

VIILENNYSHOITO VASTASYNTYNEIDEN HYPOKSIS-ISKEEMISEN ENKEFALOPATIAN  
HOIDOSSA: VAIKUTUS PÄÄNYMPÄRYKSEN KASVUUN

*Sanna Mantsinen*

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Lastentaudit

Toukokuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MANTSINEN, SANNA M.: Viilennyshoito vastasyntyneiden hypoksis-iskeemisen enkefalopati-an hoidossa: vaikutus päänympäryksen kasvuun

Opinnäytetutkielma, 37 sivua ja 1 liite (4 sivua)

Tutkielman ohjaajat: erikoistuva lääkäri Marjo Karvonen ja erikoislääkäri Sanna Silvennoinen  
Toukokuu 2014

---

Avainsanat: Viilennyshoito, vastasyntynyt, hypoksis-iskeeminen enkefalopatia, päänympäry.

Perinataalinen asfyksia aiheuttaa WHO:n arvioiden mukaan neljänsosan neonataalikuolemista maailmanlaajuisesti. Perinataaliasfyksian seurauksena voi kehittyä hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE), joka aiheuttaa lievimmillään väistyviä ja lyhytaikaisia neurologisia oireita, mutta vakavimmillaan johtaa kuolemaan. Kehittyneissä maissa HIE on yksi merkittävimmistä kehitysvammaisuuden aiheuttajista.

HIE jaetaan kliinisten löydösten ja EEG:n perusteella kolmeen eri vaikeusasteeseen: lievään, kohtalaiseen ja vaikeaan. HIE aiheuttaa muutoksia mm. tajunnan tasossa, asennossa, jänteveydessä, autonomisen hermoston aktivaatiossa ja varhaisheijasteissa. Myös epileptisiä kohtauksia voi esiintyä kohtalaisessa HIE:ssä.

Aikaisemmin HIE:n hoito keskittyi lähinnä oireiden lievitykseen, mutta kymmenen viime vuoden aikana viilennyshoito on vakiinnuttanut paikkansa perinataalisen asfyksian seurauksena HIE:aan sairastuneiden vastasyntyneiden hoidossa. Viilennyshoito on aloitettava alle 6 tunnin iässä, ja sen on todettu hidastavan ja jopa estävän hapenpuutteesta aiheutuvaa sekundaarista neuronituhhoa. Tämä lievittää aivovauriota ja parantaa merkittävästi lasten ennustetta.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko viilennyshoidolla vaikutusta lasten päänympäryksen kasvuun. Tätä varten kerättiin kasvutiedot vuosien 2008–2013 aikana KYS:ssä viilennetyistä vastasyntyneistä (n=22) ja verrokkiaineistoksi edeltävältä 10 vuoden ajanjaksolta KYS:sta kasvutiedot lapsista, jotka nykykriteerein hoidettaisiin viilennyksellä (n=8). Lasten päänympäryksen kasvua seurattiin 2,5 vuotta. Ei-viilennettyjen lasten päänympärysmittojen jakauma oli viilennettyihin verrattuna vasemmalle siirtynyt (päänypärysten keskiarvot: viilennetyt = -0,42 SDS ja ei-viilennetyt = -1,63 SDS). Päänypärysten mediaanit olivat syntyessä samalla tasolla, mutta ei-viilennettyjen päänympäryksen mediaani tippui pysyvästi alemmalle tasolle yhden kuukauden iästä alkaen. Syntymäpaino huomioiden pitkittäisessä sekamallianalysissä viilennyshoidolla hoidettujen lasten päänympäryks oli keskimäärin suurempi kuin ei-viilennetyillä lapsilla, ero oli tilastollisesti merkitsevä 2,5 kuukauden iässä sekä 9 kuukauden iästä alkaen 2,5 ikävuoteen asti. Tutkimuksen perusteella näyttää sille, että viilennyshoito parantaa päänympäryksen kasvua.

School of Medicine

Medicine

MANTSINEN, SANNA M.: Moderate Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: the Effect on Head Circumference

Thesis, 37 pages, 1 appendix (4 pages)

Tutors: resident Marjo Karvonen, pediatrician Sanna Silvennoinen

May 2014

---

Keywords: Hypothermia, Neonate, Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy, Head Circumference

Perinatal asphyxia causes approximately 25 % of perinatal deaths worldwide. Inadequate intake of oxygen during birth can lead to a hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE). There is a variety of changing clinical and electroencephalographic manifestations in HIE and it is divided into three clinical stages: mild, moderate and severe. Severe HIE can cause death or severe disability.

On earlier days the medical treatment of HIE was symptomatic. Moderate hypothermia for term or near-term neonates with HIE reduces or prevents brain damage and has improved the prognosis substantially. Hypothermia treatment must be started before the age of six hours. There are two methods in cooling the infants: a whole-body hypothermia or selected head-cooling. Regardless of the chosen cooling method, the body temperature of the infant is reduced to 33-34°C for 72 hours.

The aim of this study was to determine whether the treatment with moderate hypothermia for HIE in neonates effects head circumference (HC) growth. Twenty-two term infants were treated with moderate hypothermia at the Kuopio University Hospital (KUH) between 2008 and 2013. They formed the study group. Eight term infants born at KUH between 1998 and 2008 with perinatal asphyxia and HIE formed the control group. These infants would have fulfilled the criteria for the moderate hypothermia treatment today. All recumbent length, weight and HC measurements of these children were collected. The follow-up period for the HC growth was 2.5 years. The medians of the HC were on the same level at birth in both of the groups. From the age of one month the median HC of the control group was constantly smaller, although no statistical difference could be shown. Linear mixed model analysis revealed significant difference in mean HC between the study group and the control group at the age of 2.5 months and from 9 months to 2.5 years when adjusted for birthweight. Mean HC was larger in the study group. This study suggests that the treatment with moderate hypothermia for HIE in term neonates improves head growth.

TERMEJÄ

Anoksia	(Kudosten) hapettomuus, täydellinen hapenpuute (vrt. hypoksia)
Asfyksia	Hapenpuutetila, hengitysvajaus, happivajaus ja samanaikainen hiidioksidin kertyminen
Iskemia	Paikallinen, riittämättömästä verenvirtauksesta johtuva (kudoksen) hapenpuute, paikallinen verettömyys
Hypoksia	(Kudosten) hapenniukkuus, ei täydellinen hapenpuute (vrt. anoksia)
Perinataalinen	Aikajakso 20:n raskausviikon ja vastasyntyneen 28 ensimmäisen elinvuorokauden välillä, ajanjakson tarkka määritelmä hiukan vaihtelee
Neonataalinen	Vastasyntyneisyyskauden 28 ensimmäistä vuorokautta

1 JOHDANTO.....	6
2 HYPOKSIS-ISKEEMINEN ENKEFALOPATIA.....	7
3 HYPOKSIS-ISKEEMISEN AIVOVAURION SYNTYMEKANISMI.....	11
4 VIILENNYSHOITO.....	13
4.1 Viilennyshoidon aiheet.....	13
4.2 Viilennysmenetelmät.....	14
4.3 Viilennyshoidon haittavaikutukset.....	15
4.4 Viilennyshoito Suomessa.....	15
4.5 Viilennyshoito Kuopion yliopistollisessa sairaalassa.....	16
5 TAVOITE.....	19
6 AINEISTO.....	20
7 TILASTOLLISET MENETELMÄT.....	23
8 TULOKSET.....	24
9 POHDINTA.....	30
10 LÄHTEET.....	34
LIITE	

## 1 JOHDANTO

Perinataalinen asfyksia (hapenpuutetila) aiheuttaa merkittävän osan vastasyntyneiden kuolemantapauksista ja pitkäaikaisista neurologisista vaurioista. Sen aiheuttama yhteiskunnallinen taakka on suuri, puhumattakaan inhimillisestä kärsimyksestä. Maailmanlaajuinen vuotuinen neonataalikuolemien määrä on WHO:n arvioiden mukaan noin 3 miljoonaa (WHO, 2013), joista arviolta neljäsosa johtuu perinataaliasfyksiasta (WHO, 2011). Kehittyneissä maissa noin 3–5 vastasyntyneellä tuhannesta elävänä syntyneestä on perinataaliasfyksia (Jacobs ym. 2007) ja sen aiheuttama keskivaikea tai vaikea hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE) todetaan 0,5–4 vastasyntyneellä tuhannesta elävänä syntyneestä (Jacobs ym. 2007, Wagner ym. 1999), alhaisemman tulotason maissa jopa 20:lla 1000:nneista (Pauliah ym. 2013). Hypoksis-iskeeminen enkefalopatia aiheuttaa pitkäaikaisia neurologisia ongelmia 25–60 %:lle sairastuneista ja siihen liittyy 15–20 %, joidenkin tutkimusten mukaan jopa 60 %, kuolleisuus vastasyntyneisyyskaudella (Vannucci ja Perlman 1997, Wagner ym. 1999, Jacobs ym. 2007, Newnam ja DeLoach 2011). Suomessa syntyy vuosittain arviolta pari sataa lasta, jotka saavat perinataaliasfyksian seurauksena HIE:n (Leipälä ym. 2008).

Aikaisemmin näiden lasten ennusteeseen ei juurikaan pystytty vaikuttamaan. Hoito keskittyi sekundaaristen vaurioiden ehkäisyyn ja potilaan yksilöllisten oireiden hoitoon. Asfyksian aiheuttamaan aivovaurioon ei ollut mahdollisuutta vaikuttaa. Kymmenen viime vuoden ajalta on runsaasti tutkimusnäyttöä siitä, että muutaman tunnin kuluessa syntymästä aloitettu viilennyshoito lieventää perinataaliasfyksian seurauksia (Gluckman ym. 2005, Shankaran ym. 2005, Jacobs ym. 2007, Leipälä ym. 2008, Azzopardi ym. 2009, Simbruner ym. 2010, Jacobs ym. 2011).

## 2 HYPOKSIS-ISKEEMINEN ENKEFALOPATIA

Vastasyntyneen hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja sen moninaiset kliiniset ilmentymät johtuvat häiriöistä sikiön ja istukan verenkierrossa ja hapenpuutteesta synnytyksen ja ulosauton aikana. Hypoksian ja iskemian aiheuttamia seurauksia on vaikea kliinisesti erottaa toisistaan, molemmilla on merkitystä enkefalopatian kehittymisessä. Lisäksi HIE:n aiheuttanut asfyksia vaurioittaa yleensä muitakin elimiä tai elinjärjestelmiä, kuten maksaa, munuaisia ja verenkiertoelimistöä. Tällöin vastasyntyneellä voi olla esimerkiksi maksan- tai munuaisten vajaatoimintaa tai pahimmillaan vaikea monielinvaurio, MOF (engl. multi-organ failure).

HIE:n oireita ovat muun muassa tajunnantason muutokset, jänteveyden, asennon ja varhaisheijasteiden poikkeavuudet sekä kouristukset. HIE jaetaan kolmeen eri vaikeusasteeseen – lievään, kohtalaiseen ja vaikeaan – kliinisten löydösten ja EEG:ssä nähtävien muutosten perusteella (Sarnat ja Sarnat 1976) (Taulukko 1). Viilennyshoidon edellytyksenä on yleensä pidetty kohtalaista tai vaikeaa HIE:aa, mutta viilennyshoidon laajentamista lievempiin tapauksiin on pohdittu (Thoresen 2010).

