

KIRJALLISUUSKATSAUS: HÄKÄMYRKYTYS

Santeri Itälinna
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen Yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Tammikuu 2013

TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

ITÄLINNA SANTERI: KIRJALLISUUSKATSAUS: HÄKÄMYRKYTYKSEN

Kirjallinen työ, 28 s.
Ohjaaja: professori Leena Lindgren
Tammikuu 2013

Avainsanat: patofysiologia, diagnostiikka, korkeapainehappihoito, hääkaasu

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli perehtyä häämyrkytystä käsittelevään kansalliseen ja kansainväliseen kirjallisuuteen ja hoitokäytäntöihin.

Häämyrkytys on yksi yleisimpiä myrkytystiloja maailmassa. Suomessa häämyrkytykseen kuolee noin 100 ihmistä vuodessa. Myös myrkytyksestä selvinneillä esiintyy pysyviä vammoja. Myrkytysten määrä on vähentynyt pääasiassa tiukentuneiden ympäristönormien vuoksi.

Häämyrkytyksen oireet ovat epäspesifisiä. Diagnostiikan kannalta tärkeintä on muistaa epäillä häämyrkytystä. Tulevaisuudessa diagnostiikkaa helpottavat erilaiset kajoamattomat häämittarit, joiden käyttö on yleistymässä.

Viime vuosien kuluessa häämyrkytyksen patofysiologiset mekanismit on opittu tuntemaan aiempaa paremmin. Hää häiritsee hapen kulkeutumista elimistöön sitoutumalla hemoglobiiniin, mutta hääkaasulla on myös muita patofysiologisia vaikutuksia. Häää syntyy myös fysiologisissa prosesseissa ja sen käyttöä lääkkeenä on myös tutkittu.

Tiedon soveltaminen käytäntöön on kuitenkin vaikeaa. Edelleen on osittain epäselvää, miten häämyrkytystä hoidetaan optimaalisesti. Suomalaiset hoitosuositukset kehottavat käyttämään vakavissa myrkytyksissä ylipainehappihoitoa (HBO-hoito). Tutkimukset hoidon tehosta ovat kuitenkin ristiriitaisia ja nykyiset suositukset perustuvat pitkälti olemassa olevaan käytäntöön.

SISÄLLYS

1 Johdanto	1
2 Häkämyrkytyksen patofysiologia	4
3 Häkämyrkytyksen oireet, löydökset ja diagnostiikka.....	9
3.1 Oireet ja löydökset	9
3.2 Diagnostiikka	13
4 Häkämyrkytyksen hoito	14
5 Häkämyrkytyksen ennuste ja seuraukset.....	17
6 Lopuksi.....	19
Lähteet.....	21

1 JOHDANTO

Häkä, hiilimonoksidi, CO, on hiili- ja happiatomista muodostuva molekyyli, joka esiintyy tavallisissa olosuhteissa hieman ilmaa kevyempänä kaasuna. Kaasua syntyy aina hiiltä sisältävien aineiden palamisen seurauksena, etenkin jos happea ei ole saatavilla riittävästi. Häkä on väritöntä, mautonta ja hajutonta, eikä ihminen voi aisteillansa havaita häkää suoraan. Vaikka häkä on hieman ilmaa kevyempää, se sekoittuu tehokkaasti suljetussa tilassa, eikä merkittäviä pitoisuuseroja synny (World Health Organization 2010). Häkäkaasu siirtyy hengitysilman kautta verenkiertoon nopeasti. Häkä kilpailee hapen kanssa hemoglobiiniin sitoutumisesta muodostaen karboksihemoglobiinia (COHb). CO-molekyylin affiniteetti hemoglobiiniin on paljon O₂-molekyyliä suurempi ja se syrjäyttää hapen vähentäen verenkierron hapenkuljetuskapasiteettia (Goldbaum ym. 1976).

Häkäkaasu tunnistettiin hapen ja hiilen muodostamaksi yhdisteeksi jo yli kaksisataa vuotta sitten. Jo paljon tätä ennen häkää oli käytetty mm. teloituksissa sulkemalla ihminen huoneeseen hehkuvien hiilien kanssa (Prockop & Chichkova 2007). Ranskalainen fysiologi ja kokeellisen lääketieteen tutkimuksen pioneeri, Claude Bernand, tutki häkäkaasun myrkyllisiä vaikutuksia koirilla jo 1800-luvun puolivälissä (Hampson ym. 2012).

Häkää muodostuu hiiltä sisältävien aineiden, kuten puun, muovien, bensiinin, hiilen tai maakaasun palaessa, kun happea ei ole saatavilla riittävästi. Hiilidioksidin (CO₂) sijaan muodostuu hiilimonoksidia. Tulipalojen yhteydessä häkää muodostuu lähes poikkeuksetta suuria määriä. Kun hengitysilman CO-pitoisuudet nousevat noin tasolle 10 000 ppm (*parts per million*, 1 %), jo muutama hengenveto voi aiheuttaa tajunnanmenetyksen (Goldstein 2008). Häkä- ja palokaasumyrkytykset ovatkin tulipaloissa yleensä liekejä paljon suurempi uhka. Koska häkä kulkeutuu elimistöön käytännössä vain keuhkojen kautta, voidaan veren COHb-pitoisuudella selvittää kuoliko tulipalon uhri tulipalossa vai kenties jo tätä ennen.

1900-luvulla yksi merkittävimmistä häkäkaasun lähteistä olivat autojen bensiinimoottorit, mutta katalysaattorien yleistyminen ja tiukentuneet normistot ovat vähentäneet tämän lähteen merkitystä länsimaissa. Dieselmoottoireissa häkäkaasua ei juuri synny. On arvioitu, että

tiukentuneiden päästönormien myötä Yhdysvalloissa säästyivät n. 12 000 ihmishenkeä vuosina 1975–1998 (Mott ym. 2002). Kehittyvissä maissa autoilusta syntyvä häkä on kuitenkin vielä ongelma. Uusien länsimaisten autojen pakokaasuissa on häkäkaasua vain n. 1000-3000 ppm. Kiinalaisessa tutkimuksessa paikallisista autoista on mitattu keskimäärin yli kymmenkertaisia häkäpäästöjä (Guo ym. 2006). Jos tällaista moottoria käytetään suljetussa tilassa, voi häkäpitoisuus nousta vaarallisen korkeaksi hyvin nopeasti.

Häkää käytetään myös erilaisissa teollisuuden prosesseissa, joten häkämyrkytysten mahdollisuus on olemassa myös teollisuusonnettomuuksissa. (Halpern ym. 2004) Polttomoottorikäyttöiset pienkoneet altistavat suljetuissa tiloissa häkämyrkytykselle. Yhdysvalloissa on raportoitu lukuisia häkämyrkytyksiä talvimyrskyjen aiheuttamien sähkökatkosten jälkeen. Nämä ovat johtuneet yleensä sisällä tai ilmastointihormien lähettyvillä käytettyjen aggregaattien tai kaasulämmittimien synnyttämästä häkäkaasusta (Lutterloh ym. 2011, Iqbal ym. 2012). Suomessa yleiset puulämmitteiset uunit tai virheellinen nestekaasulaitteiden käyttö on myös mainittu häkämyrkytysten lähteenä. Todennäköisesti myös Suomessa häkämyrkytykset painottuvat talviaikaan, kun puulämmityksen käyttö on korkeimmillaan. Iso-Britanniassa yleisesti käytössä olevien kaasulämmittimien viat voivat johtaa krooniseen häkämyrkytykseen (Townsend & Maynard 2002). Myrkytysoireita aiheuttavalle määrälle häkää voi altistua myös ulkona jos kaasua syntyy runsaasti. Esimerkiksi tyynellä säällä moottoriveneen lähellä uiva lapsi voi saada häkämyrkytyksen (Easley 2000).

Vuosittain häkämyrkytyksen takia Yhdysvalloissa ensiapuun päätyy arviolta n. 50 000 ihmistä. (Hampson & Weaver 2007) Yhdysvaltojen terveystieteiden Centers of Disease Control and Prevention (CDC) arvion mukaan vuosina 1999–2004 häkämyrkytys liittyi vuosittain keskimäärin noin 2700 kuolemaan. Näistä n. 84 % liittyi tulipaloihin tai itsemurhiin (Centers for Disease Control and Prevention 2007). Vuodesta 1968 vuoteen 1998 tulipaloihin liittymättömät häkämyrkytykset vähenivät Yhdysvalloissa n. 60 % (Mott ym. 2002).

Häkämyrkytykset ovat vähentyneet maailmanlaajuisesti viime vuosien ja vuosikymmenien kuluessa. Vähenemisen taustalla on katalysaattorien yleistymisen ohella todennäköisesti myös palovaroittimien yleistyminen. Myös häkäkaasun havaitsevia häkävaroittimia on olemassa, mutta ne ovat vasta yleistymässä (Vuori 2009). Häkämyrkytyksen on arvioitu aiheuttavan vuodessa noin 100 kuolemantapausta Suomessa (Kivistö & Olkkola 2007). Luku on väestöön suhteutettuna samaa luokkaa kuin Yhdysvalloissa 60-luvun lopulla (Hampson ym. 2012). Häkämyrkytysten yleisyys

Suomessa liittyyne puulämmitykseen, pitkään talveen ja melko korkeaan itsemurhakuolleisuuteen. Myös Suomen kehittyntä kuolinsyyntutkimusjärjestelmää on arveltu selittäjäksi. (Salmenperä & Kuisma 2004) Myrkytykset ovat kuitenkin vähentyneet myös Suomessa. 80-luvun lopulla kuolemaan johtaneita häkämyrkytyksiä sattui jonain vuosina yli 200. Myrkytysten väheneminen Suomessa johtuu pitkälti auton pakokaasuilla tehtyjen itsemurhien vähenemisestä (Vuori ym. 2012).

