

SYDÄMEN SYKEVARIAATIO

PSYKOOSIPOTILAILLA

- viiden vuoden seurantatutkimus

Kieli hyväksytty 13.4.2012

Paula Valtonen

Paula Valtonen
Opinnäytetyö
Itä-Suomen yliopisto
Lääketieteen koulutusohjelma
Psykiatrian klinikka
Tammikuu 2012

Opinnäytetyö, 27 sivua

Opinnäytetyön ohjaaja: LT, apulaisopettaja Minna Valkonen-Korhonen

Tammikuu 2012

Avainsanat: Skitsofrenia, psykoosi, autonominen hermosto, sydänperäinen äkkikuolema

Skitsofreniaa sairastavilla on korkeampi kuolleisuus normaaliväestöön verrattuna. Aiemmin tätä on pidetty sairauteen liittyvien itsemurhien ja tapaturmien syynä, mutta viime aikoina on korostettu sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osuutta. Sairastavuutta näihin tauteihin lisää esimerkiksi psykoosipotilaille tyypillinen runsas tupakointi, huono ruokavalio ja heikompi terveydenhuollon palveluihin hakeutuminen ja pääsy, mutta myös sairauteen itseensä liittyvien autonomisen hermoston toimintahäiriöiden ajatellaan lisäävän ennenaikaisen kuoleman riskiä.

Yksi merkittävä autonomisen hermoston toiminnan mittareista on sydämen sykevariaatio (HRV, heart rate variability). Sykevariaation tutkimisella pyritään selvittämään sydämen kykyä vastata erilaisiin stressitilanteisiin. Aiemmin tehdyissä tutkimuksissa on pystytty osoittamaan autonomiseen hermostoon kuuluvan parasympaattisen hermoston toimintahäiriöt, toisin sanoen sydämen kyvyttömyyttä reagoida stressitilanteen muuttumiseen.

Oma tutkimuksemme on toinen vaihe viisi vuotta aiemmin tehdyille väitöstutkimukselle, jossa todettiin ensipsykoosiin sairastuneilla normaalia heikompi autonomisen hermoston säätelykyky.

Tämän työn tarkoituksena oli tutkia, miten autonomisen hermoston toiminta on muuttunut viiden vuoden seuranta-aikana lääkityillä potilailla. Oletuksena oli, että parasympaattisen hermoston toiminta on skitsofreniaa sairastavilla heikentynyt. Tutkimme, miten sairauden eteneminen ja lääkehoito ovat vaikuttaneet sykevariaatioon. Lisäksi työssä tutustuttiin skitsofreniaa sairastavien autonomisen hermoston muihin toiminnan häiriöihin, muuhun sairastavuuteen ja antipsykoosilääkityksen vaikutuksiin. Tutkimus päätettiin tehdä yhteistyössä KYS:n neurofysiologian klinikan ja fysiikan laitoksen kanssa.

Tutkimuksemme mukaan psykoosipotilailla leposykkeeseen variaatio on pienentynyt kun taas räsituksessa sykevariaatio vaihtelee normaalia enemmän. Toisinsanoen psykoosipotilaiden sykevariaatio on alentunut, eikä sydän pysty reagoimaan räsitukseseen yhtä hyvin kuin terveillä.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO	4
1.1 Yleistä.....	4
1.2 Autonomisen hermoston toiminnan tutkiminen	4
1.3 Sydämen sykevariaation merkitys sydänterveydelle	5
1.4 Sykevariaatio ja psykoosi	5
1.5 Sykevariaatio ja kuormitus	7
1.6 Muu sairastavuus	7
1.7 Lääkkeiden vaikutus somatiikkaan.....	8
1.8 Psykoosi ja aivojen anatomia	9
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	11
3. TULOKSET	15
4. POHDINTA	19
LÄHTEET.....	22

1. JOHDANTO

1.1 Yleistä

Psykoosilla tarkoitetaan todellisuudentajun vakavaa häiriintymistä, joka voi ilmetä harhaluuloina, aistiharhoina, puheen huomattavana hajanaisuutena tai eriskummallisena käytöksenä. Psykoosien elämänaikainen esiintyvyys Suomessa on yli 3 % (Perälä ym. 2007). Yleisin psykoosisairauksista on skitsofrenia, jonka esiintyvyys Suomessa on noin 1,0 %. Useimmat psykoosisairaudet ovat pitkäkestoisia, joskin psyykkisten oireiden vaikeusaste vaihtelee ajan myötä. Psykoosiin liittyy usein selvää kognitiivisten toimintojen heikkenemistä ja autonomisen hermoston toiminnanvajautta.

Skitsofreniaa sairastavilla on 2-3 kertainen ylikuolleisuus ja äkkikuoleman vaara verrattuna normaaliväestöön.

Skitsofreniaa sairastavilla on suuri riski kuolla sydän- ja verenkierolinten sairauteen (Hennekens ym. 2005). Tuoreessa amerikkalaisessa seurantatutkimuksessa todettiin skitsofreniaa ja skitsoaffektiiivista häiriötä sairastavilla lisääntyneen kuolleisuuden pääsyyksi sydänperäinen kuolema (29 %). Seuraavaksi yleisimmät kuolinsyyt olivat syöpä (19 %) ja keuhkosairaudet (17 %) (Capasso ym. 2008). Terveyttä rasittavat elämäntavat, kuten tupakointi, epäterveellinen ruokavalio ja vähäinen terveyspalvelujen käyttö vaikuttavat lisäksi voimakkaasti psykoosipotilaiden pitkäaikaisterveyteen.

1.2 Autonomisen hermoston toiminnan tutkiminen

Skitsofreniapotilailla todetaan usein autonomisen hermoston toimintahäiriöitä. Autonomisen hermoston toimintahäiriöt näkyvät muun muassa ihon sähkönjohtavuudessa, sydämen syke-taajuudessa, pupillan reaktiivisuudessa, vaskulaarisessa aktiivisuudessa ja orientoitumisreaktiossa. Vaikka ihon sähkönjohtavuutta on käytetty paljon tutkimusmenetelmänä psykoosipotilailla johtuen sen herkkyydestä psykologisille reaktioille (esimerkiksi huomiokyky), sen ajatellaan kuitenkin kertovan vain sympaattisesta toiminnasta. Näin ollen testin käyttökelpoisuus

psykoosisairauksien tutkimisessa on rajallinen, koska psykoosiin liittyy laajempi sympatovagaalinen epätasapainotila.

Psykoosipotilailla on tutkittu autonomisen hermoston toimintaa myös sydämen autonomisen toiminnan avulla, jonka tutkimiseen käytetään yleensä sydämen sykevariaatiota (Toichi ym. 1999).

1.3 Sydämen sykevariaation merkitys sydänterveydelle

Sykevariaatio osoittaa sykkeen vaihtelun keskisykkeen ympärillä. Terveessä sydämessä sykevaihtelu on suurta, koska sydän pystyy herkästi adaptoitumaan eri toimintoihin ja ärsykkeisiin.