Lievä HIE (I aste) on Sarnatin ja Sarnatin (1976) mukaan lyhytaikainen, sen oireet kestävät alle vuorokauden. Vastasyntynyt on yliärtynyt, lihastonus on normaali tai korostunut, primitiiviheijasteet ovat normaalit, ainoana poikkeuksena imemisrefleksi on heikko. Autonomisessa hermostossa vallitsee sympaattinen aktiivisuus. Valve-EEG:ssä ei ole poikkeavia muutoksia. Lievän HIE:n jälkeen vastasyntyneen kehitys on yleensä ainakin lähes normaalia.

Kohtalainen HIE (II aste) kestää oireisena korkeintaan kaksi viikkoa. Tällöin vastasyntyneen tajunnantaso on heikentynyt, asentona on spontaani fleksio, liikehdintä on vähentynyt normaaliin verrattuna, jänteveys on heikentynyt, primitiiviheijasteet ovat heikentyneet tai puuttuvat kokonaan ja autonomisessa hermostossa vallitsee parasympaattinen aktiivisuus. EEG on lievästi vaimentunut perustasoon nähden ja siinä voi näkyä purkauksia. Kohtalaisessa HIE:ssa voi muista vaikeusasteista poiketen olla epileptisiä kohtausoireita. Mikäli kohtalaisen HIE:n oireet kestävät alle viiden vuorokauden ajan, on lapsella hyvät mahdollisuudet kehittyä jatkossa normaalisti. Yli viikon kestävät II asteen HIE:n oireet tai EEG:n palautumattomuus normaaliksi viittaavat myöhempiin neurologisiin ongelmiin tai jopa kuolemaan (Sarnat ja

Sarnat 1976). Kohtalainen ja vaikea HIE johtavat kuolemaan tai neurologiseen vaurioon noin puolessa tapauksissa (Pin ym. 2009).

Vaikeassa HIE:ssa (III aste) oireiden kesto vaihtelee tunneista useisiin viikkoihin. Tällöin vastasyntynyt on velto, tajuton, reagoimaton, refleksit puuttuvat usein kokonaan, autonomisen hermoston toiminta on lamaanunut ja EEG on hyvin vaimea. Näin vaikeassa tilanteessa kuoleman tai pysyvän neurologisen vaurion riski on käytännössä sata prosenttia. Vaikeaan HIE:aan usein liittyy hengityslama ja verenkierron riittämättömyys, monilla potilailla todetaan monielinvaurio.



Taulukko 1. Hypoksis-iskeemisen enkefalopatian luokitus (mukailtu Sarnat ja Sarnat, 1976)

	I aste (lievä)	II aste (kohtalainen)	III aste (vaikea)
Tajunnantaso	Yliärtynyt	Heikentynyt	Tajuton, reagoimaton
Jäntevyys	Normaali tai korostunut	Heikentynyt	Veltto
Spontaani asento	Lievä fleksio	Voimakas fleksio	Ajoittainen deserebraatio*
Spontaanit liikkeet	Normaalit	Vähentyneet	Liikkeitä vain reaktioidena voimakkailla ärsykeille tai ei lainkaan
Venytyshasteet	Ylivilkkaat	Ylivilkkaat	Vaimentuneet tai puuttuvat
Primitiiviasteet	Normaalit; Imemisrefleksi heikko, Moro vahva	Vaimentuneet; Imemisrefleksi heikko tai puuttuu, Moro epätäydellinen	Hyvin vaimentuneet tai puuttuvat; Imemisrefleksi ja Moro puuttuvat
Autonomisen hermoston aktiivisuus	Sympatikotonia: suuret pupillat, takykardia, limaneritys vähentynyt	Parasympatikotonia: pienet pupillat, bradykardia, lisääntynyt limaneritys, hengityskatkokset	Lamaantunut: pupillat eivät reagoi valolle, spontaani hengitys puuttuu, syke vaihtelee
Aivoperäiset kohtausoireet	Ei	Kyllä; paikallisia ja yleistyneitä	Harvoin
EEG	Normaali valve-EEG	Lievästi vaimentunut EEG, jossa voi näkyä purkauksia	Vaimentunut tai lähes inaktiivinen EEG, jossa voi olla purskeita
Oireiden kesto	Alle 1 vuorokausi	2-14 vuorokautta	Tunteja – viikkoja
*Deserebraatio = deserebraatorigiditeetti eli vaikeaan aivorunkovaurioon viittaava laaja-alainen erityisesti ojentalihasten jäykkyys, engl. decerebration			

HIE luokitellaan edelleen lievään, kohtalaiseen tai vaikeaan tämän yli 30 vuotta vanhan asteen pohjalta, mutta neurologisen kehityksen ennustamiseen luokittelu ei enää sovi niin hyvin kuin aikoinaan. Kliinisten löydösten havaitseminen on hankalampaa, koska nykyään hapenpuutteesta kärsivä vastasyntynyt saa usein hengitystukea lisähapesta hengityskonehoitoon asti ja vaikutukseltaan rauhoittavia lääkkeitä käytetään enemmän (de Vries ja Cowan

2009). Luokittelun käyttöä nykyisin rajoittaa myös, että se on tehty yli 24 tunnin ikäisillä vastasyntyneillä. Päätökset viilennyshoidon aloittamisesta on tehtävä kuuden tunnin ikään mennessä.

### 3 HYPOKSIS-ISKEEMISEN AIVOVAURION SYNTYMEKANISMI

Hermosolut eli neuronit kuolevat kahdessa vaiheessa hypoksis-iskeemisen tapahtuman jälkeen (Jacobs ym. 2007). Mikäli hapenpuute on ollut vakava, osa hermosoluista kuolee välittömästi. Tästä voidaan käyttää myös termiä primaarinen solukuolema (engl. primary energy failure). Aerobinen aineenvaihdunta ja aivosähkötoiminta lakkaavat. Tämä johtuu häiriöstä mitokondrioiden ATP-synteesissä, mistä seuraa solun energiavarastojen nopeasti, muutamassa sekunnissa, tapahtuva tyhjeneminen. Runsasenergisten fosfaattiyhdisteiden varastojen ehtyttyä energiaa vaativat solun homeostaasista vastaavat toiminnot häiriintyvät vaikeasti. Solu ei kykene ylläpitämään kalvopotentiaaliaan, vaan natrium, vesi ja kalsium siirtyvät solun sisään ja kalium solunulkoiseen tilaan. Solut turpoavat. Hapesta riippuvaisen energiantuotannon loputtua anaerobinen glykolyysi jatkuu muutaman minuutin ajan, mutta tämä nostaa elimistön laktaattipitoisuutta ja johtaa asidoosiin. Glukoosivarastojen loputtua ATP-tuotanto pysähtyy kokonaan (Voipio ja Kuisma 2000, Iwata ja Iwata 2011).

Sekundaarinen eli viivästynyt solukuolema (engl. secondary energy failure) alkaa 8–48 tunnin kuluttua akuutista tapahtumasta, latentin vaiheen jälkeen. Se on seurausta mitokondrioiden kumuloituneesta vaurioitumisesta, joka johtaa sytotoksisten entsyymien ja proapoptoottisten eli ohjelmoitua solukuolemaa edeltävien proteiinien vapautumiseen mitokondrioista. Elvytyksen jälkeen kudosten energianpuute voi tilapäisesti korjaantua, mutta reperfuusion aikaansaama hapenpuutteesta kärsineiden solujen uudelleen happeutumisen laukaisee reaktiivisten happiradikaalien synnyn ja typpioksidin synteesin. Nämä ovat nykykäsitteiden mukaan merkittävässä osassa reperfuusioaurion synnyssä (Iwata ja Iwata 2011).

Eläinkokeiden perusteella on todettu, että viivästyneen neuronikuoleman vaikeusaste on suoraan verrannollinen primaarisen tapahtuman vaikeusasteeseen (Roth ym. 1997). Lopullisen neuronituhon ja aivovaurion kehittymisen kannalta viivästyneellä vaiheella on primaarista vaihetta suurempi merkitys. Jopa vakavan primaaritapahtuman jälkeen viivästynyt vaihe aiheuttaa erittäin suuren osan solukuolemista. Kohtausaktiiviteetti myös lisääntyy viivästyneen solukuoleman vaiheessa (Jacobs ym. 2007). Hermosolujen tuhoutumisen kaksivaiheisuus täysiaikaisten vastasyntyneiden kohtalaisessa tai vaikeassa HIE:ssä on pystytty todentamaan aivojen magneettikuvantamisella (MRI, engl. magnetic resonance imaging). Elvytyksen jälkeen aivojen oksidatiivinen energia-aineenvaihdunta palautuu normaaliksi, mutta vain tunti-

en kuluttua sekundaarinen solukuoleman vaihe – ja aivovaurio – seuraa tästä huolimatta (Roth ym. 1992, Roth ym. 1997). Näin ollen hoitotoimenpiteet pysyvän aivovaurion ehkäisemiseksi täytyy ajoittaa elvytyksen ja solukuoleman sekundaarisen vaiheen käynnistymisen väliseen aikaikkunaan eli niin sanottuun latenttiin vaiheeseen.

## 4 VIILENNYSHOITO

Jo antiikin aikoina havaittiin kylmän edulliset vaikutukset verenvuodon tyrehtyttämässä ja haavoittuneiden hoidossa. Huomattiin myös, että kylmään hylätyt tai kylmälle altistetut vauvat säilyivät elossa pidempään. Kliininen mielenkiinto viilennyksen käytölle lääketieteessä alkoi 1930- ja 1940-luvulla, kun onnistuneesti elvytettiin hypotermisia hukuksiin joutuneita (Polderman 2004, Gunn ja Thoresen 2006). Kaikissa näissä tapauksissa osoitettiin viilennyksen hyödyllinen vaikutus hapenpuutteen aikana. Tämä herätti ajatuksen viilennyksen hyödyntä hapenpuutteen jälkeen, edellyttäen tietysti ensin potilaan onnistunutta elvytystä.

Kun hermosolujen kuoleman kaksivaiheisuus iskeemisen tapahtuman jälkeen selvisi, ryhdyttiin eläinmalleilla selvittämään, voiko neurologisia vaurioita vähentää rajoittamalla sekundaarisen vaiheen aiheuttamia vaurioita. Vastasyntyneiden koe-eläinten aivovauriot lievenivät, kun ne muutaman tunnin kuluessa perinataalisen asfyksian jälkeen viilennettiin 33–34 °C:seen (Gunn ym. 1998, Polderman 2004, Gunn ja Thoresen 2006, Schulzke ym. 2007). Viilennyshoidon toteuttamiseen liittyi aluksi – ja liittyy yhä edelleen – paljon pohdittavia käytännön kysymyksiä, kuten viilennyshoidon aloituksen aikaikkuna, hypotermian syvyys ja kesto, uudelleenlämmityksen nopeus, sopivien potilaiden valinta ja viilennysmenetelmän valinta. Liian syvällä hypotermialla on todettu olevan enemmän haittavaikutuksia kuin lievällä hypotermialla (33–34 °C). Viilennyshoidon tehon ei ole todettu paranevan syvemmällä hypotermialla (Polderman 2004). Viime vuosina on tehty useita kliinisiä tutkimuksia, joista on kertynyt näyttöä viilennyksen vaikuttavuudesta perinataalisen asfyksian aiheuttamien vaurioiden lieventymisestä. Kehittyneissä maissa asfyktisten vastasyntyneiden viilennyshoito on jo rutiinikäytössä. Tutkimuksen ja käyttökokemuksen myötä viilennyskäytännöt ovat jo kohtalaisen vakiintuneet, vaikka ainakin potilasvalinnan suhteen hoitomuoto vielä hakee rajojaan (Thoresen 2010).

