



Stepani Bendel
LT, erikoislääkäri, EDIC
KYS, teho-osasto
stepani.bendel[a]kuh.fi

Maarit Lång
LL, erikoislääkäri, EDIC
KYS, teho-osasto

Neurotehopotilaan lämpötilakontrolli

Valtaosalla neurotehopotilaista on kuumetta. Aivojen lämpötila on usein sentraalista korkeampi. Neurotehohoidossa lämpötilakontrolli on keskeistä: normotermiaan tulee pyrkiä.

Aivojen lämpötilaa säätelevät valtimoveren lämpö, aivoverenkierto sekä tärkeimpänä aivokudoksen aineenvaihdunta. Näiden tekijöiden keskinäisiä suhteita ja mekanismeja lämmönsäätelyssä ei kuitenkaan täysin tunneta (1, 2).

Lämmönsäätelykeskus sijaitsee hypotalamuksessa. Sitä säätelee lämpötilareseptoreista tuleva palaute lämpötilan muutoksista sekä välittäjäaineet (mm. kilpirauhashormonit, katekoliamiinit, prostaglandiini E ja asetyylikoliini) (1, 3). Lämpötilareseptoreita sijaitsee mm. aivokudoksessa, selkäytimessä ja vatsaontelossa. Hypotalamuksen lämmönsäätelykeskuksen toimintaa ei täysin tunneta. Lämmönsäätelymekanismit ovat aktiivisen tutkimuksen kohteena.

Aivojen osuus on 25 % koko elimistön energiankulutuksesta. Tästä kaksi kolmasosaa menee ATP:n muodostukseen ja loput metaboloidaan suoraan lämmöksi (1, 2). ATP:n hydrolyysissä vapautuu lisää lämpöä (2). Mitokondrioiden sisäkalvossa on protonikanavia, joita termogeeniset hormonit aktivoivat. Tällöin normaali energiantuotto ”kytkeytyy irti” ATP:n tuottamisesta, ja energia muuttuu lämmöksi. Näitä kanavia kutsutaan irtikytkijäproteiineiksi (uncoupling proteins, UCP). Kokeellisista töistä tiedetään, että iskeemisessä aivokudoksessa UCP-2:n määrä kasvaa, ja aivokudoksen lämpötila nousee (2).

Lämpötila vaihtelee aivojen eri osissa. Pinnalla lämpötila on 0,5–1°C matalampi kuin keskiaivoissa. Aivokudoksen lämpötilaa tulisi mitata 1,5–2 cm syvyydestä oikean mittaustuloksen saamiseksi (1). Eläinkokeista tiedetään, että aivokudoksen aktivaatio lisää paikallista lämpötilaa jopa 2–3 °C. Ihmisillä on saatu päinvastaisiakin

tuloksia, joskaan ulkoisia tekijöitä ei ole pystytty täysin vakioimaan (2). Kliinisessä käytössä olevista ei-kajoavista mittausten menetelmistä aivojen lämpötilaa kuvaavat parhaiten tärykalvolämpö ja ruokatorvesta mitattu lämpö (1). Rakkolämpötila on verrattavissa ruokatorvilämpötilaan. Neurotehohoidossa tärykalvolämpötila ei ole suositeltava, koska lämpötila-arvojen vaihtelu mittauskertojen välillä on liian suurta. Aivojen lämpötilaa on helppo mitata tätä varten saatavilla olevalla katetrilla. Yleisesti puhutaan kuumeesta, kun sentraalinen lämpö on >38°C.

Subaraknoidaalivuoto (SAV)

Subaraknoidaalivuodon saaneilla potilailta kuume on tavallista. Sitä esiintyy jopa 40–70%:lla akuuttivaiheessa (4–7). Kuume on haitallista aivoille. Kuumeen on todettu huonontavan SAV-potilaiden ennustetta, ja se saattaa pidentää tehohoidon tarvetta (6–8).