Sykevaihtelu on vähentynyt sydäninfarktin saaneilla potilailla (Goldman ym. 1993) ja sykevariaation ja sydäninfarktin jälkeisen lisääntyneen kuolleisuuden välillä on selvä yhteys (Nolan ym. 1998). Alentunut sykevariaatio on myös sydämen rytmihäiriöiden riskitekijä ja ennustaa sydänperäistä arytmiä äkkikuolemaa (ACC position statement 1993, Singer ym. 1988, Barron ym. 1998). On esitetty, että sykevariaation mittaaminen olisi paras kaikista noninvasiivisista rytmihäiriöriskien indikaattoreista (Hartikainen ym. 1996, Zabel ym. 1998). Sykevariaation häiriintyminen voi olla riskitekijä muillekin sydäntapahtumille, kuten sydäninfarktille (Tsuji ym. 1996) ja se voi olla yhteydessä ateroskleroosin nopeaan etenemiseen (Huikuri ym. 1999). Epidemiologisissa tutkimuksissa epänormaali sykevariaatio ennusti kuolleisuutta vanhuksilla (Huikuri ym. 1998) ja nuoremmassa ikäryhmässä yleensä haitallisia sydäntapahtumia (Tsuji ym. 1996). Epänormaaliin sykevariaatioon liittyvää biologista mekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta.

1.4 Sykevariaatio ja psykoosi

Merkittävä löydös on, että pelkkä psykoosi itsessään aiheuttaa sykevariaation alenemista. Lisäksi psykoosisairauksiin käytettävillä lääkkeillä on vaikutuksia sydämen toimintaan. Holterrekisteröinneillä mitattava sydämen hidastuvuuskyky on pienentynyt niillä skitsofreniapotilailla, jotka käyttävät antipsykoosilääkitystä. Alentunut hidastuvuuskyky on yksi suurentu-

neen sydänperäisen kuoleman riskitekijä (Birkhofer ym. 2007). Erityisesti korkeataajuuksinen, eli parasympaattisen hermoston toimintaa kuvaava sykevariaatio näyttää vähenevän psykoottisissa tiloissa (Toichi ym. 1999) psykoosilääkkeen käytöstä (Valkonen-Korhonen ym. 2003) tai valmisteesta (Malaspina ym. 2002) riippumatta.

Pidentynyt QTc-aika on myös riskitekijä sydäntapahtumille. Bär ja kumppanit huomasivat QT-intervallien variaatiota käsittelevässä tutkimuksessaan, että sykkeen entropia oli vähentynyt akuutissa psykoosissa. Entropia kuvaa sykkeen epäjärjestyttä; mitä suurempi entropia, sitä satunnaisempi syke. Löydös kertoo sykkeen vähentyneestä monimuotoisuudesta ja vagaalisesta tonuksesta (Bär ym. 2007). Skitsofreniaa sairastavien lisääntynyt QT-variaatio on merkki epänormaalista sydämen repolarisaatioherkkyydestä, joka voi johtaa vakaviin rytmihäiriöihin. Todettu korrelaatio positiivisten oireiden ja QT-variaation välillä voi merkitä korkeaa sympaattista kardiaalista aktiivisuutta, joka taas voi vaikuttaa sydän- ja verisuonitautikuolleisuusriskiin. Monet antipsykootit pidentävät QTc-intervallia, mutta pidentymien assosioituu usein korkeisiin lääkannoksiin tai monien psykykenlääkkeiden yhdistelmiin (Czekalla ym. 2001, Stollberger ym. 2005).

Psykoosissa olevien potilaiden parasympaattisen hermoston toiminnasta kertovat indeksiluvut ovat pienentyneet ilman sympaattisessa hermostossa todettua merkittävää häiriötä (Toichi ym. 1999). Tämä havainto kertoo siitä, että psykoottinen tila supressoi parasympaattista muttei sympaattista toimintaa. Näiden potilaiden keski-RR-intervalli, eli sykkeen taajuus, on pienempi, ja yhteys psykoottisten oireiden vaikeuteen on suora (Bär ym. 2008). Skitsofreniapotilailla, joilla on korkeammat ihon sähkönjohtavuusvasteet on samanaikaisesti yleensä vakavampaa oireilua ja enemmän positiivisia oireita. Eräässä tutkimuksessa on todettu, että erittäin matalataajuinen sykevariaatio (VLF, very low frequency power) on yhteydessä skitsofrenian positiivisiin oireisiin (Bär ym. 2008). Koska autonomisen hermoston epätasapainotila liittyy oireiden vaikeusasteeseen, saattaa sykevariaatio olla riippuvainen myös skitsofrenian vaiheesta (Henry ym. 2010).

Keskushermoston toiminnan epäsymmetria eli lateralisaatio on yhdistetty sekä skitsofreniaan ja muihin psykoosisairauksiin että myös sydämen sykemuutoksiin. Vagaalisesti välittyvien sykemuutosten puuttuminen on liitetty myös potilaisiin, joilla on oikean hemisfäärin halvaus.

1.5 Sykevariaatio ja kuormitus

Terveessä sydämessä sykevariaatio vähenee, kun syketaso nousee rasituksessa. Terveillä koehenkilöillä on havaittu psyykkisen stressin aiheuttavan sykevariaation laskua: löydös syntyy todennäköisesti parasympaattisen hermoston välityksellä (Hyndman ym. 1975). Sydämen kyky reagoida psyykkiseen stressiin riippuu sekä suorasta autonomisen hermoston vaikutuksesta että kiertävistä katekoliamiineista. Terveillä henkilöillä autonomisen hermoston vaikutus on näistä suurempi (Shapiro ym. 1994). Laskutehtävätesti aiheuttaa koeasetelmassa psyykkistä stressiä, mikä heijastuu autonomisen hermoston toiminnassa. Skitsofreniaa sairastavilla stressiin liittyvät muutokset jatkuvat pitkään testin päättymisen jälkeen, vaikka stimuluksen aikainen stressireaktio voi olla samanlainen kuin terveillä (Castro ym. 2008). Kuitenkin myös WCST-testin aikaisessa vasteessa on havaittu eroja (Valkonen-Korhonen ym. 2003). Kontrollihenkilöiden sykevariaatio pienenee testin vaikeusasteen kasvaessa, kun taas skitsofreniaa sairastavilla variaatio pysyy samanlaisena. Skitsofreniapotilaiden sydämen sopeutumiskyky kuormitukseen on siten heikentynyt ja palautuminen hidastunut.

Verenpainetta säätelevä barorefleksitoiminto on skitsofreniapotilailla toimintamekanismitaan samanlainen kuin terveillä, mutta sen herkkyys on pienentynyt (Bär ym. 2007). Skitsofreniaa sairastavilla todetaan stressivaste, jossa esiintyy ylikiihkeyttä, takykardiaa ja kohonnutta verenpainetta. Tämäkin muutos voi osaltaan selittää lisääntyntä sydän- ja verenkiertoelinsairastavuutta ja -kuolleisuutta.

