



väitös

Eija Junttila

LT, erikoislääkäri
OYS, Anestesiaklinikka
eija.junttila[a]oulu.fi

SYDÄMEN JA VERENKIERRON TOIMINTAHÄIRIÖT EI-TRAUMAATTISEN AIVOVERENVUODON JÄLKEEN

Eija Junttila

Oulun yliopisto 14.12.2012

Vastaväittäjä

Dosentti Minna-Liisa Niskanen, Kuopion yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Anne Kuitunen, Helsingin yliopisto

Dosentti Tomi Niemi, Helsingin yliopisto

► Ei-traumaattinen aivoverenvuoto (lukinkalvonalaisvuoto eli SAV, aivokudoksen sisäinen verenvuoto eli ICH ja aivokammioiden sisäinen verenvuoto eli IVH) on kriittinen sairaus, jonka jälkeinen kuolleisuus on korkea ja selviytyneitten huono toiminnallinen toipuminen yleistä.

Aivoverenvuodon aiheuttamien neurologisten puutosoireiden lisäksi näillä potilailla tavataan akuutissa vaiheessa runsaasti myös muiden elinten toimintahäiriöitä, joista sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt ovat yleisimpiä ja voivat altistaa sekundaarisille aivovaurioille.

Aivoverenvuodon jälkeisiä sydämen ja verenkierron toimintahäiriöitä on tutkittu lähinnä SAV-potilailla, joilla niiden on todettu olevan yhteydessä huonompaan ennusteeseen.

Tässä havainnoivassa kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin tehohoidettujen ei-traumaattisten

Väitöskirja ja osatyöt

Cardiovascular Abnormalities after Non-traumatic Intracranial Hemorrhage
<http://urn.fi/urn:isbn:9789526200200>

I. Junttila E, Koskenkari J, Romppainen N, Ohtonen P, Karttunen A, Ala-Kokko T. Risk Factors for One Year Mortality in Patients with Non-traumatic Intracranial Hemorrhage Requiring Intensive Care. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1052–60.

II. Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikai-

nen P, Ala-Kokko T. Repolarization Abnormalities in Patients with Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage – Predisposing Factors and Association with Outcome. *Anesth Analg* 2013; 116: 190-7.

III. Junttila E, Ala-Kokko T, Ohtonen P, Vaarala A, Karttunen A, Vuolteenaho O, Herzig KH, Karhu T, Salo T, Sutinen M, Koskenkari J. Neurogenic Pulmonary Edema in Patients with Non-traumatic Intracranial Hemorrhage – Predictors and Association

with Outcome. *Anesth Analg*. In press.

IV. Junttila E, Koskenkari J, Ohtonen P, Ala-Kokko T. Uncalibrated Arterial Pressure Waveform Analysis for Cardiac Output Monitoring is biased by Low Peripheral Resistance in Patients with Intracranial Haemorrhage. *Br J Anaesth* 2011; 107: 581–6.



Vastaväittäjä Minna-Liisa Niskanen



Kustos Tero Ala-Kokko



Väittelijä Eija Junntila

KUVAT SAMPSA PAALANEN

aivoverenvuotopotilaiden sydämen ja verenkierron toimintahäiriöiden kliinistä oirekuvaava, niille altistavia tekijöitä ja niiden vaikutusta ennusteeseen. Tutkittavia toimintahäiriöitä olivat EKG:ssa nähtävät repolarisaatiohäiriöt, sydänlihaksen vaurio ja sydämen supistumishäiriö sekä neurogeeninen keuhkopöhö (NPE). Sydämen ja verenkierron toimintahäiriön yleistä vaikeusastetta arvioitiin SOFACardiovascular –pisteytyksellä. Potilaiden kuolleisuus ja toiminnallinen toipuminen (Glasgow Outcome Score, GOS) selvitettiin yhden

vuoden seuranta-aikana. Tutkimuksessa arvioitiin valtimopainekäyrä-analyysiin perustuvan monitorointimenetelmän (FloTrac/Vigileo™) luotettavuutta tässä potilasryhmässä mitattaessa sydämen minuuttitilavuutta (CO).