Kuumetta ilmenee useammin huono- kuin hyväkuntoisilla SAV-potilailta. Veren määrä subaraknoidaalitilassa tai aivokammioissa lisää kuumeen riskiä. Hemin hajoamistuotteet (bilirubiini, rauta ja hiilimonoksidi) stimuloivat lämmönsäätelykeskusta (1). Kuume altistaa vasospasmeille ja myöhäisille aivokudosvaurioille (6). Toisaalta kuume voi olla seurausta meneillään olevista aivosoluja tuhoavista prosesseista. Myös infektio voi aiheuttaa kuumeilua SAV-potilaille. Infektioon liittyvä kuume alkaa tavallisesti myöhemmin (>3 pv SAV:sta) kuin ns. neurogeeninen kuumeilu.

Antipyreettiset lääkkeet ovat kuumeen hoidon perusta myös SAV:ssa, joskin niiden teho on usein huono. Ne toimivat, jos lämmönsäätelykeskus ei ole

>>

Veri aivo-selkäydinnesteessä tai aivokammioissa stimuloi lämmönsäätelykeskusta.

vaurioitunut. Antipyreettisillä lääkkeillä on haittavaikutuksia, kuten perifeerinen vasodilaatio ja NSAID-lääkkeillä trombosyyttifunktion huononeminen sekä mahdollinen vasokonstriktio. SAV-potilaiden kuumeen lääkehoidon hyödystä ei ole riittävästi tieteellistä näyttöä. Sekä parasetamolilla (9) että diklofenaakilla (10, 11) tehdyt lääketutkimukset ovat pieniä potilassarjoja. SAV-potilailla kuumeita voidaan hoitaa myös ulkoisesti ja katetritekniikoilla. Kylmät kääreet, jääpakkaukset tai vastaavat ovat usein tehottomia eivätkä takaa tasaista lämpötilakontrollia (6).

Kuumeen hoidolla ei ole vielä voitu osoittaa SAV-potilaan ennusteen paranevan. Perustuen eläintöihin, yleiseen patofysiologiaan sekä muilla potilasryhmillä tehtyihin tutkimuksiin, kuumeen hoito kuuluu uusimpiin suosituksiin SAV-potilaiden akuuttihoitossa (6, 12). Hypotermiahoidosta ei ole osoitettu hyötyä SAV-potilaille.

Aivovammat

Aivovammassa aivokudoksen lämpötilaa nostavat useat tekijät. Suora hypotalamusvaurio aiheuttaa lämmönsäätelyn häiriöitä. Veri selkäydinnesteessä tai aivokammioiden sisällä stimuloi hypotalamuksen lämmönsäätelykeskusta. Menehtyneistä aivovammapotilaista 40 %:lla on ruumiinavauksessa voitu todeta hypotalamusvaurio. Trauman jälkeen aineenvaihdunta muuttuu, käynnistyy ns. hyperglykolyysi. Samanaikaisesti aivoverenkierto lisääntyy. Iskeemisessä aivokudoksessa on mitattu kohonneita interleukiini 1 β -pitoisuuksia inflammatorion merkinä. Lisäksi mitokondrioiden irtikytkijäproteiinien aktivoituminen lisää lämmöntuottoa.

Aivovammapotilaan normaaliin hoitoon kuuluu normotermian ylläpitäminen (noin 37°C). Menetelmät ja kontraindikaatiot ovat samat kuin SAV-potilailla.

Hypotermiahoitoa (34°C) on tutkittu aivovammapotilaiden hoidossa jo pitkään, ja tulokset ovat edelleen ristiriitaisia. Hypotermia kiistatta laskee kallonsisäistä painetta. Systemaattisessa kokooma-artikkelissa todettiin, että varhainen hypotermiahoito parantaa aivovammapotilaan ennustetta (13), mutta yksittäisillä tutkimuksilla tätä ei ole pitävästi osoitettu. Aikaisempia Cliftonin ja Marionin tutkimuksia on kritisoitu hypotermiahoidon myöhäisestä aloittamisesta ja nopeasta lämmittämisestä (14, 15). Viimeisin Cliftonin työ taas keskeytettiin vain 97 potilaan jälkeen (16), joten tämä tutkimus ei oikeastaan vastannut mihinkään kysymykseen. Aivovammojen

hypotermiatutkimuksissa on ollut paljon metodologisia ongelmia.