Häkämyrkytys aiheuttaa monille hengissä selvinneille pysyviä vammoja. Aivot ja sydän ovat myrkytyksestä helpoimmin vaurioituvat elimet. Erityinen häkämyrkytyksen seuraus on viivästynyt neuropsykiatrisen syndrooma (*DNS, delayed neuropsychiatric syndrome*), jossa tajuihinsa tullut potilas on alussa näennäisen normaali, mutta jolle ilmaantuu neuropsykiatrisia oireita muutaman tunnin – muutaman viikon kuluessa. DNS voi ilmentyä mitä moninaisimmin neuropsykiatrisin oirein. Muun muassa amnesiaa, sekavuutta, ataksiaa, epileptisiä kohtauksia, persoonallisuuden muutoksia, psykoosia ja motorisia häiriöitä on raportoitu. (Kao & Nañagas 2006.)

Häkämyrkytyksestä ja sen hoidosta on julkaistu viimeisen parin kymmenen vuoden aikana lukuisia artikkeleita. Myös katsausartikkeleita on kirjoitettu aiheesta kiitettävästi, viimeisimpänä Hampsonin ym. *J Respir Crit Care Med* – lehdessä julkaisema pääasiassa diagnostiikkaan ja hoitoon keskittyvä artikkeli (Hampson ym. 2012). Myös laajoja häkäkaasun terveysvaikutuksia arvioivia julkaisuja löytyy niin WHO:lta (World Health Organization 1999) kuin Yhdysvaltain terveysviranomaisilta (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012). Suomenkielisistä artikkeleista mainittakoon Markku Salmenperän ja Markku Kuisman artikkeli *Duodecim*-lehdessä vuonna 2004 julkaistu palokaasualtistusta käsittelevä katsaus (Salmenperä & Kuisma 2004).

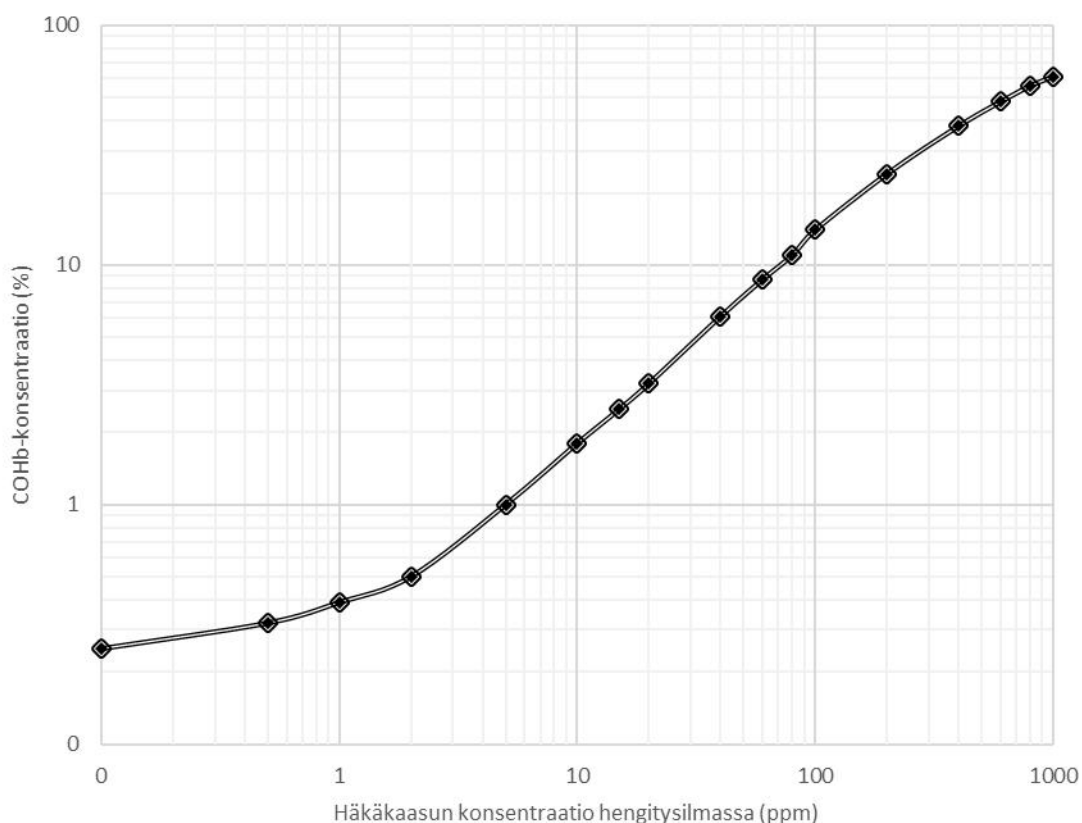
Häkämyrkytyksen optimaalisesta hoidosta ei ole olemassa tieteellistä konsensusta. Etenkin ylipainehappihoidon (myöh. HBO-hoito) roolista on keskusteltu viime vuosina runsaasti. Lisäksi veren karboksihemoglobiini-pitoisuuksien ja oireiden välisestä yhteydestä vallitsee jonkin verran erimielisyyksiä. Etenkin keskivaikeat ja vaikeat häkämyrkytykset voivat johtaa aivovammoihin (*engl. neurological sequelae*), joiden oireet ilmaantuvat usein vasta muutamien päivien tai viikkojen kuluttua myrkytyksestä. Arviot näiden yleisyydestä vaihtelevat kirjallisuudessa hyvin paljon. (Kao & Nañagas 2006.)

2 HÄKÄMYRKYTYKSEN PATOFYSIOLOGIA

Hemoglobiini on veren punasoluissa runsaana esiintyvä rautaa sisältävä proteiini, joka vastaa pääasiassa veren hapenkuljetuskapasiteetista. Hemoglobiini on tetrameeri ja muodostuu neljästä alayksiköstä, joissa kaikissa on yksi rautaa sisältävä hemi-molekyylirakenne. Keuhkoissa korkeassa happiosapaineessa O₂-molekyylit sitoutuu hemoglobiinin hemin rauta-atomiin. Hemoglobiineja tunnetaan ihmisellä useita tyyppiä, mutta aikuisilla yleisin tyyppi on hemoglobiini A, joka muodostuu kahdesta α-yksiköstä ja kahdesta β-yksiköstä. Jokaisessa alayksikössä on yksi hemi, joten yhteen hemoglobiini-proteiiniin voi sitoutua yhteensä 4 O₂-molekyylia. Verenkierron kautta verisolujen sisältämä hemoglobiini kulkeutuu hiussuoniin, jossa ympäristön matala happiosapaine saa O₂-molekyylit siirtymään kudoksiin. (Guyton & Hall 2000.)

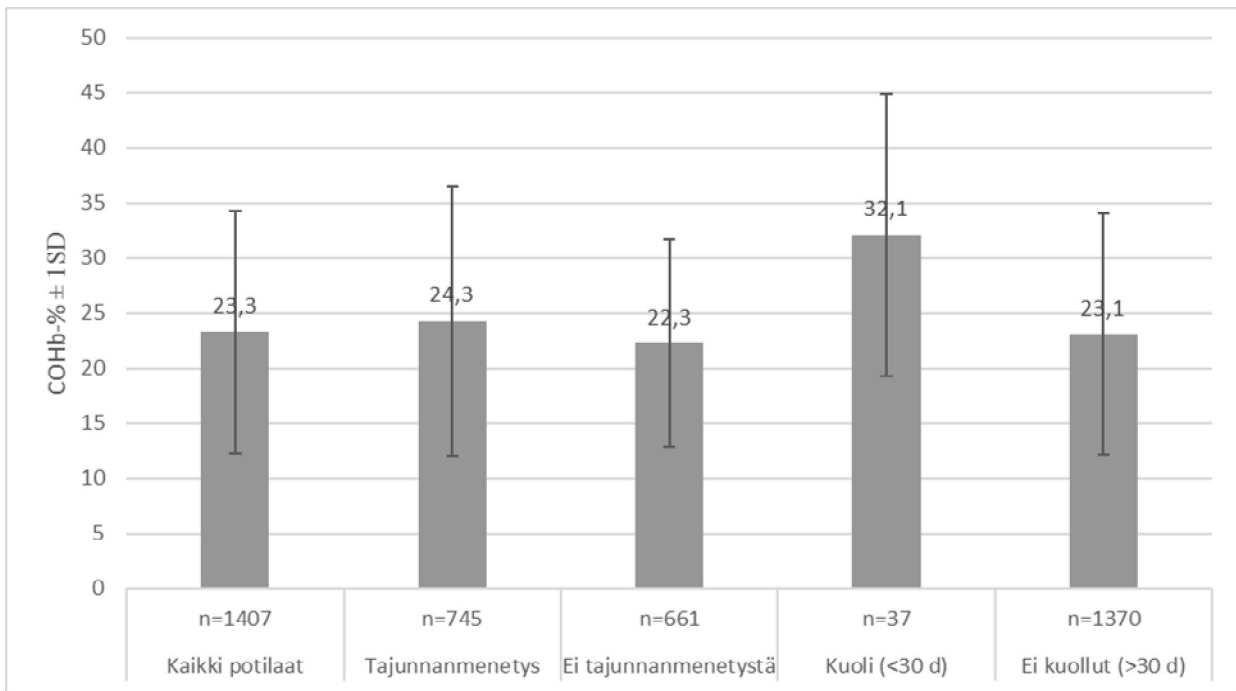
CO-molekyylit siirtyvät keuhkoista tehokkaasti verenkiertoon ja sitoutuu happea voimakkaammin hemoglobiinin hemi-molekyylin rauta-atomiin. CO-molekyylin affiniteetti hemiin sitoutumiselle on paljon korkeampi kuin hapella, lähteestä riippuen noin 200–250-kertainen (Rodkey ym. 1974). Happi irtoaa hemoglobiinista helposti kun ympäristön happipitoisuus laskee. Häkä sen sijaan pysyy tiukasti kiinni hemoglobiinissa ja altistuksen jatkuessa yhä suurempi osa hemoglobiinista muuttuu karboksihemoglobiiniksi. Jo varsin alhainen, 667 ppm (0,067 %) pitoisuus hengitysilmassa aiheuttaa altistuksen kestäessä elimistössä noin 50 % karboksihemoglobiinipitoisuuden. Tasapainotilan saavuttaminen kestää arviolta noin 8 tuntia (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012). Kuvio 1 kuvaa hengitysilman häkäpitoisuuden ja COHb-osuuden välistä yhteyttä tasapainotilassa.

