

HALO-RYHMÄ:

HEIKKI NUMMINEN
neurologian dosentti, vs.
ylilääkäri
TAYS, Neuroalat ja kuntoutus

LIISA LUOSTARINEN
LT, ylilääkäri
Päijät-Hämeen sosiaali- ja
terveysyhtymä

RISTO O. ROINE
vt. professori, ylilääkäri
TYKS neurologian klinikka

TUIJA S. IKONEN
dosentti, ylilääkäri
THL/Finohta
tuija.ikonen@thl.fi



Aivojen viilennyshoito akuutin aivovaurion hoidossa

- Hypotermialla on monia vaikutuksia, jotka suojaavat aivosoluja hapenpuutteelta. Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin aivojen viilennyshoidon tuloksia sydämenpysähdyksestä elvytettyjen aikuisten aivovaurion ehkäisemisessä sekä aivovammojen ja aivoinfarktien hoidossa.
- Viilennyshoito paransi sydämenpysähdyspotilaan toimintakykyä ja vähensi kuolleisuutta. Aivovammapotilaiden määrä tutkimuksissa oli kohtalaisen suuri, mutta tutkimusten menetelmälliset heikkoudet haittasivat tulosten tulkintaa, eikä luotettavia päätelmiä voitu toistaiseksi tehdä. Aivoinfarktia käsittelevien satunnaistettujen tutkimusten potilasmäärä jäi alle sadan, eikä kuolleisuudessa tai toimintakyvyssä todettu eroja.
- Viilennys aiheuttaa usein lääkkityksellä ehkäistävissä olevan lihasvärinän, mutta muita merkittäviä eroja ei haittavaikutuksissa todettu hoito- ja vertailuryhmien kesken. Käytetyn viilennysmenetelmän, hypotermian syvyyden tai pituuden vaikutusta haittojen esiintymiseen ei kuitenkaan pystytty arvioimaan.
- Toistaiseksi viilennyshoidon käyttöaika rajautuu sydämenpysähdyksestä elvytettyihin. Viilennysmenetelmien kehittyminen ja tutkimustiedon lisääntyminen oikeasta potilasvalinnasta saattaa parantaa myös aivovamma- ja/tai aivoinfarktipotilaitten hoitotuloksia.

Hypotermiaa eli viilennyshoitoa sydämenpysähdyksen aiheuttaman hypoksis-iskeemisen aivovaurion hoitona on tutkittu 1950-luvulta alkaen (1,2). Syvään alle 30-asteiseen hypotermiaan liittyi kuitenkin vakavia haittoja (3) ja vasta 1980-luvun lopulla eläinmallien perusteella ymmärrettiin, ettei aivovauriolta suojaava teho vaatinut syvää hypotermiaa, vaan kohtalainen tai lievä hypotermia oli riittävä (4). Ensimmäisten potilassarjojen tulokset sopivat tähän ajatukseen (5). Samanaikaisesti lisääntyi ymmärrys hypotermian monista aivosoluja hapenpuutteelta suojaavista mekanismeista (6).

Viilennyshoidon tutkimusaiheet ovat laajentuneet muihinkin akuutteihin aivoja vaurioitaviin sairauksiin, ja niistä on ilmestynyt tuore katsaus (3). Vastikään julkaistiin myös HALO-katsaus (7) vastasyntyneiden hypoksis-iskeemisen enkefalopatian viilennyshoidosta.

Menetelmän kuvaus

Viilennyshoito voidaan toteuttaa aikuisilla teknisesti monin tavoin. Tavoitteena on kohtalainen tai lievä hypotermia eli 32-35 °C kehon sisältä mitattuna. Menetelmät voidaan jakaa kehon ulkoiseen ja sisäiseen viilennykseen. Ulkoinen viilennys on ollut enemmän käytössä. Sitäkin voidaan toteuttaa monella tavoin,

esimerkiksi jääpakkauksilla, kylmähuovilla tai kylmäkypärällä, jossa jäähdyttävänä aineena voi olla ilmaa, vettä tai geeliä. Kehon sisäisessä viilennyksessä käytetyimmät menetelmät ovat olleet kylmän keittosuolaliuoksen suonensisäinen infuusio tai alaonttolaskimoon asennettava katetri, jossa kierrätetään kylmää keittosuolaliuosta.

Vertailevia tutkimuksia eri menetelmien tehokkuudesta on niukasti, mutta eräässä tuoreessa tutkimuksessa tavoitelämpötila saavutettiin ja säilytettiin parhaiten laskimokatetrin avulla (8). Viilennyshoidon vaikuttavuutta arvioitaessa tuleekin ottaa huomioon käytetty menetelmä: miten nopeasti tavoitelämpötila voidaan saavuttaa ja vakiinnuttaa. Muita tärkeitä hoitotuloksissa huomioitavia suureita ovat viilennyksen aloitusajankohta ja kesto sekä lämmitys vaiheen nopeus tai kesto, kuten myös vertailupotilaiden lämpötila. Näitä kaikkia muuttujia on tutkimuksissa harvoin raportoitu.

Jotta viilennys on hallitusti toteutettavissa, tulee elimistön puolustusreaktiona ilmaantua lihasvärinä ehkäistä lääkkeitä ennen viilennyksen aloitusta. Useimmin käytetään lihasrelaksantteja ja rauhoittavia lääkkeitä erilaisina yhdistelmähoitoina.