Nykykäsityksen mukaan hypotermiahoidon tulisi alkaa, jos sitä ylipäätään käytetään, mahdollisimman pian aivovamman jälkeen, ja sen tulisi kestää ehkä yli 72 tuntia. Lisäksi lämmitysvaiheen tulisi kestää pitkään ja lämpiämisen tapahtua hitaasti, esim. 0,1–0,2 $^{\circ}\text{C}$ tunnissa. Lämmityksen aikana tulee seurata aivojen vastetta (kallonsisäinen paine, metabolia, kuvantaminen). Hypotermiahoidosta on menossa kaksi laajaa kansainvälistä tutkimusta (Eurotherm, Polar). Toistaiseksi hypotermiaa on käytetty harkiten yksittäistapauksissa nopeasti lopulliseen hoitopaikkaan päässeiden vaikeasti aivovammautuneiden nuorten hoidossa.

Iskeeminen aivohalvaus

Tyypillisesti iskeemisen aivohalvauksen saaneet potilaat kuumeilevat jo muutaman tunnin kuluessa aivoiskemiatapahtumasta. Aivoinfarktipotilailla iskemia-alueiden lämpötila on tervettä kudosta korkeampi. Lämpötilan nousun mekanismeja iskemiassa ovat mm. aineenvaihdunnan epätasapaino ja lämmöntuoton lisääntyminen, systeeminen inflammaatio ja proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksien nousu (1).

Kuumeen on osoitettu huonontavan tämän potilasryhmän toipumista. Iskeeminen aivohalvaus voi joskus olla seuraus septisestä embolisaatiosta esim. endokardiitissa, joten infektoerotusdiagnostiikkaan on syytä kiinnittää huomioita. Kuumeen lääkehoidosta ainoat suuret tutkimukset on julkaistu tällä potilasryhmällä. Parasetamolilla todettiin kuumeita alentavaa vaikutusta, mutta se ei vaikuttanut potilaiden ennusteeseen ennalta määrättyillä tulosmuuttujilla. Lämpötilassa 37–39 $^{\circ}\text{C}$ parasetamolista saattaisi olla hyötyä (17).

Hypotermiahoidosta on tehty useita pienehköjä tutkimuksia, joilla hyötyä ei ole voitu osoittaa. Hypotermiaa ei toistaiseksi suositella tälle potilasryhmälle (18). Kuumeen lääkehoito (38°C) sisältyy iskeemisen aivohalvauksen hoitosuosituksiin (18).

Kuumeen hoito

Normotermiahoitoa voidaan toteuttaa lääkkein, ulkoisesti jäähdyttäen erilaisin apuvälinein kuten rätit ja kylmäpakkaukset, tai tarkoitukseen suunnitelluilla laitteilla. Jäähdytyslaitteilla päästään tasaisimpaan ja tarkimpaan lämpötilakontrolliin. Sekä pinta- että katetrijäähdytys-teknikoita on käytettävissä. Mikäli jäähdytetään

katetritekniikalla, voidaan potilaan ihoa samanaikaisesti lämmittää puhaltimella. Tämä on hyvä keino vähentää lihasvärinää.

Kuumeen hoito voi aiheuttaa komplikaatioita. Etenkin aktiivisen jäähdytyshoidon hyötyjä tulee arvioida potilaan kokonaistilanteen kannalta. Kuumeen hoidossa neurotehohoidossa olevalla potilaalla tulisi muistaa kolme pääperiaatetta.

Jäähdytyshoidolla ei saa aiheuttaa haittaa. Normotermiahoitoa (suonensisäinen tai pinta-jäähdytys) tulee antaa ”sormi keskellä suuta”. Jos kallonsisäinen paine on raja-arvoisesti koholla, tajunta suuruusluokkaa GCS 11 ja normotermiahoito aiheuttaa lihasvärinää, tulee klinikon päättää edetäänkö vapinan tietä, jolloin kallonsisäinen paine saattaa nousta. Vai edetäänkö kultaista keskitietä ja hoidetaan kuumetta maltillisemmin lääkkeillä. Lihasvärinän estäminen lääkkeillä taas johtaa helposti suuriin lääkeannoksiin ja voi pitkittää tehohoitoa.

