

# **Sydämen toiminta vaihdevuosisoireisilla ja -oireettomilla postmenopausaalivaiheen naisilla**

Tommi Seikkula  
Pro gradu-tutkielma  
Jyväskylän yliopisto  
Terveystieteiden laitos  
Syksy 2009

## TIIVISTELMÄ

Sydämen toiminta vaihdevuosisoireisilla ja -oireettomilla postmenopausaalivaiheen naisilla.

Tommi Seikkula

Gerontologia ja kansanterveys

Jyväskylän yliopisto, Liikunta- ja terveystieteiden tiedekunta, Terveystieteiden laitos

Syksy 2009

46 sivua + 3 liitettä

---

Vuonna 2007 suomalaisten yli 65-vuotiaiden yleisin kuolinsyy oli sepelvaltimotauti. Naishormonien vähenemisellä on todettu olevan yhteys epäsuotuisiin verenkiertoelimistön muutoksiin ja alentuneeseen sykevälivaihteluun. Lisäksi alentunut sykevälivaihtelu on yhteydessä rytmihäiriöihin ja lisääntyneeseen sydänkuoleman riskiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia eroa vaihdevuosisoireellisten ja -oireettomien postmenopausaalivaiheen naisten sydämen toiminnat toisistaan.

Tutkimuksen mittaukset suoritettiin Meilahden sairaalassa Helsingissä. Tutkimukseen osallistui 147 postmenopausaalivaiheen naista, heidän ikäjakaumansa oli 47–55 -vuotta. Naiset jaettiin vaihdevuosisoireiden mukaan kahteen ryhmään: ryhmä 1 (R1) vaikeista hikoiluoireista kärsiviin (n= 69) ja ryhmä 2 (R2) lähes hikoiluoireettomiin (n=78). Naiset olivat terveitä, normaalipainoisia ja tupakoimattomia, lisäksi heidän viimeisistä kuukautisistaan oli pitänyt kulua 6 – 36 kuukautta. Sydämen toimintaa mitattiin vuorokauden mittaisella sydänfilmirekisteröinnillä. Sydämen toimintaa tarkasteltiin sykemuuttujien, sykevälivaihtelumuuttujien ja lisälyöntien määrän, sekä muidenkin akuuttien sydänfilmi-muutosten perusteella. Mittaajat sokkoutettiin tutkimusasetelman ja ryhmäjaon suhteen. Tilastollisina analyysimenetelminä käytettiin riippumattomien otosten T-testiä tai Mann-Whitneyn U-testiä.

Tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä ei todettu sydänfilmimuuttujissa. Vertailtavat sykemuuttajat olivat vuorokauden keskisyke (R1 =70,6 lyöntiä/min ja R2 =71,3 lyöntiä/min, p=0,543), vuorokauden minimisyke, vuorokauden maksimisyke ja yöaikainen keskisyke. Sykevälivaihtelun muuttajat olivat SDNN (R1 =167,9 ms ja R2 = 168,8 ms, p=0,864), SDNN5, pNN50, TRIA, SDANN ja RMSSD. Lisälyöntien määrät eivät eronneet ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevästi eteislisälyöntien (R1 = 95,5 lyöntiä/vrk ja R2 = 113,2 lyöntiä/vrk, p=0,947), eikä kammiolisälyöntien (R1 = 68,4 lyöntiä/vrk ja R2 = 67, 0 lyöntiä/vrk, p=0,750) suhteen. Nauhoitusvuorokauden aikana seitsemän naista tunsi tykytystuntemuksia. Kaikilla todettiin normaalia sinusrytmiä, osalla se oli syketasolla <100 lyöntiä minuutissa ja osalla hyvänlaatuista eteisperäistä tiheälyöntisyyttä syketasolla 100 - 130 lyöntiä minuutissa. Mitään epänormaaleja sydänfilmimuutoksia ei tutkituilta todettu.

Vaihdevuosisoireilu (hikoilu) ei ollut yhteydessä epänormaaleihin sydämen toimintamuutoksiin. Sydänfilmimuuttujissa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa vaihdevuosisoireellisten ja -oireettomien välillä. Jatkotutkimuksen aiheena olisi, pitkittäistutkimuksen avulla, seurata hormonaalisten muutosten pidempiaikaisia vaikutuksia sydämen toimintaan.

---

### Asiasanat

Postmenopausi, vaihdevuosisoireet, kuumat aallot, hormonikorvaushoito, sykevälivaihtelu, lisälyönnit, EKG- muutokset ja sydän- ja verisuonisairaudet.

## ABSTRACT

The cardiac function in symptomatic and asymptomatic postmenopausal women.

Tommi Seikkula

Gerontology and Public Health

University of Jyväskylä, Faculty of Sport and Health Sciences, Department of Health Sciences.

Autumn 2009

46 pages + 3 appendices

---

In 2007 the most common cause of death of over 65-year-old Finns was coronary heart disease. According to previous studies the decrease in the female sex hormones has an association with unfavourable changes in the cardiovascular system and decreased heart rate variability (HRV). The HRV is associated with arrhythmia and increased risk of cardiac death. The purpose of this research was to study if postmenopausal symptomatic and asymptomatic women differ from each other in cardiac function.

The study was carried out in the hospital of Meilahti in Helsinki. The study comprised 147 postmenopausal women, their age distribution was 47-55 years. The women were divided into two groups according to the menopausal symptoms: group 1 (G1) suffering from difficult sweating symptoms (n= 69) and group 2 (G2) mild/absent sweating symptoms (n=78). The women were healthy, normal weight and non-smoking, 6-36 months had had to elapse from their last menstruation. The function of the heart was assessed with 24-hours` ambulatory ECG. The function of the heart was examined by the heart rate parameters, the heart rate variability differences and extrasystoles and on the basis of other acute ECG -abnormalities. The researchers were blinded during the study. The results were analyzed with the Independent samples T-test or the Mann-Whitney U-test.

There were no statistically significant differences in cardiac function between the groups. The heart rate variables were the mean heart rate (G1 =70,6 beats/min and G2 =71,3 beats/min, p=0 543), the minimum heart rate, the maximum heart rate of the day and a night heart rate. The variables of the heart rate variability were SDNN (G1 =167,9 ms and G2 = 168 8 ms, p=0 864), SDNN5, pNN50, TRIA, SDANN and RMSSD. The extrasystoles were the supraventricular beats (G1 = 95,5 beats/a day and G2 = 113,2 beats/a day, p=0.947) and ventricular beats (G1 = 68,4 beats/a day and G2 = 67,0 beats/ a day, p=0.750). During the ECG recording seven women experienced palpitation feelings. Other had a normal sinus rhythm <100 beats per minute and others had sinus tachycardia in heart rate 100 - 130 beats per minute during palpitation feelings. Abnormal ECG differences were not found.

No association between menopause symptoms (sweating) and ECG -variables was found. The subject of the further study would be to follow the longer lasting effects of hormonal changes on the function of the heart.

---

### Keywords

Postmenopausal women, heart rate variability (HRV), hormone therapy, symptoms, hot flushes, extrasystole, ECG- abnormalities and cardiovascular disease.

# SISÄLLYS

<b>LYHENTEET .....</b>	<b>1</b>
<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>2</b>
<b>2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....</b>	<b>3</b>
2.1 SYDÄMEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA .....	3
2.1.1 Sydänlihaksen rakenne ja impulssijohtojärjestelmä .....	4
2.1.2 Autonomisen hermoston vaikutus sydämen toimintaan .....	5
2.2 ELEKTROKARDIOGRAFIA .....	6
2.2.1 EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti .....	7
2.2.2 Sykevälivaihtelu .....	7
2.2.3 Lisälyönnit .....	9
2.3 POSTMENOPAUSAALIVAIHE .....	11
2.3.1 Tyypilliset vaihdevuosisoireet.....	13
2.3.2 Hormonikorvaushoito .....	14
2.4 SYDÄMEN TOIMINNAN MUUTOKSET POSTMENOPAUSAALIVAIHEESSA.....	15
2.4.1 Ikääntymismuutokset sydämen toiminnassa.....	15
2.4.2 Sukupuolihormonimuutosten vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan postmenopausaalivaiheessa. ....	17
2.4.3 Sukupuolihormonimuutosten vaikutukset sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantuvuuteen postmenopausaalivaiheessa.....	20
<b>3 TUTKIMUSKYSYMYKSET .....</b>	<b>22</b>
<b>4 TUTKIMUSMENETELMÄT .....</b>	<b>23</b>
4.1 TUTKIMUSAINEISTO .....	23
4.2 MITTAUSMENETELMÄ.....	24
4.3 TILASTOLLISET ANALYYSIMENETELMÄT .....	26
<b>5 TUTKIMUSTULOKSET .....</b>	<b>28</b>
<b>6 POHDINTA.....</b>	<b>32</b>
6.1 PÄÄTULOKSET .....	33
6.2 VERTAILU AIKAISEMPIIN TUTKIMUKSIIN.....	34
6.3 TUTKIMUKSEN LUOTETTAVUUS .....	36
6.4 TUTKIMUKSEN HEIKKOUEDET JA VAHVUUDET.....	38
<b>7 JOHTOPÄÄTÖKSET .....</b>	<b>39</b>
<b>LÄHTEET.....</b>	<b>40</b>
<b>LIITTEET</b>	