VERTAISARVIOITU



PICO

**P = akuutti aivo-
verenkiertohäiriö
sydämenpysähdys
aivovamma**
**I = fysikaaliset
viilennyshoidot**
**C = perinteinen
tehohoito**
**O = kuolleisuus
kotiutumisen
toimintakyky**

Kirjallisuutta

- 1 Benson D, Williams G, Spencer F. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423-8.
- 2 Williams G Jr, Spencer F. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 1958;148:462-8.
- 3 Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371:1955-69.
- 4 Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729-38.
- 5 Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
- 6 Zhao H, Steinberg GK, Sapolsky RM. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1879-94.
- 7 Leipälä JA, Metsäranta M, Marttila R, Grahm R, Sund R, Malmivaara A. Viilennyksen vaikuttavuus ja turvallisuus vastasyntyneen hypoksiskeemisen enkefalopatian hoidossa. *Suom Lääkäril* 2008;63:4312-9.
- 8 Hoedemaekers CW, Mustapha E, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Critical Care* 2007;11 [Available online <http://ccforum.com/content/11/4/R93>].
- 9 Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M, on behalf of the Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
- 10 Tiainen M, Hästbacka J, Takkunen O, Roine RO. Viilennyshoito parantaa kammiovärinästä elvytetyn potilaan ennustetta. *Duodecim* 2006;122:295-304.

Käytäntö Suomessa

Suomessa ja muissa Pohjoismaissa viilennyshoito on jo muutaman vuoden ajan ollut hoito-suositusten mukaista hoitoa kammiovärinästä sairaalan ulkopuolella elvytetuille tajuttomille aikuispotilaille (9,10,11). Ainakin kahdessa yliopistosairaalassa on jonkin verran käytetty viilennyshoitoa aivoinfarktin akuuttihoiossa. Vuonna 2008 päivitetystä aivovammojen Käypä hoito -suosituksesta (12) arvioidaan viilennyshoidon mahdollisesti hyödyttävän pientä osaa aivovammapotilaista, mutta sen asema ei ole toistaiseksi vakiintunut vammapotilaiden hoidossa Suomessa.

Arviointitutkimuksen tavoitteet ja menetelmät

Kohderyhmä ja rajaukset

Arviointitutkimuksen kohderyhmäksi valittiin akuutin aivoverenkiertohäiriön, sydämenpysähdysten tai aivovamman sairastaneet aikuispotilaat. Interventioiksi hyväksyttiin kaikki fysikaaliset viilennyshoidot menetelmästä riippumatta. Vertailuhoidoksi hyväksyttiin perinteinen tehohoito ilman viilennystä. Tulosuuttujiksi valittiin kuolleisuus, kotiutuminen ja toimintakyky. Pelkkiin laboratorio-analyysiin tai kuvantamisen tuloksiin perustuvia tutkimuksia ei otettu arvioitaviksi.

Menetelmät

Aikuisten viilennyshoitoa käsitteleviä artikkeleita haettiin Medline-, CCTR(Cochrane)- ja Journals@Ovid-tietokannoista huhtikuussa 2008 hakusanoina brain, heart, arrest, infarct, ischemia, hemorrhage, injury, trauma, stroke, hypothermia ja cooling. Hakusanoja täydennettiin lääketieteellisillä asiansanoilla ja rinnakkaistermeillä ja käytettävissä olevilla tuotenimillä. Lisäksi haettiin elvytykseen liittyviä tutkimusartikkeleita Medline- ja CCTR-(Cochrane)-tietokannoista 16.8.2008 ja käynnissä olevia kliinisiä kokeita ClinicalTrials.gov/ (5.11.2007) ja metaRegister of Controlled Trials (21.4.2008) -tietokannoista. Aikarajauksena oli 2000-2008, kielirajoitusta ei ollut.

Kirjallisuushakujen tuloksena löytyi 66 katsausta, 408 kliinistä tutkimusta ja 44 käynnissä olevaa tutkimusta. Viimeinen päivityshaku tehtiin 10.9.2009 saakka. Siinä löytyi 51 katsausta ja aikaisemmissa hauissa löydettyjen

lisäksi 127 kliinistä tutkimusta. Kirjallisuushakujen hakusanat ja -profiilit, hakuajankohdat sekä hakujen tuottamat artikkelimäärät on kuvattu Liitetaulukossa 1, joka on lehden internetsivuilla artikkelin pdf-versiossa (www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 4/2010).

Kaksi ryhmän jäsentä (LL ja HN) kävi toisistaan riippumatta läpi abstraktit artikkelien koko tekstien hakua varten. Konsensus haettavista artikkeleista tehtiin työryhmän kolmannen jäsenen avulla (TSI). Koko teksti 45 artikkelista luettiin yhdessä ja mukaan arvioon otettavat artikkelit valittiin yhteisellä konsensusella. Mukaan hyväksyttiin uusimmat katsausartikkelit ja satunnaistetut tutkimukset, joissa oli vähintään 20 potilasta ja kliininen seuranta. Jos seurannasta pois jääneiden osuutta ei ollut ilmoitettu, artikkeli hylättiin. Lisäksi kaksi ryhmän jäsentä (HN ja TSI) kävi läpi viimeisen päivityshaun ja valitsi täydentävät koko tekstinä luettavat artikkelit (6 kpl).

Koska satunnaistettuja tutkimuksia löytyi kovin vähän, valittujen katsausartikkelien perusteella haettiin takautuvasti myös kaikki niissä referoidut satunnaistetut tutkimukset mukaan ilman aikarajoitusta.

