



väitös

Walteri Siirala

LT, erikoislääkäri
Tyks, TOTEK-palvelualue
walteri.siirala[at]tyks.fi

MOTONEURONITAUTIIN LIITTYVÄ HENGITYSVAJAUS: HENGITYSTOIMINNAN JA ENERGIA- AINEENVAIHDUNNAN MITTAAMINEN

Walteri Siirala

Turun yliopisto 14.12.2013

Vastaväittäjä

Dosentti Irma Jousela, Helsingin yliopisto

Esitarkastajat

professori Olli Polo, Tampereen yliopisto
dosentti Tero Varpula, Helsingin yliopisto

► Motoneuronitauti (amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)) on liikehermoja rappeuttava sairaus, johon sairastuu vuosittain keskimäärin yhdestä kolmeen henkilöä sadastatuhannesta (1, 2). Sairaudelle on ominaista tahdonalaisten lihasten etenevä surkastuminen (3, 4). Keskimääräinen sairastumisikä on noin 55–65 vuotta (3). Jatkuvasta

tutkimustyöstä huolimatta parantavaa hoitoa ei ole vielä toistaiseksi keksitty (5). Rilutsoli on ainoa käytössä oleva lääke, jolla on sokkoutetussa seurantalutkimuksissa osoitettu sairauden etenemistä hidastava vaikutus (6, 7). ALS-potilaiden yleisin kuolinsyy on hengityslihaksiston surkastumisesta johtuva hengitysvajaus (8). Huonon ennusteen riskitekijöinä

on pidetty sairastumista yli 65 vuoden iässä, naissukupuolta sekä sairauden painottumista nielun alueelle (3).

Nykysuositusten mukaan ALS-sairauden hoidossa tulisi keskittyä palliatiiviseen hoitoon, jonka keskeisiä kulmakiviä ovat hengitystukihoito sekä ravitsemustasapainosta huolehtiminen (9, 10). Hengitystukihoito voidaan jakaa kolmeen hengenahdistusta lievittävään hoitomuotoon: kajoamattomaan ja kajoavaan hengityslaittehoitoon sekä hengenahdistusta lievittävään lääkkeelliseen hoitoon bentsodiatsepiineilla ja opiaateilla (10). Ravitsemushoito voidaan puolestaan toteuttaa keinotekoisesti joko nenän, tai vatsanpeitteiden läpi vietävän ravitsemusletkun kautta sellaisilla ALS-potilailla, joilla esiintyy nielemisvaikeutta ja painon laskua (9). Euroopan neurologiyhdistyksen (EFNS) laatiman suosituksen mukaan ALS-potilaita hoitavan henkilökunnan tulisi koostua moniammatillisesta työryhmästä perussairautta hoitavan neurologin lisäksi (10).

Väitöskirja ja osatyöt

Walteri Siirala. Motoneuronitautiin liittyvä hengitysvajaus: hengitystoiminnan ja energia-aineenvaihdunnan mittaaminen. <http://www.doria.fi/handle/10024/93955>

- I Siirala W, Aantaa R, Olkkola KT, Saaresranta T, Vuori A. Is the effect of non-invasive ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis age-dependent? BMC Palliat Care. 2013; 12: 23.
- II Siirala W, Saaresranta T, Vuori A, Salanterä S, Olkkola KT, Aantaa R. Using respiratory rate and thoracic movement to assess respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study. BMC Palliat Care. 2012; 11: 26.

- III Siirala W, Noponen T, Olkkola KT, Vuori A, Koivisto M, Hurme S, Aantaa R. Validation of indirect calorimetry for measurement of energy expenditure in healthy volunteers undergoing pressure controlled non-invasive ventilation support. J Clin Monit Comput. 2012; 26: 37-43.
- IV Siirala W, Olkkola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations overestimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. Nutr Metab. 2010; 7: 70.

Keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten bentso-diatsepiinien ja opiaattien käyttö, hengityslaitteen sekä neste- ja ravitsemushoidon suunnittelu ja toteutus ovat keskeisiä anestesialääkärin toimenkuvaan kuuluvia

osa-alueita. Etenkin pulmatilanteissa ALS-potilaan hoidon toteutuksessa saatetaan konsultoida anestesialääkäreitä. Väitöskirjatyössä haluttiin selvittää, onko sairastumisiällä ja kajoamattoman hengityslaitteen käytöllä vaikutusta ALS-potilaan

elinajan ennusteeseen. Lisäksi haluttiin tutkia, olisiko hengitystiheydellä ja rintakehän liikkuvuudella yhteyttä heikentyneeseen hengitystoimintaan. Koska yhä useampi ALS-potilas käyttää kajoamatonta hengityslaittehoitoa, tuntuisi

>>



Vasemmalta väitöstyön ohjaaja Riku Aantaa, vastaväittäjä Irma Jousela, väitöstyön ohjaaja ja kustos Klaus Olkkola, väittelijä Walteri Siirala ja väitöstyön ohjaaja Arno Vuori.

tarkoituksenmukaiselta, että perusaineenvaihdunta (PAV) mitattaisiin myös hengityslaitteen aikana. Tätä varten päätettiin selvittää, voidaanko epäsuoraa kalorimetriaa käyttää kajoamattoman hengityslaitteen aikana. Lopuksi haluttiin selvittää, onko PAV todella kiihtynyt myös kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävillä ALS-potilailla.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirja koostuu neljästä osatyöstä. Osatöistä kaksi ensimmäistä ovat luonteeltaan retrospektiivisiä ja kaksi viimeistä prospektiivisiä. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 101 potilasta tai vapaaehtoista koehenkilöä vuosien 2004–2012 aikana. Näistä 89:llä oli neurologian erikoislääkärin vahvistama diagnoosi ALS-sairaudesta. Potilaiden diagnoosin oli asetettu vuosina 2001–2011. Koehenkilötyöhön osallistui 12 tervettä vapaaehtoista miestä. Kaikkia ALS-sairautta sairastavia potilaita hoidettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa.

