

Lievän hypotermian aivoja suojaava vaikutus verrattuna normotermiaan sydän-keuhkokonehoidon aikana sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa – HYPOCABG-tutkimus

Toni Hentula

Ensihoitaja, YAMK
Osastonhoitaja, perfuusioteknikko
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
toni.hentula@varha.fi

Jenni Toivonen

Dos, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Osastonylilääkäri, sydänanestesiologi
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
jenni.toivonen@varha.fi

Ville-Veikko Hynninen

LT, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
ville-veikko.hynninen@varha.fi

Juha Grönlund

LT, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
juha.gronlund@varha.fi

Jussi Hirvonen

Radiologian professori
Radiologian oppiaine, Tampereen yliopisto
Tyks, Kuvantaminen
jussi.hirvonen@varha.fi

Emil Gustafsson

LL, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
emil.gustafsson@varha.fi

Mikael Laaksonen

LL, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
mikael.laaksonen@varha.fi

Markus Malmberg

Dos, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri
Kirurgian oppiaine, Turun yliopisto
Tyks, Sydänkeskus
markus.malmberg@varha.fi

Ville Peltonen

LL, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
ville.peltonen@varha.fi

Jussi P. Posti

Kliinisten neurotieteiden apulaisprofessori
Neurokirurgian oppiaine, Turun yliopisto
Tyks, Neurokeskus
jussi.posti@utu.fi

Timo Roine

Tekniikan tohtori, Diplomi-insinööri,
Neurotieteen ja lääketieteellisen tekniikan laitos,
Aalto-yliopisto
timo.roine@aalto.fi

Teija Sainio

FT, sairaalafyysikko
Lääketieteellisen fysiikan oppiaine, Turun yliopisto
Tyks, Lääketieteellisen fysiikan yksikkö
teija.sainio@varha.fi

Jani Saunavaara

Professori, ylifyysikko
Lääketieteellisen fysiikan oppiaine, Turun yliopisto
Tyks, Lääketieteellisen fysiikan yksikkö
jani.saunavaara@varha.fi

Antti Saraste

Professori, ylilääkäri
Kardiologian oppiaine, Turun yliopisto
Tyks, Sydänkeskus
antti.saraste@varha.fi

Kalle-Oskari Suvanto

Diplomi-insinööri,
Lääketieteen tekniikka, Oulun yliopisto
Datainsinööri, Gofore Oyj
kalle.suvanto@gmail.com

Tero Vahlberg

FM, biostatistikko,
Biostatistiikan oppiaine, Turun yliopisto
tero.vahlberg@utu.fi

Timo Laitio

Professori, ylilääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine,
Turun yliopisto
Tyks, Toimenpide-, teho- ja kivunhoitopalvelualue
Tutkimuksen päättökija
timo.laitio@varha.fi



Sydänkeuhkokone. Kuva Toni Hentula, 2025.

Sydän-keuhkokonehoidon aikaisen hypotermian (< 35 °C) paremmuutta aivovaurion estossa normotermiaan verrattuna ei ole vahvistettu. Suunnitellun HYPOCABG-tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena on tutkia, suojaako lievä hypotermia aivojen valkeaa ainetta ja parantaako se neurologista ennustetta normotermiaa paremmin sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen.

Maailmassa tehdään vuosittain yli kaksi miljoonaa avosydänleikkausta, ja pelkästään EU:ssa noin 136 000 ohitusleikkausta (CABG) (1). Sydänleikkauksissa käytettävä sydän-keuhkokone mahdollistaa elinten verenkierron ylläpidon (1,2), mutta sen pitkittynyt käyttö voi aktivoida immuunijärjestelmää ja

aiheuttaa sydämen, keuhkojen, munuaisten ja aivojen toimintahäiriöitä (3–5).