Artikkelien tiedonkeruu jaettiin diagnoosiryhmittäin ja tietojen oikeellisuus tarkistettiin ristiin. Kiinankielisen artikkelin tiedonkeruun teki LL Johannes Guo. Laatuarvion artikkeleista teki tiedon hakijan lisäksi sama ryhmän jäsen (TSI) kaikista artikkeleista.

Tutkimustieto ja tulokset

Katsaukset

Sydämenpysähdyspotilaiden viilennyshoidosta on kirjoitettu useita katsauksia. Esimerkiksi Holzerin katsaukseen vuodelta 2005 oli kehuutettu kolme tutkimusta, joihin kuului yhteensä 364 potilasta (9). Katsauksen mukaan viilennyshoito vähentää sairaalakuolleisuutta ja huonon toimintakyvyn todennäköisyyttä.

Aivovammojen viilennyshoidosta ilmestyi Cochrane-katsaus 2004, mutta siinä yksikään tutkimus ei täyttänyt asetettuja kriteereitä (13). Petersonin systemaattisessa katsauksessa (14) metodologisista heikkouksista huolimatta arvioidaan yhteensä kahdeksan tutkimuksen ja 781 potilaan perusteella viilennyshoidon vähentävän kuolleisuutta aivovammiin ja parantavan toimintakykyä (Glasgow Outcome Scale, luokat 1-3).

TAULUKKO 1.

Satunnaistettujen tutkimusten tulokset viilennyshoidon vaikutuksista sydämenpysähdyksestä elvytetyillä potilailla.

Tutkimus	Potilaita, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Ikä, v hoitoryhmä/vertailuryhmä	Miehiä, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	Menetelmä	Aika, h tavoitelämpötilaan pääsy/hoidon kesto	Sivuvaikutukset, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Tulokset kuolleisuus, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	kotiutettuja, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	toiminnallinen tulos, % hoitoryhmä/vertailuryhmä
Hachimi-Idrissi, 2001	16/14	76,5/74		kehonulkoinen	3/0	laktaattiarvo pienempi hoitoryhmässä	81/93	-	hyvä 2/0
Bernard 2002	43/34	66,8/65,0	58/79	kehonulkoinen	2/10	verensokeri 16,0/12,1 mmol/l	51/68	49/26	
HACA 2002	137/138	59/59	76/77	kehonulkoinen	4-16/24-25	ei eroja	41/55		hyvä tai kohtalainen 55/39
Laurent 2005	20/22/19 ¹	52/56/58 ¹	80/82/79 ¹	invasiivinen ja kehonulkoinen	4/16	hypokalemiaa ja hypofosfatemiaa hoitoryhmissä	55/55/74 ¹ (sairaalassa), p = n.s.		hyvä: 45/32/21 ¹ (6 kk:n eloonjääminen)

¹ hoitoryhmä 1: hemofiltratio / hoitoryhmä 2: hemofiltratio + hypotermia / vertailuryhmä

- 11 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Elvytysneuvoston, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Punaisten Ristin asettama työryhmä. Elvytys. Käypä hoito -suositus 5.5.2006. <http://www.kaypahoito.fi>
- 12 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Neurologisen yhdistyksen ry:n, Societas Medicinæ Physicæ et Rehabilitatiōis Fennicæ ry:n, Suomen Neurokirurgisen yhdistyksen, Suomen Neuropsykologisen yhdistyksen ja Suomen Vakuutuslääkärien yhdistyksen asettama työryhmä. Aikuisiän aivovammat. Käypä hoito -suositus 16.12.2008. <http://www.kaypahoito.fi>
- 13 Alderson P, Gadkary C, Signorini DF. Therapeutic hypothermia for head injury. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD001048.
- 14 Peterson K, Carson S, Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma 2008;25:62-71.
- 15 Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. Resuscitation 2001;51:275-81.
- 16 Bernard SA, Gray TW, Buist MD ym. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557-63.
- 17 The hypothermia after cardiac arrest study group. Mild therapeutic hypothermia to improve outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002;346:549-56.

Aivoverenkiertohäiriöiden viilennyshoidosta ei ollut käytettävissä systemaattista kat-
sausta.

Alkuperäistutkimukset sydämenpysähdyspotilaiden viilennyshoidosta

Tähän katsaukseen kelpuutettiin neljä tutki-
musta sydämenpysähdyspotilaiden viilennys-
hoidosta, ja niissä oli yhteensä 443 potilasta
(15-18). Potilaiden valintakriteerit olivat var-
sin samanlaisia. Alkutilanteessa rytmistä oli
valtaosalla (88,7 %) kammiovärinä tai muu
pulssiton rytmä, vaikkakin kahdessa tutki-
muksessa (15,18) huomattavalla osalla alku-
rytmistä oli sydämenpysähdys (asystole).
Spontaanin verenkierron palautumisaika oli
raportoitu kaikissa tutkimuksissa ja se oli
14-34 minuuttia (taulukko 1).

Viilennysmenetelmä oli kolmessa tutki-
muksessa kehonulkoinen. Laurentin tutki-
muksessa hypotermian aloituksessa ja ylläpidossa
käytettiin viilennettyä hemofiltrationestettä.
Varhaisimmassa viilennyskypärämenetelmää
käyttäneessä tutkimuksessa (15) viilennysai-
ka oli enintään 4 tuntia ja muissa 16-25 tun-
tia. Palautuminen normaalilämpöön tapahtui
spontaanisti runsaassa 8 tunnissa tai aktiivi-

sesti lämmitettynä 6 tunnissa (16). Vertailupo-
tilaiden lämpötila oli raportoitu kaikissa tut-
kimuksissa.

