

## **Ruumiinlämmön vaihtelun merkitys elvytyksen jälkeisessä hoidossa**

Joel Hynninen

Lääketieteen kandidaatti

HUS Meilahden sairaala

Helsinki 25.8.2019

Tutkielma

[joel.hynninen@helsinki.fi](mailto:joel.hynninen@helsinki.fi)

Ohjaaja: Markus Skrifvars

Helsingin Yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO □ HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto □ Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos □ Institution – Department Lääketiede	
Tekijä □ □ □ Författare – Author Joel Hynninen			
Työn nimi □ □ □ Arbetets titel – Title Ruumiinlämmön vaihtelun merkitys elvytyksen jälkeisessä hoidossa			
Oppiaine □ Läroämne – Subject Anestesiologia ja tehohoito			
Työn laji □ □ □ Arbetets art – Level Syventävät opinnot		Aika □ □ Datum – Month and year 25.8.2019	Sivumäärä □ - Sidoantal - Number of pages 15
Tiivistelmä □ □ Referat – Abstract			
<p>Ennusteellisen potilaan mahdollisimman varhain aloitettu ruumiinlämmön hallinta (viilennyshoito) on tärkeä ennustetta parantava osa elvytyksen jälkeisestä hoitoa. Ruumiinlämmön vaihtelun merkitystä viilennyshoidon aikana on toistaiseksi tutkittu vähän, eikä sen merkitysvyydestä ole vielä yhtenäistä käsitystä. Tämän tutkielman tarkoituksena on tutkia ruumiinlämmön vaihtelun (TV) ja pitkäaikaisennusteen välistä suhdetta sekä viilennetyillä, että ei-viilennetyillä sydänpysähdyspotilailla.</p> <p>Tutkimusdatana käytettiin FINNRESUSCI-tutkimuksen aineistoa, joka sisälsi Huhtikuun 2010 ja Maaliskuun 2011 välillä sairaalan ulkopuolella sydänkohtauksen saaneet ja tehohoitoon otetut potilaat, jotka selvisivät vähintään 48h tuntia elossa. Kaikissa tutkimukseen osallistuneissa sairaaloissa viilennyshoidon tavoitelämpötila oli 33 °C ja sen kesto 24 tuntia.</p> <p>Lopputulokset arvioitiin 12 kk kohdalla, ja määriteltiin käyttäen CPC-pisteytystä (cerebral performance category 1-5). Lämpötilamittausten määrä 24 tunnin aikana vaihteli välillä 8-2635 per potilas. Ruumiinlämmön vaihtelu määriteltiin lämpötilamittausten standardideviaationa (SD).</p> <p>548:stä tehohoidetusta potilaasta 277 hoidettiin viilennyshoidolla, ja näistä 257 sisällytettiin tutkimukseen. Näistä potilaista 136:lla oli hyvä neurologinen palautuminen. Keskimääräinen lämpötilan vaihtelu oli 0.25 °C [0.12-0.52] °C. Hyvää neurologista palautumista ennustavia tekijöitä olivat: normaali sepelvaltimotilanne, iskettävä rytmi elvytyksessä, lyhyt spontaanin verenkierron palautumisen viive (ROSC) ja pienet APACHE-pisteet.</p> <p>Kuten aikaisemmissa samasta aiheesta tehdyissä tutkimuksissa, emme löytäneet tilastollisesti merkittävää suhdetta ruumiinlämmön vaihtelun ja pitkäaikaisennusteen väliltä. Ruumiinlämmön mittaamista ohjaava standardoitu protokolla voisi tulevaisuudessa vähentää epäjohdonmukaisuutta lämpötiladatassa eri potilaiden ja sairaaloiden välillä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Body Temperature; Hypothermia, Induced; Critical Care; Heart Arrest			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Terkko, Helda			

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information

1. Johdanto
2. Tutkimuksen tavoitteet
3. Tutkimusaineisto
4. Menetelmät
5. Tulokset
  - 5.1 Lämpötilan vaihtelua ennustavat tekijät
  - 5.2 Neurologinen palautuminen ja sitä ennustavat tekijät
6. Pohdinta
7. Yhteenveto

## **1. Johdanto**

Lievän hypotermian (32-36 °C) on osoitettu parantavan neurologista pitkäaikaisennustetta sydänpysähdyksestä elvytetyillä potilailla. (1,2,3,4) Kehon viilentäminen hieman alle normaalin lämpötilan hidastaa kaikkia aivovaurion mekanismeja sydänpysähdyksessä; Näihin kuuluu mm. happiradikaalien muodostuminen, entsyymien hajoaminen, re-perfuusiovaurio, sekä apoptoottinen ja nekroottinen solukuolema (1).

Kansainväliset tahot (mm. The American Heart Association, the European Resuscitation Council) suosittelevatkin viilennyshoitoa kaikille kammiovärinästä tai kammiotakykardiasta elvytetyille potilaille (5). Tavoitelämpötila vaihtelee 32°C ja 36°C välillä, ja esimerkiksi 33°C ja 36°C tavoitelämpötilojen välillä ei ole havaittu eroa potilaiden ennusteissa (6). Viilennyshoidon kesto on kansainvälisissä suosituksissa vähintään 24 tuntia (1). Pidentetyn 48:n tunnin viilennyshoidon ei todettu johtavan parempiin lopputuloksiin (7).

Hyödyllisyydestään huolimatta viilennyshoidolla on myös haittavaikutuksia, näistä ehkä tärkeimpinä keuhkokuumeen ja verenmyrkytyksen riskien kasvaminen; kokonaisvaltaista infektioriskin kasvamista ei ole selkeästi osoitettu laajoissa tutkimuksissa (8). Viilennyshoito voi myös altistaa rytmihäiriöille, vuodoille, hyperglykemialle ja ns. Kylmä-diureesille, joka voi johtaa elektrolyyttihäiriöihin ja hypovolemiaan (1). Hidastunutta lääkkeiden poistumista kehosta viilennyshoidon Viaikana on havaittu useilla tehohoidossa käytetyillä lääkkeillä kuten: vasopressoreilla, opiaateilla, inhalaatioanesteeteilla, lihasrelaksanteilla, sedatiiveilla ja fenytoiinilla (1). Viilennyshoidon teho vaihtelee myös potilasryhmien välillä, eikä sen tehoa olla osoitettu yhtä selkeästi sydänpysähdyspotilailla, joilla alkurytmi ei ollut iskettävä (asystole, PEA), eikä yli 75-vuotiailla potilailla (9,10). Viilennyshoidolla on indikaationsa myös vastasyntyneiden asfyksian aiheuttaman hypoksis-iskeemisen aivovaurion ennusteen parantamisessa (2). Tämä tutkimus keskittyy vain aikuisten elvytyksen jälkeiseen hoitoon.

Ruumiinlämmön vaihtelu elvytyksen jälkeisessä hoidossa on toistaiseksi suhteellisen vähän tutkittu aihe. Kehon viilentämiseen, ja tavoitelämpötilan ylläpitämiseen käytettävä tekniikka, sekä kehon fysiologinen lämmönsäätely lienevät tärkeimmät

ruumiinlämmön vaihteluun vaikuttavat tekijät. Spontaanisti alhainen kehon lämpötila hoidon alkaessa, nopea tavoitelämpötilan saavuttaminen (time to target temperature), sekä hidaskuumeeseen uudelleen lämpyminen ovat yhdistetty huonoon neurologiseen palautumiseen sydänpysähdyksen jälkeen (11,12). On todennäköistä, että huonoennusteisen potilaan ruumiinlämmön fysiologinen säätely on häiriintynyt.