COHb vähentää verenkierron kapasiteettia kuljettaa happea myös toisella mekanismilla. Jos yhteen tai useampaan neljästä hemoglobiinin hemistä on sitoutunut CO-molekyylit, hemoglobiinin ja O₂-molekyylin välinen sidosenergia kasvaa. Tämän johdosta hapen siirtyminen kapillaariverenkierrossa matalamman happiosapaineen suuntaan heikkenee ja kudosten hapenpuute pahenee entisestään. Kirjallisuudessa ilmiöön viitataan usein hemoglobiinin dissosiaatiokäyrän vasemmalle siirtymisellä. (Goldstein 2008.)



Kuvio 1 – Hengitysilman häkäkaasupitoisuuden ja hemoglobiinin COHb-pitoisuuden välinen yhteys tasapainotilassa (loglog-kuvaaja) (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012)

Häkämyrkytyksen seurauksena kohonneen COHb-pitoisuuden aiheuttaman hypoksian on yleisesti ajateltu selittävän suurimman osan häkämyrkytyksen oireista. Useat tutkimukset ja havainnot ovat kuitenkin saaneet monet kyseenalaistamaan tämän näkemyksen. Kuvio 2 kuvaa Yhdysvalloissa yhdessä sairaalassa vuosina 1978–2005 häkämyrkytyksen takia hoidettujen potilaiden COHb-pitoisuuksia (Hampson & Hauff 2008). Vaikka eri ryhmien COHb-pitoisuuksien keskiarvojen välillä on tilastollisesti merkitsevät erot, ryhmien sisäinen hajonta on suurta, eikä COHb-pitoisuudesta ole käytännössä apua häkämyrkytyksen vaikeusasteen arvioinnissa. Erään jo 70-luvulla koirilla tehdyn eläinkokeen tulokset viittaavat siihen, että verensiirrolla aikaansaatu korkea COHb-pitoisuus on selvästi vaarattomampi kuin hengityksen kautta saatu häkämyrkytys (Goldbaum ym. 1976). Elimistön kompensatiomekanismit, mm. sydämen pumppausvoiman lisääntyminen ja vasodilaatio, voivat ilmeisesti ylläpitää aivojen happimetabolialla vielä 95 % (± 5 %) tasolla normaaliin verrattuna, vaikka COHb-pitoisuus olisi yli 20 %. Kliinisissä kokeissa on todettu kognitiivisen suorituskyvyn laskua ja myrkytysoireita jo paljon alhaisimmilla COHb-pitoisuuksilla (Raub & Benignus 2002).



Kuvio 2 – Vaikka korkeampi COHb-pitoisuus on yhteydessä kuolemanriskiin, eri ryhmien välinen sisäinen hajonta on niin suurta, että COHb-pitoisuuden mittaamista ei voi käyttää ennusteen laatimiseen. (Hampson & Hauff, 2008)

Häkämyrkytyksen patofysiologia on siis osoittautunut aiemmin luultua monimutkaisemmaksi. Hypoksian lisäksi häkäkaasulla on myös suoria toksisia vaikutuksia solujen metaboliaan. Hiilimonoksidin on myös huomattu toimivan elimistössä signaalimolekyylinä monissa erilaisissa fysiologisissa prosesseissa hieman typpioksidin (NO) tapaan. Näiden kolmen eri mekanismin merkitystä häkämyrkytyksessä ei kuitenkaan vielä tunneta varmasti. (Bauer & Pannen 2009.)

Jo 60-luvun alussa selvisi, että häkäkaasua muodostuu myös elimistössä fysiologisesti (Coburn ym. 1963). Häkämolekyylä syntyy elimistössä pääasiassa hemin hajoamistuotteena entsyymien hemioksygenaasi-1 ja 2 (HO-1 ja HO-2) vaikutuksesta. HO-1 määrä lisääntyy useissa soluissa oksidatiivisen stressin yhteydessä ja sillä on todettu mm. anti-inflammatorisia ja apoptoosia estäviä vaikutuksia. Näiden on arveltu välittyvän CO-molekyylin kautta. (Slebos ym. 2003.) Eläinmalleissa häkäkaasua on käytetty sangen hyvin tuloksin mm. anti-inflammatorina ja oksidatiivista stressiä vähentävänä aineena. Jotain viitteitä on myös siitä, että häkäkaasulla voitaisiin vähentää hyljintäreaktiota elinsiirroissa (Bauer & Pannen 2009). Ihmiskokeita häkäkaasun terapeuttisista vaikutuksista on tehty vasta muutama ja niissä tulokset eivät ole olleet kovin vakuuttavia. Hollantilaisessa 20 potilaan tutkimuksessa saatiin jotain viitteitä siitä, että 100–125 ppm annoksella saattaisi olla anti-inflammatorisia vaikutuksia keuhkohtaumataudin hoidossa

(Bathoorn ym. 2007). Myös muita tutkimuksia, joissa arvioidaan häkäkaasun terapeuttisia vaikutuksia, on käynnissä¹.

COHb-pitoisuuden merkityksestä tehtäviä tulkintoja vaikeuttaa se, että useimmissa akuuttia häkämyrkytystä käsittelevissä tutkimuksissa COHb-pitoisuuden mittaaminen on tapahtunut useimmiten vasta hoitolaitoksessa. Tällöin aika altistuksen päättymiseen ja kuljetuksen ja ensihoidon aikana annettu happihoito vaikuttavat mitattuihin tuloksiin. COHb-pitoisuus ei myöskään kuvaa häkäaltistuksen kestoa, vaan samanlaisen COHb-pitoisuuden taustalla voi olla hyvin lyhyt altistus korkealle häkäpitoisuudelle tai pitkäaikainen altistus matalammalle pitoisuudelle. COHb:n kinetiikka elimistössä ei myöskään ole ilmeisesti täysin lineaarinen ja vaihtelee suuresti ihmisestä toiseen (Bruce & Bruce 2006). Nämä tekijät voivat osaltaan sekoittaa mitatun COHb-pitoisuuden ja häkämyrkytyksen kliinisen kuvan välistä yhteyttä. Tästä huolimatta nykykäsitys on, että karboksihemoglobiinin aiheuttaman hypoksian lisäksi häkämyrkytyksellä on muitakin patofysiologisia mekanismeja (Hampson ym. 2012).

Häkä sitoutuu hemoglobiinin lisäksi muihin hemiä sisältäviin proteiineihin, *hemiproteiineihin*. Hemiproteiinit toimivat entsyymeinä tai happea sitovina globiineina. Proteiineja tunnetaan yhteensä ainakin 16 eri tyyppiä, mm. sytokromi c oksidaasi -entsyymi, lihaksissa runsaasti esiintyvä myoglobiini, hermostosta löytyvä neuroglobiini, sekä monista eri soluista löytyvä sytoglobiini (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012). Myoglobiini toimii lihassolujen, myös sydänlihassolujen, happipuskurina. Neuroglobiini ja sytoglobiini on löydetty vasta hiljattain, eikä niiden fysiologinen merkitys ole täysin selvillä (Kiger ym. 2004). Näiden merkitystä häkämyrkytyksen patofysiologiassa ei siis myöskään tunneta. Sydänlihassolujen myoglobiiniin sitoutunut häkä todennäköisesti osaltaan pahentaa sydämen iskemiaa. Kardiomyopatiaa sairastavilla sydänlihaksen myoglobiinin määrä on ilmeisesti alentunut. He saattavat olla muita herkempiä sydänlihaksen myoglobiiniin sitoutuneelle häkäkaasulle (McGrath 2000). Häkäkaasun siirtyminen luurankolihas- ja sydänlihassoluihin ilmeisesti lisääntyy selvästi hypoksiassa (McGrath 2000). Tämä voi osaltaan olla selittämässä häkämyrkytyksestä elvytettyjen potilaiden erittäin huonoa (Hampson & Zmaeff 2001) ennustetta.

Eräässä rotilla tehdyssä tutkimuksessa koe-eläimiä altistettiin 2500 ppm CO-pitoisuudelle 45 minuutin ajan, jolloin COHb-pitoisuus nousi tasolle 66 % -70 %. Kudoksista mitattu häkäpitoisuus nousi viiveellä ja oli korkeimmillaan vasta häkäaltistuksen jälkeen. Tämän pääteltiin johtuvan

¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=carbon+monoxide&recr=Open>

pääasiassa solunsisäisten proteiinien vaurioituessa vapautuvan hemin hajoamisesta edelleen biliverdiiniksi ja häkäkaasuksi. Hemin pitoisuus kymmenkertaistui heti altistuksen jälkeen mitattuna ja oli nelinkertainen vielä kaksi tuntia altistuksen jälkeen. Kudosten häkäpitoisuudet jäivät alhaisemmiksi, kun rotille annettiin 100 % happea tai 3 ilmakehän HBO-hoitoa verrattuna huoneilmaan. HBO-hoidon ja 100 % hapen annon välillä ei ollut merkittävää eroa. (Cronje ym. 2004.) Solunsisäinen hemi saattaa olla merkittävä patofysiologinen tekijä häkämyrkytyksessä, sillä sen on huomattu altistavan endoteelisoluja oksidatiivisille vaurioille (Balla ym. 1991).