**LYHENTEET**

BMI	Painoindeksi (paino (kg)/ pituus <sup>2</sup> (m)).
EKG	Elektrokardiografia, sydämen sähköisten ilmiöiden mittaus.
FSH	Follikkeleita stimuloiva hormoni.
GnRH	Gonadotropiinien vapauttajahormoni
HR	Sydämen sykintätaajuus (lyöntiä/min), syke.
HRV	Sykevariaatio, sykevälivaihtelu.
LH	Luteinisoiva hormoni
pNN50	Yli 50 ms muuttuvien RR-välien osuus jaettuna RR intervallien kokonaismäärällä.
P-R-intervalli	EKG:ssä ilmenevien P- ja R-aaltojen välinen aika (ms), P-R-väli
Q-T-intervalli	EKG:ssä ilmenevien Q- ja T-aaltojen välinen aika (ms). QT-aika.
REM-uni	Vilkeuni, aktiiviuni, paradoksinen uni.
RMSSD	Neliöjuuri peräkkäisten R-R- välien erotusten neliöiden keskiarvosta.
R-R- intervalli	EKG:ssä ilmenevien kahden peräkkäisen R-piikin välinen aika (ms), R-R-väli.
SDANN	Keskihajonta 5 min RR välien keskiarvoista koko mittausjaksolla.
SDNN	RR-välien keskihajonta (ms), kokonaissykevaihtelu.
SDNN5	Keskiarvo 5 min jaksojen keskihajonnasta koko jaksolta.
SVT	Supraventrikulaarinen takykardia.
TRIA	Aikasarjaparametri, joka perustuu RR välien histogrammin muotoon.

## 1 JOHDANTO

Ikääntyessä riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin kasvaa molemmilla sukupuolilla. Vuonna 2007 suomalaisten yli 65-vuotiaiden yleisin kuolinsyy oli sepelvaltimotauti, lisäksi muista sydäntaudeista johtuvat kuolemat olivat naisilla neljänneksi yleisin kuolinsyy (Tilastokeskus, 2008). Ikääntyessä sydämen toiminnassa on todettu muidenkin patologisten muutosten lisääntymisiä, kuten lisälyöntien ja rytmihäiriöiden lisääntymistä (Molander ym. 2003).

Sydämen lyöntien väleillä on normaalisti vaihtelua ja sitä kutsutaan sykevälivaihteluksi tai sykevariaatioksi (Task Force 1996, Laitio ym. 2001, 34). Tutkimukset ovat osoittaneet alentuneen sykevälivaihtelun olevan yhteydessä rytmihäiriöiden lisääntymiseen ja suurempaan sydänkuolleisuuteen (Huikuri ym. 1996, Kiviniemi ym. 2004). Pre- ja postmenopausaalivaiheen naisia vertailemalla keskenään on todettu, että sykevälivaihtelu alenee hormonaalisten muutosten myötä (Brockbankin ym. 2000).

Sydämen toimintaa ja sykevälivaihtelua säätelee autonominen hermosto (Mäkijärvi ym. 2003,128). Estrogeenin taas on todettu vaikuttavan hermosolujen aktiivisuuteen ja autonomisen hermoston toimintaan mm. ionikanavien ja reseptoreiden välityksellä (Du ym. 1995).

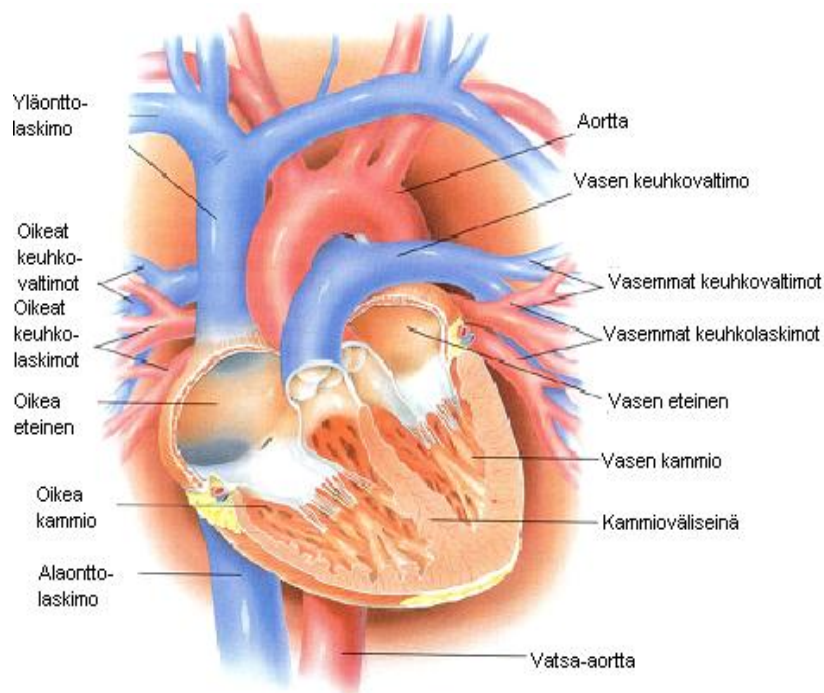
Hikoilu, kuumat aallot ja sydämen tykytys ovat yleisimpiä vaihdevuosisoireita (esiintyvyys 70–80 %:lla) postmenopausaalivaiheen naisilla. Kaikki naiset eivät kuitenkaan koe koskaan vaihdevuosisoireita (Salmi, 2003). Oireiden taustalla on todettu muutoksia hormonien seerumipitoisuuksissa, kuten luteinisoivan hormonin (LH), estradiolin, sekä prolaktiinin pitoisuuksissa. Varsinkin prolaktiinin merkitys saattaa olla suuri (Sonnendecker ym. 1981). Oireita on hoidettu tehokkaasti hormonikorvaushoidoilla.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyvätkö vaihdevuosisoireet (hikoilu) sydämen toiminta muutokseen. Sydänfilimuuttujia vertaillaan hikoiluoireista kärsivien ja oireettomien postmenopausaalivaiheen naisten kesken. Lisäksi selvitetään, onko tykytystuntemusten taustalla epänormaaleja sydänfilimuutoksia.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Sydämen anatomia ja fysiologia

Sydämen makroskooppinen rakenne näkyy kuvassa 1. Kammiot toimivat pumppuina ja eteiset toimivat pääasiassa verivarastoina. Sydämessä on neljä läppää; eteisten ja kammioden välillä kaksi, aortan suulla ja keuhkovaltimon suulla. Läpät avautuvat ja sulkeutuvat passiivisesti sen mukaan, kummalla puolella paine on suurempi. Kun kammioden paine ylittää valtimoiden paineen, läpät avautuvat ja veri virtaa valtimoihin. Sydämen toimintakierto perustuu paine-eroihin, jotka johtuvat kammioden supistumisesta ja laajenemisesta, sekä läppiin, jotka estävät veren kulkeutumisen väärään suuntaan. Sydänlihaksen hapensaannista vastaa sydämen oma, erillinen verenkiertosysteemi: kaksi sepelvaltimoa haaroineen. Näiden alkupää on kehon suurimman valtimon aortan tyvässä (Bjälle ym. 1999, 224).



Kuva 1. Sydämen makroskooppinen rakenne (mukailtu Hillberg, 2004).

### 2.1.1 Sydänlihaksen rakenne ja impulssijohtojärjestelmä

Sydänlihas muodostuu poikkijuovaisista lihassoluista. Solujen yhtymäkohdassa on avoimia soluliitoksia, nesteen täyttämiä kanavia, missä sähköimpulssi eli aktiopotentiaali pääsee leviämään. Sydänlihaksella on kyky supistua rytmisesti itsestään, koska sydänlihassolut muodostavat aktiopotentiaalin tasaisin väliajoin. Oikeassa eteisessä lähellä yläonttolaskimoa sijaitsee pieni solukertymä sinussolmuke. Sinussolmuke toimii normaalisti sydämen tahdistimena eli sydämen depolarisaation käynnistäjänä (Bjälle ym. 1999, 225 - 226.)

Jokainen sydänlihassolu synnyttää oman aktiopotentiaalinsa. Sydänlihassolujen lisäksi sydämessä on aktiopotentiaalien tuottamiseen erikoistuneista lihassoluista muodostuva järjestelmä, impulssijohtojärjestelmä. Aktiopotentiaali leviää solusta soluun soluliitosten kautta, alueelta toiselle se leviää impulssijohtojärjestelmän avulla. Niiden ansiosta koko kammio-lihas supistuu organisoidusti (Bjälle ym. 1999, 227.)