1.6 Muu sairastavuus

Kolmella neljästä skitsofreniapotilaasta on myös jokin somaattinen sairaus. Suomalaisessa aineistossa skitsofreniaa sairastavista miehistä 60 % ja naisista 76 % olivat ylipainoisia (Salokangas ym. 2000) ja 37 %:lla todettiin metabolinen oireyhtymä (Heiskanen ym. 2003). Lisäksi 22 % sairasti myös aikuistyyppin diabetesta (Suvisaari ym. 2007). Diabeteksen prevalenssi oli lähes viisinkertainen muuhun väestöön verrattuna. Suomalaistutkimuksessa terveillä nuorilla, joiden vanhempi on sairastanut psykoosin, ei havaittu suurentunutta riskiä glukoosi- ja rasvametabolian häiriöihin (Koponen ym. 2008), mutta kansainvälisesti tämä yhteys on todettu (Leucht ym. 2007).

Skitsofreniaa sairastavien verenpainetauti poikkeaa muiden taudista (Tretyakov 2006). Skitsofreniaa sairastavilla hypertension esiintyvyys on pienempi, eivätkä verenpainearvot nouse yhtä korkeiksi kuin kontrollihenkilöiden, eli verenpainetauti on lievempi. Skitsofreniapotilaiden ja normaaliväestön sydän- ja verisuonisairastavuus poikkeaa siis autonomisen hermoston toiminnalliseen epätasapainoon viittaavalla tavalla myös verenpainetaudin osalta. Skitsofreniaa sairastavien matala verenpaine ja herkkyys ortostaattiselle hypotensiolle on tärkeää ottaa huomioon lääkitysvalinnoissa.

Verenpainetta säätelevä barorefleksiherkkyys on pienentynyt akuutissa skitsofreniassa ja se näyttää olevan samanlainen autonomisen hermoston sopeutumisvaste psyykkisiin ja fysikaalisiin tehtäviin kuin terveillä kontrolleilla (Bär ym. 2007). Tämä stressivaste, jossa esiintyy ylikiikkeyttä, takykardiaa ja kohonnutta verenpainetta, voi olla merkittävä tekijä kardiovaskulaarimorbiditeetin ja –mortaliteetin synnyssä.

Skitsofreniapotilaiden kiputunto on myös heikentynyt, mikä voi osaltaan vaikuttaa heidän somaattisten sairauksiensa hitaampaan havaitsemiseen ja diagnosointiin.

1.7 Lääkkeiden vaikutus somatiikkaan

Psykoosisairaus itsenäisesti ja siihen käytettävä lääkitys voivat molemmat häiritä normaalia sykevariaatiota ja heikentää sydämen kykyä vastata kuormitukseen sopivalla tavalla.

Kaikilla antipsykooteilla on vaikutuksia autonomisen hermoston toimintaan. Ne voivat lisätä sydänperäisen kuoleman riskiä, aiheuttaa sykevariaation muutoksia, QTc-ajan muutoksia ja rytmihäiriöitä (Ray ym. 2009, Capel ym. 2000, Zarate ym. 2001).

Huolimatta lisääntyneestä kardiovaskulaarikuolleisuudesta psykoosilääkkeiden käytön on kuitenkin todettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta skitsofreniassa, mikäli lääkettä käytetään pitkään (Tiihonen ym. 2009). Sillä, käytetäänkö hoidossa vanhan vai uuden polven antipsykoottia ei liene suurta merkitystä sydänkuoleman riskin kannalta, koska uuden polven lääkkeitä ei ole todettu vanhoja turvallisemmaksi (Ray ym. 2001). Sen sijaan käytetyllä annoksella on merkitystä (Schneeweiss ym. 2009). Äkillisen sydänkuoleman riski kohoaa päiväannoksen kasvun myötä.

1.8 Psykoosi ja aivojen anatomia

Muutokset temporolimbisellä alueella aiheuttavat persoonan muutoksia ja häiriöitä sosiaalisissa kanssakäymisissä sekä kognitiivisessa suoriutumisessa. Prefrontaalicortex taas saa signaaleja koko ruumiista ja se on liitetty edellisten ominaisuuksien lisäksi myös päätöksentekoon. Useissa neurofysiologisissa, psykofysiologisissa ja neurokuvantamistutkimuksissa on osoitettu häiriöitä temporolimbis-prefrontaaliossa järjestelmässä ja nämä häiriöt ovat keskeisiä skitsofrenian ilmaantuvuudelle (Gur ym. 2000, Hill ym. 2001, Flor-Henry ym. 1976).

Sympaattiseen ihovasteeseen eli SCR:ään (sympathetic skin conduction response) assosioituu aivojen ventromediaalinen frontaalinen alue, anteriorinen cingulum ja oikea inferiorinen parietaalinen alue (Tranel 1994). Myöhemmin on todettu funktionaalisella-MRI:llä aktivaatiota oikeassa orbitofrontaaliossa cortexissa, anterioriossa insulassa, ja fusiformiossa gyruksessa kuten myös vasemmassa linguaalisessa cortexissa ja pikkuaivoissa, kun SCR on vaihdellut spontaanisti (Critchley ym. 2000). SCR:n aiheuttaa tyypillisesti uusi stimulus joka aktivoi kortikaalisen verkoston, johon kuuluu prefrontaalinen ja posteriorinen assosiaatiokorteksi ja hippocampus (Knight ym. 1998). Hidastunut habituatio eli SCR:n pieneneminen on liitetty skitsofreniaa sairastavien huonoon suoriutumiseen Wisconsin Card Sorting Testissä (Schiffman 1996) ja käänteiseen hemisfääriseen lateraalistumiseen autonomisen hermoston säätelykeskuksessa anterioriossa cingulumissa (Albanese ym. 1995). Mielenterveyden häiriöistä varsinkin psykoosisairauksiin on liitetty muutoksia aivojen lateralisaatioissa.

Historiallisesta Bleulerin mallista, joka selittää skitsofrenian syntyä ja kuvaa skitsofreniaa hermosolujen väärinkytentöinä, Andreasen kehitti oman teoriansa häiriöstä cortico-cerebello-thalamico-kortikaalisissa yhteyksistä (=CCTCC), jotka normaalisti koordinoivat motorisia ja mentaalisia viestejä (Andreasen 1999). Radan vauriossa aiheutuu laajoja ongelmia psyykkisissä toiminnoissa. Samasta ilmiöstä puhutaan myös ”kognitiivisena dysmetriana”.

Skitsofreniaan liittyvä aivojen asymmetria on yhdistetty myös sydämen sykemuutoksiin. Yokoyama ja kumppanit (1987) raportoivat vegaalisesti välittyvien sykemuutosten puuttumisesta potilailla, joilla oli oikean hemisfäärin halvaus ja vastaavasti suurentuneita responsseja vasemman hemisfäärin halvauksissa. Yhtäpitävän raportin asiasta tekivät Zamrini ja kumppanit (1990), jotka osoittivat sykemuutokset Wada-testiä tekeville ihmisillä. Wada-testissä pyritään

selvittämään miten aivotoiminnot ovat jakaantuneet hemisfäärien välille. Koehenkilöillä syke laski kun oikeanpuoleiseen karotikseen annettiin amobarbitaali-injektio. Vastaavasti vasemmalle annettu injektio nosti sykettä eli vasemman puolen inhibition poistuminen vaikuttaa oikean puolen autonomiseen funktioon.