Viilennysmenetelmät voidaan jakaa karkeasti ulkoisiin ja sisäisiin: Ulkoinen viilennys tapahtuu kylmillä hauteilla/jäillä, kun taas sisäinen viilennys tehdään joko infusoimalla kylmää liuosta laskimoon, tai kierrättämällä kylmää nestettä suonensisäisen suljetun katetrin läpi (endovaskulaarinen viilennyskatetri). Jälkimmäinen menetelmä on tutkimuksissa osoittautunut tehokkaimmaksi saavuttamaan mahdollisimman tasaisen lämpötilan. Jääpusseja, kylmähauteita ja kylmäinfuusiota käyttämällä lämpötilanvaihtelu on merkittävästi suurempaa (13). Ulkoisten ja sisäisten viilennyskeinojen välillä ei ole havaittu merkittävää eroa haittavaikutusten määrässä (14), vaikka ulkoisten viilennyskeinojen on todettu aiheuttavan merkittävästi enemmän haitallista ylihiilintymistä (overcooling) alle 32°C (15). Perinteiset viilennyskeinot ovat kustannuksiltaan huomattavasti pienempiä.

Tätä tutkimusta edeltävät tutkimukset eivät ole löytäneet tilastollisesti merkittävää suhdetta viilennyshoitettujen potilaiden ruumiinlämmön vaihtelun ja pitkäaikaisennusteen välillä (16,17,18), ja sen perusteella voisikin olla kustannustehokasta käyttää vain ulkoisia viilennyskeinoja. Invasiivisissa hoidoissa piilee aina suurempi infektioriski. Onkin osoitettu, että viilennyshoitoon jälkeinen kuumeilu yhdistyy huonompaan 30 päivän ennusteeseen sydänpysähdyksen jälkeen (19). Toistaiseksi viilennyshoito ja hemodynamiikan optimointi ovat ainoat aivovauriota estävät hoitokeinot, joista on selkeää näyttöä. Inhaloitavia kaasuja (xenon, argon, typpioksidi) sekä i.v. erytropoietiinia on myös tutkittu potentiaalisina neuroprotektion keinoina (20).

Tämä tutkimus käsittelee vain sairaalan ulkopuolella saatujen sydänkohtausten (out-of-hospital cardiac arrest=OHCA) jälkeistä viilennyshoitoa. Viilennyshoitosta on näyttöä myös muiden aivovaurioiden kuten traumaattisen aivovaurion, kohonneen kallonsisäisen paineen, aivoinfarktin, subaraknoidaalisen verenvuodon,

selkäydinvaurion, hepaattisen enkefalopatian sekä neonataalisen peripartaalisen enkefalopatian hoidossa (1).

## **2. Tutkimuksen tavoitteet**

Tämän prospektiivisen kohorttitutkimuksen tavoite on selvittää lämpötilanvaihtelun ja potilaan pitkäaikaisennusteen välistä suhdetta tarkemmin. Lisäksi tutkimus analysoi muita potilaista mitattuja/kerättyjä muuttujia, ja niiden vaikutusta lämpötilanvaihteluun sekä ennusteeseen. Tutkimuksen aihetta on toistaiseksi tutkittu vielä niukasti, joten saamamme tulokset ovat arvokas lisä aiheesta löytyvään tietoon.

## **3. Tutkimusaineisto**

Tämän tutkimuksen aineistona käytettiin prospektiivista FINNRESUSCI-tutkimusta varten kerättyä aineista (4). Aineiston keräämiseen osallistui yhteensä 21 suomalaista teho-osastoa, jotka sijaitsivat viidessä yliopistosairaassa ja 14:ssä keskussairaalassa. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki sairaalan ulkopuolisesta sydänpysähdyksestä onnistuneesti elvytetyt, yli 18-vuotiaat potilaat, jotka otettiin teho-osastolle 1.3.2010-28.2.2011 välillä. Arviolta 98% Suomen aikuisväestöstä asuu tutkimukseen osallistuneiden sairaaloiden sairaanhoitoalueella.

Tutkimuksen aikana ei annettu erillisohjeistusta viilennyskeinon valintaan, vaan sairaalat toimivat itsenäisesti paikallisten käytäntöjen mukaan. Helsingin yliopistosairaalan eettinen komitea (The Ethics Committee of Helsinki University Hospital), ja jokainen tutkimukseen osallistuva sairaala hyväksyi tutkimuksen menetelmineen. FINNRESUSCI-aineiston keräysaikana kaikkien suomalaisten teho-osastojen viilennyshoitojen tavoitelämpötila oli 33 °C.

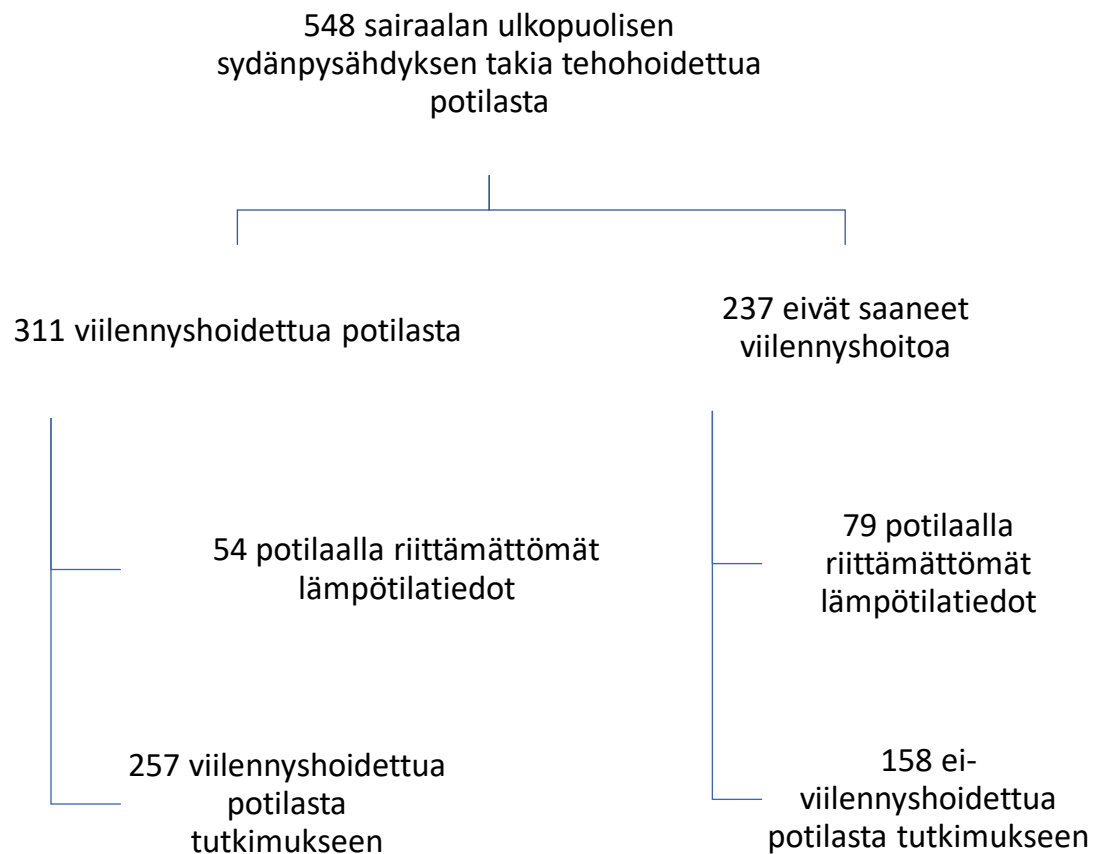
Selviytymistiedot kerättiin tilastokeskukselta. Neurologian erikoislääkäri, joka oli sokkoutettu taustatietojen ja hoitotietojen suhteen, arvioi kaikkien tutkimukseen sisällytettyjen potilaiden neurologisen lopputuloksen vuosi sydänpysähdyksen jälkeen.