Mahdollisesti patofysiologisesti merkittävä kohde hiilimonoksidille on mitokondrioissa sijaitseva sytokromi c oksidaasi –entsyymi. Tämä entsyymi toimii tärkeässä osassa elektroninsiirtoketjua ja sen toiminnan lamaantuminen häiritsee solun energiantuotantoa ja lisää solunsisäisten happiradikaalien muodostumista ja täten solun kokemaa oksidatiivista stressiä. Asian tutkiminen käytännössä on hyvin vaikeaa, mutta soluista erotetuissa mitokondrioissa huomataan selvä entsyymiaktivaation lasku häkäkaasun vaikutuksesta (Alonso ym. 2003). Erään lähteen mukaan useimmissa häkämyrkytyksissä solunsisäinen häkäpitoisuus jää niin alhaiseksi, ettei elektroninsiirtoketjun toiminta häiriinny (Prockop & Chichkova 2007). Asuntopalojen yhteydessä häkämyrkytykseen liittyy usein samanaikainen syanidimyrkytys. Syanidi (CN⁻) sitoutuu elimistössä häkäkaasun tavoin hemoglobiiniin ja sytokromi c oksidaasi –entsyymiin (Baud ym. 1991). Syanidi- ja häkämyrkytys yhdessä lienee pelkkää häkämyrkytystä vaarallisempi ja kuolleisuuden onkin huomattu olevan korkeampi tulipalojen seurauksena häkämyrkytyksen saaneilla (Hampson & Hauff 2008).

Häkäaltistus vapauttaa myös typpioksidia (NO) ja lisää peroksinitriitin (ONO₂⁻) muodostumista soluissa. Peroksinitriitti on voimakas hapetin, joka aiheuttaa vaurioita DNA:han ja proteiineihin (Pacher ym. 2007, World Health Organization 1999). Häkäaltistuksen tiedetään myös aiheuttavan solukalvon lipidien peroksidaatiota. Tämän on arveltu aiheuttavan demyelinaatiota ja on yksi mahdollinen viivästyneen neuropsykiatrisen syndrooman (DNS) aiheuttaja (Thom & Bhopale 2005). Lisäksi ainakin eläinmallissa lymfosyyttien kautta välittyvä immuunireaktio voi aiheuttaa aivojen valkean aineen vauriota (Thom & Bhopale 2005). Hypoksiasta kärsineet solut ovat happeutumisen jälkeen alttiita apoptoosille ja nekroosille. Eläinmalleissa häkäkaasun on huomattu vähentävän tätä hypoksian jälkeistä ns. reoksygenaatio-vauriota, mutta sen rooli myrkytyksen patogeenisissä lienee silti merkittävä (Zhang ym. 2005).

Kuten johdanto-osiossa todettiin, häkää muodostuu myös elimistössä fysiologisesti ja CO-molekyylillä on useita vaikutuksia elimistöön. Hemin hajoamistuotteena syntyvä CO-molekyylitoimii elimistössä signaalimolekyylinä pieninä konsentraatioina hieman typpioksidin (NO) tapaan. Häkämolekyylillä on raportoitu olevan vasodilatoivia ja immuunivastetta muokkaavia vaikutuksia. Se toimii ilmeisesti myös hermosolujen välittäjäaineena (Boehning & Snyder 2003). CO-molekyylin on osoitettu osallistuvan myös endoteelisolujen apoptoosin estoon (Brouard ym. 2000). Häkäaltistus lisää myös ilmeisesti solunsisäisen vapaan reaktiivisen hemin määrää ja hemin hajotessa myös sisäsyntyisen häkäkaasun määrä soluissa kasvaa (Cronje ym. 2004). Näiden tekijöiden vaikutusta häkämyrkytyksen patogeneesissä ei tunneta. Todennäköisesti niiden rooli on suhteellisesti suurempi, kun häkäaltistus jää melko alhaiseksi.

3 HÄKÄMYRKYTYKSEN OIREET, LÖYDÖKSET JA DIAGNOSTIIKKA

3.1 Oireet ja löydökset

Häkä on hiljainen tappaja. Myrkytys on salakavala, eikä ihminen itse kykene havaitsemaan myrkytysoireita siten, että poistuisi raittiiseen ilmaan. Jo varsin alhaiset pitoisuudet voivat olla hengenvaarallisia, kun altistus kestää useita tunteja. Pienintä turvallista altistumistasoa ei tunneta varmasti, mutta WHO:n suositukset hengitysilman häkäkaasupitoisuuksien ylärajoiksi (taulukko 1) on suunniteltu niin, että veren COHb-pitoisuus ei nousisi yli 2,5 % melko raskaassakaan rasiuksessa. (World Health Organization 1999, World Health Organization 2010.)

Päänsärkyä ja pahoinvointia alkaa esiintyä yleensä muutaman tunnin kuluessa, kun hengitysilman häkäpitoisuus ylittää 35 ppm. Tasapainotilassa veren COHb-pitoisuus on tällöin kuvion 1 mukaisesti noin 5 % luokkaa. Yli 100 ppm häkäpitoisuutta pidetään vaarallisena ja tällöin vastaavasti tasapainotilan COHb-pitoisuus on noin 14 %. (Prockop & Chichkova 2007.) 1000 ppm (0,1 %) pitoisuudessa tasapainotilan karboksihemoglobiini nousee noin 60 %:iin. Tällaista

Altistuksen kesto	Korkein suositeltu häkäpitoisuus (mg/m ³)	Korkein suositeltu häkäpitoisuus (ppm)
15 minuuttia	100	86
30 minuuttia	60	52
1 tunti	30	26
8 tuntia	10	9
24 tuntia	7	6

Taulukko 1 – WHO:n suositus hengitysilman häkäpitoisuuden ylärajaksi (World Health Organization 1999, World Health Organization 2010)

myrkytystä pidetään hengenvaarallisena (World Health Organization 2010). Jos häkäkaasun pitoisuus hengitysilmassa on hyvin korkea, luokkaa 13 000 ppm (1,3 %), voi jo muutama hengenveto aiheuttaa tajuttomuuden ja altistuksen jatkuessa kuoleman (Goldstein 2008).

Kirjallisuudessa häkämyrkytys on usein jaoteltu oireiden perusteella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Erityyppisten häkämyrkytysten oireita on listattu taulukkoon 2. Luokittelu perustuu oireisiin, ja useimpien asiantuntijoiden mukaan hoitopaikassa määriteltyä COHb-pitoisuutta ei tule käyttää luokitteluun. (Hampson & Hauff 2008) Viime vuosina käyttöön tulleiden kajoamattomien (engl. *non-invasive*) häkämittareiden käyttö ensihoidossa saattaa nostaa COHb-mittauksen roolia, kun aikaviive altistuksesta mittaukseen pienenee. Näiden karboksihemoglobiinin absorbanssiin perustuvien mittarien tarkkuudesta on kuitenkin vielä epävarmuutta (Chee ym. 2008). Veren COHb-pitoisuudella on kuitenkin jo nyt paikkansa diagnoosin teossa ja korkeammat pitoisuudet korreloivat ainakin jossain määrin vaikeampien oireiden kanssa. Muilla laboratoriokokeilla ei juuri ole merkitystä häkämyrkytyksen diagnoosissa. Vakavammassa häkämyrkytyksessä esiintyy metabolista asidoosia ja lievemmissä myrkytyksissä esiintyy usein kompensatorisesti respiratorista alkaloosia. Normaali veren pH ei kuitenkaan sulje pois vaikeatakaan häkämyrkytystä. (Hampson & Hauff 2008.)

Vaikka ilmeisesti hypoksian lisäksi myös muut tekijät vaikuttavat merkittävästi häkämyrkytyksen patogeneesiin, ovat eniten happea tarvitsevat elimet herkimpiä häkämyrkytykselle. Lievän häkämyrkytyksen tyyppioire on päänsärky. Usein esiintyy myös pahoinvointia, oksentelua, huimausta ja joskus näköhäiriöitä. (Kao & Nañagas 2006.)

Keskivaikeassa myrkytyksessä ilmenee sekavuutta, tajunnan häiriöitä, etenkin sydänsairailta rintakipua, hengenahdistusta, heikkouden tunnetta, sydämen tiheälyöntisyyttä, tihentynyttä

Lievä hätämyrkytys	Keskivaikea hätämyrkytys	Vaikea häikämyrkytys	Krooninen hätämyrkytys
Päänsärky	Sekavuus	Palpitaatiot	Väsytys
Pahoinvointi	Pyörtyminen	Rytmihäiriöt	Tunne-elämän häiriöt
Oksentelu	Rintakipu	Hypotensio	Muistihäiriöt
Huimaus	Dyspnea	Sydänlihaksen iskemia	Unihäiriöt
Näön sumentuminen	Heikkouden tunne	Sydänpysähdys	Pyöritys
	Takykardia	Hengityslama	Työvaikeudet
	Tiheä hengitys	Ei-kardiogeeninen keuhkoödeema	Neuropatia
	Rabdomyolyyysi	Kouristuskohtaukset	Parestesiat
		Tajuttomuus	Toistuvat infektiot
			Polysyttemia
			Vatsakivut
			Ripuli

Taulukko 2 – Akuutin (Kao & Nañagas 2006) ja kroonisen (Penney 2008) häikämyrkytyksen oireita ja löydöksiä

hengitystaajuutta ja rabdomyolyyysia. Vakavasta häikämyrkytyksessä esiintyy sydänlihaksen iskemiaa, rytmihäiriöitä, verenpaineen laskua ja pahimmillaan sydänpysähdys. Muita vakavan häikämyrkytyksen oireita ovat tajunnanmenetys, hengityslama, epileptiset kohtaukset ja ei-sydänperäinen keuhkoödeema. Jos altistus jatkuu, kuolema seuraa nopeasti. (Kao & Nañagas 2006.)