Bär et al tekemä tutkimus vuodelta 2005 osoittaa, että skitsofreniassa efferentti vagaalinen aktiivisuus heikkenee (Bär ym. 2005). Syynä pidetään häiriintynyttä kortikaalisubkortikaalista kiertoa, joka muokkaa autonomisen hermoston toimintaa akuutissa psykoosissa. Tarkkaa mekanismia, jolla vagaalinen hermotus supressoituu, ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Potilaat

Viiden vuoden seurantatutkimuksen ensimmäiseen vaiheeseen osallistui yhteensä 18 oikeakätistä, akuutin psykoosin takia sairaalahoitoon hakeutunutta potilasta (10 naista, 8 miestä, keski-ikä 27 vuotta, välillä 15-52 vuotta), joilla ei ollut aikaisempia psykoottisia oireita eikä aiempaa psyykenlääkitystä (neuroleptit, antipsykootit, masennuslääkkeet ja anksiolyytit) eikä kardiovaskulaarilääkitystä. Kaikilla oli esiintynyt aiemmin psykoosin esioireita (vetäytymistä, vaikeuksia koulussa, ahdistuneisuutta, jne.) ennen varsinaista sairastumista. Mittaukset tehtiin neljän päivän sisällä sairaalaan tulosta ennen mahdollisen lääkeytyksen aloittamista. Psykiatri diagnosoi potilaat käyttäen SCID- ja PANSS- kyselyjä sekä kliinistä tutkimusta käyttäen. Kontrolliryhmään kuului 21 tervettä vapaaehtoista (16 naista, 5 miestä, keski-ikä 29 vuotta, välillä 16-46 vuotta), joista kaksi oli vasenkätistä. Kontrollit eivät myöskään olleet koskaan käyttäneet psyyken- tai kardiovaskulaarilääkkeitä.

Kaikki ensivaiheen potilaat kutsuttiin myös seurantatutkimukseen, johon 8 osallistui (4 naista, 4 miestä, keski-ikä seurantavaiheessa 31,4 vuotta, välillä 20-48 vuotta, keskihajonta 10,01 vuotta). Kontrollit seurantatutkimukseen valittiin samoin perustein kuin ensivaiheen tutkimukseen, ensisijaisesti iän perusteella (6 naista, 2 miestä, keski-ikä seurantavaiheessa 30,9 vuotta, välillä 22-43 vuotta, keskihajonta 8,48 vuotta), jolloin kahdelle miespotilaalle kontrollina toimi nainen. Seurantavaiheessa kukaan tutkimushenkilöistä ei ollut akuutisti psykoottinen. Jotta ensimmäisen ja toisen vaiheen tutkimustuloksia voitiin vertailla, valittiin toisen vaiheen tutkimukseen kontrollit ensimmäisen vaiheen kontrollien joukosta niin, että potilas ja kontrolli olivat mahdollisimman samanikäisiä. Toiseen vaiheeseen osallistuneiden tutkimuspotilaiden keski-ikä oli ensimmäisessä vaiheessa ollut 25,9 vuotta (välillä 16-44 vuotta, keskihajonta 9,92 vuotta) ja kontrolleiksi valitun joukon keski-ikä 26,0 vuotta, (välillä 15-43 vuotta, keskihajonta 9,30 vuotta).

Mittaukset

Sydämen sykettä mitattiin kaikkien kokeiden aikana kahdella hopeakloridielektrodilla, jotka kiinnitettiin koehenkilöiden rintaan seuraten sydämen akselia (toinen elektrodi lähellä päätä ja toinen lähellä sydämen kärkeä). Kaikkia signaaleja vahvistettiin ja suodatettiin Neuroscan

Synapse amplifierillä (Neuroscan Inc., Sterling, Virginia), jossa käytettiin 0,3-50 Hz:n päästökaistaa ja 500 Hz:n digitaatiota.

Kaksi tuntia kestäneen mittausjakson aikana mitattiin kuutta tapahtumasidonnaista potentiaalia (event-related potential, ERP). HRV:n arviointia varten näistä valittiin kolme psyykkisen kuormituksen perusteella.

Ensimmäinen tehtävä oli passiivinen koe, jossa koehenkilö istui tuolilla ja katsoi äänetöntä videota samalla kun auditiivinen stimulus syötettiin oikeaan korvaan.

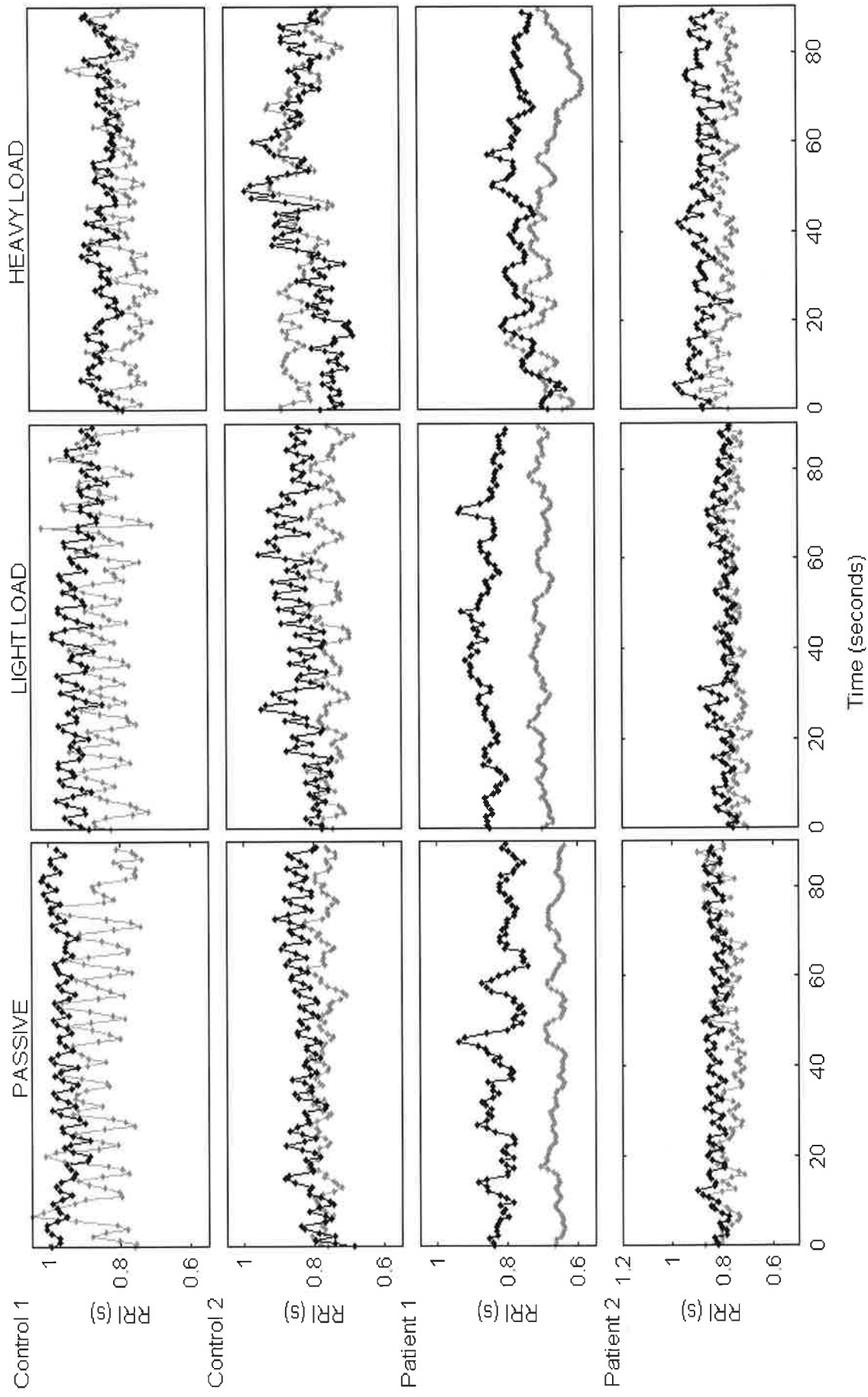
Toisessa tehtävässä koehenkilöitä pyydettiin kiinnittämään huomiota kuulostimulusiin ja painamaan nappia kun he kuulivat äänentaajuudeltaan poikkeavan äänen. Tämä testi oli ns. kevyen kuorman (light load) -testi. Kummassakin edellämainituista tehtävistä kuulostimulusia syötettiin korvaan yhteensä 600 kpl, interstimulusintervalli oli 1s, 85% stimulusista oli 800 Hz taajuudella. 15% olivat poikkeavia ääniä, jotka esitettiin sattumanvaraisesti taajuudella 560 Hz. Kuulostimulusten kesto oli 84 ms, joihin kuului 7 ms:n nousu- ja laskuajat. Stimulusen intensiteetti asetettiin yksilöllisesti 60 dB yli jokaisen koehenkilön kuulorajan.