Funktionaalinen lopputulos määriteltiin CPC-pisteytyksellä (the Pittsburgh Cerebral Performance Categories). Hyväksi lopputulokseksi määriteltiin CPC-pisteet 1-2, ja huonoksi lopputulokseksi CPC-pisteet 3-5.

Alkuperäisestä 548:n potilaan joukosta 133 potilasta ei sisällytetty tutkimukseen liian niukkojen lämpötilatietojen vuoksi.

Niistä 415:sta potilaasta, joilla lämpötilatietoja oli riittävästi (yli 8 mittausta 24:ää tuntia kohden; ensimmäinen mittaus ensimmäisen kahden tunnin aikana), 257 potilasta hoidettiin viilennyshoidolla ja 158 ilman viilennystä (Kuva 1).

*Kuva 1: Vuokaavio potilasaineiston karsimisesta*



Lämpötilamittausten määrä vaihteli suuresti potilaiden välillä: 8-2758 mittausta 24:n tunnin aikana. Lämpötilamittausten keskiarvo potilasta kohden oli viilennyshoidetuilla potilailla 340 mittausta (keskihajonta 8-976) 24:n tunnin aikana, ja ei-viilennyshoidetuilla 199 mittausta (keskihajonta 9-583) 24:n tunnin aikana.



Viilennysoidetuilla lämpötilan vaihtelua arvioitiin 24:n tunnin hypotermiajakson ajan, alkaen tavoitelämpötilan saavuttamisesta. Niillä potilailla, jotka ei saaneet viilennyshoitoa, lämpötilan vaihtelua mitattiin ensimmäisen 48:n tehohoitotunnin ajan. Alla oleva kuva havainnollistaa valintaprosessia.

#### **4. Tutkimusmenetelmät**

Kaikki tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics 22 for Mac -ohjelmalla, ja kaavioiden tekemiseen käytettiin Microsoft Excel sekä R-ohjelmia. Kaikista muuttujista laskettiin kuvailevat tiedot (descriptive statistics) erikseen eri ryhmissä. Kategoristen muuttujien tiedot on esitelty lukumäärinä (prosenttiosuus kaikista), kun taas jatkuvien muuttujien tiedot on esitelty mediaaneina [25-75 prosenttipiste].

Vertailtaessa ryhmien välisiä eroja [hyvä (CPC = 1-2) vs. huono (CPC = 3-5) neurologinen lopputulos] käytettiin Pearsonin khii-neliö-testiä kategorisille muuttujille, ja Mann-Whitneyn U-testiä jatkuville muuttujille. Lämpötilanvaihtelun ja muiden jatkuvien muuttujien välisiä suhteita mitattiin kaksiulotteisella korrelaatio testillä (Pearson). Lopullisiin analyyseihin otettiin mukaan muuttujat, joilla oli p-arvo  $< 0.2$ , ja jotka eivät osoittautuneet kollineaarisiksi. Kollineaarisuus arvioitiin käyttämällä VIF(variance inflation factor)-analyysiä.

Monimuuttujamallit suoritettiin niin, että lämpötilanvaihtelun ennustamiseen käytettiin lineaarista regressioanalyysiä, ja hyvän neurologisen lopputuloksen (CPC = 1-2) ennustamiseen käytettiin binääristä logistista regressioanalyysiä.

Monimuuttuja-analyysien tulokset on ilmoitettu vetokertoimien suhteina (OR eli odds ratio) ja 95% luottamusväleinä.

## 5. Tulokset

Tutkimuksen potilaiden mediaani-ikä oli 63 [55-72]. 415:sta potilaasta 321 (77%) oli miehiä. 257:stä viilennushoidetusta potilaasta 136:lla (53%) oli hyvä neurologinen lopputulos vrt. 45:llä (28%) potilaista, joita ei viilennushoidettu. Viilennushoidetuista potilaista 202 (79%) hoidettiin invasiivisellä jäähdystekniikalla.

Viilennushoidettujen ryhmässä lämpötilanvaihtelun keskiarvo oli 0.25 [0.12-0.52] °C, ei-viilennetyillä 0.86 [0.44-1.2]. Potilasryhmien erityispiirteet ovat tarkemmin katsottavissa taulukoista 1 ja 2.

Keskilämpötila ja maksimilämpötila jouduttiin jättämään monimuuttujamalleista pois kollineaarisuuden takia.

Taulukko 1: Viilennushoidettujen potilaiden erityispiirteitä

Potilaiden erityispiirteet	Kaikki viilennushoidetut potilaat (n = 257)	Hyvä neurologinen lopputulos (n = 136)	Huono neurologinen lopputulos (n = 121)	p-arvo
		<b>CPC 1-2</b>	<b>CPC 3-5</b>	
<b>Ikä, vuodet</b>	62 [55-70]	60 [54-65]	63 [56-71]	<0.001
<b>Paino, kg</b>	82 [75-90]	82 [75-90]	80 [75-90]	0.805
<b>Miessukupuoli, n (%)</b>	212 (82)	108 (79)	104 (86)	0.169
<b>Sepelvaltimotauti, n (%)</b>	66 (26)	25 (18)	41 (34)	0.005
<b>Verenpainetauti, n (%)</b>	117 (46)	55 (40)	62 (51)	0.083
<b>Sydämen vajaatoiminta, n (%)</b>	33 (13)	11 (8)	22 (18)	0.016
<b>Diabetes, n (%)</b>	55 (21)	24 (18)	31 (26)	0.12
<b>Elvytysmuuttujia</b>				
<b>ROSC viive, min</b>	21 [16-28]	18 [14-24]	25 [19-32]	<0.001
<b>APACHE</b>	28 [22-33]	25 [18-30]	30 [26-36]	<0.001
<b>VF/VT, n (%)</b>	204 (79)	123 (90)	81 (78)	<0.001
<b>silminnäkijä tajuttomuudelle, n (%)</b>	234 (91)	132 (97)	102 (84)	<0.001
<b>Sivulliselvytys, n (%)</b>	162 (63)	89 (65)	73 (60)	0.397
<b>Viilennushoito</b>				
<b>Ensimmäinen mittaus, °C</b>	33.2 [32.9-33.8]	33.2 [32.6-33.7]	33.3 [33.0-33.8]	0.208
<b>TTM, min</b>	124 [49-212]	114 [47-205]	135 [56-220]	0.326
<b>T<sub>min</sub>, °C</b>	32.5 [31.3-33.0]	32.4 [31.3-33]	32.6 [31.5-33.0]	0.058
<b>T<sub>max</sub>, °C</b>	33.7 [33.2-33.7]	33.7 [33.1-34]	33.8 [33.2-34.1]	0.224
<b>T<sub>keskiarvo</sub>, °C</b>	33.1 [32.7-33.1]	32.9 [32.4-33.1]	33.0 [32.9-33.2]	0.009
<b>T<sub>mediaani</sub>, °C</b>	33 [32.8-33.1]	33 [32.5-33.1]	33.0 [32.9-33.1]	0.014
<b>Overcooling, n (%)</b>	91 (35)	55 (40)	36 (30)	0.074
<b>TV, °C</b>	0.25 [0.12-0.52]	0.25 [0.12-0.48]	0.25 [0.11-0.56]	0.983
<b>Invasiivinen viilennyskeino, n (%)</b>	202 (79)	114 (84)	88 (73)	0.03
<b>Kuolleisuus</b>				
<b>Tehohoitokuolleisuus, n (%)</b>	32 (13)	-	32 (26)	<0.001
<b>Sairaalaakuolleisuus, n (%)</b>	80 (31)	2 (1)	78 (65)	<0.001
<b>Kuolleisuus 12 kk, n (%)</b>	109 (42)	-	109 (91)	<0.001