Kolmessa tutkimuksessa hoitoryhmän kuol-
leisuus oli 12-17 prosenttiyksikköä pienempi
kuin vertailuryhmän. Laurentin tutkimukses-
sa (18) oli vertailuryhmän lisäksi kaksi hoito-
ryhmää, joissa käytettiin hemofiltratiota ja
toisessa lisäksi viilennyshoitoa. Hypotermia-
ryhmän kuolleisuus oli sama kuin ilman vii-
lennystä hemofiltratiolla hoidetussa ryhmäs-
sä. Molemmista hoitoryhmissä kuolleisuus oli
pienempi kuin vertailuryhmässä. Vain potilas-
määrältään suurimmassa tutkimuksessa (17)
myös neurologinen toipuminen oli merkitse-
västi parempaa.

**Alkuperäistutkimukset aivovamma-
potilaiden viilennyshoidosta**

Aivovammapotilaiden viilennyshoidosta alku-
peräishakujen perusteella valittiin kymmenen
tutkimusta (19-28). Viimeisessä päivityshaus-
sa löytyi vielä yksi sisäänottokriteerit täyttävä
tutkimus (29). Näissä satunnaistetuissa tutki-
muksissa oli hoidettu yhteensä 1 403 potilas-
ta. Kaikkiin oli valittu vaikean kallovamman
saaneita potilaita, joiden pistearvo Glasgow'n

TAULUKKO 2.

Satunnaistettujen tutkimusten tulokset viilennyshoidon vaikutuksista aivovammapotilaille. GOS = Glasgow Outcome Scale.

Tutkimus	Potilaita, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Ikä, v hoitoryhmä/vertailuryhmä	Miehiä, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	Menetelmä	Aika, h tavoitelämpötilaan pääsy/hoidon kesto	Sivuvaikutukset, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Tulokset kuolleisuus, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	toiminnallinen tulos, % hoitoryhmä/vertailuryhmä
Marion 1997	40/42	31/35	90/79	noninvasiivinen, viilentävät levyt	10/24	ei eroa	3 kk: 20/21 6 kk: 20/24 1 v: 23/24	GOS 4-5: 3 kk: 38/17 6 kk: 55/33 1 v: 62/38
Aibiki 2000	15/11	34/38	80/73	noninvasiivinen, pintaviilennys, ei kuvattu tarkemmin	-/3-4 vrk	pneumonia 4/15 vs. 3/11, hoitoryhmässä enemmän hyytymishäiriöitä, ei silti vuotoja	6 kk: n = 1 (6,7 %) vs. n = 3 (27 %)	GOS 4-5: n = 12 (80 %) vs. n = 4 (36 %)
Jiang 2000	43/44	42/41	81/84	noninvasiivinen, viilentävät levyt	15/3-14 vrk kunnes kallonsisäinen paine normaali	ei eroja 1 vuoden seurannassa	1 v: 26/45	GOS 4-5: 1 v: 47/27
Clifton 2001	199/193	31/32	-	noninvasiivinen, viilentävät levyt	8 ± 3/47 ± 3	hypotonia 10/3 % keskivaltimopaine alle 70 mmHg, bradykardia + hypotonia 16/4 %	6 kk: 28/27	GOS 4-5: 6 kk: 43/43
Shiozaki 2001	45/46	35/42	78/67	noninvasiivinen, viilentävät levyt	11 ± 6/48	pneumonia 49/15 % meningiitti 28/10 % leukopenia 21/3 % trombopenia 28/5 % hypokalemia 67/25 % hypernatremia 65/18 %	3 kk: 18/13	GOS 4-5: 3 kk: 47/59
Zhi 2003	198/198	43/42	73 (kaikki)	noninvasiivinen, viilentävät levyt	3-6/62 ± 28	hoitoryhmässä enemmän hypokalemiaa	6 kk: 26/36	GOS 4-5: 6 kk: 62/38
Smrcka 2005	35/37	41 (kaikki)	71 (kaikki)	noninvasiivinen, viilentävät levyt	3/72	ei mainittu komplikaatioita	6 kk: 15/30	GOS 4-5: 6 kk: 85/48,5
Qiu 2005	43/43	40/42	60/70	noninvasiivinen, viilentävät levyt	2/3,5 vrk	ei eroa vakavissa, keuhkoinfektio 60,5/33 % trombopenia 63/39,5 % (p < 0,05)	24 kk: 26/51	GOS 4-5: 24 kk: 53,5/28
Liu 2006	22/21/23 ¹	40/40/42 ¹	64/57/70 ¹	ryhmä 1: myssy + kaulan alueen blue ice strips (selektiivinen) ryhmä 2: noninvasiivinen, viilentävät levyt + jääpussit (systeeminen)	2/72	ei eroa vakavissa pneumonia 23/38/35 % ¹ trombopenia 73/67/39 % ¹	24 kk: 27/29/52 ¹	GOS 4-5: 24 kk: 73/57/35 ¹
Qiu 2007	40/40	41/40	63/68	noninvasiivinen, viilentävät levyt	2,5/4 vrk	pneumonia 57,5/32,5 % trombositopenia 62,5/40 %	12 kk: 22,5/32,5	GOS 4-5: 12 kk: 70/47,5
Harris 2009	12/13	38/32	92/85	noninvasiivinen, viilennysmyssy	3/24 lämmitysvaihe 24	hengitysvajaus 67/77 % sokki 42/15 % sepsis 17/31 % makuuhaava 17/0 % sydämenpysähdys 8/8 %	28 vrk: 42/31	28 vrk: GOS-muutoksessa ei eroa ryhmien välillä (mediaanien maksimuutos 0/0)

¹ hoitoryhmä 1: selektiivinen / hoitoryhmä 2: systeeminen / vertailuryhmä

TAULUKKO 3.