Hypotermia (< 35 °C) vähentää elimistön hapenkulutusta ja se on perinteisesti käytetty menetelmä elinten suojaamiseksi avosydänleikkauksissa (6,7). Esimerkiksi Iso-Britanniassa 84 % sydänkirurgian yksiköistä käyttää hypotermiaa sydän-keuhkokoneen käytön aikana (8). Hypotermian suojaavan vaikutuksen

>>

hapenpuutteen aiheuttamalta vauriota vastaan ajatellaan perustuvan sen kykyyn hidastaa aineenvaihduntaa, vähentää solunsisäistä kalsiumin kertymistä, hillitä glutamaatin vapautumista ja vähentää oksidatiivista stressiä (9–13). On kuitenkin edelleen epäselvää, suojaako hypoterminen sydän-keuhkokonehoito aivoja normotermistä ($\geq 35^\circ\text{C}$) paremmin (1,14).

Vuoden 2024 eurooppalaiset sydänkirurgian ohjeet suosittelevat harkitsemaan normotermiaa.

Ohitusleikkauksen jälkeen noin 30 % potilaista saa oireettomia aivovaurioita ja keskimäärin saman verran potilaista kärsii neurokognitiivisen suoriutumisen heikkenemisestä (15–17). Perinteisillä kuvantamismenetelmillä ja kognitiivisilla testeillä ei ole osoitettu eroa hypotermisen ja normotermisen sydän-keuhkokonehoidon välillä avosydänleikkauksissa (1,14–17). Magneettidiffuusiotensorikuvauksen (DTI) fraktioitu anisotropia (FA) tarjoaa yksityiskohtaista tietoa valkean aineen mikrorakenteesta, eheydestä ja hermorojen yhteyksistä (18–20). FA:lla on myös kliinisesti merkittävää ennustearvoa sydänpysähdyksen, traumaattisen aivovamman ja lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeiseen pitkäaikaiseen neurologiseen toipumiseen ja kuolleisuuteen (18,21,22). Ohitusleikkauspotilaita ei ole kuitenkaan aiemmin tutkittu DTI:llä.

Yhdistettynä verestä mitattaviin biomarkkereihin – neurofilamentin kevytketju (NfL, kokonais-tau, t-tau), gliaalinen fibrillaarinen happoproteiini (GFAP) ja neuronispesifinen enolaasi (NSE) –DTI voisi antaa uutta tietoa aivovaurioiden laajuudesta ja ennusteesta ohitusleikkauksen jälkeen (23,24). Tässä tutkimuksessa verrataan sydän-keuhkokonehoidon aikaisen lievän hypotermian ($33\text{--}34^\circ\text{C}$) ja normotermian ($36,5^\circ\text{C}$) vaikutuksia ohitusleikkauspotilaiden aivovaurioihin, verenkiertoon ja hermoverkoston

hin edistyneillä magneettikuvausmenetelmillä ja veren biomarkkerianalyysillä. Hermoverkkojen ominaisuuksia arvioidaan graafiteoreettisilla menetelmillä (25–27).

HYPNOCABG-tutkimuksen päätavoitteena on tutkia, suojaako sydän-keuhkokonehoidon aikainen hypotermia aivoja normotermiaa paremmin. Tutkimus sai Varsinais-Suomen hyvinvointialue VARHAn eettisen toimikunnan puoltavan lausunnon 10.6.2025 lisäselvityksen jälkeen, jota käsitellään tarkemmin pohdinta-osiossa.

Tutkimuksen toteutus

Kyseessä on satunnaistettu, kontrolloitu ja yksöissokkoutettu tutkimus. Potilaat jaetaan kahteen ryhmään, joista toinen hoidetaan sydän-keuhkokonehoidon aikana normotermiassa (nenänielulämpö $36,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$) ja toinen lievässä hypotermiassa (nenänielulämpö $33,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$). Satunnaistus toteutetaan verkkopohjaisella järjestelmällä. Neurokognitiivisen lopputuloksen arvioijat sekä aivokuvantamisen analysoiva neuroradiologi eivät tiedä ryhmäjako.

Tutkittavat kuvataan aivojen 3 Tesla -magneettikuvauksella 1–7 vuorokautta ennen leikkausta, 5–7 vuorokautta leikkauksen jälkeen ja mahdollisuuksien mukaan 3 kuukauden (± 7 vuorokautta) kuluttua leikkauksesta. Veren biomarkkerit analysoidaan näytteistä, jotka otetaan ennen anestesian induktiota sekä 24, 48 ja 72 tuntia leikkauksen jälkeen.