Väitöskirjatyön keskeiset kysymykset

1. Ovatko sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt yhtä yleisiä ja kliinisesti kuvaaltaan samankaltaisia SAV ja ICH potilailla? (Osatyöt I, II ja III)

2. Mitkä tekijät altistavat aivoverenvuodon jälkeisille repolarisaatiohäiriöille ja ennustavat NPE:n kehittymistä? (Osatyöt II ja III)

3. Ovatko aivoverenvuodon jälkeiset sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt yhteydessä yhden vuoden kuolleisuuteen ja huonompaan toiminnalliseen toipumiseen (GOS 1-3)? (Osatyöt I, II ja III)

4. Onko valtimopainekäyrä-analyysiin perustuva CO:n

>>

monitorointimenetelmä (FloTrac/Vigileo™) luotettava tässä potilasryhmässä? (Osatyö IV)

Väitöskirjatyo koostui retrospektiivisesta (n=229) ja prospektiivisesta (n=108) tutkimuksesta. Retrospektiiviseen aineistoon sisällytettiin vuosina 2005-2007 ja prospektiiviseen aineistoon ajanjaksolla 12/2007-12/2009 Oulun Yliopistollisen Sairaalan teho-osastoilla 1 ja 2 hoidetut ei-traumaattiseen aivo-verenvuotoon sairastuneet potilaat. Poissulkukriteerejä molemmissa aineistossa olivat ikä <18 vuotta, raskaus, vuoto aiheutunut kasvaimesta, valtimo-laskimoepämuodostumasta tai toimenpiteestä. Edellä mainittujen poissulkukriteereiden lisäksi retrospektiivisesta aineistosta poissuljettiin potilaat, joiden sairaalaan tuloviive oli >96 tuntia, kyseessä oli primaari IVH, potilas asui ulkomailla taikka joiden primaarivaiheen pään CT tutkimus ei ollut saatavilla. Prospektiivisen tutkimuksen poissulkukriteereihin taas kuuluivat teholle tuloviive >48 tuntia ja osastolle siirto taikka aktiivihoidosta rajaaminen ennen tutkimukseen rekrytointia.

Osatöiden keskeiset menetelmät ja löydökset

Osatyö I

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa määritettiin tehohoidettujen SAV ja ICH potilaiden yhden vuoden kuolleisuus ja se kuvattiin Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyrillä. Itsenäisiä riskitekijöitä kuolleisuudelle etsittiin Coxin monimuuttujamallin avulla.

Yhden vuoden kuolleisuus oli SAV potilailla 32% ja ICH potilailla 44%. Yli puolet menehtyneistä kuoli ensimmäisen viikon aikana. Itsenäiset yhden vuoden kuolleisuuden riskitekijät olivat molemmissa ryhmissä tajuttomuus tulovaiheessa (SAV: HR 6.2, $P=0.017$ ja ICH: HR 3.0, $P=0.004$)

ja munuaisten vajaatoiminta tehohoidon aikana (SAV: HR 2.5, $P=0.021$ ja ICH: HR 3.6, $P=0.021$). Lisäksi vuoto-tyyppikohtaiset itsenäiset riskitekijät olivat SAV ryhmässä tulovaiheen pään CT-tutkimuksessa näkyvä ICH komponentti (HR 2.0, $P=0.033$) ja diffuusi aivoödeema (HR 2.3, $P=0.017$), sekä ICH ryhmässä vuotoa edeltävä varfariinin käyttö (HR 5.1, $P=0.016$).