### 4.1 Viilennyshoidon aiheet

Tähän mennessä tehdyissä satunnaistetuissa tutkimuksissa viilennyshoito on kohdistettu täysiaikaisina tai lähes täysiaikaisina syntyneille (gestaatioikä  $\geq$  36 viikkoa) alle kuuden tunnin ikäisille vastasyntyneille, joilla on merkittävä asfyksia ja sen seurauksena vähintään kohtalainen HIE ja/tai kouristuksia. Asfyksian kriteereinä on käytetty matalia Apgarin pisteitä, mer-

kittävää asidoosia tai elvytyksen ja/tai ventilaation tarvetta. Osassa tutkimuksista lisävaatimuksena on käytetty poikkeavuutta amplitudi-integroidussa EEG-rekisteröinnissä (aEEG). Tutkimusten ulkopuolelle on rajattu vastasyntyneet, joilla on kromosomipoikkeavuuksia tai heti vastasyntyneisyyskaudella operatiivista hoitoa vaativia näkyviä epämuodostumia. Yksittäisissä tapauksissa viilennyshoitoa on onnistuneesti annettu myös vastasyntyneille, joilla on ollut esimerkiksi sydänanomalia (suurten suonten transpositio), trakeoesofageaalinen fisteli tai kromosomitranslokaatio (Thoresen 2010). Edellä mainituilla kriteereillä toteutetun viilennyshoidon on todettu vähentävän täysiaikaisten ja lähes täysiaikaisten vastasyntyneiden kuolleisuutta sekä neurologista vammautumista (Jacobs ym. 2007, Schulzke ym. 2007, Shah ym. 2007, Shah 2010).

#### 4.2 Viilennysmenetelmät

Viilennysmenetelmiä on käytössä kaksi: vastasyntyneen koko kehon viilennys ja pään viilennys. Koko kehon viilennyksessä vastasyntynyt jäähdytetään ulkoisen viilennyslaitteen avulla ydinlämpötilaltaan 33–34 °C:seen 72 tunnin ajaksi (Shankaran ym. 2005, Azzopardi ym. 2009, Simbruner ym. 2010). Viilennyslaite kierrättää vastasyntyneen ympärille kiedotussa peitteessä tai hänen allaan olevassa patjassa nestettä, jonka lämpötila säätyy automaattisesti tai jonka lämpötilaa säädetään vastasyntyneen ydinlämmön mukaan. Pään viilennyksessä vastasyntyneen päähän asetetaan viilennysmyssy, jossa kiertää kylmä neste. Vastasyntyneen ydinlämpötila pään viilennyksessä on hivenen korkeampi (34–35 °C) kuin koko kehon viilennyksessä, mutta viilennysaika on sama 72 tuntia (Gluckman ym. 2005, Zhou ym. 2010). Vastasyntynyt voidaan viilentää myös hänen ympärilleen asetetuilla kylmäpakkauksilla tai lopettamalla lapsen aktiivinen lämmitys esimerkiksi kuljetuksen yhteydessä (Jacobs ym. 2011). Tällöin vastasyntyneen peräsuolilämpöä tulee kuitenkin monitoroida liiallisen jäähtymisen estämiseksi. Käytetystä viilennysmenetelmästä riippumatta vastasyntyneen kehon lämpötila nostetaan viilennyshoidon päätyttyä normaalitasolle hitaasti noin 0,5 °C tunnissa.

### 4.3 Viilennyshoidon haittavaikutukset

Viilennyshoito on varsin turvallista, eikä sillä ole todettu olevan merkittäviä pitkäaikaishaittoja. Ohimenevinä haittoina on todettu sinusbradykardiaa ja trombosytopeniaa (Trom < 150 \* 10<sup>9</sup>/l), mutta näillä ei ole ollut merkitystä viilennyshoidon toteuttamiselle tai siitä toipumiselle (Jacobs ym. 2007, Shah ym. 2007, Leipälä ym. 2008).

Harvinaisempi haittavaikutus on ihonalainen rasvanekroosi, jota on esiintynyt noin 1 %:lla koko kehon viilennyshoitoa saaneista vastasyntyneistä. Rasvanekroosin aiheuttamia ihomuutoksia ovat olleet ihonalaiskudoksen kovettuminen, punoitus ja turpoaminen, ja niitä on esiintynyt useimmiten pakaroiden, selässä ja käsivarsissa. Muutokset ovat ilmaantuneet 4–42 vuorokauden iässä eli aina viilennyshoidon jälkeen. Osalla lapsista on todettu myös samanaikainen hyperkalsemia, mutta on epäselvää, miksi osalla rasvanekroosipotilaista hyperkalsemiaa on esiintynyt ja osalla ei. Munuaisten toiminta on ollut kaikilla rasvanekroosipotilailla normaalia. Harvinaisuudestaan huolimatta rasvanekroosi on muistettava viilennyshoidon mahdollisena haittana, koska ihomuutokset saattavat ilmentyä vasta kotiutumisen jälkeen (Strohm ym. 2012).

### 4.4 Viilennyshoito Suomessa

Viilennyshoito on Suomessa keskitetty yliopistosairaaloihin. Viilennyshoito aloitettiin HUS:ssa vuoden 2006 lopussa kansainvälisen monikeskustutkimuksen yhteydessä (TOBY-tutkimus) ja tutkimukseni kohteena olevassa KYS:ssa vuoden 2008 lopussa. Tämän jälkeen Suomessa on viilennetty noin yksi tuhannesta vastasyntyneestä (Tommiska ja Metsäranta 2012). Vastasyntyneen elvytys: Käypä hoito –suosituksessa vuodelta 2011 mainitaan lievä viilennyshoito mahdollisesti lapsen ennustetta parantavana hoitomuotona, mutta muuten viilennyshoidosta ei ole vielä valtakunnallista standardia.

Kaikista Suomen vastasyntyneistä, joilla on HIE, hiukan yli puolet syntyy muualla kuin yliopistosairaalassa (Leipälä ym. 2008). Näin ollen alue- tai keskussairaaloissa syntyneet HIE-potilaat täytyy kiireellisesti kuljettaa lähimpään yliopistosairaalaan viilennyshoitoa varten. Koska viilennyshoito tulee aloittaa kuuden tunnin sisällä lapsen syntymästä, passiivinen tai aktiivinen viilennys aloitetaan usein jo synnytysairaalassa ja sitä jatketaan siirron aikana.

Vastasyntyneen elvytys: Käypä hoito –suosituksessa vuodelta 2011 on vastasyntyneen sairaalasiirtoa koskevat ohjeet, mutta siinä ei oteta kantaa kuljetuksen organisointiin. Yhtenäistä valtakunnallista ohjeistusta vastasyntyneiden sairaalasiirrosta ei toistaiseksi ole.

#### 4.5 Viilennyshoito Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

KYS:ssa viilennyshoitoa annetaan vastasyntyneiden teho- ja valvontaosastolla, jossa on käytössä CritiCool®-laitteisto koko kehon viilennystä varten. Viilennettävät lapset tulevat KYS:n ERVA-alueelta (erityisvastuualue). Viilennyshoidon aloittamisen kriteerit (taulukko 2) ovat TOBY-tutkimuksesta muokatut ja käytännössä vastaavat kuin HUS:ssa. Mikäli syntyy huonokuntoinen lapsi, jolla napa-pH on alle 7,00 tai emäsvaje (BE) on -16 tai enemmän tai Apgarin pisteet 10 minuutin iässä ovat vähemmän kuin 6 tai jolla on ventilaation tarve 10 minuutin iässä, hän voi kuulua viilennyshoidon piiriin. Tällöin lapsi otetaan vastasyntyneiden tehosastolle seurantaan ja arvioidaan, täyttyvätkö viilennyshoidon aloittamisen kriteerit. Vastasyntyneelle aloitetaan aEEG-seuranta, mikäli laite on saatavilla (taulukko 3) ja hänen neurologista tilaansa seurataan ja arvioidaan enkefalopatia-asteikon mukaan (taulukko 4). Mitä suuremmat enkefalopatia-pisteet ovat, sitä heikompi on vastasyntyneen ennuste. Enkefalopatia-pisteiden kokonaismäärä 11 tai yli viittaa vähintään kohtalaiseen HIE:aan (Thompson ym. 1997). KYS:ssa käytössä oleva viilennyshoidon ohje on liitteenä opinnäytetyöni lopussa (liite 1).



Taulukko 2. Viilennyshoidon aiheet Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

Viilennyshoidon aloittamisen aiheet KYS:n vastasyntyneiden teho-osastolla
<p>Viilennyshoito aloitetaan jos kriteerit 1-5 täyttyvät:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lapsen gestaatioikä syntyessä &gt;36 viikkoa (34-36 viikkoa harkinnan mukaan)</li> <li>2. Ei epämuodostumia, jotka vaativat leikkaushoitoa vastasyntyneenä</li> <li>3. Ikä alle 6 tuntia</li> <li>4. Merkittävä asfyksia eli vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apgar 10 min iässä &lt; 6</li> <li>• Elvytyksen tai ventilaation tarve 10 min iässä</li> <li>• Asidoosi (pH alle 7,00) 60 min sisällä syntymästä (napaverestä tai muusta lapsen näytteestä)</li> <li>• Emäsvaje (BE) -16 tai enemmän 60 min sisällä syntymästä (napaverestä tai muusta lapsen näytteestä)</li> </ul> </li> <li>5. Kohtalainen tai vaikea hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alentunut tajunnan taso JA</li> <li>• Ainakin yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypotonia (paikallinen tai yleistynyt)</li> <li>○ Poikkevat refleksit (moro, tarttuminen)</li> <li>○ Puuttuva tai heikko imu</li> <li>○ Kouristukset</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

Taulukko 3. Jos käytössä on aEEG-rekisteröinti, kohtalaiseen tai vaikeaan HIE:aan viittaa mikä tahansa taulukossa esitetyistä löydöksistä.

<p>aEEG-rekisteröinti - kohtalaiseen tai vaikeaan HIE:aan viittaavat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normaali tausta, joitakin purkauksia: äkillinen perustason piikkimäinen nousu</li> <li>• Kohtalaisesti poikkeava: monotoninen käyrä</li> <li>• Vahvasti poikkeava: kapea, monotoninen käyrä</li> <li>• Jatkuvat purkaukset: toistuvat äkilliset perustason piikkimäiset nousut</li> </ul>
--

Taulukko 4. Enkefalopatia-pisteytys: kohtalaisen tai vaikean HIE:n löydökset *kursivoitu* (mukailtu Thompson ym. 1997).

	0	1	2	3
Tajunnantaso	normaali	ylitärtyvä	<i>alentunut</i>	<i>tajuton</i>
Tonus	normaali	hypertonia	<i>hypotonia</i>	<i>veltto</i>
Kohtaus	ei	<i>harvoin, &lt;3/pv</i>	<i>usein, &gt;2/pv</i>	
Asento	normaali	<i>nyrkistys, poikkeavat liikkeet</i>	<i>voimakas distaalinen fleksio</i>	<i>deserebraatio</i>
Moro	normaali	<i>osittainen</i>	<i>puuttuu</i>	
Tarttuminen	normaali	<i>huono</i>	<i>puuttuu</i>	
Imu	normaali	<i>huono</i>	<i>puuttuu ja/tai puree</i>	
Hengitys	normaali	hyperventilaatio	<i>lyhyitä apneoita</i>	<i>apnea</i>
Aukile	normaali	<i>täysi, ei pullota</i>	<i>pullottaa</i>	

## 5 TAVOITE

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko viilennyshoidolla vaikutusta päänympäryksen kasvuun. Lähtökohtaisesti oli jo tiedossa viilennyshoidon positiiviset vaikutukset lapsen kehitykseen, joten oletuksenani oli, että viilennyshoito parantaa myös päänympäryksen kasvua.