Otoskoko on arvioitu aiempien sydänpysähdyspotilailla tehtyjen tutkimusten perusteella siten, että tutkimuksella on 80 %:n tilastollinen voima (kaksisuuntaisen testin $\alpha = 0,05$) havaita 0,015:n keskimääräinen ero (SD 0,029) valkean aineen globaalissa FA:ssa lievän hypotermian ja normotermian ryhmien välillä. Tarvittava ryhmäkoko on 60 tutkittavaa. Tutkimuksesta poisjäämisten huomioimiseksi mukaan otetaan kuitenkin 80 tutkittavaa molempiin ryhmiin.

Tutkimukseen otetaan yli 18-vuotiaat potilaat, joille tehdään elektiivinen tai subakuutti sepelvaltimoiden ohitusleikkaus. Poissulkukriteereinä ovat hätäleikkaus, aiempi aivohalvaus, kallonsisäinen verenvuoto, ohimenevä aivo-

verenkiertohäiriö (TIA), neurodegeneratiivinen sairaus, kuten Alzheimerin tauti tai multippleliskleroosi (MS), tai jokin muu magneettikuvauksen vasta-aihe.

Tutkimus toteutetaan Tyksin anestesiologian ja tehohoidon, kardiologian, neuroradiologian, neurokirurgian sekä sydänkirurgian erikoislääkäreiden sekä lääketieteellisen fysiikan ja koneoppimisen asiantuntijoiden yhteistyönä.

Tavoitteet

Tutkimuksen päätavoitteena on tutkia, suojaa-ko sydän-keuhkokoneen käytön aikainen lievä hypotermia aivojen valkeaa ainetta normotermiaa paremmin aikuisilla sepelvaltimo-ohitusleikkauspotilailla. Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi on valittu aivojen DTI-kuvantamisella mitattava valkean aineen FA, joka on herkkä indikaattori valkean aineen mikrorakenteen vaurioille. Alhaisempi FA-arvo viittaa vakavampaan valkean aineen vaurioon, joka koostuu tapauskohtaisesti myeliinivauriosta, demyelinaatiosta ja aksonivauriosta. Tutkimuksen ensisijaisen hypoteesin mukaan aivojen DTI:llä mitattu valkean aineen FA on korkeampi hypotermiaryhmässä kuin normotermiaryhmässä. Tämä viittaisi hypotermiaryhmän tutkittavien parempaan valkean aineen hermoratojen myeliinin ja aksonien eheyteen.

Toissijaisina tavoitteina on tutkia normotermisen ja hypotermisen sydän-keuhkokonehoidon

vaikutuksia hippokampuksen, tyvitumakkeiden ja valkean aineen vaurioiden vaikeusasteeseen, valkean aineen konnektiviteetin muutoksiin kolmen kuukauden seurannan aikana, neurokognitiiviseen suoriutumiseen ja veren biomarkkeripitoisuuksiin (Taulukko 1).

Optimaalisesta lämpötilasta tarvitaan laajoja satunnaistettuja tutkimuksia.

Neurokognitiivista suoriutumista arvioidaan Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB) -menetelmällä, ja tuloksia verrataan myös aivokuvantamisen ja biomarkkerianalyysien tuloksiin.

Lisäksi tutkitaan aivojen magneettikuvantamismenetelmien ennustearvoa yksin ja yhdistettynä verestä mitattaviin biomarkkereihin suhteessa neurologiseen lopputulokseen ja kuolleisuuteen kolmen kuukauden ja yhden vuoden seurannassa ohitusleikkauksen jälkeen.