Kolmanessa tehtävässä koehenkilöt pelasivat kaupallista digitaalista versiota (Neuroscan Inc., STIM) klassisesta Wisconsin Card Sorting Testistä (WCST). Tämä tehtävä luokiteltiin henkisesti rasittavuudeltaan raskaan kuorman (heavy load) -testiksi. Tässä testissä visuaalinen stimulus ("kortit", jotka olivat 6,5 cm leveydeltään ja 9 cm pituudeltaan, kuvasivat neljää erilaista geometristä kuviota, neljää eri väriä, ja joissa kuvioden lukumäärä oli 1-4) esitettiin tietokoneen kuvaruudulla (koehenkilön ja kuvaruudun välinen matka oli 1 m). Värit, kontrastit, luminanssi, nousu- ja laskuajat, testihuoneen valaistus pidettiin samana jokaiselle koehenkilölle kaikkien kokeiden ajan. Koehenkilöt käyttivät neljän nappulan vastauspaneelia.

Koehenkilöiden tehtävä raskaan kuorman kokeessa oli jakaa kortit vaihtelevien strategioiden mukaan painamalla nappulaa. Koehenkilöitä neuvottiin yhdistämään vastauskortti yhteen neljästä referenssikorteista, jotka olivat jatkuvasti esillä ruudulla rivissä vasemmalta oikealle: (1) punainen kolmio, (2) kaksi vihreää tähteä, (3) kolme keltaista ristiä, (4) neljä sinistä ympyrää käyttäen yhtä kolmesta mahdollisesta säännöstä. Piirre, jota koehenkilöt ehdottivat yhteiseksi nimittäjäksi pelaamansa kortin ja referenssikortin välillä voi olla väri, tai kuvioden lukumäärä tai kuvio itse. Pelatut kortit näkyivät ruudulla referenssikorttien alapuolella mutta vain pakan ylin kortti oli näkyvillä koehenkilölle. Tietokone osoitti oikean tai väärän vastauksen auditiivisilla (erisointisia piippauksia) ja visuaalisilla (vihreä tai punainen) signaaleilla heti vas-

tausnappulan painamisen jälkeen. Kymmenen oikean vastauksen jälkeen ohjelma muutti automaattisesti ja varoittamatta käytettävää strategiaa. Tutkimus sisälsi kuusi kokonaista strategiaa (=kymmenen oikeaa valintaa) jotka seurasivat kahdesti jokaista kategoriaa (väri, muoto tai lukumäärä). Joillakin potilailla tämä kesti yli kaksikymmentä minuuttia ja nopeimmilla kontrolleilla vain noin kaksi minuuttia.

Tietokoneversio WCST:stä antaa tietoa koehenkilön kohdistamiskyvystä, kun taas klassinen Card Sorting -koe (jonka neuropsykologit ovat suunnitelleet pelattavaksi kortein) keskittyy enemmän ongelmanratkaisuun ja käsityksen muodostamiseen (Barcelo ym. 2000). Informaatio testin muodosta annettiin koehenkilöille ja heille annettiin muutama minuutti harjoitusaikaa ennen varsinaisia mittauksia. Kliinisesti kaikki koehenkilöt selviytyivät tehtävissä hyvin, vaikka potilaat tekivät merkittävästi enemmän virheitä WCST:ssä ja osuivat huonommin kohteisiin aktiivisessa kevyen kuormituksen kokeessa. Heillä oli myös hitaammat reaktioajat.



Kuva 1. Kontrollien ja potilaiden sykevariaatiokäyrät passiivisessa, keskiraskaan ja raskaan kuormituksen kokeissa. Harmaalla tilanne tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa ja mustalla saman potilaan käyrä viisi vuotta myöhemmin seurantavaiheessa.

3. TULOKSET

1. Erot potilaiden ja kontrollien välillä

Eroja potilaiden ja kontrollien välillä todettiin seuraavissa sykevariaatioparametreissa:

- RR-intervallien keskiarvo eli syketaajuus (mean RR: $df=1;12$; $F=10,416$; $p=0,007$). Potilaiden tai kontrollien arvot eivät olleet muuttuneet merkitsevästi viiden vuoden seurannan aikana.
- RR-intervallien keskihajonta (STDRR, standard deviation of the RR intervals: $df=1;12$; $F=11,070$; $p=0,006$).
- Keskisyke (Mean HR $df=1;12$; $F=11,788$; $p=0,005$) oli koko tutkimuksen ajan korkeampi potilailla kuin verrokeilla.
- RR-piikkien välinen RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences in RR intervals: $df=1;12$; $F=8,182$; $p=0,014$)
- pNN50 ($df=1;12$; $F=5,737$; $p=0,034$). Merkitsevä ero ($p=0,050$) löytyi passiivisen testin seurantavaiheesta.
- Triangulaarinen indeksi (TRI: $df=1;12$; $F=17,124$; $p=0,001$). Potilaiden arvot olivat pienentyneet seurannan aikana kaikissa testeissä.
- TINN ($df=1;12$; $F=11,700$; $p=0,005$). Potilailla oli tapahtunut merkitsevä muutos ($p=0,048$) seurannan aikana mentaalisesti raskaan kuormituksen testissä.
- LF-kaistan teho (LF-power: $df=1;12$; $F=7,902$; $p=0,016$). Merkitsevät muutokset esiintyivät potilailla passiivisen kokeen seurannassa ($p=0,003$) sekä keskiraskaan kuormituksen kokeen

seurannassa ($p=0,038$). Kontrolleilla ei ollut muutoksia seurannassa.