*CPC = cerebral performance category; VF/VT = Kammiovärinä tai kammiotakykardia alkurytminä elvytyksessä; TTM = Time to target temperature = Aika joka kului tavoitelämpötilan saavuttamiseen; TV = lämpötilanvaihtelu lämpötilan standardideviaationa; Yliviilennys = lämpötila alle 32°C; T = lämpötila; APACHE = tehohoitopotilaan mortaliteettiriskipisteytys*

Taulukko 2: Ei-viilenneshoidettujen potilaiden erityispiirteitä

Patient characteristics	Kaikki Ei-viilenneshoidetut potilaat (n = 158)	Hyvä neurologinen lopputulos (n = 45)	Huono neurologinen lopputulos (n = 113)	p-arvo
		<b>CPC 1-2</b>	<b>CPC 3-5</b>	
Ikä, vuodet	67 [55-76]	67 [55-78]	65 [54-75]	0.506
Paino, kg	80 [70-90]	85 [74-90]	80 [70-90]	0.229
Miessukupuoli, n (%)	109 (69)	33 (73)	76 (67)	0.456
Mekaaninen ventilaatio, n (%)	132 (84)	32 (71)	100 (89)	0.005
Sepelvaltimotauti, n (%)	48 (30)	16 (36)	32 (28)	0.372
Verenpainetauti, n (%)	52 (33)	15 (33)	37 (33)	0.943
Sydämen vajaatoiminta, n (%)	27 (17)	8 (18)	19 (17)	0.885
Diabetes, n (%)	31 (20)	9 (20)	22 (20)	0.94
<b>Elvytysmuuttujia</b>				
ROSC viive, min	15 [10-24]	10 [5-14]	20 [10-25]	<0.001
APACHE	30 [24-36]	24 [18-31]	32 [27-38]	<0.001
VF/VT, n (%)	44 (28)	24 (53)	20 (18)	<0.001
Silminnäköjä tajuttomuudelle, n (%)	141 (89)	38 (84)	103 (91)	0.22
Sivulliselvytykset, n (%)	61 (39)	17 (38)	44 (39)	0.892
<b>Lämpötilamuuttujia</b>				
Ensimmäinen mitattu arvo, °C	35.1 [34.1-36.1]	35.3 [34.2-36.3]	33.3 [33.0-33.8]	0.575
T <sub>min</sub> , °C	34.8 [33.5-35.7]	35 [33.8-36]	34.8 [33.4-35.7]	0.265
T <sub>max</sub> , °C	37.5 [36.8-38.2]	37.4 [36.9-38]	37.7 [36.7-38.2]	0.688
T <sub>keskiarvo</sub> , °C	36.5 [35.7-37.2]	36.5 [35.9-37.1]	36.5 [35.5-37.3]	0.81
T <sub>mediaani</sub> , °C	36.7 [35.7-37.4]	36.7 [36.1-37.2]	36.6 [35.5-37.5]	0.96
Yliviilennys, n (%)	16 (10)	55 (40)	36 (30)	0.363
TV, °C	0.86 [0.44-1.2]	0.68 [0.37-0.1.1]	0.92 [0.50-1.3]	0.055
<b>Kuolleisuus</b>				
Tehoihoitokuolleisuus, n (%)	43 (27)	-	43 (38)	<0.001
Sairaalkuolleisuus, n (%)	87 (55)	-	87 (77)	<0.001
Kuolleisuus 12 kk, n (%)	108 (68)	-	108 (95.6)	<0.001

VF/VT = Kammiövärinä tai kammiotakykardia alkurytmillä elvytyksessä; TV = lämpötilanvaihtelu lämpötilan standardideviaationa; Yliviilennys = lämpötila alle 32°C;

## Lämpötilanvaihtelua ennustavat tekijät

Kun ei-viilennettyjä potilaita tutkittiin erillisenä ryhmänä lineaarisella regressioanalyysillä, ainoa lämpötilan vaihtelua ennustava muuttuja oli pidempi ROSC (return of spontaneous circulation)-viive [OR = 0.004 (0.001-0.007), p = 0.021, beta 0.194] (Taulukko 3).

Taulukko 3: Monimuuttuja-analyysi lämpötilanvaihteluun liittyvistä tekijöistä ei-viilenneshoidetuilla potilailla (n=158)

Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95% CI)	p-arvo
Mies sukupuoli	-0.089 (-0.313-0.136)	p = 0.438	-0.147 (-0.355-0.061)	0.164
Ikä	-0.008 (-0.015- -0.001)	p = 0.025	-0.003 (-0.01-0.003)	0.302
Paino	0.003 (-0.003-0.008)	p = 0.347	0.003 (-0.003-0.008)	0.354
ROSC-viive	0.004 (0.001-0.008)	p = 0.021	0.004 (0.001-0.007)	0.021

OR = odds ratio eli vetokertoimien suhde

Pidempi ROSC-viive oli myös ainoa lämpötilanvaihtelua ennustava tekijä, kun tutkittiin viilennyshoidettuja potilaita erillisenä ryhmänä [OR = 0.01 (0.001-0.019),  $p = 0.03$ ,  $\beta = 0.138$ ]. Invasiivinen viilennysmenetelmä ei ennustanut pienempää lämpötilanvaihtelua [OR = -0.007 (-0.23-0.217),  $p = 0.954$ ] (Taulukko 4).

Taulukko 4: Monimuuttuja-analyysi lämpötilanvaihteluun liittyvistä tekijöistä viilennyshoidetuilla potilailla ( $n=257$ )

Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95% CI)	p-arvo
Mies sukupuoli	-0.05 (-0.293-0.193)	0.686	-0.040 (-0.288-0.208)	0.751
Ikä	-0.008 (-0.015- -0.001)	0.029	-0.006 (-0.14-0.002)	0.122
Paino	-0.001 (-0.006-0.004)	0.604	-0.001 (-0.007-0.004)	0.582
ROSC-viive	0.011 (0.002-0.02)	0.019	0.01 (0.001-0.019)	0.03
Invasiivinen viilennys	-0.016 (-0.241-0.209)	0.886	-0.007 (-0.23-0.217)	0.954

Kaikki potilaat sisältävässä lineaarisessa regressioanalyysissä viilennyshoito oli ainoa pienempää lämpötilanvaihtelua ennustava itsenäinen muuttuja [OR = -0.295 (-0.514- -0.076),  $p = 0.008$ ,  $\beta = 0.135$ ] (Taulukko 5).