Osatyö II

Tässä prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin tehohoidettujen SAV ja ICH potilaiden repolarisaatiohäiriöiden yleisyyttä ensimmäisen kuuden hoitopäivän aikana. Lisäksi tutkimuksessa määritettiin lineaaristen ja logististen regressiomallien avulla eri repolarisaatiohäiriöille altistavia tekijöitä. Lopuksi tutkimuksessa arvioitiin logistisen regressiomallin avulla repolarisaatiohäiriöiden yhteyttä huonoon yhden vuoden toiminnalliseen toipumiseen.

Repolarisaatiohäiriöt olivat yleisiä ja samantyyppisiä sekä SAV että ICH potilailla, eikä niiden progressiossa ollut eroavaisuuksia ryhmien välillä. Pidentyneelle QTc-ajalle altistivat naissukupuoli (β 24.5, $P=0.010$) ja propofolin käyttö (β 30.5, $P=0.001$). Iskeemistyyppisille EKG-muutoksille altisti miessukupuoli (OR 5.9, $P=0.003$) ja morfologisille loppurepolarisaation poikkeavuuksille aneurysman pukeamasta johtunut vuoto (OR 13.0, $P=0.002$). Iskeemistyyppiset EKG-muutokset ennustivat itsenäisesti huonoa yhden vuoden toiminnallista toipumista (OR 4.7, $P=0.010$).

Osatyö III

Tässä prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin NPE:n yleisyyttä tehohoidetuilla ei-traumaattisilla aivo-verenvuotopotilailla ensimmäisen kuuden hoitopäivän aikana. Lisäksi tutkimuksessa määritettiin logistisen regressiomallin avulla NPE:n kehittymistä ennustavia tulovaiheen

tekijöitä. Lopuksi tutkimuksessa arvioitiin NPE:n yhteyttä huonoon yhden vuoden toiminnalliseen toipumiseen.

NPE kehittyi 35%:lle potilaista. Sen kehittymistä ennustivat itsenäisesti korkeat APACHE pisteet (≥ 20 , OR 6.17, $P=0.003$) ja korkea IL-6 plasmapitoisuus (>40 pg/ml, OR 5.62, $P=0.003$). NPE-potilaiden yhden vuoden kuolleisuus oli ei-NPE potilaita korkeampi (37% vs. 14%, $P=0.007$), mutta yhden vuoden toiminnallisessa toipumisessa ei ollut eroa (GOS 1-3, 53% vs. 51%, $P>0.9$).

Osatyö IV

Tässä prospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin valtimopainekäyräanalyyysiin perustuvan CO:a monitoroivan mittausmenetelmän (FloTrac/Vigileo™, 2. sukupolven softaversio) luotettavuutta vertaamalla sitä keuhkovaltimokaterin kautta termomodulatiomenetelmällä saataviin CO-arvoihin. Tulokset analysoitiin toistomittauksiin suunnatulla Bland Altmanin menetelmällä ja määrittämällä ns. 'percentage error'. Jatkuvien muuttujien suhdetta arvioitiin käyttäen logaritmista regressiota ja korrelaatio arvioitiin määrittämällä Spearmanin ρ .

Tutkimuksessa todettiin, että tässä potilasryhmässä FloTrac/Vigileo™ monitorointimenetelmä aliarvioi CO:a keuhkovaltimokaterin kautta saatuihin arvoihin verrattuna (bias 1.5 l/min, 95% luottamusväliit -2.4 – 5.4 l/min ja percentage error 58%). Kasvava harha, bias, korreloi matalan ääreisverenkierron vastuksen (SVR) kanssa (ρ -0.53, $P=0.036$).

Väitöskirjan päätelmät

Väitöskirjaan sisällytettiin erityisesti retrospektiivisen aineiston osalta myös tuloksia, joita ei ole esitetty yllä mainituissa osatöissä. Väitöskirjatutkimuksen keskeisiksi päätelmiksi muodostuivat:

Sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt ovat yhtä yleisiä ja kliiniseltä kavaltaan samankaltaisia SAV ja ICH potilailla tukien hypoteesia niiden nimenomaisesta neurogeenisestä syntymekanismista molemmissa vuototyypeissä. Osa toimintahäiriöistä ilmaantuu viiveellä, mikä vuoksi sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt tulee arvioida toistetuksi.