## 6 AINEISTO

Tutkimuksen aineistoksi kerättiin ajalta 19.12.2008–28.3.2012 KYS:ssa viilennyshoitoa saaneet vastasyntyneet, joita oli yhteensä 22: 13 poikaa ja 9 tyttöä. Lopullisesta tutkimusaineistosta poistettiin kolme lasta, joista yhden neurologisten oireiden syyksi paljastui äidin autokolarin aiheuttama takakuopan aivoverenvuoto ja kaksi menehtyi alle viikon iässä. Lopulliseen tutkimusaineistoon jäi 10 poikaa ja 9 tyttöä (taulukko 5). Verrokkiryhmä kerättiin KYS:n potilastietojärjestelmästä 1.1.1998–31.12.2008 sairaalassa syntyneistä lapsista. Hakukriteereinä käytettiin ICD-10-järjestelmän mukaisia syntymäasfyksiaa, HIE:aa tai näitä läheisesti muistuttavia tiloja tarkoittavia päädiagnoosikoodeja (taulukko 6). Näillä kriteereillä potilastietojärjestelmästä löydettiin 209 vastasyntyntä, joista kahdeksan täytti nykyisin käytössä olevat viilennyshoidon kriteerit. Yksi näistä lapsista oli menehtynyt alle viikon iässä, joten verrokkeja oli seitsemän (2 poikaa ja 5 tyttöä).

Tutkimusaineisto kerättiin KYS:n sähköisestä potilastietojärjestelmästä, arkistoiduista sairauskertomuksista ja muutaman potilaan osalta myös jatkohoidosta vastanneen keskussairaalan sairauskertomuksista. Sairauskertomukset käytiin systemaattisesti läpi ja kaikista kerättiin tiedot, joilla voisi olla merkitystä mahdollisesta viilennyshoidosta päätettäessä (sukupuoli, diagnoosit, synnytystapa, synnytyssairaala, raskausviikot, apgar-pisteet, napaveren pH laskimosta ja valtimosta, napaveren BE, ensimmäinen syke, ventilaatiotuki, kohtauslääkitys, EEG-löydökset, pään ultraäänitutkimus- ja MRI-löydökset, kasvatiedot, neurologisen kehityksen seurantatiedot ja lisäksi muut mahdolliset poikkeavuudet tiedoissa). Viilennyshoitokriteerit täyttäneistä kerättiin myös kaikki 17.12.2012 asti käytettävissä olleet kasvatiedot päänympäryksen, pituuden ja painon osalta.

Taulukko 5. Tutkimuksen kriteerit täyttäneet viilennyshoidetut vastasyntyneet KYS:ssa.

Nro	Sukupuoli	Raskausviikot	Apgar 1 min	Apgar 5 min	Apgar 10 min	uA-pH	uV-pH	uA-BE	uV-BE
1.	M	34+2	0	3	-	6,74	6,75	-22	-21
2. <sup>1</sup>	N	39+2	9 <sup>1</sup>	9 <sup>1</sup>	-	7,2 <sup>1</sup>	-	-7,2 <sup>1</sup>	-
3.	M	42+1	2	7	-	6,79	6,82	-31	-28,6
4.	N	37+4	0	0	2 (15min)	6,99	-	-12,1	-
5.	M	37+6	3	3	5 (10min), 7 (15min)	7,41	7,40	-5,6	-5,1
6.	M	40+5	2	6	-	6,96	7,03	-14	-11,5
7.	N	40+1	1	2	3	6,65	6,7	-22,3	-20,6
8. <sup>2</sup>	M	38+0	9 <sup>2</sup>	9 <sup>2</sup>	-	7,29 <sup>2</sup>	7,46 <sup>2</sup>	-2,3 <sup>2</sup>	-1,5 <sup>2</sup>
9.	N	39+5	3	5	7	6,79	6,88	-24,8	-22,1
10.	N	40+5	3	4	6	-	6,84	-	-15,8
11.	N	41+0	2	4	5	6,95	7,26	-14,5	-8,2
12.	N	41+3	0	0	0	6,89	7,09	-	-
13.	M	41+3	2	3	4	6,86	7,36	-21,9	-4,7
14. <sup>3</sup>	N	39+5	3 <sup>3</sup>	9 <sup>3</sup>	-	-	6,68 <sup>3</sup>	-	-37 <sup>3</sup>
15.	M	39+1	2	6	8	7,14	7,21	-10,4	-9,5
16.	M	40+4	0	-	-	7,22	7,18	-27	-
17. <sup>4</sup>	M	40+5	1 <sup>4</sup>	0 <sup>4</sup>	0 <sup>4</sup>	-	-	-	-
18.	N	36+6	1	4	7	7,19	7,42	-3,2	0,1
19.	M	41+1	1	1	4	7,01	7,16	-11,3	-9,1

1) Mennyt elottomaksi 45 min iässä, elvytetty, 1,5 h iässä BE -18,4 ja pH 7,23

2) Mennyt elottomaksi 20 min iässä, elvytetty

3) Huomattu menneen elottomaksi vajaan tunnin ikäisenä, pH ja BE elvytyksen alussa

4) 70 min iässä ensimmäinen cB-pH 6,9 ja cB-BE -27,7

Taulukko 6. Verrokkiaineisto - KYS:ssa vuosina 1998–2008 syntyneet nykyisin viilennyshoitokriteerit täyttävät vastasyntyneet.

ICD	Päädiagnoosi	n	n (verrokkit)
P21.0	Vaikea syntymäasfyksia	51	5 <sup>1</sup>
P21.1	Lievä/kohtalainen syntymäasfyksia	96	-
P21.9	Määrittämätön syntymäasfyksia	9	1
P90	Vastasyntyneen kouristelu	17	-
P91.00	Lievä HIE	3	1
P91.01	Keskivaikea HIE	3	-
P91.02	Vaikea HIE	9	1
P91.08	Vastasyntyneen akuutti aivoiskemia	2	-
P91.1	Vastasyntyneen kystinen periventrikulaarinen leukomalasia	2	-
P91.3	Vastasyntyneen aivoärsytystila	9	-
P91.4	Vastasyntyneen aivotoimintojen vaikeus	1	-
P91.8	Muu vastasyntyneen aivohäiriö	1	-
P91.9	Määrittämätön vastasyntyneen aivohäiriö	6	-
Yhteensä		209	8 <sup>1</sup>
1) Yksi menehtyi < 7 vrk iässä, joten lopullinen verrokkien lukumäärä on 7.			

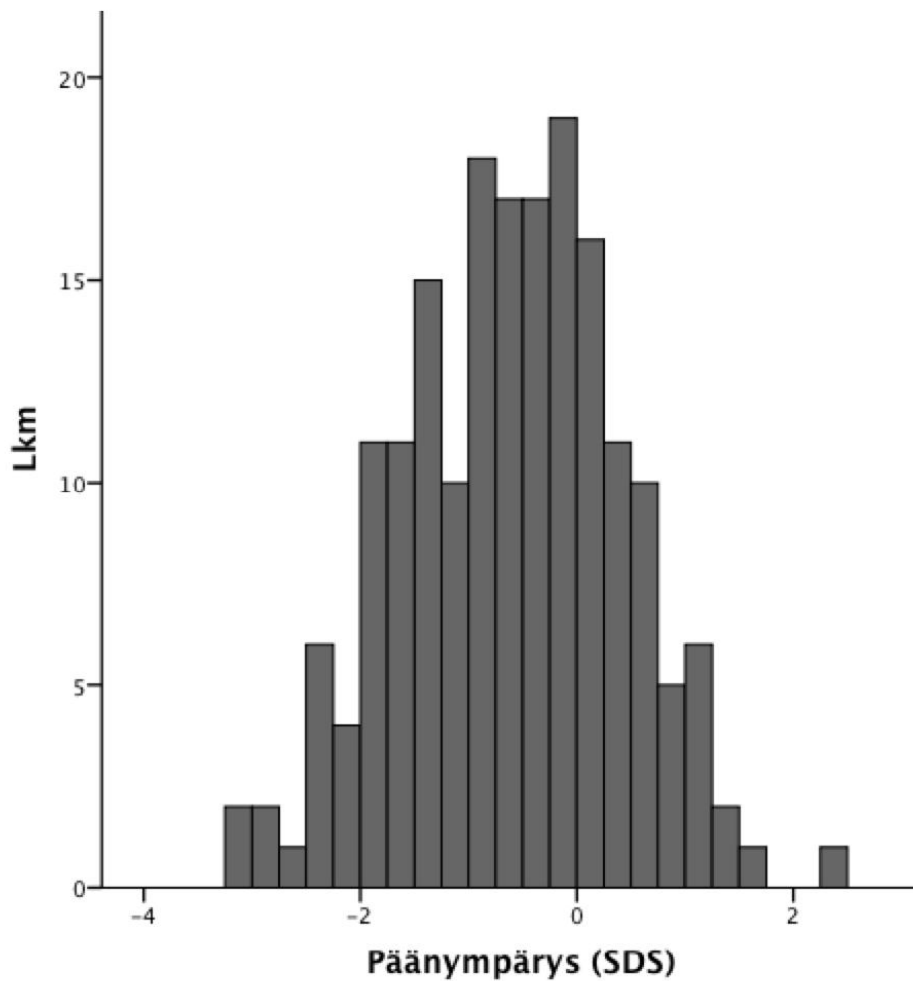
## 7 TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tilastotieteellisessä analysoinnissa käytettiin IBM SPSS Statistics 19® -ohjelmistoa. Päänympärysmittojen jakaumia tarkasteltiin viilennettyjen ja ei-viilennettyjen ryhmissä. Kaikki mitat (päänympärysmitat ja syntymäpäänympäryys sekä -paino) muutettiin ensin iän/raskausviikkojen ja sukupuolen mukaan standardoiduiksi (SDS, standard deviation score) mitoiksi uusimpien kansallisten kasvureferenssien mukaan (Karvonen ym. 2012, Sankilampi ym. 2013). Poikia ja tyttöjä voitiin tällä tavoin tarkastella yhdessä. Ryhmien välillä ei ollut eroa sukupuolijakaumassa ( $\chi^2$ -testi). Keskiarvotestauksessa käytettiin T-testiä, jolla tarkasteltiin eroa syntymämitoissa (paino ja päänympäryys) ryhmien välillä ja Mann-Whitneyn U-testiä, jonka avulla tarkasteltiin ryhmien välistä eroa raskausviikkojen, napa-pH:n ja apgarpisteiden suhteen. Päänympäryyskasvun mediaanikäyriä tarkasteltiin molemmissa ryhmissä vähintään 2,5 ikävuoteen asti. Sekamallianalyysissä tarkasteltiin ikäryhmittäin syntymästä 2,5 ikävuoteen asti, onko päänympäryksen kasvussa viilennetyillä ja ei-viilennetyillä eroa syntymäpaino huomioiden. Sekamalli huomioi myös jokaisen yksilön ns. sisäisen korrelaation eli sen, että yksilöstä tehdyillä mittausarvoilla on sisäinen riippuvuus, kun tuloksia tarkastellaan aikajanaalla eri pisteissä. Sekä ei-viilennettyjen että viilennettyjen aineisto jaettiin desimaali-ikä perusteella ikäryhmiin. Ei-viilennettyjen joukossa seuranta-aika osalla lapsista oli jopa yli 10 vuotta, mutta viilennettyjen ryhmässä enimmillään 2 vuotta 5 kuukautta, joten analyysissä huomioitiin ikäryhmät kolmeen ikävuoteen asti, jolloin jokaisessa ikäryhmässä oli päänympäryksen mittatietoja käytettävissä sekä tutkimusryhmästä että verrokeilta. Ikäryhmiä oli lopulta kahdeksan: ikäryhmä 1 = 0,00 vuotta, 2 = 0,01 - 0,08, 3 = 0,09 - 0,16, 4 = 0,17 - 0,24, 5 = 0,25 - 0,49, 6 = 0,50 - 0,99, 7 = 1,00 - 1,99, 8 = 2,00 - 2,99. Lapsen ensimmäisen elinvuoden aikana päänympäryksen kasvu on nopeinta, siksi tälle aikavälille asetettiin tiheämmin tarkastelupisteitä kuin myöhemmille elinvuosille.