Neurokognitiivisten ongelmien kehittymisen mekanismeja selvitetään aivoverkosto- ja biomarkkerianalyysien avulla. Ennustemallien >>

Tavoitteet	Mittarit / menetelmät	Seurantajakso	Huomioitavaa
Hippokampus, tyvitumakkeet, valkea aine	MRI-kuvantaminen, vaurioiden arviointi	3 kk	Vaurion laajuus ja vaikeusaste*
Valkean aineen konnektiviteetti	Diffuusiotensorikuvaus (DTI), verkostanalyysit	3 kk	Muutokset valkean aineen verkostoissa*
Neurokognitiivinen suorituskyky	CANTAB	3 kk	Verrataan MRI- ja biomarkkerituloksiin*
Biomarkkerit	NfL, GFAP, NSE, t-tau	3 kk ja 1 v	Ennuste neurologisesta lopputuloksesta ja kuolleisuudesta*
Neurologinen lopputulos	mRS-luokitus (0–6)	3 kk ja 1 v	Hyvä (0–2) / huono (3–6) *
Ennustemallit	MRI + biomarkkerit, retrospektiivinen ja prospektiivinen aineisto	3 kk ja 1 v	Mekanismien selvitys ja mallien validointi

*Analysoidaan ryhmien välillä ja koko populaatiossa

Taulukko 1. Tutkimuksen toissijaiset tavoitteet.

luomisessa hyödynnetään sekä retro- että prospektiivista aineistoa.

Retrospektiivinen leikkaus- ja tehohoitojaksojen aineisto kerätään Tyksissä vuosina 2004–2024 tehdyistä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksista tekoälyanalyysiä varten. Koneoppimista hyödynnetään ennustetekijöiden tunnistamisessa ja ennustemallien kehittämisessä. Aineisto muodostetaan Auria Biopankin palveluiden avulla hyödyntäen Varsinais-Suomen hyvinvointialueen sähköisiä potilastietojärjestelmiä.

Tutkimuksen prospektiivinen aineisto koostuu tutkittavien kaikista sähköisesti tallennetuista potilasasiakirjamerkinnoista ja sairaalahoidon aikaisesta tiedosta. Lisäksi kaikki haittatapahtumat dokumentoidaan sairaalahoidon ja 90 vuorokauden seurantajakson ajan.

Pohdinta

Vuoden 2024 eurooppalaiset sydänkirurgian ohjeet suosittelevat harkitsemaan normotermiaa ($\geq 35^\circ\text{C}$) avosydänkirurgiassa neurokognitiivisten haittojen vähentämiseksi (luokka II, taso A) (28). Suositus julkaistiin samaan aikaan, kun HYPNOCABG-tutkimussuunnitelma oli VARHAN eettisen toimikunnan arvioitavana. Toimikunta katsoi tutkimuksen olevan uuden suosituksen kanssa ristiriidassa ja pyysi lisäselvityksiä.

Uusi suositus perustuu Abbascianon ym. 2022 ja Linassin ym. 2022 meta-analyysihin (1,14). Nämä meta-analyysit ovat ainoat uudet tutkimukset, jotka on julkaistu vuoden 2019 Euroopan sydän- ja rintaelinkirurgian yhdistyksen suosituksen jälkeen. Tuolloin ohjeissa ei annettu lämpötilaan liittyvää suositusta tutkimusnäytön puutteen vuoksi (29). Vuoden 2024 päivityksessä korostetaan edelleen, että optimaalisesta lämpötilasta tarvitaan laajoja satunnaistettuja tutkimuksia, sillä nykyinen näyttö on riittämätöntä (28).

Tutkimusryhmämme tekemä alkuperäistutkimusten arviointi paljasti useita metodologisia ongelmia, jotka heikentävät sekä meta-analyysien että uuden suosituksen tieteellistä perustaa.

Abbascianon ym. pääanalyysien perusteella ei havaittu merkittävää eroa kuolleisuudessa

(RR 1,21, 0,94–1,56, I2 = 0 %) tai aivovaurioiden esiintyvyydessä (RR 0,87, 0,67–1,14, I2 = 0 %) normotermian ja hypotermian välillä (1). Meta-analyysiin sisällytetyistä tutkimuksista 77 % oli julkaistu 1990-luvulla, jolloin sydän-keuhkokonehoidon aikana käytettiin nykyistä käytäntöä alhaisempia lämpötiloja. Kirjoittajat itse arvioivat näytön olevan heikkolaatuista. Harhan riski

Suojaako lievä hypotermia aivojen valkeaa ainetta ohitusleikkauksen yhteydessä?

arvioitiin matalaksi vain 17 %:ssa tutkimuksista ja muissa tutkimuksissa harhan riski oli korkeampi.