Taulukko 5: Monimuuttuja-analyysi lämpötilanvaihteluun liittyvistä tekijöistä kaikilla potilailla ( $n=415$ )

Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95% CI)	p-arvo
Mies sukupuoli	-0.089 (-0.313-0.136)	$p = 0.438$	-0.147 (-0.355-0.061)	0.164
Ikä	-0.008 (-0.015- -0.001)	$p = 0.025$	-0.003 (-0.01-0.003)	0.302
Paino	0.003 (-0.003-0.008)	$p = 0.347$	0.003 (-0.003-0.008)	0.354
ROSC-viive	0.004 (0.001-0.008)	$p = 0.021$	0.004 (0.001-0.007)	0.021

### **Neurologinen lopputulos ja sitä ennustavat tekijät**

Kun viilennyshoidettuja potilaita käsiteltiin omana ryhmänään monimuuttujaregressioanalyysissä, itsenäisiä hyvää neurologista lopputulosta (CPC1-2) ennustavia tekijöitä olivat:

Normaali sepevaltimotilanne [OR = 2.39 (1.15-4.98),  $p = 0.019$ ], nopea spontaanin verenkierron palautimen (ROSC) [OR = 0.94 (0.91-0.97),  $p < 0.001$ ], iskettävä rytmi sydänpysähdyksessä [OR = 0.31 (0.13-0.74),  $p = 0.008$ ], matala APACHE-pisteytys [OR = 0.92 (0.87-0.97),  $p = 0.003$ ], sekä silminnäkiä sydänpysähdykselle [OR = 0.31 (0.09-1.07),  $p = 0.063$ ] (Taulukko 6).

Invasiiviset viilennyskeinot eivät ennustaneet parempaa neurologista lopputulosta tässä analyysissä [0.77 (0.35-1.67),  $p = 0.505$ ]. Lämpötilanvaihtelu ei myöskään ennustanut hyvää neurologista lopputulosta [OR = 0.83 (0.47-1.47),  $p = 0.512$ ].

Taulukko 6: Monimuuttujaregressioanalyysi hyvää neurologista lopputulosta (CPC 1-2) 12kk sydänpysähdyksen jälkeen ennustavista tekijöistä viilennyshoidetuilla potilailla (n = 257)

Monimuuttujaregressioanalyysi hyvää neurologista palautumista (CPC 1-2) 12kk CA jälkeen ennustavista tekijöistä viilennyshoidet				
Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95%)	p-arvo
Ikä	0.98 (0.96-1.00)	0.018	0.97 (0.95-1.00)	0.064
Sepelvaltimotauti	2.28 (1.28-4.04)	0.005	2.39 (1.15-4.98)	0.019
Verenpainetauti	1.55 (0.94-2.54)	0.083	1.07 (0.57-2.02)	0.839
Sydämen vajaatoiminta	2.53 (1.17-5.46)	0.180	1.7 (0.64-4.5)	0.285
ROSC-viive	0.94 (0.91-0.96)	<0.001	0.94 (0.91-0.97)	<0.001
Iskettävä rytmi	0.21 (0.11-0.43)	<0.001	0.31 (0.13-0.74)	0.008
APACHE-pisteet	0.89 (0.85-0.92)	<0.001	0.92 (0.87-0.97)	0.003
Silminnäkijä sydänpysähdykselle	0.16 (0.54-0.49)	0.001	0.31 (0.09-1.07)	0.063
Minimilämpötila	0.97 (0.89-1.04)	0.360	0.98 (0.85-1.14)	0.837
Lämpötilojen keskiarvo	0.92 (0.75-1.14)	0.430	0.96 (0.68-1.36)	0.822
Lämpötilanvaihtelu	0.87 (0.63-1.21)	0.413	0.83 (0.47-1.47)	0.512
Invasiivinen viilennys	1.94 (1.06-3.57)	0.032	0.77 (0.35-1.67)	0.505

Toisessa monimuuttujaregressioanalyysissä, joka sisälsi vain ei-viilennyshoidetut potilaat, itsenäisiä hyvää neurologista lopputulosta (CPC 1-2) ennustavia tekijöitä olivat: Matala APACHE-pisteytys [OR = 0.91 (0.86-0.96), p < 0.001] ja iskettävä alkurytmi sydänpysähdyksessä [OR = 0.27 (0.12-0.64), p = 0.003] (Taulukko 7).

Taulukko 7: Monimuuttujaregressioanalyysi hyvää neurologista lopputulosta (CPC 1-2) 12kk sydänpysähdyksen jälkeen ennustavista tekijöistä ei-viilennyshoidetuilla potilailla (n = 158)

Monimuuttujaregressio-analyysi hyvää neurologista palautumista (CPC 1-2) 12kk CA jälkeen ennustavista tekijöistä ei-viilennyshoi				
Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95%)	p-arvo
ROSC-viive	1.0 (0.99-1.01)	0.792	1.01 (0.98-1.02)	0.154
APACHE-viive	0.90 (0.85-0.94)	<0.001	0.91 (0.86-0.96)	<0.001
Iskettävä rytmi	5.31 (2.49-11.35)	<0.001	0.27 (0.12-0.64)	0.003
Lämpötilanvaihtelu	0.74 (0.40-1.34)	0.313	0.72 (0.40-1.33)	0.296

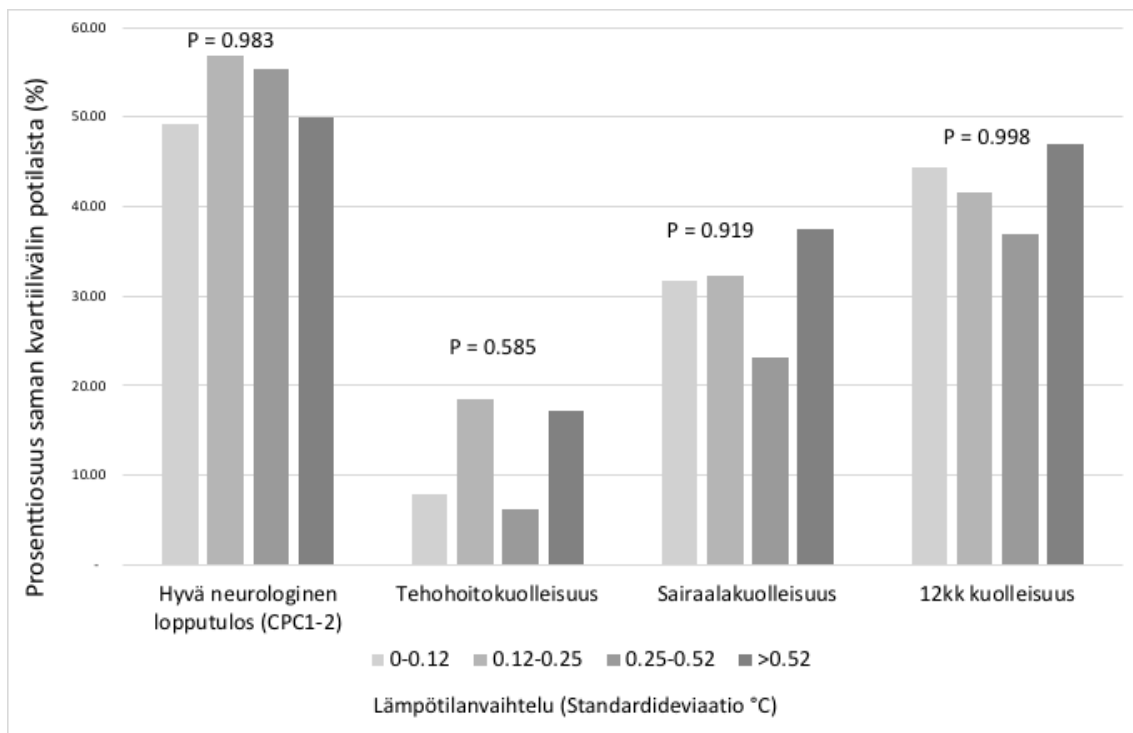
Kun kaikki potilaat analysoitiin samaan aikaan, hyvää neurologista lopputulosta (CPC 1-2) ennusti normaali sepelvaltimotilanne [OR = 1.85 (1.06-3.37), p = 0.03], iskettävä rytmi sydänpysähdyksessä [OR = 0.30 (0.17-0.55), p < 0.001], matala APACHE-pisteytys [OR = 0.91 (0.88-0.94), p < 0.001], sekä lämpötilan vaihtelu [OR = 0.77 (0.62-0.96), p = 0.018]. Tässä mallissa viilennyshoito ei ennustanut hyvää neurologista lopputulosta [OR = 0.684 (0.373-1.255), p = 0.220], vaikka kahden muuttujan mallissa se näytti vahvasti niin tekevän [OR = 0.35 (0.23-0.54), p < 0.001] (Taulukko 8).