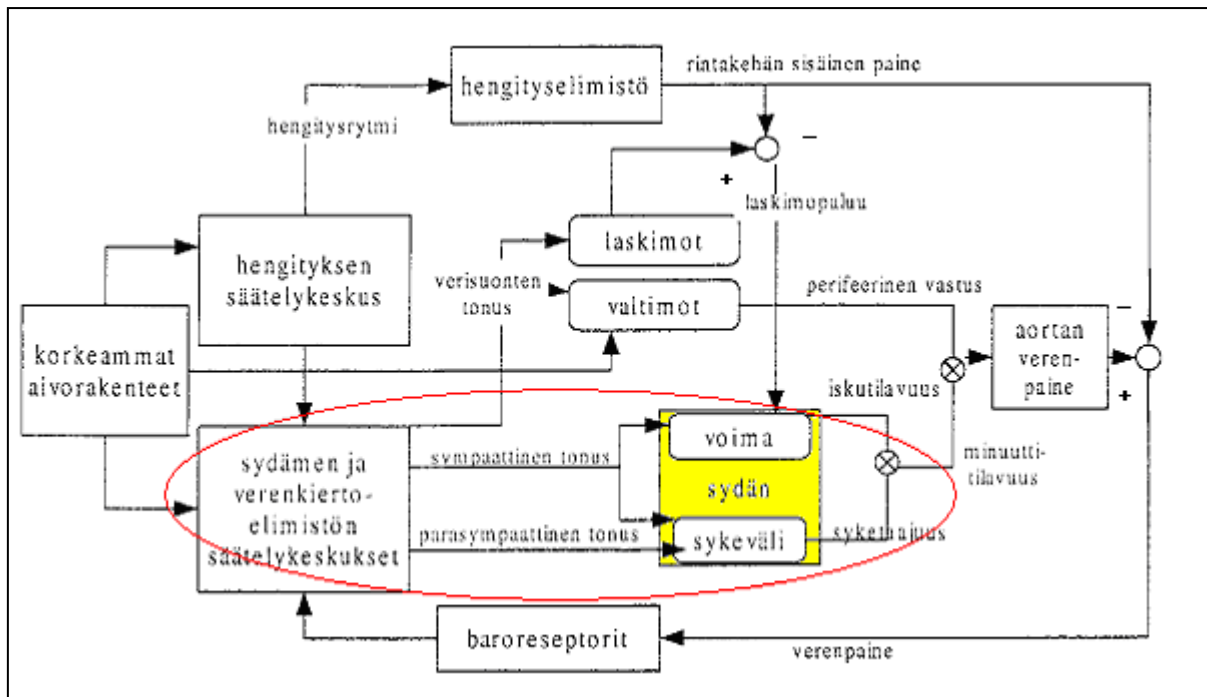
Normaalisti impulssi johtuu kammioihin eteiskammiosolmukkeen kautta, mikä sijaitsee eteisväliseinän alaosassa. Tämä rakenne jarruttaa impulssin johtumista eteisistä kammioihin. Sen ansiosta eteiset supistuvat 1/6 sekuntia aikaisemmin kuin kammiot. Koko impulssijohtojärjestelmä jatkuu eteiskammiosolmukkeesta Hisinkimpun kautta Purkinjen säikeitä pitkin kammioiden lihassolujen pintaan. Impulssin leviäminen koko sydämeen kestää noin 0,2 - 0,3 sekuntia (Bjälle ym. 1999, 227-228.)

Sydämen normaalia rytmiä kutsutaan sinusrytmiksi. Vaikka sinussolmuke tuhoutuisi, sydämen rytmisen supistelu ei lopu. Tällöin tahdistus alkaa eteis-kammiosolmukkeessa, jos senkin toiminta lakkaa, tehtävä siirtyy Hisinkimpulle tai Purkinjen säikeille (Bjälle ym. 1999, 228.)



## 2.1.2 Autonomisen hermoston vaikutus sydämen toimintaan

Hermosto ja hormonitoiminta vaikuttavat sydämen toimintaan. Autonominen hermosto jakaantuu kahteen eri osaan, sympaattiseen ja parasympaattiseen. Ilman niiden vaikutusta sydämen syke olisi noin 100 lyöntiä minuutissa, koska sillä tiheydellä sinussolmuke tuottaa impulsseja. Ihmisen fyysisen suorituskyvyn muuttuessa lyöntitiheys voi olla matalampi tai korkeampi. Autonomisen hermoston ja sydämen toiminnan säätelyyn vaikuttavat useat tekijät (kuva 2) (Bjälle ym. 1999, 233.)



Kuva 2. Sydämen ja verenkierron säätelymalli (mukailtu Martinmäki 2002).

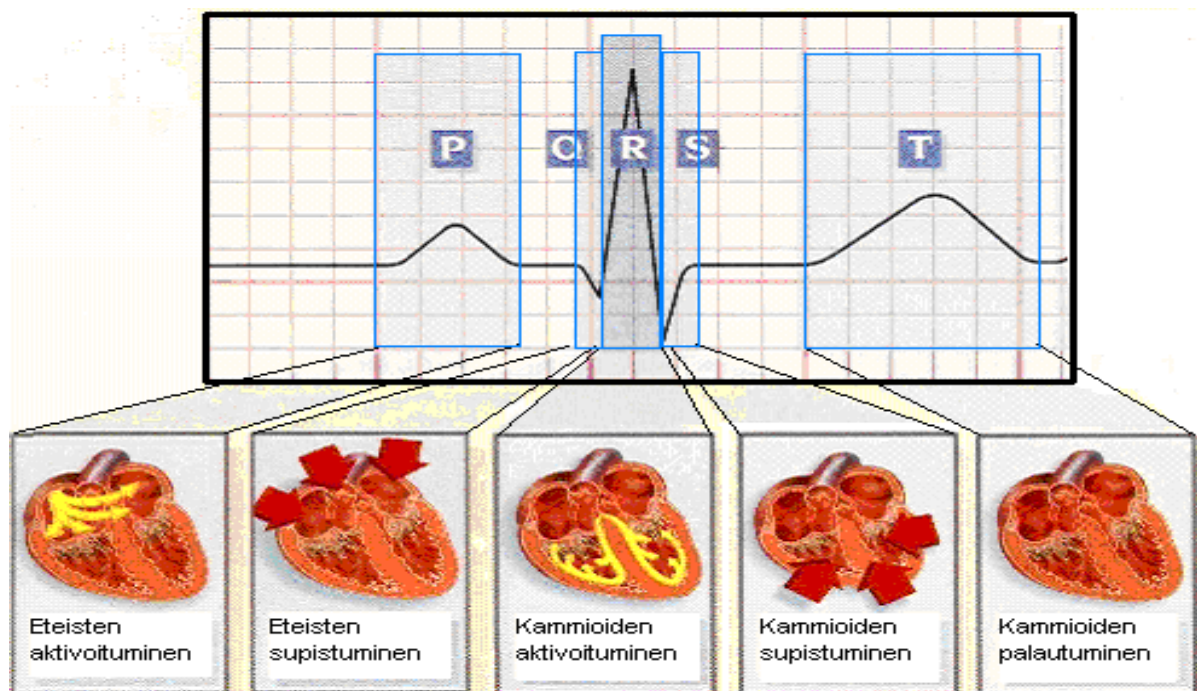
Sydämeen tulevien sympaattisten hermosyiden ärsytys, sekä lisääntynyt adrenaliinin ja noradrenaliinin vapautuminen lisämunuaisista alentavat aktiopotentiaalain laukeamiskynnystä ja syke nopeutuu. Sydämen lyöntitiheys riippuu parasympaattisen hidastavan vaikutuksen ja sympaattisen hermoston kiihdyttävän vaikutuksen välisestä suhteesta. Levossa parasympaattisen hermoston vaikutus on hallitsevampi (Bjälle ym. 1999, 233 – 234.) Jos autonomisen hermoston säätely heikkenee, kuten diabeteksessa (Task Force, 1996), se lisää tutkitusti riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin. Toiminnan heikkenemisen myötä on todettu, että sydämen rytmihäiriöt lisääntyvät (Mäntysaari ym. 1993), sekä sydänkuolleisuuden ja äkkikuoleman vaara lisääntyy (Schwartz ym. 1990, Huikuri ym. 1996).

## 2.2 Elektrokardiografia

Aktiopotentiali, minkä solukalvon ionivirrat synnyttävät aiheuttaa jännite-eroja ja sähkövirtoja solunulkoisessa kudostesteessä. Sähkövirrat ovat voimakkaampia depolarisaatio- ja repolarisaatiovaiheiden aikana (Bjålie ym. 1999, 228). Kun suuri määrä soluja aktivoituu samanaikaisesti, voidaan sähköiset jännite-erot rekisteröidä ihon pinnalta elektrodein (Thaler 2003, 11).

Elektrokardiografiassa eli EKG:ssa on jokaisella elektrodilla määrätty kiinnityskohta iholla. Normaali 12-kytkentäisessä EKG:ssa on kuusi rintakytkeä ja kuusi raajakytkeä. Kukin kytkentä rekisteröi sydämen sähköistä aktivaatiota eri suunnalta siten, että elektrodiin kohti suuntautuva vektori piirtyy positiivisena ja elektrodista poispäin suuntautuva vektori negatiivisena heilahduksena (Mäkijärvi ym. 2003,42.)

Nämä sähköjännite-erot piirtyvät EKG:ssä jatkuvaksi käyräksi, missä sydänlihaksen depolarisaatio- ja repolarisaatiotapahtumat erottuvat erisuuruusina poikkeamina eli aaltoina perusviivasta (kuva 3) EKG:n sisältämä tieto sisältyy näiden aaltojen järjestykseen ja keston, sekä toisaalta aaltojen muotoon (Mäkijärvi ym. 2003,16).