Sydänlihaksen iskemia on varsin yleistä keskivaikeissa ja vaikeissa häikämyrkytyksissä (Henry ym. 2006). Tämä voidaan todeta laboratorioteknisiin troponiinipitoisuuksien nousuna. EKG:ssa havaitaan usein iskemiamuutoksia. Vaikea häikämyrkytys voi aiheuttaa sydäninfarktin. Varjoaine-kuvauksessa sepelvaltimotautiin viittaavaa ei yleensä todeta. Olemassa oleva sydänsairaus altistaa

häkämyrkytyksen sydänkomplikaatioille, mutta niitä todetaan myös aiemmin sydämeltään terveillä. (Gandini ym. 2001.)

Häkämyrkytykselle tyypillisinä löydöksinä oppikirjoissa usein esitettyjä kirsikanpunaisia huulia ja punoittavaa ihoa esiintyy elävillä potilailla vain harvoin. COHb-pitoisuuden täytyy olla kuolettavalla tasolla jotta limakalvot muuttuisivat kirsikanpunaisiksi, joten tiedon kliininen merkitys on vähäinen. (Hampson ym. 2012.)

Vastasyntyneet ovat herkkiä häkämyrkytykselle, koska häkäkaasu tarttuu fetaalihemoglobiiniin hyvin tiukasti, ja melko vähäinenkin häkäaltistus voi olla hengenvaarallinen. Vanhemmatkin lapset ovat aikuisia alttiimpia häkämyrkytykselle. Lasten oireet eivät merkittävästi eroa aikuisten oireista, mutta ovat usein epäspesifisempiä. Lisäksi voimattomuutta ja pyörtymisiä esiintyy lapsilla todennäköisesti aikuisia useammin. (Kind 2005.) Myös lapsilla voi esiintyä sydänlihaskvaurioita. Hypotensio ja alentunut tajunnan taso lapsilla korreloivat sydänlihaskvaurioiden kanssa (Teksam ym. 2010).

Muita häkämyrkytykselle herkkiä ryhmiä ovat kroonisista sairauksista kärsivät. Etenkin sydänsairaudet, keuhkosairaudet ja anemiat altistavat häkämyrkytyksen oireille jo alhaisilla häkäpitoisuuksilla. Sydänoireille alttiina ovat etenkin sepelvaltimotautia sairastavat (Kalay ym. 2007). Stabiilista angiinasta kärsivien potilaiden rasituskestävyys huononee jo 2 % COHb-pitoisuudella (World Health Organization 2010).

Pidempiaikainen häkämyrkytyksen seuraukset tunnetaan akuuttia myrkytystä huonommin. Altistus on usein vaihtelevaa ja sitä voi tapahtua viikkojen tai jopa vuosien ajan. Diagnoosi saadaan usein vasta tilanteen pahentuessa, jolloin oireiden ja seurausten erottaminen akuutin myrkytyksen oireista on vaikeaa. Kroonisen häkämyrkytyksen esiintyvyyttä ei tarkkaan tunneta. Runsas tupakointi aiheuttaa käytännössä aina kroonisen häkäaltistuksen, ja COHb-pitoisuus voi olla runsaasti tupakoivilla jopa yli 10 %. He eivät kuitenkaan yleensä saa häkäaltistuksesta oireita. Jotain näyttöä on siitä, että hengitysilman kohonnut häkäpitoisuus aiheuttaa kognitiivisia häiriöitä, kun COHb-taso ylittää 5 %. Epidemiologisista tutkimuksista on saatu viitteitä, että korkea hengitysilman häkäpitoisuus korreloi ikääntyvien lisääntyneen sairaalahoitoon joutumisen kanssa. Häkä laskee myös sydämen vajaatoimintaa sairastavien rasituskestävyyttä. (Townsend & Maynard 2002.) Eläinkokeista tiedetään, että sikiöille krooninen häkämyrkytyksen on haitallinen ja aiheuttaa pienikasvuisuutta ja kognitiivisen kehityksen hidastumista (Raub & Benignus 2002).

3.2 Diagnostiikka

Kuten edellä kuvattiin, häkämyrkytyksen oireet ovat hyvin epäspesifisiä. Lievä häkämyrkytys voi matkia alkavaa flunssa ja vakavammissakaan myrkytyksissä diagnoosiin pääsy voi olla haastavaa. Koska oireet häviävät yleensä itsestään kun häkäaltistus päättyy, jää lievä häkämyrkytys todennäköisesti usein huomaamatta. Vaikeaoireisemmissa häkämyrkytyksissä diagnoosi yleensä selviää, mutta tällöinkään se ei välttämättä ole ilmeinen.

Ensihoitoyksiköiden herkäät häkähälyttimet helpottavat etenkin lievien häkämyrkytyksen diagnosointia. Näillä voidaan havaita häkäkaasu niin huoneilmasta kuin hengityksestäkin. Häkähälyttimet ovat hiljalleen yleistymässä myös Suomessa. Häkämyrkytystä tulisi pitää erotusdiagnostisena vaihtoehtona aina, kun se on esitietojen perusteella mahdollinen ja potilaalla on selittämätöntä päänsärkyä, väsymystä, pahoinvointia tai oksentelua (Kuisma 2007). Usein esiintyvä "diagnostinen triadi" häkämyrkytykselle vaatii mahdollisen häkäaltistuksen anamneesissa, häkämyrkytykseen sopivat oireet ja kohonneen veren karboksihemoglobiinipitoisuuden. Tupakoimattomilla COHb:n raja-arvona pidetään lähteestä hieman riippuen 3-5 %, tupakoitsijoilla 10 % (Hampson ym. 2012, Salmenperä & Kuisma 2004). Muista laboratoriokokeista kuin COHb:n määrittämisestä ei tiettävästi ole hyötyä häkämyrkytyksen diagnostiikassa (Thom ym. 2010).

COHb-pitoisuus voidaan määrittää laskimo- tai valtimoverestä spektrometrin menetelmin. Uudet verikaasuanalysointilaitteet havaitsevat suoraanoksi-, deoksi-, karboksi- ja methemoglobiinin ja laskevat näiden perusteella happisaturaation. Vanhemmat laitteet laskivat happisaturaation veren pH:n ja hapen osapaineen avulla ja saattoivat antaa häkämyrkytyksessä hyvin virheellisiä arvoja happisaturaatiolle. Myös tavallinen pulssioksimetri antaa häkämyrkytyksissä virheellisiä arvoja happisaturaatiolle, koska karboksihemoglobiinin ja oksihemoglobiinin absorptiospektrit eroavat vain vähän toisistaan. Hypoksiset oireet potilaalla, korkeasta happisaturaatiosta huolimatta, voivatkin herättää epäilyn häkämyrkytyksestä. Ns. häkäpulssioksimetrillä COHb-pitoisuuden mittaaminen onnistuu kajoamattomasti pulssioksimetrin tavoin. Ensiavun triage-hoitajan käyttämänä häkäpulssioksimetri on saattanut olla hyödyllinen epäselvillä oireilla hoitoon tulleiden tapausten seulonnassa. (Chee ym. 2008.) Häkäpulssioksimetrejä on ollut markkinoilla vasta noin vuodesta 2005, eikä niiden käyttö ole ilmeisesti vielä vakiintunut. Kohonnut COHb-pitoisuus viittaa

häkämyrkytykseen, mutta myrkytyksen vaikeusastetta ja ennustetta ei voida suoraan päätellä COHb-pitoisuuden perusteella. Korkeammat COHb-pitoisuudet korreloivat vaikeampien oireiden ja seurausten kanssa, mutta poikkeuksia löytyy molempiin suuntiin. Myös hengitysilmaista häkäkaasun havaitsevia laitteita on olemassa. Ensihoitajien käytössä nämä laitteet suojaavat myös pelastushenkilökuntaa häkäaltistukselta.

4 HÄKÄMYRKYTYKSEN HOITO

Kun potilas on saatu pois tilasta, jossa häkäaltistus tapahtui, on tärkein hoito häkämyrkytyksessä hapen antaminen mahdollisimman nopeasti. Hengitetty 100 % happi nopeuttaa häkäkaasun poistumista elimistöstä merkittävästi. Huoneilmalla COHb-pitoisuuden puoliintumisaika verestä vaihtelee kirjallisuuden mukaan noin kolmesta tunnista viiteen tuntiin. 100 % happea hengitettäessä keskimääräinen COHb-puoliintumisaika alenee noin kolmasosaan, kirjallisuudessa mainitaan usein ajaksi 80 minuuttia. Vaihtelu on kuitenkin suurta, eräässä 93 potilasta käsittäneessä tutkimuksessa puoliintumisajaksi saatiin 74 minuuttia keskihajonnan ollessa 25 minuuttia ja vaihteluvälin 26–148 minuuttia. (Weaver ym. 2000.) Varsin tuoreessa tutkimuksessa analysoitiin häkäkaasun poistumista koehenkilöiden elimistöstä mallilla, joka ottaa huomioon myös muualle kuin hemoglobiiniin sitoutuneen häkäkaasun. Tutkimustulokset tukivat hypoteesia, että häkäkaasu poistuu elimistöstä nopeammin heti altistuksen jälkeen, mutta hidastuu sen jälkeen, kun muualle kuin hemoglobiiniin sitoutunut häkä vapautuu verenkiertoon COHb-pitoisuuden laskiessa. (Bruce & Bruce 2006.) Tämä voi olla osaltaan selittämässä tutkimuksissa saatuja suuria vaihteluita COHb:n puoliintumisajoille, koska häkäaltistuksista mittauksiin kuluva aikaa on todellisissa häkämyrkytyksissä vaikea kontrolloida tai edes selvittää tarkasti. Happihoidon kestoksi suositellaan Suomalaisessa kirjallisuudessa noin viittä tuntia, joka vastaa keskimäärin noin neljää puoliintumisaikaa (Salmenperä & Kuisma 2004). COHb-pitoisuus on tällaisen happihoitojakson jälkeen keskimäärin n. 0,06-kertainen alkuperäiseen pitoisuuteen verrattuna.