Taulukko 8: Monimuuttujaregressioanalyysi hyvää neurologista lopputulosta (CPC 1-2) 12kk sydänpysähdyksen jälkeen ennustavista tekijöistä kaikilla potilailla (n = 415)

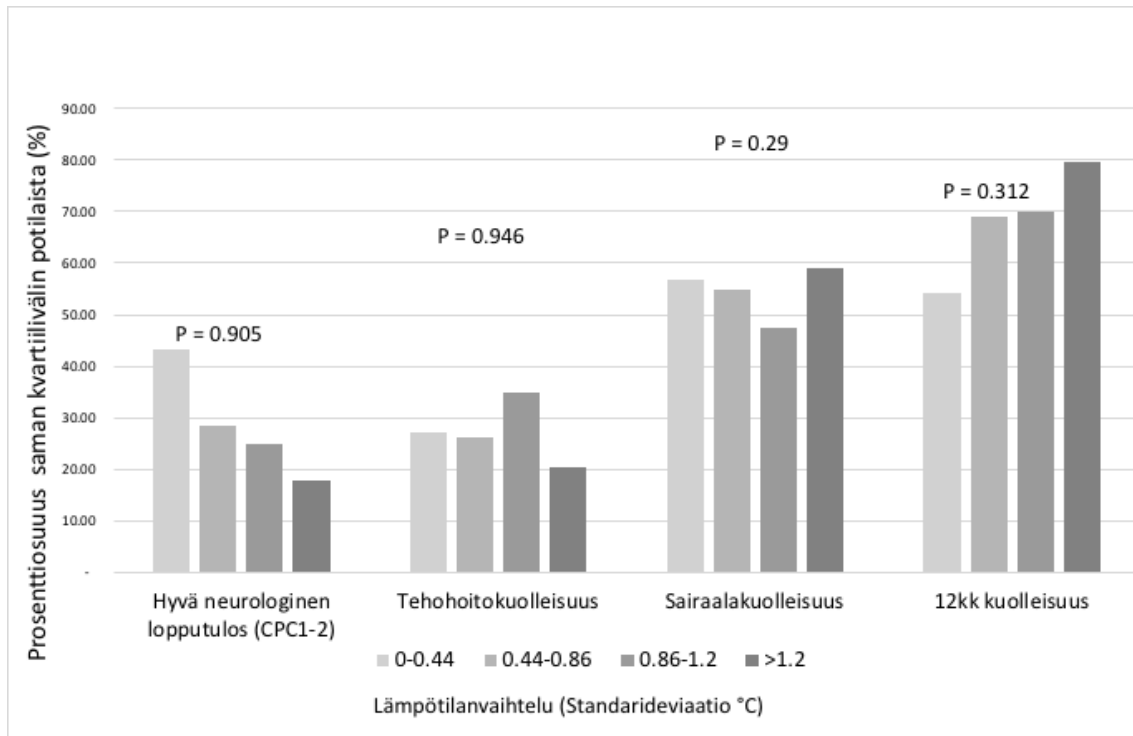
Monimuuttujaregressioanalyysi hyvää neurologista palautumista (CPC 1-2) 12kk sydänpysähdyksen jälkeen ennustavista tekijöistä				
Muuttuja	Yhden muuttujan OR (95% CI)	p-arvo	Monimuuttujainen OR (95%)	p-arvo
Ikä	0.99 (0.97-1.00)	0.060	1.00 (0.98-1.02)	0.665
Sepelvaltimotauti	1.55 (0.99-2.4)	0.054	1.89 (1.06-3.37)	0.030
Verenpainetauti	1.16 (0.78-1.73)	0.455	1.2 (0.74-1.97)	0.461
Sydämen vajaatoiminta	1.81 (1.01-3.24)	0.046	1.02 (0.5-2.09)	0.949
ROSC-viive	0.98 (0.97-1.00)	0.064	0.99 (0.97-1.01)	0.360
Iskettävä rytmi	0.18 (0.11-0.28)	<0.001	0.30 (0.17-0.55)	<0.001
APACHE-pisteet	0.89 (0.86-0.96)	<0.001	0.91 (0.88-0.94)	<0.001
Silminnäköjä sydänpysähdykselle	0.46 (0.22-0.94)	0.034	0.751 (0.336-1.676)	0.484
Viilennyshoito	0.35 (0.23-0.54)	<0.001	0.684 (0.373-1.255)	0.220
Lämpötilanvaihtelu	0.80 (0.65-1.00)	0.045	0.77 (0.62-0.96)	0.018

Jaoimme ei-viilennysoidetut ja viilennysoidetut potilaat lisäksi neljään ryhmään lämpötilanvaihtelun (lämpötilan standardideviaation) kvartiilivälien mukaan. Näiden ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa potilaiden neurologisen lopputuloksen kannalta (Kuvat 2 ja 3).

Kuva 2: Viilennysoidettujen potilaiden lopputulos lämpötilan vaihtelun kvartiiliväliryhmissä