Kuva 3. EKG-käyrä ja siihen liittyvät sydämen fysiologiset vaiheet (muokailtu Electrical conduction of the heart, 2008).

Esimerkiksi kammioiden poikkeavat depolarisaatiomuutokset (QRS-kompleksissa) sydäntalvissa ovat tärkeitä havaintoja ja indikaattoreita sydän- ja verisuonisairauksien diagnostiikassa ja esiintyvyydessä, kuten sydäninfarktissa (Rautaharju ym. 2006).

### 2.2.1 EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti

EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti eli Holter-rekisteröinti antaa paremman kuvan sydämen sykevälivaihtelusta kuin lepo-EKG, koska seuranta-aika on pidempi (Antila ym. 2003, 328). EKG-signaali tallentuu rekisteröintilaitteelle, yleensä se rekisteröidään 3-kanavaisena EKG-signaalina kolmelta eri elektrodiparilta iholta. Rekisteröinti tallentuu digitaalisesti muistikortille, mistä se puretaan analysoitavaksi tietokoneen tulkintaohjelmalle (Antila ym. 2003, 329 - 331).

Yleisesti Holter -tutkimuksen indikaatioina ovat mm. epäselvät huimaus- ja tajuttomuuskohtaukset, sydämen rytmihäiriöön viittaavat oireet, rytmii- tai johtumishäiriöiden lisäselvitys, lääkehoidon tehon arviointi ja tahdistimen toiminnan arviointi, sekä sydänlihaskemian toteaminen (Haapalahti, 2008).

### 2.2.2 Sykevälivaihtelu

EKG:sta voidaan määrittää rytmin nopeus ja sen muutokset, lisäksi sitä voidaan käyttää sykevälivaihtelun määrittämiseen. Rytmin nopeus ilmoitetaan yleensä lyöntiä per minuutti. Kammiorytmin nopeus mitataan RR-intervalleista eli peräkkäisistä QRS-komplekseista. On tuloksen luotettavuuden takia suositeltavaa mitata useampi RR-intervalli ja laskea niistä keskiarvo. Kuten esimerkiksi eteisvärinässä kammiorytmin nopeus voi vaihdella hyvinkin paljon ja siksi pitää käyttää pitemmän ajan keskiarvoa (Mäkijärvi ym. 2003,65).

Sydämen lyöntien väleillä on normaalisti vaihtelua, tätä vaihtelua kutsutaan sykevälivaihteluksi tai sykevariaatioksi (HRV, heart rate variability) (Task Force 1996, Laitio

ym. 2001, 34). Sykevaihtelua säätelee autonominen hermosto, vaikuttamalla sinussolmukkeeseen toimintaan (Mäkijärvi ym. 2003,128.). Sympaattinen ja parasympaattinen hermosto yrittävät sopeuttaa elimistön sen fysiologisiin muutoksiin (Winsley 2002, 330). Sykevälivaihteluanalyysin avulla kartoitetaan yksityiskohtaista tietoa autonomisen hermoston muutosten vaikutuksista sydämen toimintaan (Lewis 2005, 338).

Sykevälivaihtelun avulla voidaan selvittää yhteyksiä psykologisten tekijöiden, kuten stressin (Berntson ym. 1997), fysiologisten prosessien, kuten liikunta-aktiivisuuden (Task Force 1996, Ramarkaes ym. 1998) ja sydämen toiminnan välillä. Säännöllinen liikunta laskee sydämen sykettä ja lisää sydämen terveyttä kuvaavan sykevälivaihtelun määrää (Tulppo ym. 2005, Kiviniemi ym. 2006).

Stressin on todettu alentavan sykevälivaihtelua (Berntson ym. 1997). Alentuneen sykevälivaihtelun on myös todettu olevan yhteydessä rytmihäiriöiden lisääntymiseen ja suurempaan sydänkuolleisuuteen (Huikuri ym. 1996, Kiviniemi ym. 2004). Alentunut sykevälivaihtelu on todettu mm. seuraavissa tautitiloissa; sydäninfarktissa, diabeteksessa, neuropatiassa ja tetraplegiassa (nelirajahalvaus). Lisäksi sydän- ja verenpaineäkkeillä, kuten  $\beta$ -salpaajalla, on todettu yhteys alentuneeseen sykevälivaihteluun (Tasko Force 1996).

Paniikkikohtausten, rintakivun ja iskemian keskinäistä yhteyttä postmenopausaalivaiheen naisilla on myös tutkittu. Paniikkikohtauksilla ei todettu olevan yhteyttä iskemiaan. Rintakipua potevilla henkilöillä todettiin matalampi sykevariaatio. (Smoller ym. 2006). Kim ym. (2005) tutkimus osoitti, että postmenopausaalivaiheen naisilla, joilla on depressiivisiä oireita, on merkittäviä alentumia sykemuuttujissa, kuten maksimisykkeessä. Heidän mukaansa depressio saattaa lisätä sydänsairauksien riskiä.

Sykevälivaihtelua voidaan tarkastella aika- ja taajuusperusteisen analyysin avulla (Task Force, 1996). Aikaperusteissa analyysissä tarkastellaan, tilastollisia menetelmiä avuksi käyttäen, RR - intervallijaksojen pituuksien vaihtelua, niiden eroja, poikkeamia ja keskiarvoja. Aikaperusteisen analyysin muuttujat mittaavat enimmäkseen autonomisen hermoston aktiivisuutta, sekä hengityksestä johtuvaa vaihtelua (Laitio ym. 2001). Aikaperusteisen analyysin etuna on sen hyvä soveltuvuus erimittaisen RR - jaksojen arviointiin, hieman paremmin se soveltuu pitkäaikaisiin rekisteröinteihin. Sykevälivaihtelun keskeisimpiä muuttujia on esitetty taulukossa 1. Lyhenteissä käytetään kirjainparia NN, sillä

tarkoitetaan kahden normaalin ja peräkkäisen R - aallon välistä pituutta (normal to normal) (Task Force, 1996).

Taulukko 1. Aikaperusteisen analyysin muuttujat (Task Force, 1996).

<b>Muuttujat:</b>	<b>Lyhenteen selitys:</b>
SDNN	RR-välien keskihajonta, kokonaissykevaihtelu
SDNN5	keskiarvo 5 min jaksojen keskihajonnasta koko jaksolta
pNN50	yli 50 ms muuttuvien RR-välien osuus jaettuna RR intervallien kokonaismäärällä
TRIA	aikasarjaparametri, joka perustuu RR välien histogrammin muotoon
SDANN	keskihajonta 5 min RR välien keskiarvoista koko mittausjaksolla
RMSSD	neliöjuuri peräkkäisten R-R- välien erotusten neliöiden keskiarvosta

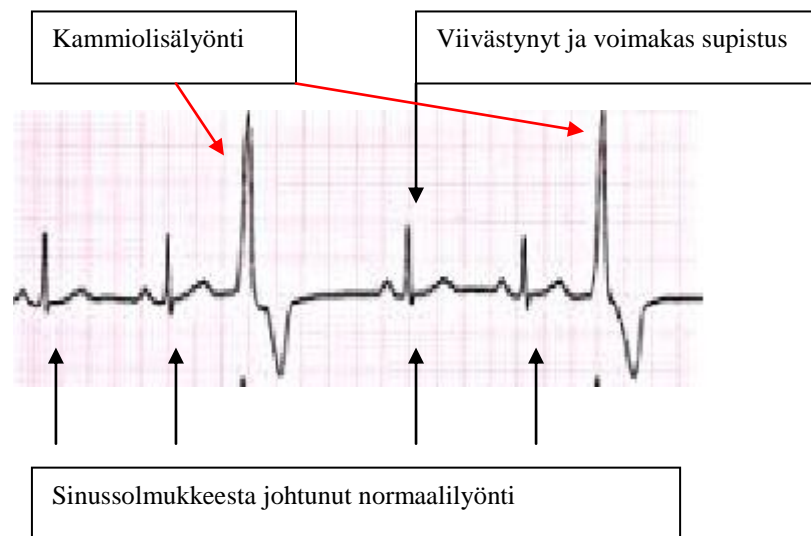
Taajuusperusteisessa analyysissä datalle tehdään spektrianalyysi (Laitio ym. 2001). Menetelmässä lasketaan 5 minuutin jaksoista RR -välien syklisten vaihteluiden taajuus ja määrä, koko rekisteröintiaika tulostetaan taajuusspektrinä Fourier'n muunnoksen avulla. Tulostena käytetään mm. HF- (high frequency; taajuuskaista 0,15 - 0,4 Hz), LF- (low frequency; taajuuskaista 0,04 - 0,15 Hz) (Mäkijärvi ym. 2003,128). Taajuusperusteinen analyysi pystyy erottelemaan melko hyvin parasympaattisen ja sympaattisen säätelyn toisistaan (Laitio ym. 2001).