Raskaana oleville suositellaan happihoidon jatkamista noin vuorokauden ajan (Salmenperä & Kuisma 2004). Vakavissa ja kohtalaisissa myrkytyksissä suositellaan lapsen synnyttämistä, jos se on raskauden keston kannalta mahdollista (Ellfolk & Malm 2012).

Hapen annon lisäksi suomalaisessa kirjallisuudessa on suositeltu ensihoidoksi nesteytystä ringerin liuoksella tai fysiologisella keittosuolalla sekä palokaasumyrkytyksessä myös 2 mg budenosiidia annettuna lääkesumutemaskilla. Obstruktio-tilanteissa käytetään salbutamolia tai ylempien hengitysteiden tapauksessa raseemista adrenaliinia. Myös systeemistä kortikosteroidihoitoa suositellaan, jos kyseessä on massiivinen palokaasu-altistus. Elintoimintojen turvaamiseen käytetään tavanomaisia keinoja. Intubointi tulee kyseeseen, jos potilaan tajunnan taso on laskenut. Inotroppeja käytetään tarvittaessa verenpaineen ylläpitoon. (Salmenperä & Kuisma 2004.) Syanidimyrkytyksen mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun asuntopalossa palokaasuille altistuneella potilaalla epäillään häkämyrkytystä. Kliiniseen käyttöön sopivaa syanidin verestä nopeasti osoittavaa laboratoriokoetta ei toistaiseksi ole olemassa. Käytännössä tulipalossa palokaasuille altistuneen potilaan metabolinen asidoosi, jossa veren pH on alle 7,20, tai laktaattipitoisuus yli 10 mmol/l tai viittaa vahvasti syanidimyrkytykseen (Salmenperä & Kuisma 2004, Baud ym. 1991). Jos epäillään vahvasti syanidimyrkytystä, suositellaan hoidoksi hydroksikobalamiinia, joka on syanidin spesifinen antidootti ja jolla ei ole merkittäviä sivuvaikutuksia (Hampson ym. 2012).

Karboksihemoglobiinin eliminaatiota voidaan nopeuttaa entisestään HBO-hoidolla, jossa potilas hengittää 100 % happea noin 2-3 ilmakehän paineessa. Eläinmallien perusteella HBO-hoidon arvellaan myös vähentävän häkäkaasun sitoutumista muihin hemiproteiineihin, vähentävän myrkytyksen jälkeistä immuunireaktiota ja helpottavan oksidatiivista stressiä ja neurologisia vaurioita. Toisaalta joissain eläinkokeissa hoidon teho on ollut vähäinen tai jopa haitallinen (Kao & Nañagas 2006). HBO-hoidon saatavuus on Suomessa hyvin rajallinen ja se onnistuu vain Turun yliopistollisessa sairaalassa. Suomalaisessa kirjallisuudessa HBO-hoidon käyttöä suositellaan tietyissä tilanteissa (taulukko 3). Hoidon tehosta on varsin ristiriitaisia tutkimustuloksia. Päivitetty Cochrane-katsaus vuodelta 2011 analysoi kuusi aiheesta tehtyä satunnaistettua kontrolloitua tutkimuksesta. Katsaus kritisoi tutkimuksia voimakkaasti ja piti kokonaisuudessaan näytön astetta hyvin alhaisena (Buckley ym. 2011). Cochrane-katsaus on saanut osakseen kritiikkiä useilta HBO-hoitoon erikoistuneelta tutkijoilta, ja mm. hiljattain julkaistu Hampson ym. katsausartikkeli piti hoidon tehoa osoitettuna (Hampson ym. 2012). Yhdysvaltain akuuttilääketieteen yhdistys sen sijaan piti katsauksessaan vuodelta 2008 korkeapainehappihoidon tehoa häkämyrkytyksessä

epäselvänä. Yhdistys ei katsauksessaan myöskään löytänyt mitään tekijöitä, jotka voisivat ennustaa hyvää vastetta HBO-hoidolle (Wolf ym. 2008). Sekä Cochrane-katsaus ja Yhdysvaltain akuuttilääketieteen yhdistys suosittelivat hyvin suunniteltua lumekontrolloitua monikeskustutkimusta aiheesta. Tällä hetkellä käynnissä ei clinicaltrials.gov -sivuston mukaan ole yhtään häkämyrkytyksen hoitoon liittyvää tutkimusta, joten vastaisuudessaakin hoitopäätökset täytyy tehdä osin vajavaisen tiedon perusteella.

Ylipainehappihoidon indikaatiot suomalaisessa kirjallisuudessa

Pysyvä tai ohimennyt tajuttomuus

Neurologiset oireet (muut kuin päänsärky)

Vaikeat kardiovaskulaariset oireet

Veren CO-Hb-pitoisuus > 40 % riippumatta oireista

Veren CO-Hb-pitoisuus > 20 % ja potilas raskaana

Taulukko 3 – Suomalaisessa kirjallisuudessa esiintyvät HBO-hoidon indikaatiot (Kuisma 2007)

Myös hiilidioksidia ja happea sisältävää kaasusekoitetta, karbogeeniä, on ehdotettu häkämyrkytyksen hoitoon. Kaasu oli melko laajasti käytössä 1900-luvun alkupuolella, mutta korvautui 100 % hapella, kun hiilidioksidia ei enää mekaanisten respiraattorien takia tarvittu tajunnan tasoltaan alentuneiden potilaiden ventilaation ylläpitoon. Aiheesta löytyy yksi tutkimus, jossa karbogeeniä saatiin koirien COHb-pitoisuudet laskemaan jopa nopeammin kuin HBO-hoidolla (Fisher ym. 2011). Tutkimuksen luotettavuutta vähentää kuitenkin tutkijoiden vahva taloudellinen side itse kehittämäänsä ja patentoimaansa karbogeeniä käyttävään ventilointilaitteistoon (Ioannidis 2005). Toinen kokeellinen hoito häkämyrkytyksessä on molekulaarista vetyä (H₂) sisältävä keittosuola, jolla kiinalainen tutkimusryhmä sai hyviä tuloksia häkämyrkytyksen eläinmallissa. Molekulaarisen vedyn ajatellaan toimivan antioksidanttina ja suojaavan häkämyrkytyksen aiheuttamia soluvaurioita. (Iqbal ym. 2012.)

5 HÄKÄMYRKYTYKSEN ENNUSTE JA SEURAUKSET

Riittävän korkea häkäpitoisuus hengitysilmassa johtaa altistuksen jatkuessa tajunnanmenetykseen ja kuolemaan. Sairaalahoitoon päässeiden potilaiden kuolleisuus on noin 3 %. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa tutkittiin korkeapainehappihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuutta. Kriteerinä HBO-hoidolle oli pysyvä tai ohimenevä tajuttomuus, neurologiset statuslöydökset, sydänlihaksen iskemian merkit EKG:ssa tai laboratorionäytteissä tai yli 25-30 % COHb-pitoisuus. 1473 potilaan aineistosta seuraavan kahden kuukauden aikana kuoli 38 (2,6 %). Logistisessa regressioanalyysissä kuoleman riskiä kasvattivat voimakas metabolinen asidoosi ja intubaation tarve. Sairaalaan saapumiseen yhteydessä mitatun veren pH-arvon ollessa 7,20-7,30 oli kuolleisuus noin 10%. Tätä vaikeammassa asidoosissa jo joka kolmas potilas kuoli (Hampson & Hauff 2008). Elvytystä tarvinneiden potilaiden henkiinjäämisen ennuste on erittäin huono, huolimatta mahdollisesta HBO-hoidosta (Hampson & Zmaeff 2001).

Eriyisen suuressa riskissä häkämyrkytyksessä ovat potilaat, joiden elimistöllä on jonkin sairauden takia vaikeuksia kompensoida kudosten hypoksiaa. Sepelvaltimotaudista, anemiasta tai keuhkohtaumataudista kärsivät ovat suuressa vaarassa (Bauer & Pannen 2009). Myös iän arvellaan vaikuttavan häkämyrkytyksen ennusteeseen ja seurauksiin, mutta tästä ei ole vahvaa empiiristä näyttöä (Raub & Benignus 2002). Sikiö on erityisvaarassa, koska hiilimonoksidi läpäisee istukan ja sitoutuu fetaalihemoglobiiniin erityisen voimakkaasti. Fetaalisen COHb:n puoliintumisaika on myös hyvin pitkä. Raskaudenaikaiset vaikeat häkämyrkytykset liittyvätkin keskenmenoihin ja sikiökuolemiin (Kao & Nañagas 2006). Toisaalta lievässä ja keskivaikeassa häkämyrkytyksessä, jossa raskaus jatkuu normaalisti, on ennuste yleensä varsin hyvä (Koren ym. 1991).