Abbasciano ym. meta-analyysissa (n = 5 827) kahteen suurimpaan alkuperäistutkimukseen (Warm Heart Investigators ja Martin ym.; yhteensä 46,9 % potilaista) liittyy merkittäviä ongelmia, jotka vääristävät analyysin tuloksia (30,31). Warm Heart Investigators -tutkimuksessa (1994, n = 1 732) normotermian rajaksi asetettiin $33\text{--}37^\circ\text{C}$ ja hypotermian $25\text{--}30^\circ\text{C}$. Tämä johti siihen, että normotermiaryhmään (N = 872) sisältyi suuri määrä potilaita, jotka meta-analyysin omassa määritelmässä kuuluivat hypotermiaryhmään (1,30). Tutkimuksella oli huomattava paino Abbascianon meta-analyysissä (20,1–86,4 % eri analyyseissä), ja sen tulokset vaikuttivat keskeisesti analyysin johtopäätöksiin.

Pääanalyysissä tutkimuksen painoarvo oli 30 % kuolleisuuden osalta, mutta ryhmien välillä ei havaittu eroa (1). Sydäninfarktin esiintyvyyden osalta pääanalyysissä normotermia näytti edullisemmalta, mutta tulos perustui lähes yksinomaan Warm Heart -aineistoon (painoarvo 86,4 %). Samoin sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen alaryhmässä normotermian todettiin lisäävän kuolleisuutta (RR 1,37), mutta tämäkin tulos oli riippuvainen kyseisestä tutkimuksesta (painoarvo 35,2 %). Teimme sepelvaltimoiden ohitusleik-

kausten osalta alaryhmä-analyysin ilman Warm Heart -aineistoa, jolloin tulos ei ollut enää merkitsevä (RR 1,18, 0,87–1,60).

Abbasianon ym. meta-analyysin ainoa merkitsevä tulos saatiin herkkyysanalyysissä, jossa hypotermian todettiin lisäävän kuolleisuutta (RR 1,70), mutta 78,6 % painoarvosta tuli Warm Heart -tutkimuksesta (tapahtumat: 22 kokeiluryhmässä ja 12 kontrolliryhmässä; herkkyysanalyysin kokonaismäärä: 28 ja 15 tapahtumaa vastaavasti) (1). Warm Heart -tutkimuksen poistaminen muuttaisi tuloksen ei-merkitseväksi. On myös huomionarvoista, että herkkyysanalyysijä voidaan käyttää vain hypoteesien luomiseen. Abbasianon herkkyysanalyysi ei kuitenkaan tätä salli siinä esiintyvien epäjohtonmukaisuuksien takia. Näin ollen tutkimuksen lämpötilamääritelmien epäjohtonmukaisuus vääristää meta-analyysin tulkintaa. Vuoden 2024 Euroopan sydän- ja rintaelinkirurgian yhdistyksen suosituksessa tätä ristiriitaa ei huomioitu, vaan Warm Heart -aineisto otettiin mukaan sellaiseenaan (28).

Toisessa Abbasianon meta-analyysiin mukaan otetussa Martin ym. tutkimuksessa vuodelta 1994 (N = 1 001), normotermiana pidettiin $\geq 35^{\circ}\text{C}$ ja hypotermiana $\leq 28^{\circ}\text{C}$, jotka eivät vastaa nykyistä kliinistä käytäntöä tai vuoden 2024 suosituksen määritelmiä (28,31). Nykyaikaisessa sydänkirurgiassa käytetään alle 28°C asteen lämpötiloja lähinnä vain aortta-aneurysman dissekaatioleikkauksissa. Tämä oli kuitenkin ainoa meta-analyysiin sisällytetystä 31 tutkimuksesta, missä saatiin ensisijaiselle päätemuuttujalle merkitsevä ero ryhmien välille. Tutkimuksen hypotermiaryhmässä aivovaurioiden esiintyvyys oli nimittäin merkitsevästi pienempi kuin normotermiaryhmässä. Tästä huolimatta vuoden 2024 suosituksessa normotermiaa suositellaan neurokognitiivisen vajaatoiminnan ehkäisyyn (28). Martin ym. kuitenkin demonstroi hypotermian aivoja suojaavaa vaikutusta (31).