•HF-kaistan teho (HF-power: $df=1;12$; $F=4,856$; $p=0,048$) Eroja oli potilailla passiivisen kokeen seurantavaiheessa ($p=0,021$), sekä kevyen kuormituksen kokeen seurannassa ($p=0,007$)

2. Erot seurannassa

Sukupuoli vaikutti syketaajuuteen ($df=1;12,000$; $F=5,619$; $p=0,035$) ja keskisykkeeseen ($df=1;12,000$; $F=6,722$; $p=0,024$). Ikä taas vaikutti korkean ja matalan taajuuden väliseen suhteeseen LF/HF:ään ($df=1;12,000$; $F=5,183$; $p=0,042$), LF/HF-suhteen keskiarvot olivat potilailla passiivisessa kokeessa tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa 3,5 (SD 3,246) ja tutkimuksen toisessa vaiheessa 2,925 (SD 3,889) sekä kontrolleilla 2,525 (SD 2,036) ja 1,826 (SD 2,025). Kevyen kuormituksen kokeessa potilaiden arvot olivat 2,554 (SD 2,234) ja 2,745 (SD 4,843) sekä kontrolleilla 1,501 (SD 1,234) ja 0,666 (SD 0,631). Raskaan kuormituksen testissä potilaiden LF/HF suhteen keskiarvot olivat 2,884 (SD 1,660) ja 4,197 (SD 5,068) sekä kontrollien 1,775 (SD 0,957) ja 2,023 (SD 1,696). Eroa ryhmien välillä oli passiivisen kokeen seurannassa ($p=0,050$) ja keskiraskaan kokeen seurannassa ($p=0,003$).

3. Erot rasituksessa

Keski-RR-intervalli muuttui rasituksen vaikutuksesta ($df=1,775;21,297$; $F=4,332$; $p=0,030$). Rasituksessa ikä vaikutti keski-RR-intervalliin ($df=1,775;21,297$; $F=6,539$; $p=0,008$) ja keskisykkeeseen ($df=1,749;20,991$; $F=6,161$; $p=0,010$). Sukupuolten välillä oli eroja rasituksen aikana LF-tehossa:

($df=1,485;17,822$ $F=8,889$; $p=0,004$) ja LF-tehoprosenttissa ($df=1,697;20,359$; $F=5,288$; $p=0,018$). LF/HF ($df=1,634;19,611$; $F=10,621$; $p=0,001$), REC ($df=1,636;19,634$ $F=5,733$; $p=0,015$).

Rasitustilojen välillä oli myös eroja myös potilaiden ja kontrollien välillä LF-tehossa ($df=1,485;17,822$; $F=3,914$; $p=0,050$).

4. Erot iän suhteen

lällä oli merkitsevä yhteisvaikutus seuraaviin muuttujiin:

Mean RR (df=1;12; F=5,883; p=0,032), STDRR (df=1;12; F=5,507; p=0,037), STD HR (df=1;12; F=5,527; p=0,037), Triangular index (df=1;12; F=8,550; p=0,013), TINN (df=1;12; F=5,153; p=0,042), LF-voima (df=1;12; F=5,206; p=0,042) ja LF/HF-suhde (df=1;12; F=5,119; p=0,043). STD HR on sykkeen keskihajonta ja merkitseviä eroja ryhmien välillä oli passiivisen kokeen ja raskaan kuormituksen testeissä seurantavaiheen rekisteröimissä.

5. Erot sukupuolen suhteen

Sukupuolella oli merkitsevä vaikutus LF-tehoprosenttiin (df=1;12; F=7,756; p=0,016) ja HF-tehoprosenttiin (df=1;12; F=7,457; p=0,018).

Muuttuja	Passiivinen testi			Kevyt kuormitus			Raskas kuormitus					
	Pot bl	Pot fu	Kontr bl	Kontr fu	Pot bl	Pot fu	Kontr bl	Kontr fu	Pot bl	Pot fu	Kontr bl	Kontr fu
MRR (ms)	775±127	742±101	852±104	835±94	770±116	740±115	823±117	801±68	765±135	734±87	822±147	761±97
SDNN (ms)	34±13	24±11	40±16	38±11	30±13	23±15	36±10	33±9	31±11	22±13	38±76	34±12
MHR (1/min)	79,5±12,7	82,4±11	71,5±8,4	72,9±8,1	79,6±11,7	82,9±11,9	74,3±9,4	75,6±6,4	80,8±13,7	82,8±9,8	75,2±12,2	80,3±9,7
RSSD (ms)	24,9±10,0	27,8±27,5	35,4±15,2	36,8±10,3	23,8±13,3	24,0±18,0	32,9±11,3	34,1±9,3	25,1±12,2	19,8±14,4	34,2±9,5	31,2±10,5
p50 (%)	7,1±6,7	13,0±25,7	18,3±16,7	20,5±12,0	7,4±10,8	5,3±10,1	15,0±14,9	15,1±8,2	7,8±11,6	7,4±13,2	14,2±10,6	12,0±11,6
TRI (ms)	8,0±2,5	5,3±2,2	8,6±2,7	9,0±1,5	7,1±2,6	4,8±2,1	8,5±1,7	8,5±2,1	7,3±2,1	5,2±2,5	8,5±1,6	7,8±2,5
TINN (ms)	145,6±57,7	70,6±46,0	172,5±55,2	164,4±42,6	131,3±60,0	118±106	158±37,0	153±39,8	134±40,3	91,9±56,0	164±40,3	148±50,3
LF (%)	0,68±0,47	0,11±0,08	1,03±1,09	0,89±1,16	0,62±0,56	0,01±0,01	0,47±0,02	0,03±0,21	0,68±0,72	0,27±0,33	0,83±0,03	0,89±0,91
HF (%)	0,34±0,27	0,21±0,20	0,73±0,89	0,61±0,35	0,29±0,26	0,196±0,21	0,60±0,64	0,58±0,31	0,36±0,41	0,20±0,25	0,52±0,21	0,42±0,23

Taulukko 1. Erot potilaiden ja kontrollien välillä kokeen ensimmäisessä vaiheessa sekä seurantavaiheessa. Pot=potilas, Kontr=kontrollihenkilö, bl= tutkimuksen ensimmäinen vaihe, fu=seurantavaihe. MRR = syketaajuus, SDNN = RR-intervallien keskihajonta, MHR = keskiyke, RSSD = root mean square of successive differences in RR intervals, p50=pNN50, TRI=triangular index, TINN=NN-intervallien kolmion kannaksi jakautumisen leveys, LF=low frequency, HF=high frequency.

4. POHDINTA

Tutkimuksemme oli kaksivaiheinen retrospektiivinen seurantatutkimus, jonka tarkoituksena oli selvittää psykoosipotilaiden autonomisen hermoston toiminnan häiriötä. Kirjallisuuden pohjalta tutkimuksemme oletuksena oli se, että psykoosipotilailla leposykkeen variaatio olisi pienentynyt (Chang ym. 2009) kun taas rasituksessa sykevariaatio ei muuttuisi (Valkonen-Korhonen ym. 2003). Tämä tarkoittaa normaalia huonompaa sopeutumista henkiseen stressiin. Oman tutkimuksemme tulos oli yhtenevä aiempiin julkaisuihin nähden.