Häkämyrkytyksestä selvinneillä todetaan usein vaurioita eri elinjärjestelmissä. Aivot ja sydän ovat herkimmin vaurioituvat elimet (Hampson ym. 2012). Harvinaisempia häkämyrkytyksen aiheuttamia elinvaurioita mainittakoon esimerkiksi iskeeminen koliitti (Duenas-Laita ym. 2008) ja rbdomyolyyysin aiheuttamat munuaisvauriot (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2012).

Häkämyrkytyksen seurauksena aivoissa herkimmin haavoittuva alue on basaaliganglioihin kuuluva globus pallidus. Tietokonetomografiakuvassa nähdään usein molemminpuolista harventumaa tällä alueella. Globus palliduksen vaurio syntyy ilmeisesti nopeasti akuutin häkämyrkytyksen yhteydessä iskemian seurauksena (Lo ym. 2007). Aivojen verenkierrossa häkämyrkytyksen seurauksena tapahtuvien kompensatiomekanismien on huomattu rotilla lisäävän verenkiertoa eri tavoin aivojen eri osissa. Tämä mekanismi saattaa olla taustalla globus palliduksen haavoittuvuudessa (Sinha ym. 1991). Myös mm. hippokampuksen (Bourgeois 2000) ja corpus callosumin (Weaver 2009) vaurioita on raportoitu. Viivästyneen neuropsykiatrisen syndrooman on epäilty johtuvan valkean aineen demyelinaatiosta. Jotain merkkejä tästä voidaan nähdä potilaista otetuissa diffuusiopainotetuissa magneettikuvissa (Lo ym. 2007).

Häkämyrkytyksen aiheuttaman aivovamman oireet vaihtelevat, mutta ainakin keskittymiskyvyn häiriöitä, muistivaikeuksia, liikehäiriöitä, parkinsonismia, persoonallisuuden ja kognitiivisten kykyjen muutoksia on raportoitu. Lievät kognitiiviset ongelmat jäävät helposti huomaamatta, etenkin kun ne usein ilmenevät viiveellä. Aivovaurioista osa ilmeisesti palautuu noin puolen vuoden kuluessa. (Weaver ym. 2007.)

Korrelaatio myrkytyksen akuuttien oireiden vaikeusasteen ja neurologisten vammojen todennäköisyyden välillä on huono (Kao & Nañagas 2006, Weaver ym. 2007). Toisaalta eräässä tutkimuksessa, jossa ei huomattu merkittävää eroa lievien ja vakavien häkämyrkytysten jälkeisissä aivovaurioissa, lievän myrkytyksen saaneiden häkäaltistuksen keston mediaani oli yli 20-kertaa pidempi kuin vakavan myrkytyksen (Chambers ym. 2008). Aivovammoille altistavat yli 36 vuoden ikä ja yli vuorokauden kestänyt häkäaltistus (Weaver ym. 2007). Riski vammoille ilmeisesti kasvaa myös, kun hoitopaikassa mitattu COHb-pitoisuus on yli 25 % (Weaver ym. 2007). Alzheimerin taudin merkittäväksi riskitekijäksi tiedetty apolipoproteiini E tyyppi ε4 ennustaa joidenkin tutkimusten mukaan huonoa toipumista häkämyrkytyksestä ja myös huonoa vastetta HBO-hoidolle (Hopkins ym. 2007).

Aivovaurioiden yleisyydestä häkämyrkytyksessä on paljon toisistaan poikkeavia arvioita. Asiaa komplisoi entisestään viivästynyt neuropsykiatrisen syndrooma, jossa aivo-oireet ilmenevät vasta viiveellä. Neuropsykiatristen vammojen esiintyvyys on vaihdellut tutkimuksesta toiseen alle prosentista jopa yli puoleen potilaista (Kao & Nañagas 2006). Cochrane-katsauksessa mukana olleissa tutkimuksissa pysyviä oireita oli 4-6 viikon kohdalla 29 % HBO₂-hoitoa saaneista ja 34 % tavallista happihoitoa saaneista (Buckley ym. 2011). Erot esiintyvyydessä johtunevat pitkälti

oirekuvan määrittelyeroista, sekä myrkytysten vaikeusasteiden ja altistusten keskimääräisten kestojen vaihtelusta.

Turkkilaisessa sairaalassa vuoden aikana hoidetuista kahdestakymmenestä häkämyrkytyspotilaista kuudella todettiin sydänmerkkiaineiden CK-MB ja Tnl nousua. Vasemman kammion ejektiofraktio oli alle 45 % akuuttitilanteessa kahdeksalla potilailla. Viikon kuluttua kahdella potilaista ejektiofraktio oli edelleen alentunut. (Kalay ym. 2007.)

Häkämyrkytyksessä syntyneet sydänlihaskauriot ilmeisesti noin kaksinkertaistavat kuolleisuuden pitkällä aikavälillä (Henry ym. 2006). Itsemurhayrityksestä selvinneillä on lähes nelinkertainen kuolleisuus normaaliväestöön (Hampson ym. 2009).

6 LOPUKSI

Kansanterveyden kannalta tärkeintä ja kustannustehokkainta on häkämyrkytysten ehkäisy. Tieto häkämyrkytysten vaaroista on lähes välttämätöntä häkämyrkytysten vähentämiseksi, ja media onkin raportoinut myrkytyksistä viime aikoina kiitettävästi.² Häkävaroitin maksaa noin 30 euroa ja ehkäisee tehokkaasti kotitalouksien häkämyrkytyksiä. Markkinoille tullessaan häkävaroittimet tuli uusia n. 2 vuoden välein, mutta nykyään myynnissä olevien mallien luvataan toimivan noin 7 vuoden ajan. Muutamia vuosia sitten palovaroittimet määrättiin pakollisiksi kaikkiin asuntoihin. Samanlaista lakia häkävaroittimista tulisi harkita vakavasti, ehkä kohdistettuna asuntoihin, joissa on puulämmitys. Valvonnasta voisivat vastata alueelliset pelastuslaitokset paloturvallisuustarkastuksen yhteydessä.

Terveystieteiden piirissä on tärkeä muistaa häkämyrkytyksen mahdollisuus aina, kun potilaalla on myrkytykseen sopivia epäselviä oireita. Ainakin suurempiin päivystyspisteisiin tulisi hankkia häkäpulssioksimetrit. Häkämyrkytys voi matkia monia erilaisia yleisiä sairaustiloja. Esimerkiksi

² <http://yle.fi/uutiset/5996007>, <http://www.mtv3.fi/uutiset/kotimaa.shtml/2012/12/1673002>

Ikääntyneen potilaan pahentuneiden sepelvaltimotautioireiden tai huimauksen taustalta voi paljastua häikämyrkytys (Lakhani & Bleach 2010).

Tieto häikämyrkytysten patofysiologiasta on lisääntynyt viime vuosina, mutta on osittain edelleen hämärän peitossa. Myrkytyksen aiheuttama iskemia ja muut patofysiologiset prosessit aiheuttavat usein pysyviä vahinkoja, eikä jo tapahtuneen myrkytyksen jälkeen annettujen hoitojen voida olettaa parantavan kaikkia potilaita. Sairaalahoidossa häikämyrkytyksen kuolleisuus on alhainen. Tutkittaessa eri hoitojen tehoa on käytännössä turvaututtava muun muuttujan kuin kuolleisuuden mittaamiseen. Neuropsykiatristen oireiden objektiivinen tutkiminen on työlästä ja tutkimusten välillä on eroja oireiden määrittelyssä. Tämä lienee osasyynä sille, että empiiriset ihmisillä tehdyt tutkimukset eri hoitojen tuloksista ovat osin ristiriitaisia. Yksi mahdollinen virhelähde useissa akuutista häikämyrkytyksestä tehdyissä tutkimuksista on kroonisen altistuksen poissulun vaikeus. Usein altistukset ovat tapahtuneet viallisista lämmityslaitteista. Akuuttia myrkytystä edeltävän subakuutin myrkytyksen poissulku on käytännössä lähes mahdotonta. (World Health Organization 2010.)

Tämän hetkiset häikämyrkytyksen hoitosuositukset perustuvat pitkälti vakiintuneisiin hoitokäytäntöihin. Karboksihemoglobiinin eliminoitumista nopeuttavat hoidot, 100 % happi ja korkeapainehappihoito, ovat kuitenkin teoreettisesti mielekkäitä. Kummankaan hoidon tehosta ei ole olemassa täysin tyydyttävää hyvin suunniteltua ihmisillä tehtyä monikeskustutkimusta. Tutkimukset eivät kuitenkaan viittaa siihen, että HBO-hoidosta olisi merkittävää haittaa. Eläinkokeissa on HBO-hoidolla saatu pääsääntöisesti hyviä tuloksia. Neurologiset jälkioireet aiheuttavat suuren henkilökohtaisen tragedian ja runsaita kustannuksia yhteiskunnalle, joten epävarmasta tehosta huolimatta HBO-hoidon käyttö häikämyrkytyksessä lienee paikallaan. Suomalaisessa kirjallisuudessa (taulukko 3) esiintyvät HBO-hoidon indikaatiot vaikuttavat olevan hyvin perusteltuja. Lisätutkimukset aiheen tiimoilta olisivat kuitenkin paikallaan.