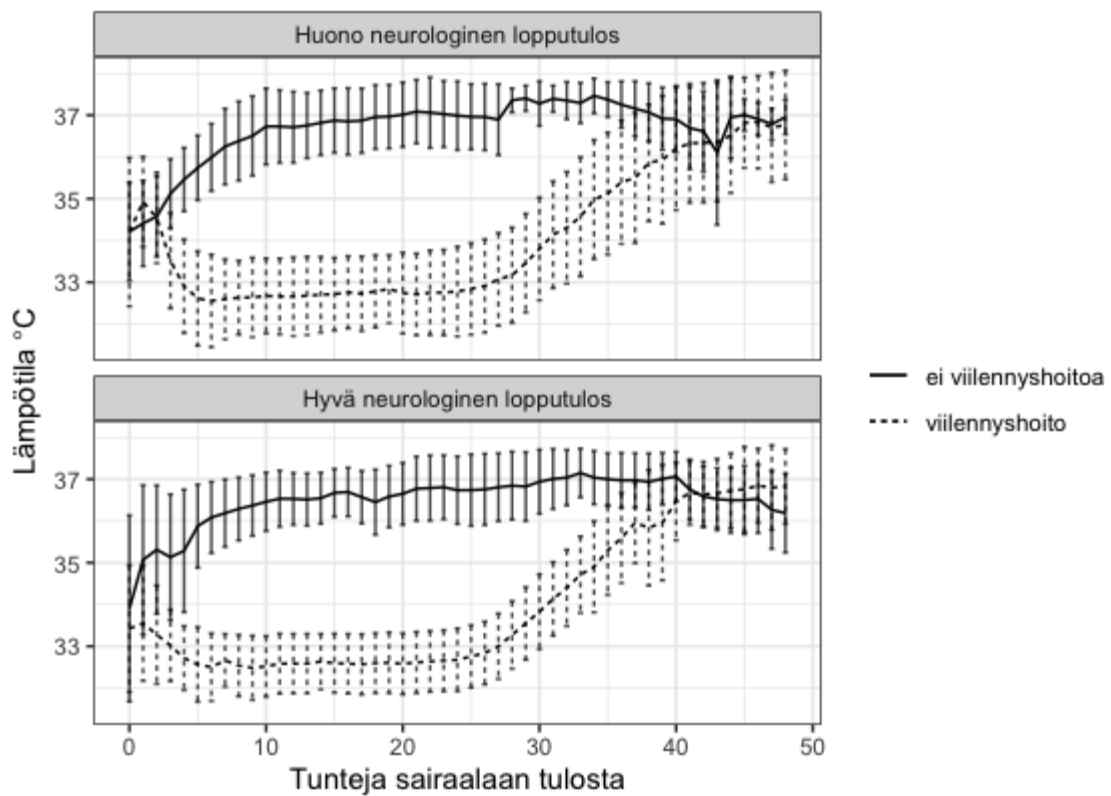


Kuva 3: Ei-viilennyshoidettujen potilaiden lopputulos lämpötilan vaihtelun kvartiiliväliryhmissä



Ruumiinlämmön vaihtelu oli huomattavaa kaikissa potilasryhmissä ensimmäisen 48 tunnin aikana sairaalaan tulon jälkeen (Kuva 4).

Kuva 4: Ruumiinlämpöjen keskiarvot standardidevaatioineen ajan muuttujina ensimmäisen 48 tunnin aikana



## 6. Pohdinta

Tutkimuksen tuloksista voimme päätellä, että kehon lämpötilan vaihtelu on suurta ensimmäisten 48 tunnin aikana sydänpysähdyksen jälkeisessä hoidossa. Lämpötilan vaihtelu näyttää lisääntyvän pidentyneen ROSC-viiveen myötä. Kuten aikaisemmissa aiheesta tehdyissä tutkimuksissa, emme löytäneet assosiaatiota lämpötilanvaihtelun ja pitkäaikaisennusteen väliltä, riippumatta siitä olivatko potilaat saaneet viilennyshoitoa

Sekä viilennyshoidetut että ei-viilennyshoidetut potilaat sisältävästä analyysistä ei voitane vetää johtopäätöksiä lämpötilanvaihtelun vaikutuksista ennusteeseen, sillä ei-viilennyshoidetut ja viilennyshoidetut potilaat ovat lähtökohtaisesti ryhminä lämpötilakäyttäytymiseltään niin poikkeavia, että analyysi antaa valheellisen korrelaation. Tämä sama seikka lienee yhtenä syynä myös siihen, että tämä analyysi antaa vastoin aiempaa tutkimustietoa tuloksen viilennyshoidon merkityksettömyydestä potilaan ennusteen kannalta. Tässä analyysissä ei myöskään otettu huomioon kriteereitä, joilla potilaat valikoitiin viilennyshoitoon, joten johtopäätöksiä ei viilennyshoidon vaikuttavuudesta kannata tämän tutkimuksen pohjalta tehdä.

2018 julkaistussa tutkimuksessaan Abu-Arafah et. Al havaitsivat että lämpötilanvaihtelu yhdistyi huonompaan kuuden kuukauden ennusteeseen kontrolliryhmässä, mutta vastaavaa assosiaatiota ei ollut viilennyshoitoryhmässä. (17)

Toisin kuin Rosman et al. Tutkimuksessa, meidän tutkimuksessa invasiivisen viilennysmetodin käyttö ei ennustanut pienempää lämpötilanvaihtelua. (13) Ainoa lämpötilanvaihtelua ennustava tekijä viilennyshoidetuilla potilailla oli pidempi ROSC-viive. ROSC-viivettä ei ole assosioitu lisääntyneeseen lämpötilanvaihteluun viilennyshoidon aikana aikaisemmissa tutkimuksissa (16,17). Viilennyshoito ennusti pienempää lämpötilanvaihtelua kun analyysiin otettiin mukaan sekä viilennyshoidetut että ei-viilennyshoidetut potilaat.

Vaikka analysoimme aineistoamme kattavasti kolineariteetin poissulkemiseksi, monet muuttujat, jotka voivat vaikuttaa yksittäisten potilaiden lämpötilan vaihteluun jäivät



huomioimatta. Esimerkiksi rytmihäiriöt, keuhkokuume, sepsis, muut infektiot, potilaan yleinen fyysinen kunto, ja monet muut tekijät, jotka voivat vaikuttaa potilaan ennusteeseen ja ruumiinlämmön vaihteluun, jäivät huomioimatta tässä tutkimuksesta. Kuten Nayeri et al. totesivat tutkimuksessaan samasta aiheesta; fysiologisen lämpötilan säätely ja iatrogeeniset tekijät vaikuttavat myös todennäköisesti lämpötilanvaihteluun, ja niiden vaikutusta on vaikea mitata. (18) Tulevat tutkimukset voisivat pyrkiä selvittämään tätä ilmiötä paremmin.

Aikaisemmissa tutkimuksissa suurempaa lämpötilan vaihtelua ei ole yhdistetty huonompaan neurologiseen ennusteeseen (16,17,18), eikä invasiivisten ja ulkoisten viilennystekniikoiden välillä ole osoitettu eroa haittavaikutusten määrässä (14), vaikka ulkoisista viilennystekniikoista seurasikin suurempaa lämpötilan vaihtelua. Tutkimuksemme 257:stä viilennyshoidetusta potilaasta 53%:lla oli hyvä neurologinen lopputulos 12 kuukauden kohalla (CPC 1-2). Elvytyksen jälkeistä hoitoa on siis varaa parantaa. Lämpötilan vaihtelu oli hyvin yleinen ilmiö tutkimissamme viilennyshoidetuissa potilaissa, kuten se on ollut aikaisemmissa saman aiheen tutkimuksissakin.

Tarkempien ja luotettavampien tutkimustulosten aikaansaamiseksi täytyisi jatkossa etukäteen määrittää standardoitu protokolla ruumiinlämmön mittaamiseen kaikille tutkimukseen osallistuville potilaille. Mittausten ajastaminen voitaisiin hoitaa tekoälyn avulla.

Niissä tehohoitoyksiköissä, jotka osallistuivat tutkimukseemme, käytettiin kaikissa 33 °C tavoitelämpötilaa. Käytettäessä 36 °C tavoitelämpötilaa hypertermian estämiseen lämpötilan kontrolloiminen ja lämpötilanvaihtelun ehkäiseminen saa mahdollisesti isomman merkityksen, ja sitä tulisi tutkia lisää.

Verrattuna muihin samasta aiheesta tehtyihin julkaisuihin (16,17,18), tutkimuksemme kattoi isomman määrän potilaita. Tulevissa tämän aiheen tutkimuksissa lämpötilan vaihtelua ja lämpötilamittausten standardideviaatiota tulisi käsitellä vain lineaarisina muuttujina, luomatta keinotekoisia muuttujia kuten korkea ja matala lämpötilan vaihtelu. Tämän idean esittivät myös Nayeri et al. heidän 2017 julkaistussa artikkelissaan

(18). Tulevissa tutkimuksissa voisi myös tarkastella erillisenä muuttujana lämpötilamuutosten laajuutta (alhaisimman ja matalimman lämpötilan ero), ja sen vaikutusta ennusteeseen. Tämän tutkimuksen valossa edellä mainittu vaikutus on kuitenkin epätodennäköinen, koska emme löytäneet mitään korrelaatiota potilaiden minimi -ja maksimilämpötilojen sekä pitkäaikaisennusteen väliltä.