Satunnaistettujen tutkimusten tulokset viilennyshoidon vaikutuksista aivoinfarktipotilaille. AVH = aivoverenkiertohäiriö.

Tutkimus	Potilaita, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Ikä, v hoitoryhmä/vertailuryhmä	Miehiä, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	Menetelmä	Aika, h tavoitelämpötilaan pääsy/hoidon kesto	Sivuvaikutukset, hoitoryhmä/vertailuryhmä	Tulokset kuolleisuus, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	kotiutettuja, % hoitoryhmä/vertailuryhmä	toiminnallinen tulos, % hoitoryhmä/vertailuryhmä
De Georgia 2004	18/22	60,9/67,3	72/27	invasiivinen	37 min/24	2 oireista hemorrhagista transfomaatiota/1 uusiutunut AVH	28/18	-	
Wang 2005	15/15				-/20-49	hypotermiaryhmässä verensokerin ja laktaatin tason lasku sekä pneumonia 53 %:lle	20/33	80/67	
Els 2006	12/13	49/49	50/69	invasiivinen (10 pot.) kehonulkoisen (2 pot.)	3/48	ei eroja, mekaanisen ventilaation kesto sama	8/17 (n = 1/2)	-	NIH-pisteet 6 kk: 10/11 Barthel-pisteet 6 kk: 81/70 (molemmat n.s.)

18 Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C ym. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:432-7.

19 Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med* 2000;28:3902-6.

20 Clifton GL, Miller ER, Choi SC ym. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.

21 Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000;93:546-9.

22 Liu WC, Qiu WS, Zhang Y, Wang WM, Lu F, Yang XF. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *J Int Med Res* 2006;34:58-64.

23 Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF ym. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6.

24 Qiu WS, Liu WC, Shen H ym. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol* 2005;8:27-32.

25 Qiu W, Zhang Y, Sheng H ym. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 2007;22:229-35.

26 Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M ym. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 2001;94:50-4.

kooma-asteikolla (GCS) oli 8 tai vähemmän. Tutkittavat potilasryhmät olivat kuitenkin hyvin epäyhtenäisiä. Osaan oli hyväksytty vain umpivamman saaneita potilaita ja osassa oli mukana myös potilaita, joilla oli läpäisevä avovamma. Osa potilaista oli konservatiivisesti hoidettuja ja osa oli leikattu aivovamman vuoksi. Hoidon ja monitoroinnin intensiteetti ja raportoinnin tarkkuus vaihtelivat suuresti.

Tutkimuksista kaksi oli monikeskustutkimuksia, ja näissä viilennyshoidolla ei ollut suotuisaa vaikutusta ennusteeseen (20,26). Muista tutkimuksista kahdessa vertailupotilaiden lämpötilaa ei ollut raportoitu (27,28) ja viidessä tutkimuksessa vertailuryhmän potilaiden lämpötilan sallittiin nousta jopa hypertermiseksi, 38 °C:seen (21,23,24,25,29). Hoidon vaikuttavuutta ei näissä seitsemässä tutkimuksessa voi arvioida, koska oleellinen tieto puuttui tai vertailuryhmän hoitoa ei voida pitää asianmukaisena. Jäljelle jäävistä kahdesta tutkimuksesta ensimmäisessä (22) käytettiin hoitomuotona selektiivistä aivojen viilennystä ja tulos oli suotuisa. Myös toisessa (19) saatiin positiivinen tulos, mutta kajoamatonta viilennysmenetelmää ei tarkemmin kuvattu (taulukko 2).

Näiden tutkimusten perusteella kallovammapotilaiden viilennyshoidon vaikuttavuutta ei voida toistaiseksi luotettavasti arvioida. Aiheesta tarvitaan lisää hyvin suunniteltuja tutkimuksia, joissa myös vertailuryhmän hoito on asianmukaista.

Alkuperäistutkimukset aivoinfarktipotilaiden viilennyshoidosta

Aivoinfarktipotilaiden viilennyshoidosta löytyi kolme artikkelia (30,31,32), joissa oli yhteensä 95 potilasta. Kaikilla potilailla oli laaja aivoinfarkti, jonka viilennys hoito aloitettiin 9-24 tunnin kuluessa oireiden alusta. Elsin tutkimuksessa (32) viilennystä edelsi hemikraniektomia (n = 30). Käytetty viilennysmenetelmä oli valtaosin kehonsisäinen, joskin Wangin tutkimusraportin (31) tiedot tältä osin olivat niukat. Hoidon kesto oli 20-49 tuntia. Kuolleisuudessa tai toimintakyvyssä ei todettu eroja (taulukko 3).