Toisen suosituksen lähteenä olleen Linassin ym. meta-analyysin riski harhalle oli erityisen suuri ja analyysien heterogeenisyys vaihteli 49–90 % välillä (14). Alkuperäistutkimusten arvioinnissamme ilmeni, että meta-analyysiin oli otettu mukaan hyvin heterogeeninen joukko tutkimuk-

sia. Useimmilla ei ollut mitään tekemistä normotermian ja hypotermian erojen tutkimuksella aivojen suojauksen suhteen. Mukana oli paljon kliinisiä lääketutkimuksia, joissa oli hyvin kirjava valikoima erilaisia lämpötilaryhmiä. Kirjoittajat määrittivät normotermian ($> 35^{\circ}\text{C}$) ja hypotermian ($32\text{--}35^{\circ}\text{C}$), mutta analyysiin sisältyneissä tutkimuksissa lämpötilarajat ja ryhmittelyt vaihtelivat epäjohtonmukaisesti. Linassin ym. pääanalyysi ei osoittanut eroja neurokognitiivisen vajaatoiminnan (NCD) esiintymisessä normotermisen ja hypotermisen sydänkeuhkokonehoidon välillä missään seuranta-ajankohdassa (14). Myöskään satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa (RCT) (6 tutkimusta, 674 potilasta) ei havaittu eroa NCD:n esiintymisessä näiden ryhmien välillä (OR 0,29, 95 % CI 0,12–0,55 vs. OR 0,37, 95 % CI 0,19–0,59) (14).

Ohitusleikkauspotilaita ei ole aiemmin tutkittu DTI:llä.

Linassin ym. meta-analyysin ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin alaryhmäanalyysissä, jonka mukaan viivästyneen neurokognitiivisen palautumisen esiintyvyys oli merkittävästi matalampi normotermiassa ($> 35^{\circ}\text{C}$), kun perfusio toteutettiin tavoitellen > 70 mmHg keskiverenpainetta (MAP), verrattuna tilanteeseen, jossa MAP oli 50–70 mmHg (14). Tätä eroa ei nähty lämpötilaryhmien välillä eli tulos saatiin vain normotermia-ryhmän sisäisessä vertailussa, mitä suosituksessa ei huomioitu (28). Meta-analyysin tulos tarkoittaa lähinnä, että normotermiassa kannattaa harkita yli 70 mmHg perfuusion keskipainetta ja hypotermiassa riittää MAP 50–70 mmHg. Meta-analyysin merkittävistä puutteista huolimatta vuoden 2024 suosituksessa suositellaan harkitsemaan normotermiaa neurokognitiivisten ongelmien vähentämiseksi (28).

Yhteenvetona voidaan todeta, että Abbasianon ym. ja Linassin ym. meta-analyysien taustalla

>>

oleviin alkuperäistutkimuksiin liittyy merkittäviä epäjohtamomukaisuuksia sekä käsitteiden määrittelyssä että potilasaineistossa. Arviolta 30–50 % tutkittavista on luokiteltu virheellisesti joko hypo- tai normotermiaryhmään, mikä vääristää tuloksia. Näin ollen vuoden 2024 EACTS-suositusten perustana oleva tutkimusnäyttö sisältää edelleen huomattavia metodologisia ja terminologisia epäselvyyksiä. Tämä korostaa hyvin suunnitellun, satunnaistetun ja nykykäytäntöön sidotun kliinisen tutkimuksen tarvetta.