### 2.2.3 Lisälyönnit

Jokin sydämen alue saattaa laukaista impulsseja sinusrytmistä riippumatta, näitä ns. ylimääräisiä lyöntejä kutsutaan lisälyönneiksi. Tämä ektooppinen fokus sijaitsee useimmiten eteis-kammiosolmukkeessa, Hisinkimpussa tai Purkinjen säikeissä. Lisälyönnit luokitellaan eteis- tai kammiolisälyönneiksi niiden lähtösijaintinsa perusteella (Bjälje ym. 1999, 229).

Jos lisälyönti ajoittuu heti normaalin kammiosupistuksen jälkeen, niin sydämen pumppaustoiminta jää kyseisen lyönnin osalta vajaaksi, koska kammiot ovat juuri

tyhjentyneet (kuva 4). Lisälyönnin jälkeinen, ensimmäinen sinussolmukkeesta syntyvä aktiopotentiaali ei johda sydänlihaksen supistumiseen, koska sydänlihassolut ovat tällöin refraktaarivaiheessa. Taas seuraava sinussolmukkeesta peräisin oleva lyönti johtuu normaalisti, mutta supistus on tavallista voimakkaampi, koska kammioissa on tällöin normaalia enemmän verta. Siitä aiheutuu tuntemukset sydämen muljahtelusta tai yhden lyönnin väliin jäämisestä (Bjälje ym. 1999, 229).



Kuva 4. EKG:ssa näkyvät kammiolisälyönnit (mukailtu Bjälje ym. 1999, 229).

Lisälyönnit ovat yleisiä ja niitä todennäköisesti ilmenee kaikilla (Koistinen, 2007). Lisälyöntien synä voivat olla monet eri tekijät, olipa sydän sitten terve tai sairas. Sydänsairauksista lisälyöntejä voivat aiheuttaa sepelvaltimotauti, sydänlihassairaudet ja läppäviat (Bikkina ym. 1992). Yksittäisten lisälyöntien suuren määrän on todettu olevan yhteydessä pidempiin rytmihäiriöihin (Bikkina ym. 1992), lisäksi runsaat kammiolisälyönnit sydäninfarktin jälkeen ovat huonon ennusteen merkki (Koistinen, 2007).

Kofeiinin (Myers ym. 1987), nikotiinin, alkoholin, unenpuutteen ja stressin (Bjälje ym. 1999, 229), sekä elektrolyyttien epätasapainon (magnesium ja kalium) (Simpson ym.2002) on todettu lisäävän lisälyöntitaipumusta.

Kliininen suhtautuminen lisälyöntien vaarallisuuteen riippuu potilaan kokonaistilanteesta. Alle 60 -vuotiailla on normaalisti < 100 lisälyöntiä vuorokaudessa. Lisälyöntien määrää ja

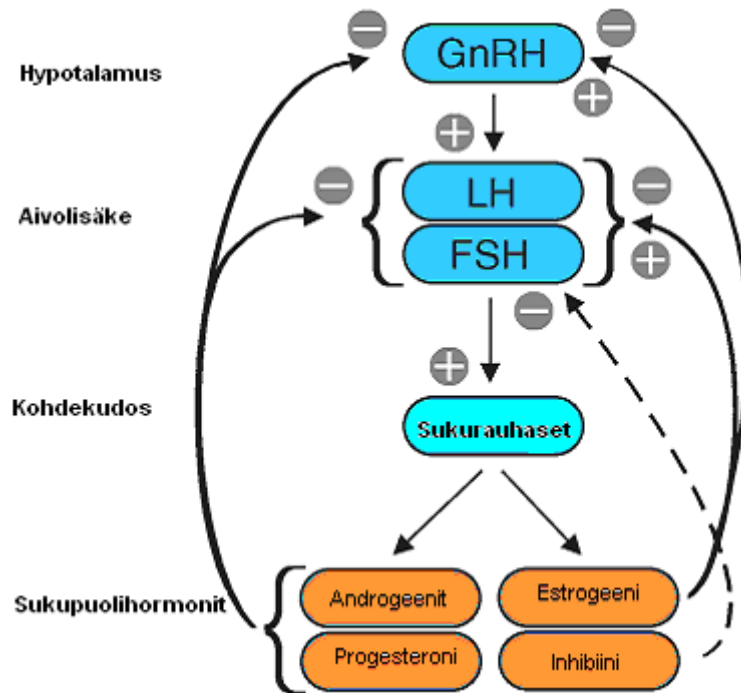
alkuperää selvitetään EKG:n avulla. Kuitenkin oleellista on selvittää onko sydän terve, joten tarvittaessa tehdään jatkotutkimuksia. Kliinisellä rasisuskokeella selvitetään onko lisälyöntien taustalla sepelvaltimotautia ja sydämen ultraäänitutkimuksella diagnosoidaan mahdolliset rakenneviat. Jos sydän on terve eikä lisälyönneistä ole vaivaa, ei ole tarpeen tehdä mitään. Jos sydän on terve, mutta runsaslukuisista lisälyönneistä on merkittävää subjektiivista haittaa, voidaan aloittaa rytmihäiriölääkitys. Jos sydän on sairas, hoidetaan sairautta ensisijaisesti (Haapalahti, 2009).

Pidempiä ja nopeampia rytmihäiriöitä ovat supraventrikulaarinen takykardia (SVT), eteisvärinä, eteislepatus, kammiotakykardia ja kammiovärinä. Yleisin ja vaarattomin rytmihäiriö on SVT. Se on sydämen eteisistä tai eteis-kammiosolmukkeesta peräisin oleva tiheälyöntisyysjakso, jossa syke on yleensä säännöllinen 160 - 220 lyöntiä/minuutti. SVT on tavallisesti kohtauksittainen ja hyvänlaatuinen, sen aiheuttajaksi on todettu samoja tekijöitä kuin yksittäistenkin lisälyöntien syyt, lisäksi SVT voi johtua oikoradasta impulssinjohtojärjestelmässä (Bikkina ym. 1992, Bjälje ym. 1999, 229).

### **2.3 Postmenopausaalivaihe**

Vaihdevuosiksi nimitetään naisten elämän vaihetta, jolloin munasarjojen toiminta on vähitellen loppumassa. Munasarjojen toiminta lakkaa normaalisti 45 – 50 vuoden iässä ja sitä ajanjaksoa kutsutaan menopausiksi. (Bjälje ym. 1999, 431 - 432). Postmenopausaalivaihe taas alkaa menopausin ja viimeisen oman hormonitoiminnan aikaansaamien kuukautisten loputtua (Anttila ym. 2001, 118 - 128).

Kuvassa 5 on esitetty hormonitoiminnan säätely. Hypotalamuksesta erittyvä gonadotropiinien vapauttajahormoni (GnRH) lisää folikkeleita stimuloivan hormonin (FSH) ja luteinisoivan hormonin (LH) erittymistä. Nämä gonadotropiinit lisäävät edelleen sukupuolihormonien erittymistä. Sukupuolihormonit taas estävät negatiivisen palautteen myötä GnRH:n erittymistä (Laine 2000).



KUVA 5. Hormonitoiminnan säätely (mukailtu Laine 2000).

Estrogeenia ja progesteronia tuottavat munarakkulasolut. Suurin osan sukupuolihormonien tuotannosta loppuu, kun munasarjoissa ei enää muodostu munarakkuloita. Sukupuolihormonien tuotannon loppumisesta seuraa siis hormonitoiminnan muitakin muutoksia. Aivolisäkkeen FSH:n ja LH:n tuotanto lisääntyy, koska sukupuolihormonien estovaikutus aivolisäkkeeseen ja hypotalamukseen loppuu (Bjälle ym. 1999, 432).

Postmenopausissa 2 – 3 vuoden kuluttua menopausista seerumin gonadotropiinitasot (LH ja FSH) ovat korkeimmillaan, sen jälkeen ne alkavat tasaisesti pienentyä. Korkeita gonadotropiinitasoja on pidetty vaihdevuosisoireiden laukaisijana (Anttila ym. 2001, 118 - 128).



### 2.3.1 Tyypilliset vaihdevuosisoireet

Vaihdevuosien fyysiset muutokset johtuvat pääasiassa estrogeenituotannon vähenemisestä. Rinnat ja kohtu pienenevät ja emättimen ja virtsaputken limakalvo ohenee (Bjälle ym. 1999, 432). Yleisiä vaihdevuosisoireita (taulukko 2) ovat ärtyvyys, masennus, kuumat aallot, yöhikoilu ja päänsärky (Salmi 2003, 250).

Yleisimpiä postmenopausaalaisia muutoksia ovat tutkineet Greendale (1999) kumppaneineen. Heidän tutkimusraportissaan yleisimmiksi vaihdevuosisiongelmiksi todettiin kuumat aallot, virtsan karkailu, lisääntyneet virtsatietulehdukset, vaginaaliset muutokset, seksuaalisen aktiivisuuden väheneminen ja masennus.

Kaikki postmenopausaalivaiheen naiset eivät koe vaihdevuosisoireita. Oireettomien osuutta ei tarkkaan tiedetä, mutta eroja oireellisten ja oireettomien välillä on todettu hormonien seerumipitoisuuksissa, kuten LH:n, estrogeenin, sekä progesteronin pitoisuuksissa (Sonnendecker ym. 1981).