Tutkimusten laatu

Tutkimusten laatu arvioitiin satunnaistettujen tutkimusten arviointiin tarkoitettulla van Tulderin menetelmällä (33). Useimpien tutkimusten laatu oli keskinkertainen (Liitetauluk-

- 27 Smrcka M, Vidlak M, Mäca K, Smrcka V, Gál R. The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patients with primary and secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:273–5.
- 28 Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59:381–5.
- 29 Harris OA, Muh CR, Surlis MC ym. Discrete cerebral hypothermia in the management of traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2009;110:1256–64.
- 30 De Georgia M, Krieger D, Abou-Chebl A ym. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID). A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004;63:312–7.
- 31 Wang X-L, Wang S-M, Zhi D-S ym. Mild hypothermia on patients with massive hemispheric infarction. *Chinese J Neurol* 2005;38:255–7.
- 32 Els T, Oehm E, Voigt S ym. Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79–85.
- 33 van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, editorial board of the Cochrane collaboration back review group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003;28:1290–9.
- 34 Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2: CD001048

Sidonnaisuudet:

Heikki Numminen on toiminut luennoitsijana ja suunnittelijana eri lääkealan yritysten järjestämässä koulutustilaisuuksissa ja osallistunut kansainvälisiin kokouksiin työnantajan määrämänä ja lääkealan yrityksen rahoittamana.

Liisa Luostarinen on toiminut luennoitsijana ja suunnittelijana eri lääkealan yritysten järjestämässä koulutustilaisuuksissa ja osallistunut kansainvälisiin kokouksiin työnantajan määrämänä ja lääkealan yrityksen rahoittamana.

Risto O. Roine on toiminut luennoitsijana ja suunnittelijana eri lääkealan yritysten järjestämässä koulutustilaisuuksissa ja osallistunut kansainvälisiin kokouksiin työnantajan määrämänä ja lääkealan yrityksen rahoittamana.

Tuija S. Ikonen: ei aihepiiriin liittyviä sidonnaisuuksia.

ko 2 artikkelin pdf-versiossa, www.laakarilehti.fi > Sisällysluettelot > 4/2010). Päätelmien tekoa vaikeuttivat yksittäisten tutkimusten pienet potilasmäärät, menetelmien vaihtelevuus ja pitkäaikaistulosten puutteellinen raportointi.

Haittavaikutukset

Eurooppalaisen monikeskustutkimuksen (17) aineistossa sydämenpysähdyspotilaista noin kolmasosalla raportoitiin ilmenneen verenvuotoa, keuhkokuume tai merkittävä rytmihäiriö ja noin kymmenesosalla sepsis, mutta merkittäviä eroja vertailu- ja hoitoryhmien kesken ei näissä kliinisisissä haitoissa todettu. Muissa sydämenpysähdyspotilaiden tutkimuksissa löytyi eroja laboratorioanalyysien tuloksissa.

Aivovammapotilaiden viilennyshoidossa useassa tutkimuksessa todettiin, ettei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa vakavien haittavaikutusten suhteen. Haittavaikutuksista infektiot - erityisesti keuhkokuume - olivat merkittävimpiä. Myös trombosytopeniaa, leukopeniaa, hypokalemiaa ja harvaytimisyyttä esiintyi hypotermiar ryhmässä useammin kuin vertailuryhmässä.

Aivoinfarktipotilaiden haittavaikutukset eivät eronneet laadullisesti muissa potilasryhmissä todetuista, eikä vertailu- ja hoitoryhmien välilläkään ollut eroja, vaikkakin merkittäviä haittoja esiintyi De Georgian tutkimuksessa (30) noin joka toisella potilaalla. Tajuisaan olevilla potilailla säännönmukaisesti esiintyvä lihasvärinä tulee ehkäistä lääkähoidoin. Vaikka hypotermian syvyyden ja pituuden lisääntyessä myös haittavaikutukset mahdollisesti lisääntyvät, ei tämän katsauksen tutkimusten perusteella voida asiaa arvioida menetelmien ja raportoinnin heterogeenisyyden vuoksi.

Pohdinta

Näyttö sydämenpysähdyspotilaiden viilennyshoidon hyödystä perustuu lähinnä kahteen tutkimukseen (16,17), joissa molemmissa hoitoryhmän potilaiden kuolleisuus pieni ja toiminnallinen tulos parani. Nykyisin kammiovärinästä elvytettyjen potilaiden viilennykseen käytetään usein alaonttolaskimoon asetettua katetria. Kajoamattomilla kehonulkoisilla menetelmillä potilaiden hoito voidaan aloittaa jo muualla kuin teho-osastoilla, mikä parantaa hoidon kattavuutta. Potilaat tarvitsevat kuitenkin rauhoittavan ja lihasvärinää estävän lääkityksen, jonka vuoksi hoito voidaan toteuttaa vain yksiköissä, joissa on valvontaa varten riittävä ja asianmukaisesti koulutettu henkilökunta. Hoitomuodon kustannusvaikuttavuutta ei tässä katsauksessa arvioitu.

Niin aivovamma- kuin aivoinfarktipotilaidenkin hoidossa viilennyshoito saattaa olla hyvä lisähoito osalle potilaista, mutta tähänastisten, lähinnä vaikeasti sairaista tehtyjen tutkimusten perusteella näyttöä vaikuttavuudesta ei ole. Myöskään katsauksemme kirjallisuushaun päättymisen jälkeen päivitetystä aivovammojen viilennyshoitoa käsittelevässä Cochrane-katsauksessa ei todettu tasokkaissa tutkimuksissa merkitsevää eroa kuolleisuudessa (34). Lisätutkimuksia tarvitaan siitä, vaikuttavatko viilennyshoidon menetelmien kehittyminen ja potilasvalinnan täsmentyminen hoitotuloksiin myös näissä potilasryhmissä. ■

Kiitokset informaattikko Riitta Grahnille, Finöhta, THL systemaattisen kirjallisuushaun tekemisestä ja neurokirurgian erikoislääkäri Jari Siiroselle traumatutkimusten tiedonkeruutaulukon kommentoimisesta.