HYPNOCABG-tutkimus vastaa tähän tarpeeseen yhdistämällä modernit kuvantamismenetelmät, biomarkerit ja neurokognitiiviset testit. Ensisijaiseksi päätemuuttujaksi valittu DTI-kuvantamisella mitattava aivojen valkean aineen FA on herkkä aivojen valkean aineen vauriolle, mikä voi puolestaan altistaa neurokognitiivisille haitoille. Mikäli HYPNOCABG-tutkimuksessa havaitaan merkitsevä ero tässä päätemuuttujassa, se loisi perustan laajemmalle faasin III kliiniselle tutkimukselle. HYPNOCABG-tutkimus on tarkoitus käynnistää kuluvan syksyn aikana. ■

Viitteet

1. Abbasciano RG, Koulouroudias M, Chad T, ym. Role of Hypothermia in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2022; 36: 1883–90E.
2. Shaaban AM, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function. *Anaesthesia*, 2005, 60, 365–72.
3. Gerster PA, Klesse A, Chang J, ym. Neurological complications in cardiac surgery. *Current Anesthesiology Reports* 2019; 9: 223–33.
4. Bartoszkó J, Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2020; 19: 617–32.
5. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: Cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 425–38.
6. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999; 88: 1254–71.
7. Parolari A, Alamanni F, Gherli T, ym. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: Oxygen delivery and hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1320–7.
8. National survey of variations in practice in the prevention of surgical site infections in adult cardiac surgery, United Kingdom and Republic of Ireland. *J Hosp Infect* 2020; 106: 812–9.
9. Ginsberg MDM, Belayev L. Biological and molecular mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Therapeutic hypothermia*. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 85–140.
10. Bart RD, Takaoka S, Pearlstein RD, ym. Interactions between hypothermia and the latency to ischemic depolarization: implications for neuroprotection. *Anesthesiology* 1998; 88(5): 1266–73.
11. Sakoh M, Gjedde A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H17–H25.
12. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, ym. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20(7): 904–10.
13. Niwa M, Hara A, Iwai T, ym. Relationship between magnitude of hypothermia during ischemia and preventive effect against post-ischemic DNA fragmentation in the gerbil hippocampus. *Brain Res* 1998; 794(2): 338–42.
14. Linassi F, Maran E, Laurenzis AD, ym. Targeted temperature management in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis on postoperative cognitive outcomes. *Brit J Anaesthesia* 2022; 128(1): 11–25.
15. Sun X, Lindsay J, Monsein LH, ym. Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(9): 791–7.
16. Vermeer SE, Heijer TD, Koudstaal PJ, ym. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 392–6.
17. Tachibana H, Hiraoka A, Saito K, ym. Incidence and impact of silent brain lesions after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161: 636–44.
18. Laitio RM, Hynninen M, Arola O, ym. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest A Randomized Trial. *JAMA* 2016; 315(11): 1120–28.
19. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, ym. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004; 23: S208–19.
20. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 2009; 44(1): 83–98.
21. Fragata I, Alves M, Papoila AL, ym. Early Prediction of Delayed Ischemia and Functional Outcome in Acute Subarachnoid Hemorrhage: Role of Diffusion Tensor Imaging. *Stroke* 2017; (8): 2091–97.
22. Sener S, Hecke WV, Feyen BFE, ym. Diffusion Tensor Imaging: A Possible Biomarker in Severe Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *Neurosurgery* 2016; 79: 786–793.
23. Newcombe VFJ, Ashton NJ, Posti JP, ym. Post-acute blood biomarkers and disease progression in traumatic brain injury. *Brain* 2022; 145: 2064–76.
24. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(10): 563–74.
25. Tournier J, Calamante F, Connelly A, ym. Robust determination of the fiber orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution *NeuroImage* 2007; 35(4): 1459–72.
26. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10(3): 186–98.
27. Caeyenberghs K, Geurts AM, Jansen JS, ym. Altered structural networks and executive deficits in traumatic brain injury patients. *Brain Structure and Function* 2014; 219(1): 193–209.
28. 2024 EACTS/EACTA/EBCC Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2025; 67(2), ezae354 <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae354>
29. 2019. EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2019; 57: 210–51.
30. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. The Warm Heart Investigators. *Lancet* 1994; 343: 559–63.
31. Martin TD, Craver JM, Gott JP, ym. Prospective, Randomized Trial of Retrograde Warm Blood Cardioplegia: Myocardial Benefit and Neurologic Threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298–304.