Monella lapsella sekä verrokeissa että tutkimusryhmässä oli useita mittaustuloksia samankin ikäryhmän sisällä. Siksi kaikkien päänympärysmittojen jakaumien tarkastelun jälkeen kustakin ikäryhmästä poimittiin jatkoanalyysiin mukaan vain yksi, lähimpänä ikäryhmän keskipistettä oleva päänympärysmitta, jolloin yksittäisten lasten runsaammat mittaustulokset eivät vääristäneet lopputuloksia.

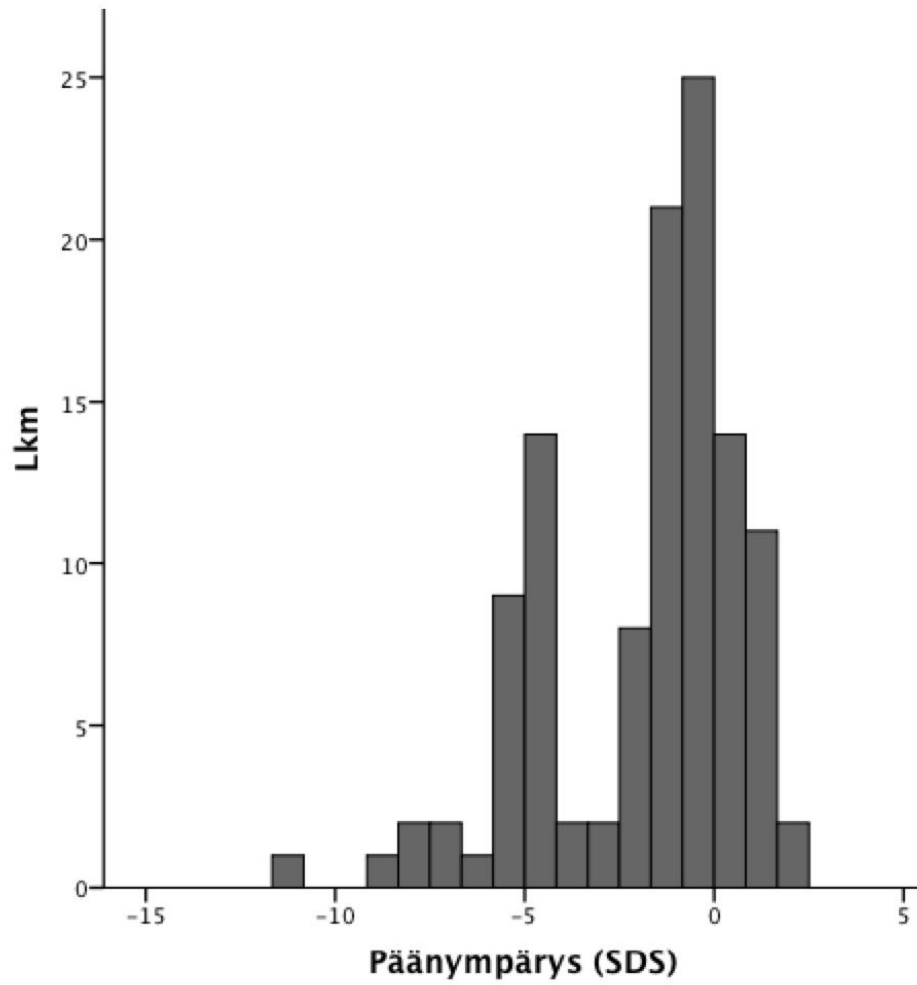
## 8 TULOKSET

Viilennetyillä lapsilla päänympärysmittat olivat normaalisti jakautuneet ja kaikkien päänympärysmittausten keskiarvo oli  $-0,61$  SDS (keskihajonta eli SD  $1,00$ ) (kuva 1). Ei-viilennettyjen ryhmässä kaikkien päänympärysmittausten keskiarvo oli  $-1,84$  SDS (SD  $2,59$ ) (kuva 2).

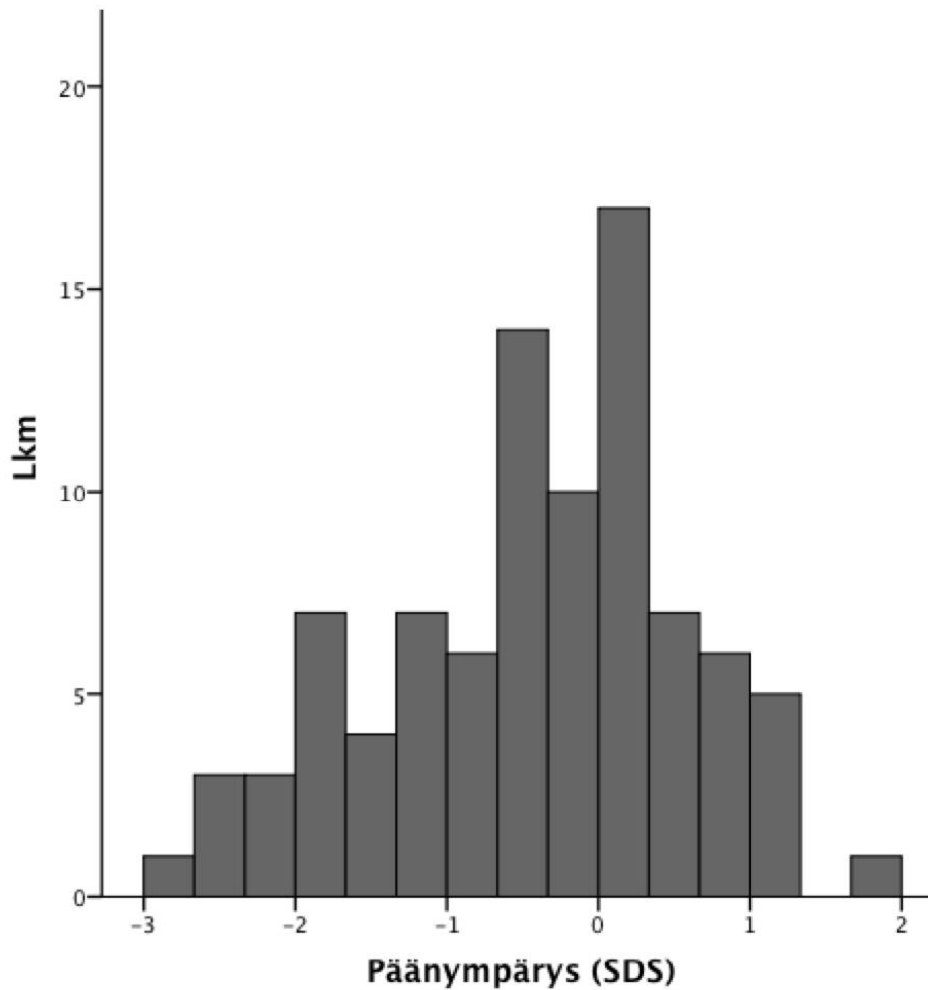


Kuva 1. Kaikkien päänympärysmittojen jakauma viilennetyillä. Keskiarvo =  $-0,61$ , keskihajonta =  $1,00$ ,  $n = 185$ . Lkm = lukumäärä.



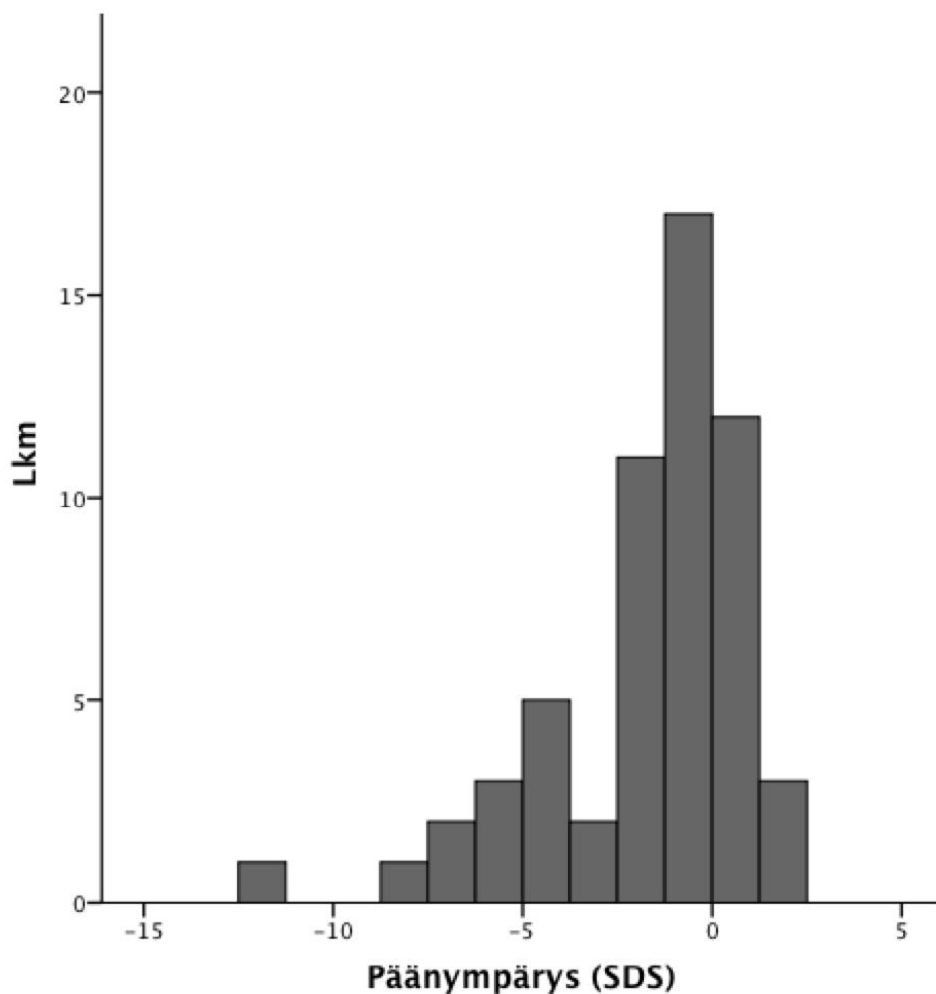


Kuva 2. Kaikkien päänympärysmittojen jakauma ei-viilennetyillä verrokeilla. Keskiarvo = -1,84, keskihajonta = 2,59,  $n = 115$ . Lkm = lukumäärä.