LIITEAINEISTO

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot > SLL 4/2010

LIITETAULUKKO 1.

Hakustrategia.

10.9.2009 Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2009>

1	exp *brain diseases/th or exp brain injuries/ or exp *cerebrovascular accident/ or *cerebrovascular trauma/ or exp hypoxia-ischemia, brain/ or heart arrest/th	3020
2	(stroke or ((brain or head or cerebr* or intracerebr* or intracranial) adj2 (injur\$ or trauma\$ or isch?emia\$ or infarct\$ or hemorrhag*)) or (hypoxi\$ adj1 isch?emia)).mp.	16828
3	1 or 2	18031
4	exp *Hypothermia, Induced/	111
5	((intravascular or endovascular or therapeutic or induced or induction or artificial or mild or gentl* or moderate) adj2 (hypothermia or cool\$ or chill\$ or hibernation)).ti,ab,kw.	401
6	4 or 5	460
7	((brain or head or body) adj2 (cool\$ or hypothermia or chill\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	145
8	(CoolGard or CoolLine or Arctic Sun or thermosuittrade or thermowrap or ((icy or iced or ice) adj1 water) or (cool adj care)).ti,ab,kw.	93
9	7 or 8	235
10	6 or 9	616
11	3 and 10	177
12	exp Resuscitation/ or resuscitat*.ti,ab,kw.	3011
13	4 and 12	7
14	((cardi* or heart) adj3 arrest).ti,ab,kw.	866
15	exp *Resuscitation/	833
16	exp Hypothermia, Induced/ or 5	735
17	15 and 16	6
18	12 and 14 and 16	26
19	11 or 13 or 17 or 18	188

10.9.2009 Ovid MEDLINE® <1950 to September Week 1 2009>

1	*brain diseases/th or exp brain injuries/ or exp *stroke/ or *cerebrovascular trauma/ or exp hypoxia-ischemia, brain/ or heart arrest/th	88550
2	(stroke or ((brain or head or cerebral or cerebrovascular) adj2 (injur\$ or trauma\$ or isch?emia\$ or infarct\$)) or (hypoxi\$ adj1 isch?emia) or ((intracranial or intracerebral) adj2 hemorrhage)).mp.	218297
3	1 or 2	230725
4	exp Hypothermia, Induced/	14936
5	((intravascular or endovascular or therapeutic or induced or induction or artificial or mild or moderate) adj2 (hypothermi* or cool\$ or chill\$ or hibernation)).ti,ab,kw.	6669
6	4 or 5	18630
7	((brain or head or body) adj2 (cool\$ or hypothermia or chill\$)).mp.	1472
8	(CoolGard or CoolLine or Arctic Sun or thermosuittrade or thermowrap or ((icy or iced or ice) adj1 water) or (cool adj care)).ti,ab,kw.	950
9	7 or 8	2411
10	6 or 9	20270
11	3 and 10	2869
12	exp Resuscitation/ or resuscitat*.ti,ab.	75727
13	4 and 12	943
14	((cardi* or heart) adj3 arrest).ti,ab.	18786
15	exp *Resuscitation/	37908
16	exp Hypothermia, Induced/	14936
17	15 and 16	390
18	12 and 14 and 16	418
19	11 or 13 or 17 or 18	3317
20	limit 19 to "all adult (19 plus years)"	887
21	limit 20 to ed=20000101-20090912	565

LIITETAULUKKO 1. (JATKOA)

Hakustrategia.

12.9.2009 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 11, 2009>

1	clinical trial.pt.	363
2	controlled clinical trial.pt.	32
3	randomized controlled trial.pt.	383
4	(random\$ or RCT?).mp.	29734
5	((control\$ adj5 trial\$) or (control\$ adj3 stud\$) or (control\$ adj3 group\$)).mp.	21521
6	((clinical or ongoing or pilot) adj5 (trial\$ or study or studies)).mp.	16189
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	53801
8	(meta-analy\$ or systemat\$).mp.	12956
9	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) and (blind\$ or mask\$)).mp.	3501
10	(prospectiv\$ or feasibility or cross-over or followup or follow up or "over the past" or cohort\$).mp.	38841
11	(conference\$ or compar\$ or consensus or guideline\$ or guidance or protocol\$ or evaluation or multicenter).mp.	161911
12	(evidenc\$ or confidence or odds).mp.	50000
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	220734
14	(coolgard or coolline or arctic sun or thermowrap or thermosuittrade or ((icy or iced or ice) adj2 water)).mp.	199
15	((intravascular or endovascular or induced or induction or therap* or mild or moderate or mechanic\$ or technolog\$) adj2 (hypotherm\$ or cool\$ or chill or hibernation)).ti,ab,kw.	281
16	14 or 15	477
17	Stroke.ti,ab,kw.	4631
18	((((brain or head or body or cerebral or cerebrovascular) adj2 (accident or trauma or injur\$ or infarct\$ or isch?emi\$)) or (hypoxia adj1 isch?emia) or ((intracranial or intracerebral) adj2 hemorrhage)).mp.	3511
19	((heart or cardiac) adj2 arrest).mp.	607
20	(brain cool\$ or brain hypotherm\$ or head cool\$ or head hypotherm\$ or cerebral hypotherm\$ or hypoxic ischemi\$).ti,ab,kw.	151
21	resusc*.mp.	1143
22	17 or 18 or 19 or 20 or 21	8882
23	16 and 22	139
24	(Child or children or infant\$ or newborn\$ or neonat\$ or pediatric\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	29708
25	(mouse or mice or rat or rats or cat or cats or dog or dogs or pig or pigs or swine\$ or sheep\$ or goat or goats or rabbit\$ or cow or cows).ti,ab.	46883
26	24 or 25	74943
27	23 not 26	94
28	(adult* or ((aged or old or elderly or human or patient*) adj2 (cardiac arrest or heart arrest or stroke))).mp.	21818
29	23 and 28	44
30	29 not 25	39
31	27 or 30	99
32	7 or 13	241352
33	31 and 32	71

