikkia potilaita seurattiin kuusi kuukautta ja heidän neurologista toipumistaan arvioitiin GOS-E-asteikolla. 117 potilasta (48,8%) toipui hyvin TH-ryhmässä vs. 111 (49,1%) kontrolliryhmässä (RR 0,99 [95% luottamusväli, 0,82–1,19]; P=0,94). Keuhkokuumetta esiintyi 55,0%:lla TH-ryhmässä vs. 51,3%:lla (as-treated-analyysissä 70,7% vs. 54,6% (RR 1,29 [95% luottamusväli, 1,09–1,53]; P=0,003)) ja kallonsisäisiä verenvuotoja 18,1% vs. 15,4%. Tutkimuksen tulokset eivät tue TH:n käyttöä nykyisillä menetelmillä vakavien traumaattisten aivovammojen hoidossa.⁶³

7.2 AIVOINFARKTI

Aivoinfarktissa aivoissa syntyy paikallinen vaurio iskemian seurauksena, mitä ympäröi prenumbraksi kutsuttu alue, mikä on mahdollista pelastaa aktiivisella hoidolla. TH saattaa olla hyödyllistä aivoinfarktien hoidossa, mutta hoidon teho suhteutettuna kustannuksiin ja TH:n haittoihin on tällä hetkellä liian pieni, eikä näyttöä ole riittävästi suosituksen antamiseen.^{2,10,22,64,65,66} Aivoinfarktin hoidossa suositellaan kuitenkin normotermian ylläpitoa ja kuumeen estoa, koska tutkimukset ja meta-analyysit osoittavat niiden parantavan potilaan ennustetta. Jo 37,5°C ylittävää lämpötilaa suositellaan laskemaan aktiivisesti, sillä mitä korkeampi, pitkäkestoisempi tai myöhemmin ilmaantuva kuume on, sitä huonompi on potilaan ennuste. TH voisi neuroprotektion ja kuumeen alentamisen lisäksi auttaa laskemaan ICP:a, mitä tapahtuu aina jonkin verran aivoinfarkteissa.^{64,65} TH:aa on tutkimusten mukaan myös turvallista toteuttaa ilman merkitsevää kasvua vuotoriskissä, vaikka potilas saisi liuotushoitoa.^{2,65}

TH:n käytöstä aivoinfarktien hoidossa merkitsevin tutkimus on van der Worp ym. (2018) monikeskus EuroHYP-1-tutkimus, missä arvioitiin kohtalaisen TH:n vaikutusta aivoinfarktipotilaiden toimintakykyyn kolmen kuukauden seurannassa. Tutkimukseen rekrytoitiin 98 potilasta, jotka satunnaistettiin 1:1 TH- ja kontrolliryhmään. TH:aa saavien ydinlämpötilaa pyrittiin laskemaan tasolle 34,0–35,0°C kuuden tunnin sisällä aivoinfarktin oireiden alusta ja ylläpitämään sitä 12 tai 24 tuntia. Vain 15 potilasta onnistuttiin viilentämään tutkimustavoitteiden mukaisesti. Kontrolliryhmän potilaat saivat sen hetkisen hoitokäytännön mukaista hoitoa. Tutkimuksen otoskoko oli liian pieni osoittamaan tilastollisesti merkitsevää eroa toipumisessa ryhmien välillä kolmen kuukauden kuluttua (OR 1,01 [95% luottamusväli,

0,48–2,13]; P=0,97). Toipumista arvioitiin modifoidulla Rankin asteikolla. Merkitsevää eroa ei nähty myöskään vakavien haittavaikutuksien määrässä (RR 1,22 [95% luottamusväli, 0,65–1,94]; P=0,52) tai sekundaarisissa tutkimustuloksissa. Tutkijoiden mukaan TH:n tehoa ja toteutettavuutta pitää parantaa ennen kuin on kannattavaa tehdä uusia tutkimuksia TH:n käytöstä aivoinfarktien hoidossa.⁶⁶