Kajoamattoman hengityslaitteen käytön ja iän vaikutusta elinajan ennusteeseen (osatyö I) arvioitiin 84 ja hengitystoiminnan muutoksia (osatyö II) 42 ALS-potilaalla. Epäsuoran kalorimetrian mittaustarkkuutta kajoamatonta hengityslaitetta käytettäessä arvioitiin hereillä olevilla 12 vapaaehtoisella mieshenkilöllä (osatyö III). PAV:n suuruutta arvioitiin viidellä kajoavaa hengityslaitetta käyttävällä ALS-potilaalla (osatyö IV).

Tulokset

Alle 65-vuotiailla ALS-potilailla ei havaittu eroa elinajan ennusteessa kajoamatonta hengityslaitetta käyttävien ja käyttämättömien potilaiden välillä. Sen sijaan yli 65-vuotiailla ALS-potilailla elinajan ennuste piteni merkittävästi kajoamatonta hengityslaitetta käyttävillä potilailla (elinajan diagnoosin jälkeen 22 vs. 8 kuukautta, HR = 0,25, 95 % luottamusväli 0,11–0,55, $P < 0,001$). ALS-potilailla, joilla kajoamaton hengityslaitte katsottiin tarpeelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä, hengitystiheys osoittautui diagnoosihetkellä merkittävästi kiihtyneeksi (21/min) ja rintakehän

liike merkittävästi alentuneeksi (2,9 cm) verrattuna ALS-potilaisiin, joille kajoamaton hengityslaitte katsottiin tarpeelliseksi myöhemmin (16/min ja 4,0 cm). Kajoamattoman hengityslaitteen aikana keskimääräinen mitattu PAV vapaaehtoisilla miehillä oli 1 858 kcal/vrk kun PAV ilman hengityslaitetta oli 1 852 kcal/vrk, $P = 0,8$. Kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävien viiden ALS-potilaan keskimääräinen PAV vastaavalla mitausasetelmalla mitattaessa oli 1 130 kcal/vrk, kun vastaava PAV laskettuna viidellä eri laskentakaavalla oli 1 700 kcal/vrk, $P < 0,001$.

Johtopäätökset

Yli 65-vuotiailla ALS-potilailla, jotka eivät sopeutuneet kajoamattomaan hengityslaittehoitoon, oli nelinkertainen riski menehtyä aiemmin kuin kajoamattomaan hengityslaittehoitoon sopeutuneilla ALS-potilailla. Hengitystiheys osoittautui merkittävästi kiihtyneeksi ja rintakehän liike alentuneeksi ALS-potilailla, joille kajoamaton hengityslaittehoito katsottiin aiheelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä verrattuna sellaisiin ALS-potilaisiin, joille kajoamaton hengityslaittehoito aloitetaan myöhemmin. Kajoamattoman hengityslaitteen aikana mitattu PAV ei poikennut mitatusta PAV:sta itsenäisen hengityksen aikana. Näin ollen epäsuoraa kalorimetriamenetelmää voidaan käyttää luotettavasti PAV:n määrittämiseen käytettäessä samanaikaisesti kotihoitoon soveltuvaa hengityslaittehoitoa. Elämää ylläpitävää kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävien ALS-potilaiden PAV oli merkittävästi hidastunut laskennallisella menetelmällä arvioitua PAV verrattuna.

Potilastöiden merkittävien heikkouksien oli niiden pienehkö potilasmäärä sekä tutkimusasetelmien retrospektiivinen luonne. Eettiset näkökohdat asettavat kuitenkin omat lisähaasteensa suunniteltaessa prospektiivista tutkimustyötä palliatiivisessa hoidossa olevilla potilailla. Tulevaisuudessa saadut tutkimustulokset olisi mielenkiintoista varmistaa isommalla potilasaineistolla ja mahdollisuuksien salliessa

prospektiivisilla tutkimusasetelmilla. Löydökset näyttäisivät kuitenkin puoltavan moniammatillisen yhteistyön tarpeellisuutta ALS-potilaiden palliatiivisen hoidon suunnittelussa ja toteutuksessa. ■

Viitteet

1. Brooks BR. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1996; 14: 399-420.
2. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3-9.
3. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, ym. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
4. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 3.
5. Morren JA, Galvez-Jimenez N. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 297-320.
6. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*; 2012; 3: CD001447.
7. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med* 1994; 330: 585-91.
8. Braun SR. Respiratory system in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1987; 5: 9-31.
9. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 392-9.
10. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, ym. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*; 2012; 19: 360-75.