Tutkimuksemme ensimmäisessä vaiheessa potilaiden sykevariaatiosta kertovat parametrit olivat alentuneet kontroleihin nähden kertoen siitä, että heidän autonomisen hermoston toiminnassaan on puutteita jo sairastumisen alussa. Tutkimuksen toisessa vaiheessa, viisi vuotta ensipsykoosin jälkeen, ei tämä asetelma ollut muuttunut. Passiivisessa ja keskiraskaan kuormituksen kokeessa potilaiden parasympaattista hermostoa kuvaavat, matalat sykevariaatiotaajuudet olivat edelleen alentuneet. Tämä tarkoittaisi sitä, että autonomisen hermoston sairaus on edennyt seurannan aikana psykoosisairaudesta hoidosta huolimatta.

Keskisyke oli potilailla kaikissa testeissä kontrollihenkilöiden keskisykkeitä korkeampi ja nopeutunut seurannan aikana.

RMSSD kertoo parasympaattisen hermoston toiminnasta ja se on lyhyen aikavälin indeksi. Korkea indeksiluku on merkinä parasympaattisen hermoston aktiivisuudesta. Potilaiden arvot olivat kasvaneet levossa ja lisääntyneet rasituksessa seurannan aikana. Tämä siis kertoo potilaiden vagaalisen toiminnan vajavuudesta ja tulos on yhtenevä aiempien tutkimusten kanssa.

R-R-intervallien keskihajonta oli pienentynyt sekä potilailla että kontroleilla seurannan aikana kaikissa testeissä. Keskihajonta oli potilailla kuitenkin selkeästi vähentyneempää kuin kontroleilla. Toisin sanoen potilaiden sykevariaatio oli heikentynyt kaikissa kokeissa kontroleita
enemmän.

Normal-to-normal-lyönniksi kutsutaan sinussolmukkeesta lähteviä kahta peräkkäistä lyöntiä. NN50 kertoo sellaisten kahden normal-to-normal-lyöntien, joiden ero on yli 50 ms, lukumäärän. pNN50 on NN50-lyöntien määrä jaettuna kaikilla mittauksen aikana esiintyneillä normal-to-normal-lyönneillä. Potilaat saivat kontroleja pienempiä arvoja koko tutkimuksen

ajan, mutta merkitsevä ero löytyi passiivisen kokeen seurantavaiheessa.

Samansuuntaiset päätelmät vahvistuivat triangulaarisia indeksejä kuvaavien parametrien tulosten pohjalta.

Taajuusmuuttujista lyhyen aikavälin mittauksissa käytetään parametreinä usein matalan taajuuden LF:ää (low frequency) ja korkean taajuuden HF:ää (high frequency) arvoja. LF:n vaihteluvälinä pidetään 0,04-0,15 Hz ja se kuvaa sekä sympaattista että parasympaattista aktiivisuutta. HF:n vaihteluväli on 0,15-0,4 Hz ja se kuvaa parasympaattista aktiivisuutta. Henkinen stressi vähentää HF:n aktiivisuutta. Korkean taajuuden sykevariaatio eli parasympaattinen aktivaatio on tutkimuksemme perusteella vähentynyt seurannan aikana sekä passiivisessa tilassa että rasituksessa, samoin matalan taajuuden variaatio.

Terveessä sydämessä sykkeen noustessa sykevariaatio pienenee. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että psykoosipotilailla esiintyy liian vähän sykevariaatiota levon aikana ja rasituksessa taas liikaa. Tutkimuksemme myös me huomasimme sykevariaation lisääntyneeksi passiivisessa testissä ja vähentyneeksi kevyen kuormituksen testissä sekä raskaan kuormituksen testissä seurannan aikana.

Sykevariaation muutokset ovat autonomisen hermoston toimintahäiriö, joita lääkitys vielä vahvistaa. Sykevariaation muuttuminen vaikuttaisi olevan pääasiallisesti parasympaattisen hermoston toiminnan vajauksesta johtuvaa, mihin anatomisten rakenteiden muutokset saattavat olla osallisina. Tarkkaa mekanismia sykevariaation heikkenemiseen ei kuitenkaan tunneta. Tutkimuksemme heikkoutena oli se, ettei alkuperäinen aineisto ollut kovin suuri, ja että alkuperäiseen tutkimukseen osallistuneista vain noin puolet osallistui tutkimuksen toiseen vaiheeseen. Kontrollihenkilöitä ei seurattu viittä vuotta, vaan toisessa vaiheessa kontrollihenkilöiksi valittiin alkuperäisestä aineistosta iältään sopivat. Tämä saattaa vääristää tuloksia. Potilaille oli käytössä eri lääkkeitä, mikä aiheuttaa sen, ettei minkään yksittäisen lääkkeen käytöstä pysty tutkimuksen perusteella vetämään johtopäätöksiä, vain lääkkeen käytöstä ylipäätään.

Psykoosi on kokonaisvaltainen sairaus, joka vaikuttaa mielen lisäksi myös ruumiiseen. Tällä hetkellä psykoosisairauksien hoidossa painotetaan psykoosien estoa, mutta potilaiden somaattinen sairastavuus jää vähälle huomiolle. Epäterveelliset elämäntavat, runsas tupakointi, obeisiteetti ja lääkitys lisäävät sairastumisen riskiä. Potilaat ovat usein itse kyvyttömiä ottamaan

yhteyttä terveydenhuoltoon, eivätkä välttämättä ole edes itse tietoisia sairastamisestaan. Tulevaisuudessa olisi hyvä kiinnittää huomiota psykoosisairauteen kokonaisvaltaisesti ja saada psykoosipotilaita paremmin hoidon piiriin somaattisia sairauksia ajatellen.

Myös terveydenhuollon henkilökunnan suhtautuminen psykoosisairaisiin heikentää potilaiden hoidonsaantia. Mielen terveydenhäiriötä sairastavien sydäntapahtumia ei hoideta ja kuntouteta yhtä aktiivisesti kuin muilla, eivätkä vakavasta mielen terveyden häiriöstä kärsivät useinkaan saa samanlaista kuntoutusta kuin muut sydänpotilaat (Mitchell ym. 2001, Crone 2008). Heitä ei myöskään lähetetä yhtä helposti suuriin toimenpiteisiin, kuten ohitusleikkaukseen, katetrisaatioihin tai angioplastioihin (Mitchell ym. 2011). Vakavia mielen terveydenhäiriötä sairastavia ei myöskään huomioida sairauksien ennaltaehkäisyssä yhtä hyvin kuin muita (Lord ym. 2010)

HRV on herkkä tunnistamaan ne potilaat, joiden riski saada sydänperäinen äkkikuolema on pieni. Tämä tekee siitä käyttökelpoisen mittarin kliiniseen käyttöön. Laitteisto ja mittaustapa ovat verrattain yksinkertaiset, mikä mahdollistaa mittaukset laajassa potilasjoukossa. Sykevariaatio on hyvä ennustetekijä sydäntapahtumille ja se tulisi ottaa monipuolisesti käyttöön kliinikoiden arkipäivään.