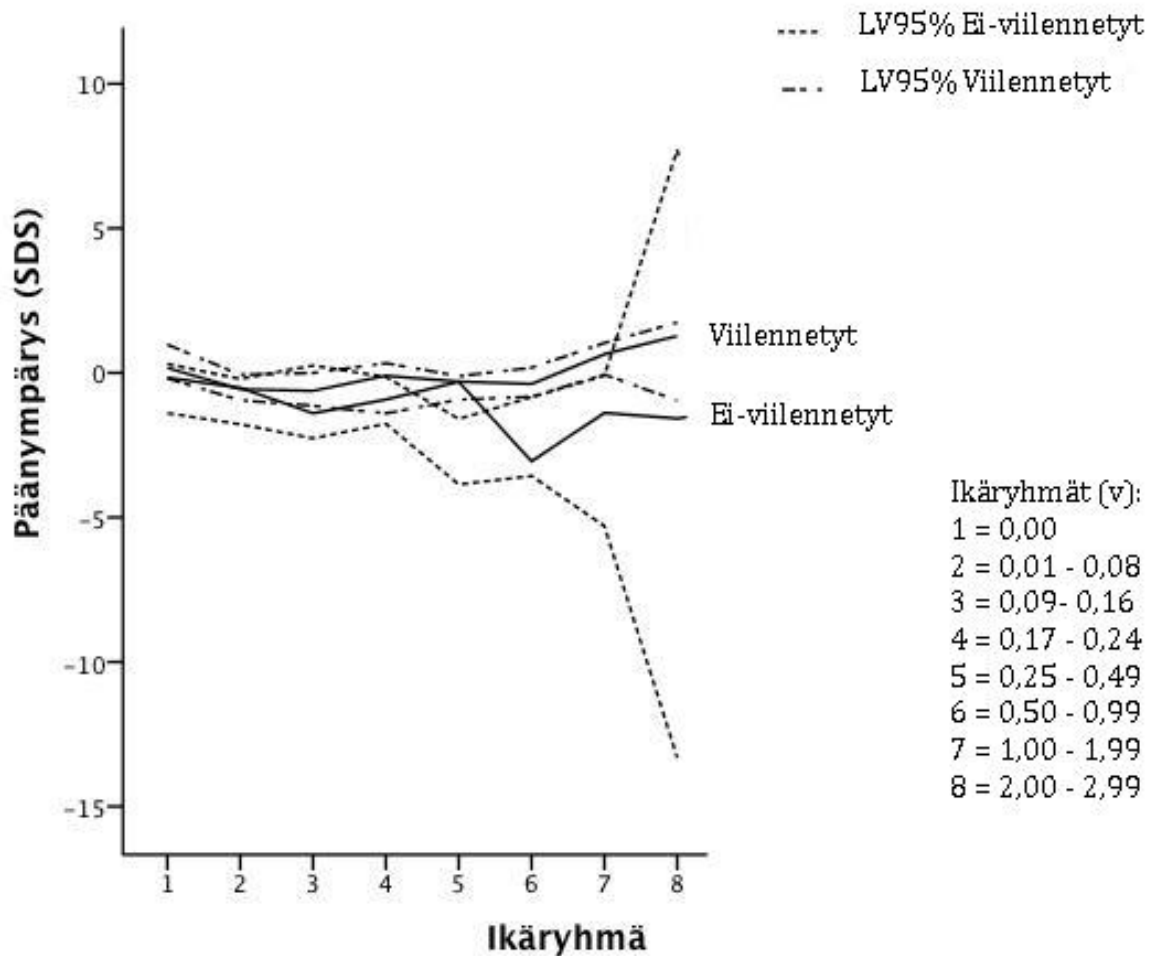
Kuva 3. Pään ympäryysmittojen jakauma alle 3-vuotiailla viilennetyillä, kun jokaisesta ikäryhmästä mukana vain lähimpänä ikäryhmän keskipistettä olevat mitat. Keskiarvo =  $-0,42$ , keskihajonta =  $1,01$ ,  $n = 91$ . Lkm = lukumäärä.

Ikäryhmittäin poimitujen pään ympäryysmittausten keskiarvo viilennetyillä lapsilla oli  $-0,42$  SDS (SD  $1,01$ ) (kuva 3). Ei-viilennetyillä lapsilla vastaavasti pään ympäryysmittausten keskiarvo oli  $-1,63$  SDS (SD  $2,69$ ) (kuva 4).



Kuva 4. Päänympäryysmittojen jakauma alle 7-vuotiailla ei-viilennetyillä, kun jokaisesta ikäryhmästä mukana vain lähimpänä ikäryhmän keskipistettä olevat mitat. Keskiarvo = -1,63, keskihajonta = 2,69,  $n = 57$ . Lkm = lukumäärä.

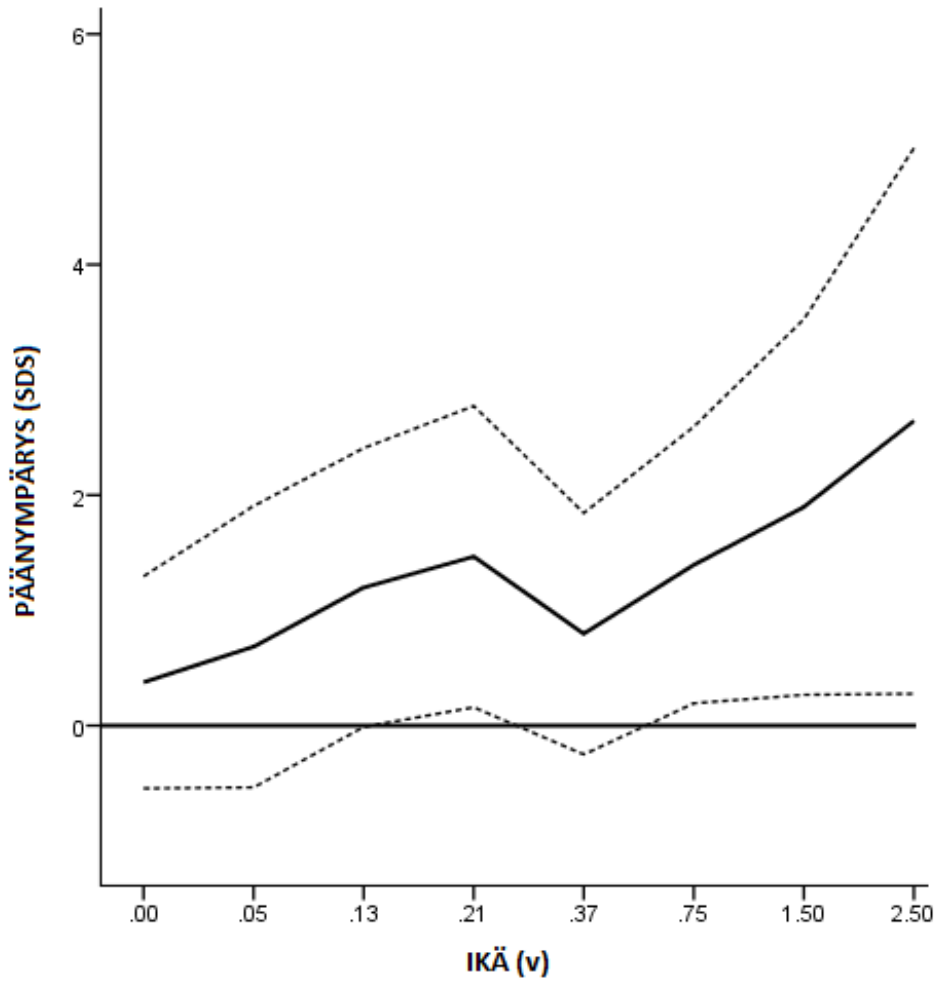
Viilennettyjen ryhmässä päänympäryysmittojen mediaanikäyrä on melko tasainen ja lähempänä 0-tasoa (SD-yksiköissä), kun taas ei-viilennettyjen ryhmässä päänympäryysmittojen mediaanikäyrä lähtee laskemaan heti syntymän jälkeen (kuva 5). Ryhmien välillä ei ole merkitsevää eroa syntymäpäänmpäryyksissä ( $p = 0,94$ ), ja kummassakin ryhmässä syntymäpäänmpäryys on lähellä väestön mediaania, mutta ei-viilennettyjen verrokkien päänmpäryksen mediaanikäyrä laskee viilennettyjen mediaanikäyrän alapuolelle pysyvästi jo kuukauden ikään mennessä (ikäryhmä 2). Keskiarvojen luottamusvälit menevät kuitenkin päällekkäin, jolloin tilastollista eroa ryhmien mediaanikäyrien välillä ei ole todettavissa.



Kuva 5. Päänympäryksen mediaanit ja keskiarvojen 95%:n luottamusvälit ikäryhmittäin 3-vuotiaiksi asti.

Pitkittäisessä sekamallianalysissä viilennettyjen päänympäry-SDS oli keskimäärin suurempi kuin ei-viilennetyillä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä 2,5 kuukauden ikäisillä ( $p = 0,03$ ) ja 9 kuukauden ikäisillä tai sitä vanhemmilla lapsilla ( $p = 0,02$ ) (kuva 6).

Syntymäpäänympäryksessä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä ( $p = 0,94$ ), mutta syntymäpainossa ei-viilennetyt (keskiarvo = 0,79 SDS) olivat merkitsevästi viilennettyjä (keskiarvo = -0,64 SDS) painavampia ( $p = 0,04$ ), ryhmien välinen ero oli keskimäärin 1,2 SDS.



Kuva 6. Viilennettyjen ja ei-viilennettyjen välinen keskimääräinen päänympäryksen ero (SDS-yksikköinä) 95% luottamusväleinen. 0-taso edustaa ei-viilennettyjen ryhmää. Tunnusluvut saatu pitkittäisestä sekamallianalyysistä, jossa selittävinä muuttujina viilennyshoito (kyllä/ei), ikäryhmä ja syntymäpaino.

Raskausviikkojen, apgar-pisteiden ja napa-pH:n suhteen viilennettyjen ja ei-viilennettyjen ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Sukupuolten välillä ei ollut eroa viilennyshoidon suhteen ( $p = 0,52$ ).

## 9 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että päänympärysten mediaanit olivat viilennetyillä ja ei-viilennetyillä syntyessä samalla tasolla, mutta ei-viilennettyjen päänympäryksen mediaani tippui pysyvästi alemmalle tasolle yhden kuukauden iästä alkaen. Syntymäpaino huomioiden pitkittäisessä sekamallianalysissä viilennyshoidolla hoidettujen lasten päänympäryys oli keskimäärin suurempi kuin ei-viilennetyillä lapsilla, ero oli tilastollisesti merkitsevä 2,5 kuukauden iässä sekä 9 kuukauden iästä alkaen 2,5 ikävuoteen asti. Tutkimuksen perusteella viilennyshoito näyttää parantavan päänympäryksen kasvua.

Suomessa lapsilta mitataan systemaattisesti päänympäryksen kasvu neuvolakäynneillä. THL:n Lastenneuvolakäsikirja vuodelta 2013 ohjeistaa mittaamaan päänympäryksen jokaisessa lastenneuvolan määräaikaistarkastuksessa ja jatkamaan mittauksia kouluikään asti. Päänymäryksen seuranta on tärkeintä lapsen ensimmäisten elinkuukausien aikana, jolloin pään kasvu on suurinta. Tavoitteena on huomata pään kasvun poikkeavuudet ajoissa ennen mahdollisten neurologisten oireiden ilmenemistä, ja päästä ajoissa hoitamaan kasvupoikkeavuuksien aiheuttajaa.