Toinen RCT-monikeskustutkimus on Lyden ym. (2016) ICTuS-2, missä arvioitiin lievän TH:n ja rt-PA-liuotushoidon turvallisuutta ja toteutusta aivoinfarktissa ja niiden yhteisvaikutusta toipumiseen 90 päivän seurannassa. Tämän jälkeen ICTuS-tutkimus jatkuu tavoitteena rekrytoida 1200 potilasta; yhteensä 1600. ICTuS-2:n tavoitteena oli rekrytoida 400 potilasta, mutta vain 120 saatiin rekrytoitua. 63 potilasta satunnaistettiin TH-ryhmään, joista 51 sai suunnitellun hoidon. Kontrolliryhmässä oli lopulta 49 potilasta. TH-ryhmässä potilaiden ydinlämpötilaa laskettiin mahdollisimman nopeasti 33°C:een infusoimalla 4°C nesteitä ja lämpötilaa ylläpidettiin 24 tuntia endovaskulaarisilla menetelmillä. 24 tunnin jälkeen heidät lämmitettiin 12 tunnin aikana normaalille tasolle. 90 päivän jälkeen potilaiden toipumista arvioitiin mRS:llä. 24% toipui hyvin TH-ryhmässä vs. 38% kontrolliryhmässä (OR 0,50 [95% luottamusväli, 0,19–1,30]). Vakavissa haittavaikutuksissa ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä; TH-ryhmässä 41% vs. 35% (OR 1,30 [95% luottamusväli, 0,58–2,92]). Kuolleisuus oli TH-ryhmässä 15,9% vs. 8,8% (OR 1,95 [95% luottamusväli, 0,56–7,79]). Pneumoniaa esiintyi TH-ryhmässä 19% vs. 10,5% kontrolliryhmässä (OR 1,99 [95% luottamusväli, 0,63–6,98]). Valitettavasti, koska otoskoko jäi pieneksi, tutkimus ei näyttänyt merkitsevää eroa toipumisessa tai haittavaikutuksissa TH:n ja sen hetkisen hoitokäytännön mukaisen hoidon välillä. Jatkotutkimuksia suositellaan turvallisen ja tehokkaan aivoinfarktin TH-hoitoprotokollan kehittämiseksi. Tutkimuksen 3. vaiheen tuloksia ei ole vielä julkaistu.⁶⁷

7.3 SYDÄNINFARKTI

Hypotermian vaikutuksesta sydäninfarktiin on tehty muutamia kliinisiä tutkimuksia. Vaikka TH:n todettiin pienentävän infarktien kokoa ja vähentävän vakavia sydäntapahtumia, tilastollisesti merkitsevää eroa ei ole todettu TH:n ja nykyisen hoitokäytännön mukaisen hoidon välillä.^{21,22,23} On tehty myös tutkimuksia, missä sydäninfarktipotilaita on hoidettu sekä TH:lla että PCI:llä, mikä on todettu turvalliseksi ja hyödylliseksi.^{21,24} TH:n käyttöä sydäninfarktin hoidossa ei kuitenkaan voida vielä suositella.²²

7.4 KALLONSISÄINEN VERENVUOTO

TH:n käytöstä kallonsisäisissä verenvuodoissa ei ole tehty suuria kliinisiä tutkimuksia ja ainoat viitteet TH:n hyödyistä ovat peräisin eläinkokeista, tapausselostuksista tai pienistä kliinisistä tutkimuksista. Nämä ovat kuitenkin osoittaneet, että jo lievä TH voisi estää kallonsisäisissä verenvuodoissa, erityisesti SAH:ssa, syntyviä vasospasmeja, ICP:n nousua ja sekundaarisia aivovaurioita.^{2,7}

7.5 MUUT

Muita TH:n tutkimuksen alaisia indikaatioita, joista on tehty vain yksittäisiä kliinisiä tutkimuksia, tapausselostuksia ja/tai eläinkokeita, ovat sepsis, keskushermostoinfektiot, kuten bakteerimeningiitti ja disseminoitu enkefalomyeliitti, selkäydinvammat, maksan vajaatoiminta ja hepaattinen enkefalopatia, ARDS, akuutti munuaisten vajaatoiminta, grand mal -kohtaukset, status epilepticus, ei-sydän peräiset sydänpysähdykset ja väkivaltaiset traumat ja verenvuodot.^{1,2,3,6,7,9,10,13,14,21,22} Jokainen näistä vaatii lisätutkimuksia ja mieluiten RCT-tutkimuksia ennen kuin suositusta TH:n käytöstä voidaan antaa.^{1,3,7,10,13,21,22}