Etnisiä eroja vaihdevuosisoireiden esiintyvyyteen olivat tutkineet amerikkalaiset Appling ym. (2007). Heidän tutkimustuloksensa osoittivat, että vasomotoriset vaihdevuosisoireet (kuumat aallot, hikoilu) ovat hankalampia tummaihoisilla amerikkalaisilla, lisäksi oireet ilmaantuvat nuorempina kuin valkoihoisilla amerikkalaisilla.

Kuumat aallot ja yöhikoilu huonontavat unen laatua (Anttila ym. 2001, 118 - 128). Saman tutkimusryhmän vuonna 2003 tekemä subjektiivinen kyselytutkimus osoitti, että rintakipu ja lisälyönnit lisääntyivät 40 - 64 -vuotiailla naisilla, jotka kärsivät painajaisista ja huonosta unenlaadusta. Rintakiputuntemukset lisääntyivät vähän vaihdevuosien jälkeen.

Taulukko 2. Välittömät vaihdevuosisoireet (Salmi 2003, 250)

Vaihdevuosisoire:	Esiintyvyys:
Ärtyvyys	80 – 90 %
Masennus	70 – 80 %
Kuumat aallot	70 – 80 %
Yöhikoilu	70 – 80 %
Päänsärky	70 – 80 %
Muistin huononeminen	60 – 70 %
Unettomuus	50 – 60 %
Nivel- ja lihassärky	50 – 60 %
Sydämentykytys	40 – 50 %
Itkuherkkyys	30 – 40 %
Limakalvo-oireet	20 – 30 %
Lipidon heikkeneminen	20 – 30 %

### 2.3.2 Hormonikorvaushoito

Hormonikorvaushoito aloitetaan yleisesti vaihdevuosisoireiden alettua. Hoitona se on tarkoitettu niille naisille, joilla on kohtu tallella. Estrogeenin ja keltarauhashormonin (progesteroni) yhdistelmän on todettu vähentävän vaihdevuosisoireita. Kuumat aallot ja hikoiluoireet häviävät noin 90 %:lla naisista viikon tai kahden viikon kuluttua hormonikorvaushoidon aloittamisesta (Anttila ym. 2001, 118 - 128). Vaihdevuosisoireiden vähentymistä hormonikorvaushoidolla ovat tutkineet Veerus (2008) ja kumppanit. Hormonikorvaushoito vähensi vasomotorisia oireita, kuten kuumia aaltoja ja hikoilua, sekä uniongelmia. Hoito lisäsi kuitenkin vaginaalista vuotoa ja se saattaa lisätä riskiä gynekologisille maligneille muutoksille. Estrogeenin ja progesteronin yhteisvaikutuksen on todettu vähentävän kuumia aaltoja, yöhikoilua, vaginan kuivumista ja päänsärkyä, mutta se lisäsi rintojen arkuutta ja vaginaalista vuotoa (Barnabei ym. 2005).

Vaihdevuosisoireiden helpottumisen lisäksi on tutkittu myös hormonikorvaushoidon mahdollisia muita vaikutuksia. Hormonikorvaushoito näyttäisi hidastavan osteoporoosia, vähentävän II-tyypin diabetekseen, sydän- ja verisuonisairauksiin ja suolistosyövän sairastumisriskiä (Canderelli ym. 2007), sekä hidastavan lihasvoiman heikentymistä (Sipilä ym. 2006). Sen negatiivisena vaikutuksena on todettu, että se lisäisi riskiä sairastua rintasyöpään (Burger 2007).

Hormonikorvaushoidon hyödyistä ja haitoista on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Hormonikorvaushoidon negatiivisista vaikutuksista on raportoitu niin, että se lisää riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin, rintasyöpään, aivohalvaukseen, keuhkoemboliaan, kohdun limakalvosyöpään ja suoliston syöpiin. (Rossouw ym. 2002). Tätä tutkimusta on kuitenkin kritisoitu paljon sen sekundaaripreventioluonteen takia. Naisten keski-ikä oli tutkimuksessa yli 63 vuotta, kun länsimaisten naisten vaihdevuosi-ikä on keskimäärin 51 vuotta (Heikinheimo ym. 2002).

## 2.4 Sydämen toiminnan muutokset postmenopausaalivaiheessa

### 2.4.1 Ikääntymismuutokset sydämen toiminnassa

Ikääntymisen myötä lisääntyvät sydämen toiminnan muutokset ja sydänsairaudet. Ikääntymiseen liittyviä sydämen toiminnan muutoksia on tutkittu ja raportoitu useissa EKG:n seurantatutkimuksista. Sydämen toiminnan muutoksiin vaikuttavat niin perinnölliset, kuin elintavoistakin johtuvat syyt.

Sydämen rytmiin liittyviä muutoksia on raportoitu lisääntyvän ikääntyessä. Sydämen leposyke pysyy lähes muuttumattomana, mutta maksimisyke laskee iän myötä (Lakatta, 2002). Lisälyöntien ja rytmihäiriöiden on todettu lisääntyvän ikääntyessä (Molander ym. 2003). Eteisvärinä on yleisempi miehillä kuin naisilla, mutta se ei yksin selity sukupuolihormoneilla, vaan myöskin elämäntavoilla (Sugishita ym. 2005).

Muitakin sydämen toiminnan muutoksia ikääntyessä on havaittu. Sydänimpulssin johtumisajoissa on todettu hidastumisia, Craft ym. (1995) ovat raportoineet P-R välin pitenemisestä. Heidän tutkimuksessaan 62 – 75 -vuotiailla oli (179 ms) tilastollisesti merkitsevästi pitempi P – R aika kuin 25 – 35 -vuotiailla (149 ms). QRS ja QT -aikojen pitenemisestä ovat raportoineet mm. Yasamura ym. (1989). Tutkimustulosten perusteella, ns. normaalikin ikääntyminen tuo sydämen toimintaan monia muutoksia, jotka näkyvät EKG:ssa. Rytmien muutokset, rytmihäiriöiden lisääntymiset ja impulssinjohtumishäiriöt ovat keskeisiä muutoksia, mitkä eivät välttämättä muuta sydämen fysiologista toimintaa niin, että ihminen itse sitä huomaisi ja että ne haittaisivat päivittäistä elämää.

Tilastokeskuksen tekemän tilaston perusteella voidaan todeta yli 65 -vuotiaiden suomalaisten yleisimmät kuolinsyyt vuonna 2007 (taulukko 3). Molempien sukupuolien yleisin kuolinsyy on sepelvaltimotauti, myös muita sydän- ja verisuonisairauksia on listan alkupäässä.

Taulukko 3. 65-vuotiaiden suomalaisten yleisimmät kuolinsyyt sukupuolen mukaan vuonna 2007 (Tilastokeskus, 2008).

Miehet				Naiset			
Sija:	Kuolemansyy:	Kuolleiden määrä	%-osuus	Sija:	Kuolemansyy:	Kuolleiden määrä	%-osuus
1.	Sepelvaltimotauti	4845	28,5	1.	Sepelvaltimotauti	5623	26,8
2.	Aivoverisuonisairaudet	1474	8,7	2.	Dementia, Alzheimerin tauti	3291	15,7
3.	Dementia, Alzheimerin tauti	1414	8,3	3.	Aivoverisuonisairaudet	2399	11,5
4.	Keuhkosityöpä	1093	6,4	4.	Muut sydäntaudit (pl. sepelvaltimotauti)	994	4,7
5.	Eturauhassyöpä	740	4,3	5.	Tapaturmat	588	2,8
6.	Keuhkohtaumatauti	731	4,3	6.	Rintasyöpä	520	2,5
	Muut kuolemansyyt	6726	39,5		Muut kuolemansyyt	7535	36,0
	65+ iässä kuolleet miehet	17023	100		65+ iässä kuolleet naiset	20950	100,0

Jousilahden ym. (1999) tekemän laajan suomalaistutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia. Tutkimuksessa selvitettiin sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä. Tutkimusotanta oli 14 786 henkilöä. Miehet ja naiset olivat iältään 25 – 64 -vuotiaita. Suurimmat riskitekijät olivat tupakointi, korkea ikä ja matala HDL -kolesterolin pitoisuus. Korkea kokonaiskolesteroli, korkea verenpaine, korkea BMI ja diabetes lisäsivät riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin ikääntyessä. Iän mukaisen riskin oli todettu lisääntyvän molemmilla sukupuolilla, miehillä nuorempana, kun taas naisilla riskin kasvu ajoittuu juuri vaihdevuosisivaiheeseen ja sen jälkeiseen aikaan.

Yhteenvetona voidaan todeta, että sydämen toimintamuutokset ja sydänsairaudet lisääntyvät ikääntyessä. Niiden esiintymiseen vaikuttavat, sekä perinnölliset, että elintavoista riippuvat tekijät. Sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleisin kuolinsyy yli 65 -vuotiailla suomalaisilla miehillä ja naisilla.

#### 2.4.2 Sukupuolihormonimuutosten vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan postmenopausaalivaiheessa

Poikkileikkaustutkimuksilla on vertailtu postmenopausaalivaiheen naisia, jotka käyttävät hormonikorvaushoitoa naisiin, jotka eivät sitä käytä. Pitkittäistutkimusasetelmissä on käytetty kontrolliryhmää, jotka saivat plasebolääkettä, vertailuna hormonikorvaushoitoryhmälle.