Jokaisella eri repolarisaatiohäiriöllä on kullekin ominaiset altistavat tekijät. Iskeemistyyppiset EKG-muutokset näyttävät ilmentävän todellista sydänlihaksen vauriota ja supistushäiriötä. Tulehdukselliset mekanismit ovat keskeisiä NPE:n kehitymisessä. Ei-traumaattisen aivoverenvuodon aiheuttamat sydämen ja verenkierron toimintahäiriöt eivät yleensä johda kuolemaan tehohoidon aikana.

Iskeemistyyppiset EKG-muutokset ennustavat huonoa yhden vuoden toiminnallista toipumista.

Toisen sukupolven FloTrac/Vigileo[™] monitorointimenetelmä aliarvioi CO:a keuhkovaltimokatetriin verrattuna. Harhaa lisää alentunut SVR. ■

Esitötetyt käyttövalmiit ruiskut: Efedrin Stragen 3 mg/ml ja Atropin Stragen 0,1 mg/ml



10 ml = 30 mg

Efedrin Stragen 3 mg/ml injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät: Efedriinihydrokloridi 3 mg/ml. **Käyttöaiheet:** Spinaali-, epiduraali- tai yleisanestesiaan liittyvä hypotensio. **Annostus ja antotapa:** Efedriiniä saa käyttää ainoastaan anestesia-aikeella tai käytön on tapahduttava anestesia-aikeella valvonnassa. Laskimonsisäiseen käyttöön. **Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:** Hidas laskimonsisäinen 3–6 mg:n (enintään 9 mg:n) injektio, joka toistetaan tarpeen mukaan 3–4 min. välein 30 mg:n enimmäismäärään asti. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää 150 mg. **Alle 12-vuotiaat lapset:** 0,5–0,75 mg/kg tai 17–25 mg/m² 3–4 min. välein vasteen mukaan. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys efedriinille tai apuaineelle. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Käytettävä varoen potilailla, joilla on kilpirauhasen liikatoimintaa, korkea verenpaine, sydän-verisuonisairaus (kuten iskeeminen sydänsairaus, arytmia tai takykardia), diabetes mellitus, ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu, okkusiivinen verisuonisairaus (kuten arterioskleroosi, verenpainetauti tai aneurysma), angina pectoris. Käytettävä varoen potilailla, joiden anestesiassa käytetään syklopropania, halotania tai muuta halogenoitua anesteettia. Lisääntynyt vasokonstriktion ja/tai akuuttien hypertensiokohtausten vaara on otettava huomioon, jos annetaan samanaikaisesti efedriiniä ja epäsuorasti vaikuttavaa sympatomiemeettiä. Efedriiniä ei pidä antaa MAO-estäjiä käyttäville potilaille eikä kahteen viikkoon käytön päättymisen jälkeen. Efedriinin käyttöä reversibelien MAO-estäjien käytön yhteydessä tulee välttää. Efedriinin antaminen voi myös lisätä arytmioiden vaaraa sydänyngälyksioideja, kinidiiniä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla. Verenpainelääkitystä käyttävien potilaiden kohdalla on noudatettava erityistä huolellisuutta. Suuren efedriiniannosten metaboliset haittavaikutukset voivat pahentua, jos samanaikaisesti käytetään suuria kortikosteroidiannoksia. Suuri efedriiniannoksiin liittyvä hypokalemia voi aiheuttaa lisääntynyttä herkkyyttä digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille. Aminofylliiniin tai muun ksantiiniin, kortikosteroidien tai diureettilääkityksen samanaikainen käyttö voi pahentaa hypokalemiata. Valmistie sisältää 3,32 mg natriumia / 1 ml injektionestettä. Tämä on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla. **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:** **Yhdistelmät, joita ei suositella:** Epäsuorasti vaikuttavat sympatomiemeetit (fenyylipropanoliamiini, pseudoefedriini, fenylefriini, metyylifenidamiini), höyrystävät halogenoituiden anesteetit, trisykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini), noradreliniini ja serotoniiniin takaisinoton estävät masennuslääkkeet (minalspraani, venlafaksiini), guanetiidiini ja vastaavat valmisteet, sibutramiini. **Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät:** Ei-selektiiviset MAO-estäjät, selektiiviset MAO-A-estäjät (moklobemidi, toloksatoni), linetsolidi, teofylliini, klonidiini, kortikosteroidit, verenpainelääkkeet, oksitosiini. **Fertiliiteetti, raskaus ja imety:** Efedriiniä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tilanne sitä edellytä, koska efedriini läpäisee istukan. Efedriiniä voidaan käyttää sekktion yhteydessä. Efedriini erittyy rintamaitoon, ja siksi imettämisestä on pidättäydyttävä 2 päivän ajan efedriinin antamisen jälkeen. **Haittavaikutukset:** Yleiset: sekavuus, ahdistus, masennus, hermostuneisuus, ärtyneisyys, levottomuus, heikotus, unettomuus, päänsärky, hikoilu, sydämentykytyys, hypertensio, takykardia, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu. Muut haittavaikutukset: ks. Pharmacia Fennica. **Pakkaukset ja hinnat (tsh ilman alv) 01-2013:** 10x10 ml 70,00 € **Korvattavuus:** Ei SV-korvattava. Reseptilääke. **Lisätietoja:** Stragen Finland Oy. **Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.**