12.9.2008 Journals@Ovid Full Text <September 11, 2009>

1	(coolgard or coolline or arctic sun or thermowrap or thermosuittrade or ((icy or iced or ice) adj2 (water or blankett\$ or pack or packs or catheter\$))).ti,ab,kw.	592
2	((intravascular or endovascular or induced or induction or therapeutic or mild or moderate or mechanic\$ or technical or technolog\$ or external) adj2 (hypotherm\$ or cool\$ or chill or hibernation)).ti,ab,kw.	1777
3	((((brain or head or body or cerebral or cerebrovascular) adj2 (accident or trauma or injur\$ or infarct\$ or isch?emi\$)) or (hypoxia adj1 isch?emia) or ((intracranial or intracerebral) adj2 hemorrhage)).ti,ab,kw.	30950
4	((heart or cardiac) adj2 arrest).ti,ab,kw.	5140
5	(brain cool\$ or brain hypotherm\$ or head cool\$ or head hypotherm\$ or cerebral hypotherm\$ or hypoxic ischemi\$).ti,ab,kw.	916
6	stroke.ti,ab,kw.	44158
7	(resusc* or postresusc*).ti,ab,kw.	11032
8	1 or 2	2344
9	6 or 4 or 3 or 5	73068
10	8 and 9	691
11	6 or 4	49097
12	11 and 7	2102
13	8 and 12	142
14	13 or 10	691
15	(random* or ((clinical or control* or ongoing or pilot) adj5 (trial\$ or study or studies or project\$))).ti,ab,kw.	261951
16	15 and 14	204

LIITETAULUKKO 2.

**Kontrolloitujen tutkimusten menetelmällinen laatu, muokattu julkaisusta van Tulder 2003 (33).
1 = kyllä, 0 = ei/ei raportoitu, maksimipistemäärä 11 pistettä.**

Tutkimus	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	Summa
Aivohalvaus												
De Georgia 2004	0	-	0	-	-	0	1	1	1	1	1	5
Wang 2005	1	-	1	-	-	0	1	0	1	1	1	6
Els 2006	0	-	0	-	-	0	1	1	0	1	1	4
Sydämenpysähdys												
Hachimi-Idrissi 2001	0	-	1	-	-	0	1	1	0	0	1	4
Bernard 2002	0	-	1	-	-	1	1	1	1	0	1	6
HACA 2002	1	-	1	-	-	1	1	1	1	1	1	8
Laurent 2005	1	-	1	-	-	0	1	1	1	1	1	7
Aiovamma												
Marion 1997	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	7
Jiang 2000	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	7
Shiozaki 2000	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	6
Abiki 2000	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	5
Clifton 2001	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	8
Zhi 2003	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	6
Smrcka 2005	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	5
Qiu 2005	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	5
Liu 2006	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	6
Qiu 2007	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	7
Harris 2009	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	5

Laatuarviointikriteerit:

- (1) Tehtiinkö satunnaistaminen asiaankuuluvasti?
- (2) Oliko hoidon määräytyminen peitetty/salattu?
- (3) Olivatko ryhmät samanlaiset merkittävien prognostisten tekijöiden osalta?
- (4) Oliko potilas sokkoutettu intervention suhteen?
- (5) Oliko hoidon antaja sokkoutettu intervention suhteen?
- (6) Oliko hoidon päätetapahtumien arvioija sokkoutettu intervention suhteen?
- (7) Olivatko mahdolliset lisäinterventiot kaikissa tutkimusryhmissä samanlaiset?
- (8) Oliko tutkimusmyöntyvyys hyväksyttävä kaikissa tutkimusryhmissä? ¹
- (9) Kerrottiinko tutkimuksesta poisjääneiden määrä ja oliko se hyväksyttävä (< 20 %)? ²
- (10) Oliko päätetapahtumien arvioinnin ajoitus samanlainen kaikissa ryhmissä?
- (11) Analysoitiinko tulokset hoitoaikeen mukaan?

¹ The reviewer determines if the compliance (adherence) to the interventions is acceptable, based on the reported intensity, duration, number and frequency of sessions for both the index intervention and control intervention(s).

² The number of participants who were included in the study but did not complete the observation period or were not included in the analysis must be described and reasons given. If the percentage of withdrawals and drop-outs does not exceed 20% for short-term follow-up and 30% for long-term follow-up and does not lead to substantial bias a 'yes' is scored. (N.B. these percentages are arbitrary, not supported by literature).