Hormonikorvaushoitotutkimuksissa on todettu, että estrogeenilla on suotuisia vaikutuksia mm. veren lipidiarvoihin (Ross ym. 1989, MacPherson 1992, Wakatsuki 2007), veren hyytymistekijöihin (Ross ym. 1989, Rosano ym. 2006), valtimoiden laajentumiseen (William ym. 1990, Gilligan ym. 1994, Reis ym. 1994), sekä sepelvaltimoiden kimmoisuuuteen (William ym. 1990). Lisäksi estrogeeni saattaa vaikuttaa suotuisasti kalsium-kanavien toimintaan (Collins ym. 1994).

Estrogeenilla on todettu olevan suotuisia vaikutuksia myös autonomisen hermoston toimintaan, mikä säätelee sydämen toimintaa. Estrogeenin on todettu vaikuttavan hermosolujen aktiivisuuteen mm. ionikanavien ja reseptoreiden välityksellä (Du ym. 1995).

Estrogeenihoito näyttää vähentävän myös riskiä sairastua II-tyyppin diabetekseen (Canderelli ym. 2007). Diabeteksen taas on todettu lisäävän riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin (Rosano ym. 2006, Bibbins-Domingo ym. 2004). Estrogeenilla on siis monia suotuisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan.

Brockbankin ym. (2000) mukaan naisten postmenopausaalivaiheen hormonaaliset muutokset nostavat sydämen vuorokautista keskisykettä, sekä pienentävät sykevälivaihtelua tilastollisesti merkitsevästi. Asetelmassa on vertailtu pre- ja postmenopausaalivaiheen naisia keskenään. Lisäksi on todettu, että pienentynyt sykevariaatio on vahva ennustetekijä kuolleisuudelle sepelvaltimotautia potevilla postmenopausaalivaiheen naisilla (Janszky ym. 2004).

Tutkimustieto on ristiriitaista, kun on tutkittu hormonikorvaushoidon vaikutusta sykevälivaihteluun (taulukko 4). Parissa tutkimuksessa hormonihoidolla ei ollut vaikutusta sydämen sykevälivaihteluun, kun taas seitsemässä tutkimuksessa vaikutus todettiin. Kaikissa tutkimuksissa, joissa hormonihoito vaikutti, niin se lisäsi sykevälivaihtelua. Ensimmäisenä estrogeenin suotuisista vaikutuksista sykevälivaihteluun raportoi Rosano ym. vuonna 1997.

Sen jälkeen on todettu, että juuri progesteronilla olisi suotuisia vaikutuksia sykevälivaihteluun.

Taulukko 4. Hormonikorvaushoidon vaikutukset sykevälivaihteluun.

<b>Hormonikorvaushoidolla ei ollut vaikutusta sykevälivaihteluun</b>							
Tutkimuk- sen tekijät	Julkaisija (impact factor2006)	Julkaisu- vuosi	Tutkit- tavien määrä	Tutkitta- vien ikä- jakauma	Hormoni- lääkitys	Seuranta- aika	HRV- muuttajat
Fernandes ym.	Pacing and Clin. Elect. (1,095)	2005	40	46 - 63	estrogeeni + norethisteroni	3 kk	aikaperusteinen analyysi
Weismann ym.	Clin. Auton. Res. (1,286)	2005	17	48 - 55	estrogeeni + progesteroni	3 kk	aikaperust. + taajuusperust. analyysit
<b>Hormonikorvaushoito lisäsi sykevälivaihtelua.</b>							
Tutkimuk- sen tekijät	Julkaisija (impact factor2006)	Julkaisu- vuosi	Tutkit- tavien määrä	Tutkitta- vien ikä- jakauma	Hormoni- lääkitys	Seuranta- aika	HRV - muuttajat
Zhang ym.	Chin.Med.J (0,615)	2000	58	45 - 63	estrogeeni + progesteroni	4 kk	aikaperust. + taajuusperust. analyysit
Yildirir ym.	An Noninvas. Elektrocar. (1,354)	2001	46	40 - 60	estrogeeni + progesteroni	6 kk	aikaperust. + taajuusperust. analyysit
Christ ym.	Menopause (3,17)	2002	62	47 - 70	estrogeeni + progesteroni	poikki- leikkaus- tutkimus	taajuusperust. analyysi
Liu ym.	Am. J. Physiol. Heart.Circ. Physiol. (3,724)	2003	52	56 - 59	estrogeeni	poikki- leikkaus- tutkimus	taajuusperust. analyysi
Carnethon ym.	J. Clin. Epidemiol. (2,44)	2003	2621	45 - 64	estrogeeni + progesteroni	poikki- leikkaus- tutkimus	aikaperust. + taajuusperust. analyysit
Rosa Brito - Zurita ym.	Maturitas (1,947)	2003	30	47 - 61	estrogeeni	4 kk	aikaperust. + taajuusperust. analyysit
Chao ym.	Fertil. Steril (3,277)	2005	21	ei raportoitu	estrogeeni + progesteroni	3 vko	aikaperust. + taajuusperust. analyysit

Kaikki taulukon tutkimukset ovat julkaistu alan asiantuntevissa lehdissä. Ristiriitaisiin tutkimustuloksiin saattavat vaikuttaa tutkimusasetelmien erot; 1) tutkittavien ikäjakaumassa, 2) hormonilääkityksissä ja 3) lääkitysten seuranta-ajoissa, sekä 4) tutkimustulosten analyysitavoissa. Osa tutkimuksista oli poikkileikkaustutkimuksia. Lisäksi tutkimuksissa oli melko pienet otoskoot ja seuranta-ajat.

QT-aikaa käytetään kuvaamaan sydämen repolarisaatiovaiheen kestoa ja tyyppiä. Hormonikorvaushoidon vaikutusta QT – aikaan on tutkittu vähän. Amerikkalaisen tutkimuksen mukaan estrogeenihoito pidensi QT – aikaa, mutta ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä kontrolliryhmän tuloksiin verrattuna (Kadish ym. 2004).

RR-välien pituuden muutokset ja QT-ajan muutokset ovat todettu yhdenvertaisiksi, myös unen aikana vertailtaessa, premenopausaalivaiheen ja postmenopausaalivaiheen naisilla. Muutokset ryhmien väleillä eivät olleet merkitseviä non-REM, eikä REM-univaiheiden aikana. Myöskään postmenopausaalivaiheen naisille annettu hormonikorvaushoito (estrogeeni ja progesteroni) ei muuttanut merkitsevästi sykevariaatiomuuttujia, eikä QT-aikaa (Lanfranchi ym. 2005).

Yhteenvetona voidaan todeta, että iän mukaiset hormonaaliset muutokset vaikuttavat sydämen sähköiseen toimintaan. Lisäksi hormonikorvaushoidon on todettu vaikuttavan sykevälivaihteluun suotuisasti.

### 2.4.3 Sukupuolihormonimuutosten vaikutukset sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantuvuuteen postmenopausaalivaiheessa

Naisten hormonaalisten muutosten vaikutuksia sydän- ja verisuonisairauksiin on selvitetty eri tutkimusasetelmilla. Postmenopausaalivaiheen naisia on vertailtu premenopausaalivaiheen naisiin, sekä samanikäisiin miehiin. 2000-luvulla tehdyissä tutkimuksissa on pyritty selvittämään hormonikorvaushoidon vaikutusta sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyyteen, sekä kuolleisuuteen.

Premenopausaalivaiheen naisilla on todettu huomattavasti vähemmän sydänsairauksia kuin samanikäisillä miehillä. Ero kuitenkin tasoittuu menopausin jälkeen (Ross ym. 1989, Wolf ym. 1991, Stampfer ym. 1991). Munasarjojen toiminnan ja sukupuolihormonien ennenaikainen loppuminen johtavat sepelvaltimotaudin vaaran suurenemiseen ja taudin lisääntyneeseen ilmaantuvuuteen. Verisuonien laajeneminen (endoteelinen vasodilataatio) heikkenee selkeästi vaihdevuosien jälkeen, sekä normaalipainoisilla, että ylipainoisilla naisilla (Tadei ym. 1996).

Neljän vuoden hormonikorvaushoito ei muuttanut sydän- ja verisuonisairauksien ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi postmenopausaalivaiheen naisilla. Tutkimuksessa oli vertailtavina kolme kontrolliryhmää, plasebo-, estrogeeni-, ja estrogeeni + progesteroniryhmä (Hulley ym. 1998). Jatkotutkimuksen (6.8 vuotta) tulokset olivat yhdenmukaisia (Grady ym. 2002). Samanlaisella tutkimusasetelmalla Herrington ym. (2000) tutkivat naishormonien vaikutusta sepelvaltimotautia sairastavilla postmenopausaalivaiheen naisilla. Heidän tutkimuksessaan sepelvaltimotaudin etenemisessä ei ollut eroa eri ryhmien väleillä kolmen vuoden aikana.