Tässä tutkimuksessa lämpötilamittausten määrä potilasta kohden vaihteli suuresti eri sairaaloiden, jopa potilaiden välillä. Minimivaatimus lämpötilamittausten määrälle oli tutkimuksessamme 8 mittausta per 24 tuntia (yksi mittaus joka 3h välein). Tämä ei ole ideaalinen mittaussuhteus, jos halutaan tutkia tarkasti lämpötilanvaihtelua tehohoidon aikana. Onneksi kuitenkin mittausten määrän keskiarvo per potilas oli 340 mittausta 24h:n aikana (yksi mittaus noin 4 minuutin välein). Jatkossa voisi vastaaviin tutkimuksiin sisällyttää vain potilaita, joista on mitattu kehon lämpötila säännöllisesti esimerkiksi viiden minuutin välein.

Miten lämpötilanvaihtelua voisi sitten vähentää? Infektioiden varhainen diagnostiikka ja hoito sekä antipyreettiset lääkkeet estävät kuumeilua ja todennäköisesti sitä kautta lämpötilanvaihtelua viilennyshoidon aikana.

Edellä mainittujen lisäksi merkittävin lämpötilanvaihteluun vaikuttava tekijä lienee viilennysmetodin valinta. Endovaskulaarista viilennyskatetria käytettäessä lämpötilanvaihtelu on selkeästi vähäisintä (13), ja tämän tekniikan kehittäminen voisi johtaa tulevaisuudessa parempaan ruumiinlämmön hallintaan tehohoidossa. Jatkuva reaaliaikainen lämpötilan havainnointi yhdistettynä lämpötilaa säätelevään laitteeseen voisi minimoida lämpötilanvaihtelua.

## **7. Yhteenveto**

Lämpötilan vaihtelu ei vaikuttanut neurologiseen ennusteeseen sairaalan ulkopuolella sydänpysähdyksen saaneilla potilailla, huolimatta siitä saivatko potilaat viilennyshoitoa. Tulevissa lämpötilanvaihtelua käsittelevissä tutkimuksissa ruumiinlämmön mittaamista ohjaava standardoitu protokolla voisi vähentää epäjohtonmukaisuutta lämpötilatassa eri potilaiden ja sairaaloiden välillä.

## **Lähteet**

1. Karnatovskaia, L. V., Wartenberg, K. E., & Freeman, W. D. (2014). Therapeutic hypothermia for neuroprotection: History, mechanisms, risks, and clinical applications. *The Neurohospitalist*, 4(3), 153-163.  
doi:10.1177/1941874413519802 [doi]
2. Saigal, S., Sharma, J. P., Dhurwe, R., Kumar, S., & Gurjar, M. (2015). Targeted temperature management: Current evidence and practices in critical care. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 19(9), 537-546. doi:10.4103/0972-5229.164806 [doi]
3. So, H. Y. (2010). Therapeutic hypothermia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 59(5), 299-304. doi:10.4097/kjae.2010.59.5.299 [doi]
4. Vaahersalo, J., Hiltunen, P., Tiainen, M., Oksanen, T., Kaukonen, K. M., Kurola, J., et al. (2013). Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in finnish intensive care units: The FINNRESUSCI study. *Intensive Care Medicine*, 39(5), 826-837. doi:10.1007/s00134-013-2868-1 [doi]
5. Donnino, M. W., Andersen, L. W., Berg, K. M., Reynolds, J. C., Nolan, J. P., Morley, P. T., et al. (2016). Temperature management after cardiac arrest: An advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation. *Resuscitation*, 98, 97-104.  
doi:10.1016/j.resuscitation.2015.09.396 [doi]

6. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., et al. (2013). Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, 369(23), 2197-2206. doi:10.1056/NEJMoa1310519 [doi]
7. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(4):341–350. doi:10.1001/jama.2017.8978
8. APA Geurts, Marjolein MD1; Macleod, Malcolm R. FRCP, PhD2; Kollmar, Rainer MD, PhD3; Kremer, Philip H. C. MD1; van der Worp, H. Bart MD, PhD1 Therapeutic Hypothermia and the Risk of Infection, *Critical Care Medicine*: February 2014 - Volume 42 - Issue 2 - p 231-242 doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a276e8
9. Sandroni, C., Cavallaro, F., & Antonelli, M. (2013). Therapeutic hypothermia: Is it effective for non-VF/VT cardiac arrest? *Critical Care (London, England)*, 17(2), 215. doi:10.1186/cc12524 [doi]
10. Mader, T. J., Westafer, L. M., Nathanson, B. H., Villarroel, N., Coute, R. A., & McNally, B. F. (2017). Targeted temperature management effectiveness in the elderly: Insights from a large registry. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 7(4), 222-230. doi:10.1089/ther.2017.0015 [doi]
11. Benz-Woerner, J., Delodder, F., Benz, R., Cueni-Villoz, N., Feihl, F., Rossetti, A. O., et al. (2012). Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 83(3), 338-342. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.10.026 [doi]

12. Haugk, M., Testori, C., Sterz, F., Uranitsch, M., Holzer, M., Behringer, W., et al. (2011). Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical Care (London, England)*, *15*(2), R101. doi:10.1186/cc10116 [doi]
13. Rosman, J., Hentzien, M., Drame, M., Roussel, V., Just, B., Jolly, D., et al. (2016). A comparison between intravascular and traditional cooling for inducing and maintaining temperature control in patients following cardiac arrest. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, doi:S2352-5568(16)30223-5 [pii]
14. Glover, G. W., Thomas, R. M., Vamvakas, G., Al-Subaie, N., Cranshaw, J., Walden, A., et al. (2016). Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data. *Critical Care (London, England)*, *20*(1), 381-016. doi:10.1186/s13054-016-1552-6 [doi]
15. Merchant, R. M., Abella, B. S., Peberdy, M. A., Soar, J., Ong, M. E., Schmidt, G. A., et al. (2006). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Critical Care Medicine*, *34*(12 Suppl), S490-4. doi:10.1097/01.CCM.0000246016.28679.36 [doi]
16. Nobile, L., Lamanna, I., Fontana, V., Donadello, K., Dell'anna, A. M., Creteur, J., et al. (2015). Greater temperature variability is not associated with a worse neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*, *96*, 268-274. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.09.004 [doi]
17. Abu-Arafeh, A., Rodriguez, A., Paterson, R. L., & Andrews, P. J. D. (2018). Temperature variability in a modern targeted temperature management trial.

- Critical Care Medicine*, 46(2), 223-228. doi:10.1097/CCM.0000000000002832  
[doi]
18. Nayeri, A., Bhatia, N., Holmes, B., Borges, N., Armstrong, W., Xu, M., et al. (2017). Temperature variability during targeted temperature management is not associated with neurological outcomes following cardiac arrest. *The American Journal of Emergency Medicine*, 35(6), 889-892. doi:S0735-6757(17)30079-7  
[pii]
19. Bro-Jeppesen, J., Hassager, C., Wanscher, M., Soholm, H., Thomsen, J. H., Lippert, F. K., et al. (2013). Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 84(12), 1734-1740. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.023 [doi]
20. Dell'anna, A. M., Scolletta, S., Donadello, K., & Taccone, F. S. (2014). Early neuroprotection after cardiac arrest. *Current Opinion in Critical Care*, 20(3), 250-258. doi:10.1097/MCC.0000000000000086 [doi]