LÄHTEET

Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, ym. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28

Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21

Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: and Olmsted county, Minnesota cohort 1950-2005 *Schiz Res* 2008 98(1-3):287-94

Toichi M, Kubota Y, Murai T, ym. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia, *Int J Psychophysiology* 1999;31:147-54

Goldman S, Johnson G, Cohn JN, Cintron G, Smith R, Francis G. Mechanism of death in heart failure: the Vasodilator-Heart Failure Trials: *Circulation* 87 Suppl VI 1993, VI24-VI3133

Nolan J, Batin PD, Andrews R, ym. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart) *Circulation* 1998;98:1510-6

ACC position statement: Heart Rate Variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:948-50

Singer DH, Martin GJ, Magid N, Weiss JS, Schaad JW, Kehoe R, Zheutlin T, Fintel DJ, Hsieh AM, Lesch M. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol.* 1988;21:46-55

Barron HV, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:461-2

Hartikainen J.E.K, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm A.J. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate

variability signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296-304

Zabel M, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-50

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr, ym. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-5

Huikuri HV, Jokinen V, Syvanne M, ym. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(8):1979-85

Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, ym. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998;97:2031-6

Birkhofer A, Alger P, Schmid G, Förstl H. The cardiovascular risk of schizophrenic patients. *Neuropsychiatr.* 2007;21(4):261-6

Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, ym. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology* 2003;40:716-26

Malaspina D, Galack G, Leitman D, ym. Low heart rate variability is not caused by typical neuroleptics in schizophrenia patients. *CNS Spectr* 2002;7:53-7

Bär K.J, Koschke M, Boettger MK. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schiz Res* 2007;95(1-3):115-23

Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM. Jr. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 2):35-40

Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:243-51

Bär K.J, Wernich K, Boettger S, ym. Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;157(1-3):255-7

Henry BL, Minassian A, Paulus MP, Geyer MA, Perry W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010;44:168-76

Hyndman BW, Gregory JR. Spectral analysis of sinus arrhythmia during mental loading. *Ergonomics Psychol Bull* 1975;79:233-8

Shapiro PA, Sloan RP, Bigger JT Jr, Bagiella E, Gorman JM. Cardiac denervation and cardiovascular reactivity to psychological stress. *Am J Psychiatry* 1994;151:1140-7

Castro MN, Vigo DE, Weidema H, ym. Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: Autonomic response to stress in Schizophrenia. *Schiz Res* 2008;99(1-3):294-303

Bär KJ, Boettger MK, Berger S. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J Appl Physiol* 2007;102:1051-6

Salokangas RKR, Stengård E, Honkonen T, ym. Sairaalasta yhteiskuntaan. Seurantatutkimus sairaalasta kotiuttamisen vaikutuksista skitsofreniapotilaan elämään ja hoitotilanteeseen. Stakesin raportteja 248. Helsinki 2000.

Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):575-9

Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI, ym. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2007;258:129-136

Koponen H, Mäki P, Halonen H. Insulin resistance and lipid levels in adolescents with familial risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(5):337-41

Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(5):317-33

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-235

Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:51-4

Zarate CA. Jr, Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs: Do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1168-71

Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7

Ray WA, Meredith S, Thapa BP, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7

Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-6

Tretyakov AY. Arterial hypertension in schizophrenia as a model of benign transformation of somatic pathology. *Ter Arkh* 2006;78(3):51-6

Bär K.J, Boettger M, Berger S, ym. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia *J Appl Physiol* 2007;102: 1051-1056

Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, ym. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:769-775

Hill SK, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological differences among empirically derived clinical subtypes of schizophrenia. *Neuropsychology* 2001;15:492–501

Flor-Henry P: Lateralized temporal-limbic dysfunction and psychopathology. *Ann NY Acad Sci* 1976; 180:777–797

- Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology* 1994;31:427-438
- Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, Dolan R J . Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000;20(8):3033-3040
- Knight RT, Nakada T. Cortico-limbic circuits and novelty: A review of EEG and blood flow data. *Rev Neurosci* 1998;9:57-70
- Schiffer RA, Sigal M, Mintz M. Delayed habituation of the skin-conductance orienting response correlates with impaired performance on the Wisconsin Card Sorting Task in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996;65:107-112
- Albanese AM, Merlo AB, Mascitti TA, Tornese EB, Gomez EE, Konopka V, Albanese EF. Inversion of the hemispheric laterality of the anterior cingulate gyrus in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1995;38:13-21
- Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(9):781-7
- Yokoyama K, Jennings JR, Ackles P, Hood P, Boiler F. Lack of heart rate changes during an attention demanding task after right hemisphere lesions. *Neurology* 1987;37:62-63
- Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, ym. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* 1990;40(9):1408-11
- Bär KJ, Letsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005;39(5):519-27
- Barcelo F, Munoz-Cespedes J, Pozo M, Rubia F. Attentional set shifting modulates the target p3b response in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 2000;38: 1342-1355
- Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Oh HS, Hwang JY, Kim SG, Ahn YM, Kim YS. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(6):991-5
- Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. *Br J Psychiatry*

2011;198:434-441

Crone D, Johnston LH, Gidlow C, Henley C, James DV. Uptake and participation in physical activity referral schemes in the UK: an investigation of patients referred with mental health problems. *Issues Ment Health Nurs* 2008;29:1088-1097

Lord OL, Malone D, Mitchell AJ. Quality of preventive care for people and without comorbid mental illness: systematic review of comparative studies. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:519-43

VS: Syvärit

Paula Valtonen [paulav@student.uef.fi]

Lähetetty: 11. huhtikuuta 2012 16:09**Vastaanottaja:** Koponen Hannu

Jes, kiitos, mahtavaa! Oli tarkoitus että Heimo on sitten se lopullinen hyväksyjä, mutta että te ja Minna olisitte ne tarkastajat.
t. Paula

Lähettäjä: Koponen Hannu [Hannu.Koponen@kuh.fi]

Lähetetty: 11. huhtikuuta 2012 14:56

Vastaanottaja: Paula Valtonen

Cc: Valkonen Minna

Aihe: VS: Syvärit

Hyvä Paula,

Luin eilen ja ovat OK eli hyväksyttävissä. Onkohan kuitenkin niin että toinen tarkastaja on HV eli Heimo Viinämäki? Katsotaan huomenna lisää.

Yst. HKO

Prof. Hannu J. Koponen

Dept. of Psychiatry, Kuopio University Hospital

P.O. Box 1777

FIN-70211 Kuopio, Finland

Mobile +358-40-550 5996

Lähettäjä: Paula Valtonen [paulav@student.uef.fi]

Lähetetty: 11. huhtikuuta 2012 8:19

Vastaanottaja: Koponen Hannu

Aihe: Syvärit

Hei!

Teillä on ne mun syvärit tarkistuksessa (Sydämen sykevariaatio psykoosisairailta), jotka tein Minna Valkonen-Korhoselle. Olisin vaan halunnut kysyä jonkinlaista aikataulua siitä tarkastuksesta, kun piakkoin pitäisi saada hommat viimeisteltyä.

Yst. terveisin,

Paula Valtonen LTN