5 ml = 0,5 mg

Atropin Stragen 0,1 mg/ml injektioneste, liuos esitötetty ruisku

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät: Atropiinisulfaatti 0,1 mg/ml. **Käyttöaiheet:** Vagusstimulaation aiheuttama bradykardia ja bradykardiaan liittyvät tilat, joiden yhteydessä vagoalisen tonuksen estäminen on aiheenmukaista (esimerkiksi sinusbradykardia, eteis-kammiokatkos). Anestesian esilääkitys. Antikolinesteraasin yliannostuksen hoito vastalääkkeenä; orgaanista fosforia sisältävien hyönteismyrkkien tai kemiallisessa sodankäynnissä käytettävien hermokaasujen tai sienten aiheuttaman myrkytyksen hoitoon. **Annostus ja antotapa:** Kaikissa käyttöaiheissa annosta tulee muuttaa potilaan vasteen ja sietokykyyn mukaan. **Vagusstimulaation aiheuttama bradykardia ja siihen liittyvät tilat:** Laskimoon: Aikuiset: 0,5–1 mg (5–10 ml). Lapset: Tavanomainen annos 0,01–0,02 mg/kg, enintään 0,6 mg/annos. **Anestesian esilääkitys:** Laskimoon juuri ennen leikkausta, tarvittaessa lihaksensisäinen annos 30–60 min. ennen leikkausta. Aikuiset: 0,3–0,6 mg (3–6 ml). Lapset: Tavanomainen annos 0,01–0,02 mg/kg (enintään 0,6 mg/annos). **Antikolinesteraasin yliannostukseen vastalääkkeenä, hyönteismyrkkien, hermokaasujen tai sienten aiheuttaman myrkytyksen hoitoon:** Laskimoon: Aikuiset: 0,5–2 mg (5–20 ml), voidaan toistaa 5 min. kuluttua ja sen jälkeen 10–15 min. välein tarvittaessa, kunnes oireet häviävät (tämä annos voidaan ylittää moninkertaisesti). Lapset: 0,02 mg/kg mahdollisesti useita kertoja toistettuna, kunnes oireet häviävät. Annosta lisätään yleensä kohti suurinta 3 milligramman kokonaisannosta, kunnes haittavaikutukset ylittävät potilaan sietokykyä. Tällöin suurin potilaan sietämä annos saavutetaan yleensä pienentämällä annosta hieman. Valmistie voidaan tarvittaessa antaa lihakseen. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Rakon tyhjenemisen este. Paralyttinen ileus. Vaikea haavainen koliitti ja maha-suolikanavan obstruktiivinen sairaus. Ahdaskulmaglaukooma. Akuiti verenvuoto ja epävakaat sydän- ja verisuonielimistön tila. **Vasta-aiheet** eivät päde henkeä uhkaavissa hätätilanteissa. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on takyarytmiaa, keuhkosairaus, autonominen neuropatia, myastenia gravis, mahahaava, esofageaalinen refluksaus tai refluksiesofagiittiin liittyvä hiatus hernia, ripuli, maha-suolikanavan tulehdus, ileostomia tai kolostomia. Antimuskariniineja on käytettävä varoen iäkkäillä potilailla, imeväisillä, lapsilla sekä lapsilla, joilla on spastinen paralyysi tai aivovaurio ja henkilöillä, joilla on Downin oireyhtymä tai albinismi. Antikolinergit voivat aiheuttaa sydämen rytmihäiriön inhalaatioanestesian aikana (etenkin käytettäessä halotania). **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:** Atropiinin vaikutus voi tehostua, jos sitä annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, joilla on antikolinerginen vaikutus, esim. trisykliset masennuslääkkeet, antispasmitiset lääkkeet, Parkinsonin taudin lääkkeet, jotkut antihistamiinit, fenotiatsiini, luokan la rytmihäiriölääkkeet, antiemeetit ja lihasrelaksantit. Atropiini saattaa estää sapsapriidin, domperidonin ja metoklopramidin maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset. Viivästyttämällä suolen tyhjentymistä atropiini saattaa muuttaa muiden lääkkeiden imeytymistä. **Fertiliiteetti, raskaus ja imety:** **Raskaus:** Atropiini läpäisee istukan nopeasti ja käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. **Imety:** Vähäisiä määriä atropiinia erittyy rintamaitoon. Rintaraukinta on lopetettava hoidon ajaksi. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Haittavaikutukset ovat annosonnannaisia ja yleensä ohimeneviä, kun hoito lopetetaan. **Hyvin yleiset:** Näköhäiriöt (mydriasi, akkommodaatio estyminen, näön sumumentinen, valonarkuus), keuhkoputken vähentyneisyys, suun kuivuminen (nielien- ja puhumisvaikeudet, jano), harvinaisempien maha-suolikanavan estyminen (ummetus ja refluksitauti), mahaneiston erityksen estyminen, makuaistin menetyks, pahoinvointi, oksentelu, turvotus, Anhidroosi, urtikaria, ihottuma. **Yleiset:** Kiihtyneisyys, inkoordinaatio, sekavuus ja/tai aistiharhat (etenkin suuilla anoksilla ja iäkkäillä), hypertermia. Takykardia (rytmihäiriöt, ohimenevä bradykardian paheneminen). Kuumat aallot. Parasympaattisen hallinnan estyminen, virtsaretentio. Muut haittavaikutukset, ks. Pharmacia Fennica. **Pakkaukset ja hinnat (tsh ilman alv) 01-2013:** 10x5 ml 70,00 € **Korvattavuus:** Ei SV-korvattava. Reseptilääke. **Lisätietoja:** Stragen Finland Oy. **Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä.**

Lisätietoja: toisaalla tässä lehdessä ja Stragen Finland Oy

Finnanest

Stragen Finland Oy | Ruukinkatu 4, 20540 Turku | Puh. (02) 7 360 078 | Fax. (02) 7 360 079 | info@stragen.fi | www.stragen.fi