Lapsilla, joilla on vastasyntyneenä HIE, on havaittu päänympäryksen kasvun olevan terveitä verrokkeja huonompaa ainakin 6 ja 12 kuukauden (Low ym. 1984, Low ym. 1988) sekä 4 vuoden ikään asti (Roth ym. 1997). On myös todettu, että päänympäryksen suhdeluvun (HCR, head circumference ratio = luku, joka on havaitun päänympäryksen ja päänympäryksen ennusteen suhde prosentteina; luku eliminoi mm. sukupuolen vaikutuksen päänympäryksen kasvuun) pieneneminen yli 3,1 %-yksikköä syntymän ja 4 kuukauden iän välillä ennustaa mikrokefalian kehittymistä ennen 18 kuukauden ikää 90 %:n sensitiivisyydellä ja 85 %:n spesifisyydellä (Cordes ym. 1994). Vuosina 1991–1998 syntyneillä 52:lla lievistä tai keskivaikeasta HIE:sta kärsineellä lapsella tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että 12 kuukauden iässä 48 %:lla tutkituista oli mikrokefalia, jonka määritelmänä tässä tutkimuksessa oli päänympäryksen jääminen alle kolmannen persentiilin (< -1,88 SDS) ja 53 %:lla päänympäryksen kasvu oli suboptimaalista eli pään kasvu tipahti syntymästä ensimmäiseen ikävuoteen mennessä yli -2 SDS syntymä-SDS-tasosta. Vertailuaineistossa kumpaakin oli vain 3 % (Mercuri ym. 2000). Toisessa tutkimuksissa lapsilla, joille oli HIE:n seurauksena jäänyt vielä 5 vuoden iässä havait-

tava motorinen kehitysvamma, todettiin jo 3 kuukauden iästä alkaen havaittava päänympäryksen kasvun hidastuminen (Shankaran ym. 1991).

HIE:n vaikeusasteella on myös todettu olevan vaikutusta päänympäryksen kasvuun. Jamaikalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa Garbutt ja Trotman (2009) totesivat, että lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea HIE, oli seurannassa merkitsevästi pienempi päänympäryys ( $p < 0,05$ ) kuin lapsilla, joilla oli lievä HIE. Vaikea HIE vaikutti vielä merkitsevämmiin päänympäryksen kasvua hidastavasti kuin kohtalainen HIE. Toinen tutkimus toteaa, että lapsilla, joilla oli vaikea HIE tai lähtötilanteessa huono ennuste, oli merkitsevästi pienempi päänympäryys 21–149 päivän iässä verrattuna lapsiin, joilla oli lievä tai kohtalainen HIE (Ilves ym. 2008). Päännympäryksellä yhden kuukauden iässä todettiin merkittävä negatiivinen korrelaatio HIE:n vaikeusasteen kanssa ( $p < 0,01$ , korrelaatio ( $r$ ) = -0,31) ja vastaavasti negatiivinen korrelaatio lapsen neurologisen kehityksen lopputulemaan 18 kuukauden iässä ( $p < 0,01$ ,  $r$  = -0,30). Esimerkiksi pituuskasvuun HIE:lla tai sen vaikeudella ei kuitenkaan ollut mitään vaikutusta ja painonkehitykseenkin vain vähäinen vaikutus.

Koska lähtökohtaisesti oli jo tiedossa viilennyshoidon positiiviset vaikutukset lapsen kehitykseen ja neurologista vammautumista vähentävä tai ainakin lieventävä vaikutus, niin hypoteesinani oli, että viilennyshoito parantaa päänympäryksen kasvua. Samansuuntaiseen tulokseen päätyivät myös Azzopardi ym. vuonna 2009, mutta tutkimuksessa 18 kuukauden seuranta-aikana ei ryhmien välille saatu merkitsevää eroa ( $p = 0,48$ ).

Aineistossani viilennetyillä lapsilla päänympäryksen kasvu näyttää paremmalta kuin ei-viilennetyillä verrokeilla ja erot tulivat esiin jo ensimmäisen elinkuukauden aikana. Tilastollista merkitsevyyttä ryhmien välille ei kuitenkaan saatu, mikä johtuu osaltaan varmasti aineiston pienestä koosta, erityisesti verrokkiaineisto oli hyvin pieni. Verrokkien pieneen määrään on luultavasti monta syytä. Ensinnäkin potilastiedot haettiin tietokannasta päädiagnoosikoodien perusteella. Tällä menetelmällä ei luultavimmin löydy kaikki mahdolliset verrokkit, koska osalla potilaista asfyksia on todennäköisesti merkitty sivudiagnoosiksi. Mahdollista on myös, että hakukoodivalikoima ei ollut riittävän kattava löytääkseen kaikki potentiaaliset viilennyskandidaatit.

Toisena merkittävänä tekijänä verrokkien pienelle määrälle on se, että viilennettävät vastasyntyneet tulevat KYS:aan koko ERVA-alueelta, mutta verrokkiaineisto koostuu pelkästään KYS:ssa syntyneistä lapsista. Lopullisen tutkimusaineistoni viilennetyistä 9 oli syntynyt KYS:ssa, 8 Keski-Suomen keskussairaalaissa, 1 Mikkelin keskussairaalaissa ja 1 Pohjois-Karjalan keskussairaalaissa. Alueen sairaaloista Jyväskylässä syntyy eniten lapsia, mikä selittää KSKS:n suuren osuuden viilennettävistä vastasyntyneistä. Noin puolet viilennettävistä tulee kuitenkin oman sairaalan, KYS:n, sisältä. Tutkimuksessa tarkasteltuna noin 3,5 vuoden ajanjaksona KYS:ssa syntyi 9 viilennyshoidon kriteerit täyttävää lasta. Voidaan siis olettaa, että 10 vuoden aikana, jolta verrokkiaineisto kerättiin, olisi pitänyt löytyä jopa kolminkertainen määrä viilennyshoitokandidaatteja nyt löydetyn 7 sijaan, koska tiedossa ei ole, että syntymäasfyksia olisi lisääntynyt viime vuosien aikana. Muiden KYS:n ERVA-alueen sairaaloiden osalta ei ole tiedossa, kuinka paljon viilennyshoidon kriteerit täyttäviä lapsia näissä vastaavana 10 vuoden ajanjaksona on syntynyt. Viilennyshoito myös vähentää varhaista kuolleisuutta eli todennäköisesti osa löytymättä jääneistä lapsista on menehtynyt, mutta diagnoosikoodina on jokin muu kuin asfyksia, esim. monielinvaurio tai munuaisten vajaatoiminta.

Kolmantena ja ehkä merkittävimpana ongelmana verrokkiaineiston keräämisessä olivat puutteelliset sairauskertomusmerkinnät. Ennen kuin viilennyshoitoa KYS:ssa oli tarjolla, ei asfyktisten vastasyntyneiden alkuvaiheita kirjattu potilastietoihin niin tarkasti kuin nykyisin. Tällöin ei ollut tarvetta samanlaiselle systemaattiselle järjestelmälle heti ensimmäisten elintuntien aikana kuin nyt viilennyshoidon aikakautena. Erityisesti neurologisten oireiden esiintymistä ja niiden ajankohtaa oli hyvin vaikeaa selvittää sairauskertomusmerkinnöistä. Merkintöjen perusteella ei aina pystynyt osoittamaan, onko vastasyntyneellä ollut HIE vai ei, vaikka muuten viilennyshoitokriteerit olisivatkin täyttyneet. Muutama potentiaalinen viilennyshoitokandidaatti on saattanut jäädä tästä syystä tutkimuksen ulkopuolelle.

Ei-viilennetyt verrokkit olivat syntymäpainoltaan suurempia kuin tutkimusryhmän viilennetyt lapset. Tämä ero syntymäpainoissa voi olla pieneen aineistoon liittyvää sattumaa. Viime vuosina lisääntynyt odottavien äitien raskausdiabeteksen seulonta, tiukentuneet raskausdiabeteksen raja-arvot ja tehostunut verensokeriseuranta ovat mahdollisesti hillinneet lasten sikiöaikaista kasvua, koska kasvuolosuhteet ovat olleet "vähemmän makeat".



Vastasyntyneenä asfyksian vuoksi viilennyshoidettujen lasten aineistoni yhdestä yliopistosairaalarasta antaa viitettä siitä, että viilennyshoidolla on myös päänympäryksen kasvua parantavaa vaikutusta. Tämän tilastollisen merkitsevyyden osoittamiseksi tarvittaisiin kuitenkin suurempi tutkimusaineisto. Jos näin karkea mittari kuin päänympäryksen kasvu pystyy osoittamaan viilennyshoidon vaikutuksen, kertoo se, että viilennyshoidolla on todennäköisesti suuresti suojaava vaikutus hapenpuutteesta kärsineen vastasyntyneen aivoille.

## 10 LÄHTEET

Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, ym. for the TOBY study group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.

Cordes I, Roland E, Lupton B, Hill A. Early prediction of the development of microcephaly after hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. *Pediatrics* 1994;5:703-7.

de Vries L, Cowan F. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:216-25.

Elvytytys (vastasyntynyt) (online). Käypä hoito –suositus. Suomalaisen lääkäriseura Duodecim ja Suomen Perinatologisen seuran Suomen Neonatologit –alajaoksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim, 2011 (viitattu 29.4.2014). Saatavilla Internetissä [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Garbutt A, Trotman H. Outcome of neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy admitted to the neonatal unit of the University Hospital of the West Indies. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:263-9.

Gluckman P, Wyatt J, Azzopardi D, ym. on behalf of the CoolCap study group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.

Gunn A, Gunn T, Gunning M, Williams C, Gluckman P. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098-1106.

Gunn A, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154-69.

Ilves P, Lintrop M, Talvik I, Muug K, Maipuu L, Metsvaht T. Low cerebral blood flow velocity and head circumference in infants with severe hypoxic ischemic encephalopathy and poor outcome. *Acta Paediatr* 2008;98:459-65.

Iwata O, Iwata S. Filling the evidence gap: How can we improve the outcome of neonatal encephalopathy in the next 10 years? *Brain Dev* 2011;33:221-8.

Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub2

Jacobs S, Morley C, Inder T, ym. on behalf of the Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:692-700.

Karvonen M, Hannila ML, Saari A, Dunkel L. New Finnish reference for head circumference from birth to 7 years. *Ann Med* 2012;44:369-74.

Leipälä J, Metsäranta M, Marttila R, Grahn R, Sund R, Malmivaara A. Viilennyksen vaikuttavuus ja turvallisuus vastasyntyneen hypoksis-iskeemisen enkefalopatian hoidossa. *Suom Lääkäril* 2008;49:4311-19.

Low J, Galbraith R, Muir D, Killen H, Pater E, Karchmar E. Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:533-9.

Low J, Galbraith R, Muir D, Killen H, Pater E, Karchmar E. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:356-61.

Mercuri E, Ricci D, Cowan F, ym. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000;106:235-43.

Newnam K, DeLoach D. Neonatal hypothermia: a method to provide neuroprotection after hypoxic ischemic encephalopathy. *NAINR* 2011;11:113-24.

Pauliah S, Shankaran S, Wade A, Cady E, Thayyil E. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2013;8:3:e58834.

Pin T, Eldridge B, Galea M. Review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2009;124:619-26.

Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med*. 2004;30:556-75.

Roth S, Baudin J, Cady E, ym. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:718-25.

Roth S, Edward A, Cady E, ym. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:285-295.

Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med* 2013;45:446-54.

Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.

Schulzke S, Rao S, Patole S. A systematic view of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? *BMC Pediatrics* 2007;7:30.

Shah P, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systemic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:951-8.

Shah P. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:238-46.

Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, ym. for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.

Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard M, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991;25:135-48.

Simbruner G, Mittal R, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-e8.

Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards A, Azzopardi D. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics* 2011;128:e450-2.

THL Lastenneuvolakäsikirja, 2013. [www.thl.fi/fi\\_FI/lastenneuvola-fi/ohjeet/menetelmat/kasvu/paanymparys](http://www.thl.fi/fi_FI/lastenneuvola-fi/ohjeet/menetelmat/kasvu/paanymparys) Haettu 11.7.2013

Thompson C, Puterman A, Linley L, ym. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-61.

Thoresen M. Patient selection and prognostication with hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:247-52.

Tommiska V ja Metsäranta M. Vastasyntyneiden viilennyshoito. *Duodecim* 2012;128:1275-82.

Vannucci RC, Perlman FM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997;100:1004-14

Voipio V, Kuisma M. Elvytyksen jälkeinen hoito. *Duodecim* 2000;116:1142-9.

Wagner C, Eicher D, Katikaneni L, Barbosa E, Holden K. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia? *Pediatr Neurol* 1999;21:429-43.

WHO, the world health statistics, 2011.

[www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/media/CAH\\_causes\\_death\\_u5\\_neonates\\_2008.pdf](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/media/CAH_causes_death_u5_neonates_2008.pdf)

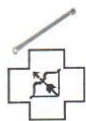
Haettu 23.12.2013

WHO, global health observatory data repository, 2013.

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.CMNRREGWORLD?lang=en> Haettu 23.12.2013.

Zhou W, Cheng G, Shao X, ym. for the China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;175:367-72.

## Liite 1.



Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri  
 KUOPION YLIOPISTOLLINEN SAIRAALA  
 12406 vastasyntyneiden teho-osasto  
 map

HOITO-OHJE

26.8.2010 (26.8.2010)

1 (4)

**VIILENNYSHOIDON AIHEET JA TOTEUTUS**

Laatija(t): Silvennioinen, Sanna  
 Vastuuhenkilö: Silvennioinen, Sanna  
 Hyväksyjä: Sankilampi, Ulla

Kuvaus: Asfyksian jälkeisen viilennyshoidon aiheet ja toteutus Criticool-viilennyslaitteella.

Vastasyntyneen viilennyshoito vähentää pysyvän neurologisen vammautumisen riskiä ja vaikeusastetta, jos lapsella on syntymäasfyksian aiheuttama hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE). Mitä nopeammin hoito päästään aloittamaan, sitä parempi on sen teho. Hoito voidaan aloittaa kuuden tunnin ikään mennessä.

**Jos syntyy huonokuntoinen lapsi, jolla**

**Napa-pH** <7.00 tai emäsvaje (BE) 16 tai enemmän TAI

**Apgar** <6 10 min iässä TAI

**Ventilaation tarve** 10 min iässä

**hän voi kuulua viilennyshoidon piiriin. LAPSI OTETTAVA TUOLLOIN HERKÄSTI SEURANTAAN OSASTOLLE 2406 JA ARVIOIDAAN, TÄYTTYVÄTKÖ VIILENNYSHOIDON KRITEERIT**

**Aloitetaan enkefalopatia-asteikon mukaisesti neurologisen tilan seuranta**

**Aloitetaan aEEG-seuranta, jos laite saatavilla**

**VIILENNYSHOIDON AIHEET**

Viilennyshoito aloitetaan, jos

Kriteerit 1–3 täyttyvät kyllä

Kriteeri 4 täyttyy: Potilaalla on merkittävä asfyksia kyllä

Kriteeri 5 täyttyy: Potilaalla on kohtalainen tai vaikea HIE kyllä

**Kriteerit 1-3 (kaikkien pitää täytyä)**

**Kriteeri 1.** Lapsen gestaatioikä syntyessä >36 viikkoa (34-36 harkitse)

**Kriteeri 2.** Ei epämuodostumia, jotka vaativat leikkaushoitoa vastasyntyneenä

**Kriteeri 3.** Ikä alle kuusi tuntia

Postiosoite

Käyntiosoite  
Puijon sairaala

Alavan sairaala

Julkulan sairaala

Tarinan sairaala

2 (4)

**Kriteeri 4. Merkittävä asfyksia eli vähintään yksi seuraavista:**

- Apgar 10 min iässä < 6
- Elvytyksen tai ventilaation tarve 10 min iässä
- Asidoosi (pH alle 7,00) ensimmäisen 60 min aikana (napaveri, muu lapsen näyte)
- Emäsvaje (BE) -16 tai enemmän 60 min sisällä syntymästä (napaveri, muu lapsen näyte)

**Kriteeri 5. Kohtalainen tai vaikea hypoksis-iskeeminen enkefalopatia (HIE):**

- Alentunut tajunnan taso JA
- Ainakin 1 seuraavista:
  - hypotonia (paikallinen tai yleistynyt)
  - poikkeavat refleksit (moro, tarttuminen)
  - puuttuva tai heikko imu
  - kouristukset

Enkefalopatian arvioinnissa ja seurannassa käytetään Enkefalopatia-pisteystystä (Clinisoftin "Tarkistukset" → Encefalopatia Score)

**ENKEFALOPATIA- PISTEYTYYS** (kohtalaisen/ vaikean HIE:n löydökset korostettu):

	0	1	2	3
<b>TAJUNNANTASO</b>	normaali	ylätyvä	alentunut	tajuton, tiedoton
<b>TONUS</b>	normaali	hyperfonia	hypotonia	veltto
<b>KOHTAUS</b>	ei	harvoin, < 3 / pv.	usein, > 2 x pv	
<b>ASENTO</b>	normaali	nyrkistys, poikkeavat liikkeet	voimakas distaalinen fleksio	ojennusasento
<b>MORO</b>	normaali	osittainen	puuttuu	
<b>TARTTUMINEN</b>	normaali	huono	puuttuu	
<b>IMU</b>	normaali	huono	puuttuu	
<b>HENGITYS</b>	normaali	hyperventilaatio	lyhyitä apneoita	apnea
<b>FONTANELLI</b>	normaali	täysi, ei pullota	pullottaa	

Thompson Acta Paediatr 1997

Jos käytössä aEEG-rekisteröinti, keskivaikeaan tai vaikeaan HIE:en viittaa jokin seuraavista löydöksistä:

- Normaali tausta, joitakin purkauksia: äkillinen perustason (ylä- + alareuna) piikkimäinen nousu.
- Kohtalaisesti poikkeava: "alareuna" < 5, "yläreuna" > 10.
- Vahvasti poikkeava: kapea, monotoninen aEEG-käyrä: "alareuna" < 5, "yläreuna" < 10)
- Jatkuvat purkaukset: toistuvat äkilliset perustason piikkimäiset nousut.

**VIILENNYSHOIDON TOTEUTUS****Viilennys suoritetaan liitteenä olevien ohjeiden mukaan**

Katso Liite 1. CritiCool-laitteen dikaohie



3 (4)

Lapsi kuivataan ja pidetään lämpimänä alkuelvytyksen aikana. Tämän jälkeen viilennykseen tulevat potilaat hoidetaan ensisijaisesti avopöydällä. Jos lapsi on valmiiksi viileä, lämmitys ei todennäköisesti paranna ennustetta. Ennen viilennyksen aloitusta lapselle pyritään asettamaan tarvittavat laskimo- ja valtimokanyylit. Kanylointia varten ihoa ja suonia voi paikallisesti lämmittää vesipussilla.

Viilennyshoidossa tavoitteena on **peräsuolesta mitattu lämpö 33-34 °C**.

Viilennys aloitetaan alkuelvytyksen jälkeen viivyttämättä teho-osastolla, joka tapauksessa alle 6 tunnin iässä. Viilennyksessä käytetään **Criticool-viilennyslaitetta ja kerta-käyttöistä Curewrap-käärettä, jossa kiertää viileä vesi**. Laite rekisteröi potilaan rektaalilämpöä (tavoite 33-34) ja säätää kiertävän veden lämpötilaa automaattisesti. Viilennyksen aikana ei yleensä käytetä avopöydän lämpösäteilijää. Laite on helppokäyttöinen ja ohjeet erikseen.

**Peräsuolilämpötila pidetään 33-34 °C:ssa seuraavien 72 tunnin ajan.** Lämpöä seurataan laiteliitännän kautta jatkuvasti.

**Viilennyksen päätyttyä lämpötila nostetaan hitaasti 0,5 astetta/tunti 37 +/- 0,2 °C:een** säätämällä kääreen lämpötilaa. Lapsen lämpötilaa tarkkaillaan vielä 4 tunnin ajan viilennyksen loputtua, jotta lämpö ei nouse hoidon jälkeen liian korkeaksi.

### Laboratoriotutkimukset

Juuri ennen hoidon aloittamista ja 24 tunnin välein viilennyshoidon loppumiseen saakka tutkitaan

- Tietojärjestelmän asfyksiapaketti
- Muutoin normaali lab. seuranta
  - muista säätää astrupin lämpötila oikeaksi

### Kuvantaminen

- Aivojen UÄ-tutkimus I. päivänä ja viilennyksen loputtua
- MRI-tutkimus noin 5-14 päivän iässä

### Hoidon keskeyttämisen aiheet

- Vanhempien toive
- Palautumaton vaikea aivovaurio
- Lämpötilatavoitteeseen ei päästä
- Lapsi tarvitsee ECMO:a
- aEEG-rekisteröinti on normaali ja lapsi voi hyvin

### Muu hoito

- Kouristusten hoito: ensisijaisesti fenobarbitaali
- Kivun hoito: fentanylä voi käyttää, kipua tulisi hoitaa herkästi (pulssitaso yli 140/min on aihe)

4 (4)

- Ventilaatio: tavoitteena normoventilaatio
- Verenkierron tukihoido: viilennyshoito nostaa yleensä hieman verenpainetta, mutta pulssitaso viilennyksen aikana on normaalisti noin 100-120/min (ei ole hoidon aihe), täyttönä tarvittaessa ensisijaisesti Ringer tai 0,9-% NaCl
- Vuoto- ja tromboosiriski voivat olla suurentuneet, joten niiden varalta tarkka seuranta
- Lapselle voi antaa maitoa, jos maha toiminut ja vetää
- Lapsen saa antaa viilennyksen aikana vanhempiensa syyliin viilennyskääreeseen käärittynä

### Tietojen kerääminen

Jokaisen viilennetyn lapsen tehohoitotoimenpidediagnooseihin kuuluu viilennyshoito. Lapsen neurologia arvioidaan päivittäin. (Enkefalopatia Score x 3/ vrk, Clinisoft)

### Kehitysseuranta

Kaikki viilennetyt lapset tarvitsevat kehitysseurantaa.

### VIILENNETTÄVÄ POTILAS KESKUSSAIRAALASSA

Vastasyntyneen viilennyshoitoa toteutetaan Suomessa yliopistosairaaloissa. Mikäli KYS-piiriin keskussairaalassa (tai Kainuun keskussairaalassa) on viilennyshoidon kriteerit täytävä potilas, pyritään os 2406:n toimesta hakemaan potilas viipymättä viilennyshoittoon (jos henkilökuntatilanne sallii haun).

Katso Tehohoitoa tarvitsevan potilaan siirto.

Osastolta otetaan mukaan CritiCool-laite ja muut viilennyksessä tarvittavat välineet. Kohteessa suoritetaan kanyloinnit, stabiloidaan tarvittaessa potilas ja aloitetaan viilennyshoito.

Jos potilas siirretään KYSin osastolle 2406 ilman CritiCool-viilennystä, voidaan lapsi viilentää passiivisesti siirron aikana (rektaalilämpöä seuraten).