LÄHTEET

- Alonso J ym. 2003. Carbon Monoxide Specifically Inhibits Cytochrome C Oxidase of Human Mitochondrial Respiratory Chain. *Pharmacology & Toxicology*. 93: 142-146.
- Balla G ym. 1991. Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species. *Laboratory Investigation*, 64(5): 648-655.
- Bathoorn E ym. 2007. Anti-inflammatory effects of inhaled carbon monoxide in patients with COPD: a pilot study. *European Respiratory Journal*. 30: 1131–1137.
- Baud F ym. 1991. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *The New England Journal of Medicine*. 325: 1761-1766.
- Bauer I & Pannen BH. 2009. Bench-to-bedside review: Carbon monoxide - from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Critical Care*, 220(13).
- Boehning D & Snyder S. 2003. Nocel Neural Modulators. *Annual Review of Neuroscience*. 26:105–131.
- Bourgeois J 2000. Amnesia After Carbon Monoxide. *American Journal of Psychiatry*. 157:1884–1885.
- Brouard S. ym. 2000. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(7): 1015-1025.
- Bruce MC & Bruce EN. 2006. Analysis of factors that influence rates of carbon monoxide uptake, distribution, and washout from blood and extravascular tissues using a multicompartiment model. *Journal of Applied Physiology*. 100:1171–1180.
- Buckley N ym. 2011. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning (Review). *The Cochrane Library*, Issue 4.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2007. Carbon Monoxide--Related Deaths --- United States, 1999--2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report* , 56(50): 1309-1312.
- Chambers C, Hopkins R, Weaver L & Key C. 2008. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Injury*, 22(5):387–395.
- Chee K ym. 2008. Finding needles in a haystack: A case series of carbon monoxide poisoning detected using new technology in the emergency department. *Clinical Toxicology*. 46: 461-469.
- Coburn R, Blakemore W & Forster R. 1963. Endogenous Carbon Monoxide Production in Man. *Journal of Clinical Investigation*, 42(7).
- Cronje F ym. 2004. Carbon monoxide actuates O₂-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radical Biology & Medicine*. 37: 1802-1812.
- Duenas-Laita A ym. 2008. Ischemic colitis associated with acute carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology*. 46:780–781.

- Easley BR. 2000. Open Air Carbon Monoxide Poisoning in a Child Swimming Behind a Boat. *Southern Medical Journal*. 93(4).
- Ellfolk M, Malm H. 2012. Raskaudentaikaiset myrkytykset ja niiden hoito. *Duodecim*, 20: 2149-2156
- Fisher J, Iscoe S, Fedorko L & Duffin J. 2011. Rapid elimination of CO through the lungs: coming full circle 100 years on. *Experimental Physiology*, 96(12): 1262-1269.
- Gandini C ym. 2001. Cardiac Damage in Pediatric Carbon Monoxide Poisoning. *Clinical Toxicology*, 39(1):45–51.
- Goldbaum L, Orellano T & Dergal E. 1976. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 6(4): 372-376.
- Goldstein M. 2008. Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of Emergency Nursing*. 34: 538-542.
- Guo H ym. 2006. Characterization of on-road CO, HC and NO emissions for petrol vehicle fleet in China city. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 7(7):532–541.
- Guyton A & Hall J. 2000. Red Blood Cells, Anemia, and Polycythemia. *Kirjassa Medical Physiology, Tenth Edition*. Saunders Company: 382-391.
- Halpern P, Raskin Y, Sorkine P & Oganezov A. 2004. Exposure to Extremely High Concentrations of Carbon Dioxide: A Clinical Description of a Mass Casualty Incident. *Annals of Emergency Medicine*. 43: 196-198.
- Hampson NB & Hauff NM. 2008. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture?. *American Journal of Emergency Medicine*. 26: 665–669.
- Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR & Weaver LK. 2012. Practice Recommendations in the Diagnosis, Management, and Prevention of Carbon Monoxide Poisoning. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 186: 1095-1101.
- Hampson N & Hauff N. 2008. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Critical Care Medicine*. 36: 2523-2527.
- Hampson N, Rudd R & Hauff N. 2009. Increased long-term mortality among survivors of acute carbon monoxide poisoning. *Critical Care Medicine*, 37(6): 1941-1947.
- Hampson N & Weaver L. 2007. Carbon Monoxide poisoning: A new incidence for an old disease. *Undersea and Hyperbaric Medicine Journal*, 34(3): 163-169.
- Hampson N & Zmaeff J. 2001. Outcome of Patients Experiencing Cardiac Arrest With Carbon Monoxide Poisoning Treated With Hyperbaric Oxygen. *Annals of Emergency Medicine*, 38(1): 36-41.
- Henry C ym. 2006. Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of American Medical Association*, 295(4): 398-402.
- Hopkins R ym. 2007. Apolipoprotein E Genotype and Response of Carbon Monoxide Poisoning to Hyperbaric Oxygen Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 176: 1001-1006.
- Ioannidis J. 2005. Why Most Published Research Findings Are False. *PLOS Medicine* 2(8): 696-701.

- Iqbal S ym. 2012. A Review of Disaster-Related Carbon Monoxide Poisoning: Surveillance, Epidemiology, and Opportunities for Prevention. *American Journal of Public Health*, 102(10): 1957-1963.
- Iqbal S ym. 2012. A Review of Disaster-Related Carbon Monoxide Poisoning: Surveillance, Epidemiology, and Opportunities for Prevention. *American Journal of Public Health*, 102(10): 1957-1963.
- Kalay N ym. 2007. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide Poisoning. *American Journal of Cardiology*. 99: 322-324.
- Kao L & Nañagas K. 2006. Toxicity Associated with Carbon Monoxide. *Clinics in Laboratory Medicine*. 26: 99–125.
- Kiger L ym. 2004. Neuroglobin Ligand Binding Kinetics. *IUBMB Life*, 56(11-12): 709–719.
- Kind T. 2005. Carbon Monoxide. *Pediatrics in Review*. 26: 150-151.
- Kivistö K & Olkkola K. 2007. Yleisiä näkökohtia akuuteista myrkytyksistä. Kirjassa *Farmakologia ja toksikologia 7. painos*. Kustannus Medicina Oy.
- Koren G ym. 1991. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy.. *Reproductive Toxicology*, 5(5): 397-403.
- Kuisma M. 2007. Ajankohtaista: Häkämyrkytys. *Duodecim*. 123: 1697.
- Lakhani R & Bleach N. 2010. Carbon monoxide poisoning: an unusual cause of dizziness. 124(10): 1103- 1105.
- Lo C ym. 2007. Brain Injury After Acute Carbon Monoxide Poisoning: Early and Late Complications. *American Journal of Roentgenology*, 189(4): 205-211.
- Lutterloh E ym. 2011. Carbon Monoxide Poisoning After an Ice Storm in Kentucky, 2009. *Public health records*, 126(Supplement 1): 108-115.
- McGrath J. 2000. Biological plausibility for carbon monoxide as a copollutant in PM epidemiologic studies. *Inhalation Toxicology*. 12: 91-107.
- Mott JA, Wolfe M, Alverson C ym. 2002. National Vehicle Emissions Policies and Practices and Declining US Carbon Monoxide–Related Mortality. *JAMA*, 288(8): 988-995.
- Pacher P, Beckman J & Liaudet L. 2007. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiological Review*. 87: 315-424.
- Penney D. 2008. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. Kirjassa *Carbon monoxide poisoning*. CRC Press: 551-567.
- Prockop LD & Chichkova RI. 2007. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1): 122-130.
- Raub J & Benignus V. 2002. Carbon monoxide and the nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 26: 925–940.

- Raub J & Benignus V. 2002. Carbon monoxide and the nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 26: 925-940.
- Rodkey F, O'Neal J, Collison H & Uddin D. 1974. Relative Affinity of Hemoglobin S and Hemoglobin A for Carbon Monoxide and Oxygen. *Clinical Chemistry*, 20(1).
- Salmenperä, M. & Kuisma, M., 2004. Häkä- ja palokaasumyrkytys. *Duodecim* 2004;120:457–63. 120: 457–463.
- Scheinkestel C ym. 1999. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Medical Journal of Australia*, 170(5): 203-210.
- Sinha AK, Klein J, Schultze P, Weiss J, Weiss HR. 1991. Cerebral regional capillary perfusion and blood flow after carbon monoxide exposure. *Journal of Applied Physiology*. 71: 1196-1200.
- Slebos D-J, Ryter SW & Choi AM. 2003. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in pulmonary medicine. *Respiratory Research*. 4(7).
- Teksam O, Gumus PBB, Erdogan I & Kale G. 2010. Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *European Journal of Emergency Medicine*. 17: 192-196.
- Thom S & Bhopale VFD. 2005. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 213: 152-159.
- Thom S ym. 2010. Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology*. 48: 47–56.
- Townsend C & Maynard R. 2002. Effects on health of prolonged exposure to low concentrations of carbon monoxide. *Occupational & Environmental Medicine*. 59: 708-711.
- U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012. *Toxicological Profile for Carbon Monoxide*. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp201.pdf>.
- Weaver L. 2009. Clinical Practice: Carbon Monoxide Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 360(12): 1217-1225.
- Weaver L, Howe S, Hopkins R & Chan K. 2000. Carboxyhemoglobin Half-life in Carbon Monoxide-Poisoned Patients Treated With 100% Oxygen at Atmospheric Pressure. *Clinical Investigations in Critical Care*, 117(3): 801-808.
- Weaver L, Valentine K & Hopkins R. 2007. Carbon Monoxide Poisoning Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 176: 491–497.
- Wolf S, Lavonas E, Sloan E & Jagoda A. 2008. Clinical Policy: Critical Issues in the Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 51(2): 138-153.
- World Health Organization, 1999. *Environmental Health Criteria 213: Carbon Monoxide (second edition)*
- World Health Organization, 2010. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants*.

Vuori E. 2009. *Myrkytykset*.

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=seh00139.

Luettu 9.11.2012.

Vuori E ym. 2012. Myrkytyskuolemien määrä on kääntynyt laskuun. *Suomen Lääkärilehti*. 67: 1735-1741.

Zhang X ym. 2005. Carbon Monoxide Differentially Modulates STAT1 and STAT3 and Inhibits Apoptosis via a Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt and p38 Kinase-dependent STAT3 Pathway during Anoxia-Reoxygenation Injury. *The Journal of Biological Chemistry*. 280: 8714 –8721.