LÄHTEET

1. Saigal S, Sharma JP, Dhurwe R, et al. Targeted temperature management: Current evidence and practices in critical care. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2015; 19(9):537–46.
2. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(4):556–75.
3. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008; 133(5):1267–74.
4. Tiainen M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: studies on neurological and cardiological outcome and prediction of outcome in hypothermia-treated patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. Helsinki: Helsinki University Printing House 2007.
5. Bohl MA, Martirosyan NL, Killeen ZW, et al. The history of therapeutic hypothermia and its use in neurosurgery. *Journal of Neurosurgery* 2018; 1:1–15.
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:586.
7. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *Neurohospitalist* 2014; 4(3):153–63.
8. Arola O. Inhaled xenon neuro- and cardioprotection following out-of-hospital cardiac arrest. A randomized, controlled trial. Turku: Painosalama 2019.
9. Urits I, Jones MR, Orhurhu V, et al. A Comprehensive Update of Current Anesthesia Perspectives on Therapeutic Hypothermia. *Advances in Therapy* 2019; 36(9):2223–2232.
10. Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. *Journal of Neurotrauma* 2009; 26(3):455–67.
11. Tiainen M, Oksanen T. Lämmönhallinta ja viilennyshoito elvytetyn potilaan hoidossa. Teoksessa Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 1205–1213. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/aj00821
12. Tiainen M, Hästbacka J, Takkunen O, ym. Viilennyshoito parantaa kammioväriinistä elvytetyn potilaan ennustetta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2006; 122(3):295–304 (viitattu 1.4.2021)
13. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology* 2011; 2:4.
14. Csernyus B, Szabó Á, Zátanyi A, et al. Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling. *Seizure* 2020; 82:80–90.
15. Roine RO. Henkilökohtainen tiedonanto. 11.03.2021.
16. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology* 2007; 35(4):495–516.

17. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International* 2019; 43(6):582–92.
18. Fellman V, Luukkainen P. Asfyksia. Teoksessa Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. Lastentaudit. S. 151–153. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporrtti.fi/op/lta00090
19. Poutiainen E, Tiainen M, Roine R. Sydämenpysähdyksen jälkitila. Teoksessa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. S. 298–303. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporrtti.fi/op/msa00192
20. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(8):557–63.
21. Perman SM, Goyal M, Neumar RW, et al. Clinical applications of targeted temperature management. *Chest* 2014; 145(2):386–93.
22. Moore EM, Nichol AD, Bernard SA, et al. Therapeutic hypothermia: benefits, mechanisms and potential clinical applications in neurological, cardiac and kidney injury. *Injury* 2011; 42(9):843–54.
23. Polderman KH Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(5):757–69.
24. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81(10):1305–52.
25. Roka A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Development* 2010; 86(6):361–7.
26. Weant KA, Martin JE, Humphries RL, et al. Pharmacologic options for reducing the shivering response to therapeutic hypothermia. *Pharmacotherapy* 2010; 30(8):830–41.
27. Deye N, Cariou A, Girardie P, et al; Clinical and Economical Impact of Endovascular Cooling in the Management of Cardiac Arrest (ICEREA) Study Group. Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study. *Circulation* 2015; 132(3):182–93.
28. Lång M, Kantanen A-M. Aivovammapotilaan hoito. Teoksessa Ala-Kokko T, Alahuhta S, Hyppölä H, Kaartinen J, Savolainen T, toim. Peruselintoimintojen häiriöt ja niiden hoito. S. 256–267. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporrtti.fi/op/phh00385
29. Elvytys. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Elvytysneuvoston, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Punaisen Ristin asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
30. Aro A, Mäkijärvi M. Hypotermia ja EKG. Teoksessa Mäkijärvi M, Nikus K, Raatikainen P, Parikka H, toim. EKG. S. 545–548. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporrtti.fi/op/ekg00127