Lihasvärinä pitää hoitaa kunnolla, jos aktiivijäähdytystä käytetään. Lihasvärinä lisää hiilidioksidin tuotantoa sekä hapen ja energian kulutusta ja voi pahentaa aivovauriota epäsuorasti.

Infektiodiagnostiikkaan on kiinnitettävä erityistä huomiota, koska jäähdytys voi maskeerata infektioilämpöilyä.

Lihsvärinän esto

Lihasvärinän hoidosta on julkaistu tuore kokooma-artikkeli (19). Monilla teho-osastoilla on myös omia protokollia lihasvärinän estämiseksi ja hoitamiseksi. Normotermiaan ja hypotermiaan hoidettavat potilaat ovat usein sedatoituja. Lihasvärinää voi hoitaa sedaatiota syventäen esimerkiksi propofolilla ja opiaateilla. Opiaatit ovat melko tehottomia lihasvärinän hoidossa. Tramadolista saattaa olla hyötyä ja petidiini vähentää lihasvärinää usein. Petidiini laskee kouristuskynnystä. Deksmetomidiniinista on hyviä kokemuksia (19, 20), mutta aivoverenkiertohäiriöt ovat lääkkeen virallinen kontraindikaatio. Buspironi mainitaan usein lihasvärinän estoprotokollissa, mutta näyttö hyödystä on heikko (21). Magnesium-infuusiota voi kokeilla, mutta senkin teho on huonohko (19). Tarvittaessa potilaan voi relaxoida.

Lihasvärinän estoon tarvitaan yleensä useita keinoja samanaikaisesti. Edellä mainitut lääkkeet vaikuttavat lämpötilan säätelyyn eri mekanismeilla joko sentraalisesti tai perifeerisesti. Lihasvärinää tulee estää, mutta muistaa, että laadukkaita tutkimuksia monen lääkkeen yhteiskäytöstä ei ole.

Lisäksi monet tutkimukset on tehty muilla kuin neurotehohoidossa olevilla potilailla. ■

Viitteet

1. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract in press (sähköinen julkaisu 26.12.2012)*.
2. Rango M, Arighi A, Bresolin N. Brain temperature: what do we know? *Neuroreport* 2012; 23: 483–7.
3. Pitoni S, Sinclair HL, Andrews PJ. Aspects of thermoregulation physiology. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 115–21.
4. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med* 2009; 37: S250–7.
5. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: why, who, and when? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 79–82.
6. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G, ym. Fever management in SAH. *Neurocrit Care* 2011; 15: 287–94.
7. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21: 325–38.
8. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, ym. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 2007; 68: 1013–9.
9. Price T, McGloin S, Izzard J, ym. Cooling strategies for patients with severe cerebral insult in ICU (part 2). *Nurs Crit Care* 2003; 8: 37–45.
10. Cormio M, Citerio G, Spear S, ym. Control of fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 552–7.
11. Cormio M, Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocrit Care* 2007; 6: 82–9.
12. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, ym. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 93–112.
13. Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, ym. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *Can J Emerg Med* 2010; 12: 355–64.
14. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, ym. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *NEJM* 2001; 344: 556–63.
15. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, ym. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *NEJM* 1997; 336: 540–6.
16. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, ym. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the national acute brain injury study: Hypothermia II): A randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 131–9.
17. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, ym. The paracetamol (acetaminophen) in stroke (PAIS) trial: A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–40.
18. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, ym. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
19. Park SM, Mangat HS, Berger K, ym. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2012; 40: 3070–82.
20. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, ym. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care* 2011; 14: 389–94.
21. Mokhtarani M, Mahgoub AN, Morioka N, ym. Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. *Anesth Analg* 2001; 93: 1233–9.