31. Nikus K, Mäkijärvi M. J-aalto. Teoksessa Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste A, toim. *Kardiologia*. S. 139–140. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/kar01115
32. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Medicine* 2007; 33(12):2093–100.
33. Blondin DP, Haman F. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handbook of Clinical Neurology* 2018; 156:153–73.
34. Jain A, Gray M, Slisz S, et al. Shivering Treatments for Targeted Temperature Management: A Review. *Journal of Neuroscience Nursing* 2018; 50(2):63–7.
35. Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56(1):9–13.
36. Yli-Hankala A, Salmenperä M. Kehon lämpötilan valvonta. Teoksessa Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 352–381. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00144
37. Tommiska V, Metsäranta M. Vastasyntyneiden viilennyshoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2012; 128(12):1275–82 (viitattu 1.4.2021)
38. Ala-Kokko T, Liisanantti J. Sedaation monitorointi tehohoidossa. Teoksessa Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 1131–1148. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00747
39. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(8):549–56.
40. Ala-Kokko T, Liisanantti J. Lihasrelaksaation monitorointi tehohoidossa. Teoksessa Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 1131–1148. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00749
41. Aittomäki J. Kaasujenvaihdon monitorointi. Teoksessa Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 168–193. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00088
42. Bendel S, Jäkälä P, Koivisto T, Tanskanen P. Kallonsisäisen paineen monitorointi. Olkkola K, Kiviluoma K, Saari T, Tallgren M, Uusaro A, Yli-Hankala A, toim. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. S. 1161–1196. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2020 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/ajt00784
43. Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013; 84(10):1324–38.

44. Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA* 1993; 269(2):237–42.
45. Fellman V, Luukkainen P. Neurologiset sairaudet. Teoksessa Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, toim. Lastentaudit. S. 161–163. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lta00096
46. Roine RO, Launes J, Nikkinen P, et al. Regional cerebral blood flow after human cardiac arrest. A hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomographic study. *Archives of Neurology* 1991; 48(6):625–9.
47. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al; THAPCA Trial Investigators. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(20):1898–908.
48. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(23):2197–206.
49. Chandrasekaran PN, Dezfulian C, Polderman KH. What is the right temperature to cool post-cardiac arrest patients? *Critical Care* 2015; 19:406.
50. Stammer P, Collignon O, Hassager C, et al; TTM-Trial Investigators. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *Journals of the American College of Cardiology* 2015; 65(19):2104–14.
51. Roine RO, Somer H, Kaste M, et al. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Archives of Neurology* 1989; 46(7):753–6.
52. Roine RO, Raininko R, Erkinjuntti T, et al. Magnetic resonance imaging findings associated with cardiac arrest. *Stroke* 1993; 24(7):1005–14.
53. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(15):1574–84.
54. Metsäranta M. Asfyktisen vastasyntyneen viilennyshoito. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
55. Smit E, Liu X, Jary S, et al. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria - short- and long-term outcomes. *Acta Paediatrica* 2015; 104(2):138–45.
56. Valanne L. Vastasyntyneen hypoksis-iskeeminen vaurio. Teoksessa Pihko H, Haataja L, Rantala H, toim. Lastenneurologia. S. 244–245. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/lne00179
57. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al; TOBY Study Group. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2008; 8:17.

58. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663–70.
59. Elvytys (vastasyntynyt). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Perinatologisen seuran Suomen Neonatologit -alajaoksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
60. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al; TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(2):140–9.
61. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodríguez A, et al. Therapeutic hypothermia to reduce intracranial pressure after traumatic brain injury: the Eurotherm3235 RCT. *Health Technology Assessment* 2018; 22(45):1–134.
62. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, et al. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Systemic Review* 2017; 9(9):CD001048.
63. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al; POLAR Trial Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(21):2211–2220.
64. Huhtakangas J. Kohonneen kehon lämpötilan yhteys aivoinfarktipotilaan ennusteeseen. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
65. Huhtakangas J. Kehon lämpötilan vaikutus aivoinfarktista toipumiseen. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 (viitattu 1.4.2021). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
66. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, et al; EuroHYP-1 investigators. Therapeutic hypothermia for acute ischaemic stroke. Results of a European multicentre, randomised, phase III clinical trial. *European Stroke Journal* 2019; 4(3):254–262.
67. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke* 2016; 47(12):2888–2895.