Myöskään Gabriel-Sanchez ym. (2007) tekemän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan hormonikorvaushoito ei vähentänyt tilastollisesti merkitsevää riskiä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin, sydäninfarktiin, laskimoiden verisuonitukoksiin, eikä aivohalvauksiin. Hänen systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen kuului 10 satunnaistettua, kontrolloitua ja vähintään 6 kuukautta kestänyttä tutkimusta. Näihin tutkimuksiin osallistui yhteensä 24 000 naista. Samanlaisia tutkimustuloksia on julkaistu myös myöhemmin (Toles 2007).



Holdis ym (2001) tutkivat hormonikorvaushoidon vaikutuksia 222:lla postmenopausaalivaiheen naisilla, joilla oli korkea seerumin LDL-kolesterolipitoisuus ( $>3,37$  mmol/l). Tutkimusjoukko jaettiin kahteen ryhmään, joista toiselle ryhmällä annettiin plaseboa ja toiselle estrogeenia. Heidän tutkimuksensa keskeytettiin 5,2 vuoden jälkeen estrogeenin epäsuotuisien vaikutusten takia. Hormonikorvaushoitoryhmässä esiintyi 7 sydäntapahtumaa, 8 aivohalvausta ja 18 syvää laskimotukosta tai keuhkoemboliaa enemmän kuin lumeryhmässä. Osalla tutkittavista oli kuitenkin sydänsairaus taustaa ja verenpainetautiä, sekä ylipainoa, joten ne on huomioitava tutkimustuloksia tulkittaessa. Saattaa siis olla, että estrogeenilla ja hormonikorvaushoidolla on epäsuotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuonisairauksien riskin kannalta.

Yhteenvetona todetaan, että hormonikorvaushoito ei ehkäise sydän- ja verisuonisairauksilta, vaikka sillä on todettukin monia suotuisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan ja sydämen sähköiseen toimintaan. Mahdollisten epäsuotuisien vaikutusten takia, ei hormonikorvaushoitoa tule aloittaa pelkästään sydän- ja verisuonisairauksien hoitoon, kuten endokrinologian erikoislääkäri Välimäki artikkelissaan (2009) toteaa.

### 3 TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tutkimuksen päätarkoituksena oli selvittää eroavatko vaikeista hikoiluoireista kärsivien ja lähes hikoiluoireettomien postmenopausaalivaiheen naisten sykemuuttajat, sykevälivaihtelu-  
muuttajat, sekä lisälyöntien määrät toisistaan. Lisäksi tutkittiin onko tykytystuntemusten taustalla mitään epänormaaleja EKG-muutoksia. Tutkimuksen avulla pyrittiin vastaamaan seuraaviin yksityiskohtaisiin kysymyksiin:

1. Onko sykemuuttajissa eroja ryhmien välillä?
2. Onko hikoiluoireilla yhteyttä alentuneeseen sykevälivaihteluun?
3. Esiintyykö hikoiluoireisilla naisilla enemmän lisälyöntisyyttä?
4. Onko tykytystuntemusten taustalla epänormaaleja sydämen toiminnan muutoksia?

## 4 TUTKIMUSMENETELMÄT

### 4.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineisto on osa laajempaa vaihdevuositutkimusta, joka on toteutettu Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoidopiirissä (HUS). Vaihdevuositutkimuksen vastuuhenkilönä toimi dosentti Tomi Mikkola HYKS:n Naisten klinikalta ja Holter -tutkimuksen vastuuhenkilönä toimi LT Petri Haapalahti Kliinisen fysiologian laboratorion Meilahden sairaalasta.

Aineisto on kerätty vuosien 2005 ja 2006 aikana. Tutkimuksen koehenkilöitä haettiin avointen hakemusten avulla Helsingin Sanomissa, sekä Internetissä HUS:n kotisivuilla (Liite 1). Avoimessa hakemuksessa esitettiin valintakriteerit (taulukko 5), joiden avulla on pyritty poissulkemaan sekoittavat tekijät jo koehenkilöiden valintavaiheessa.

Taulukko 5. Tutkittavien valintakriteerit.

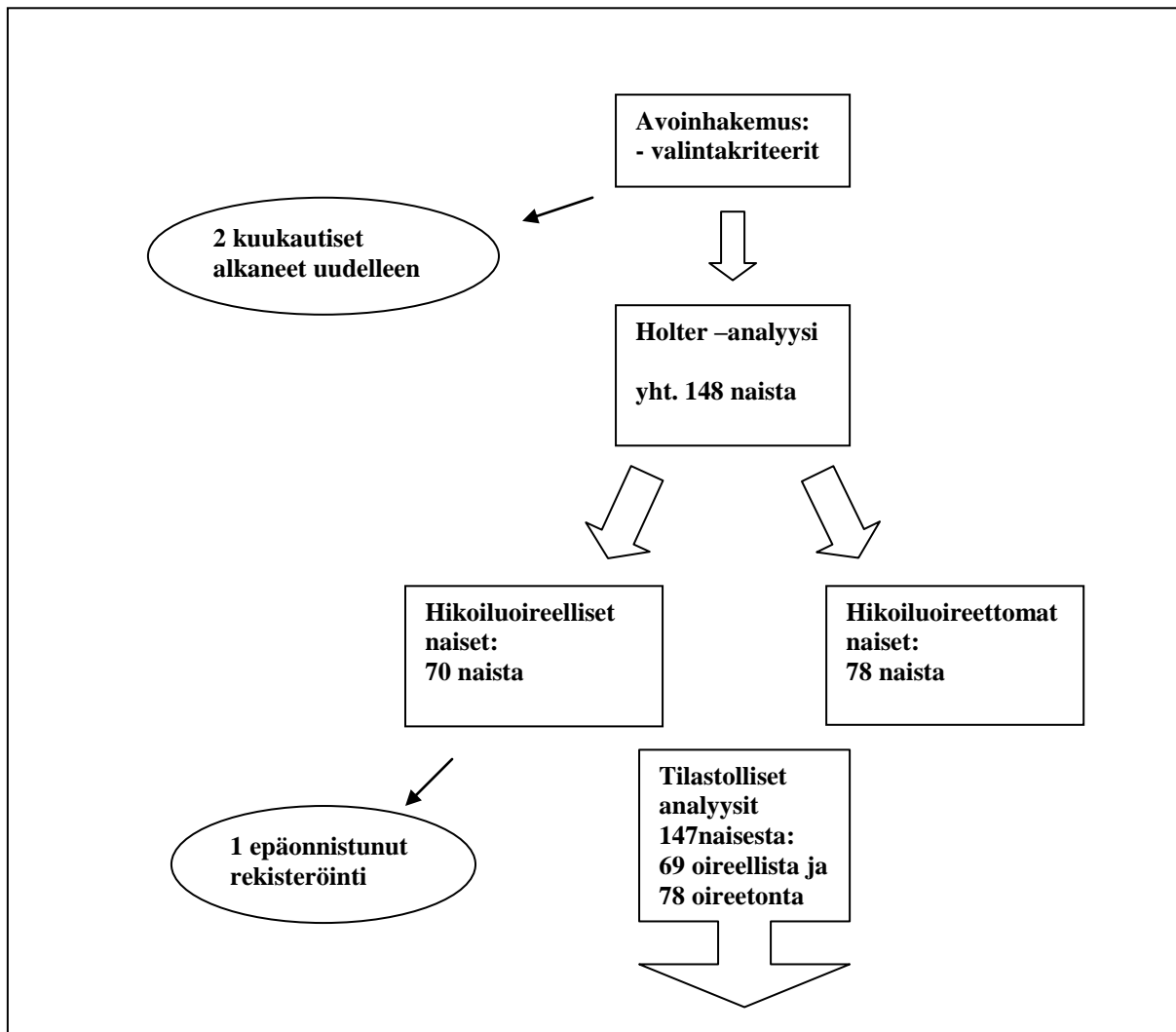
---

#### Valintakriteerit:

---

- 48 - 55 –vuotias terve nainen.
  - esiintyy vaikeita hikoiluoireita tai ei juuri lainkaan hikoiluoireita.
  - viimeisistä kuukautisista on kulunut 6 – 36 kuukautta.
  - ei ole käytössä lääkitystä.
  - ei tupakoi.
  - ei ole ylipainoinen.
- 

Alkukyselyn ja -mittausten perusteella haluttiin selvittää jokaisen potilaan terveydentila ja siten sopivuus tutkimukseen. Alkukyselyn johdosta ilmeni, että kahdella naisella oli kuukautiset alkanut uudelleen yli puolen vuoden tauon jälkeen. Siitä syystä nämä kaksi naista jäivät tutkimuksesta pois. Valintakriteerien lisäksi tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat seuraavat: FSH -arvon piti olla yli 30 U/l, sillä tarkistettiin postmenopausaalinen status, ei ole käyttänyt 3 kuukauteen hormonikorvaushoitolääkitystä, verenpaine piti olla alle 140/90, ei saanut olla ylipainoinen (BMI alle 27), verensokeri- ja kolesteroliarvojen tuli olla normaaleja. Holter -analyysivaiheeseen pääsi yhteensä 148 postmenopausaalivaiheen naista (kuva 6).



Kuva 6. Tutkimusasetelma.

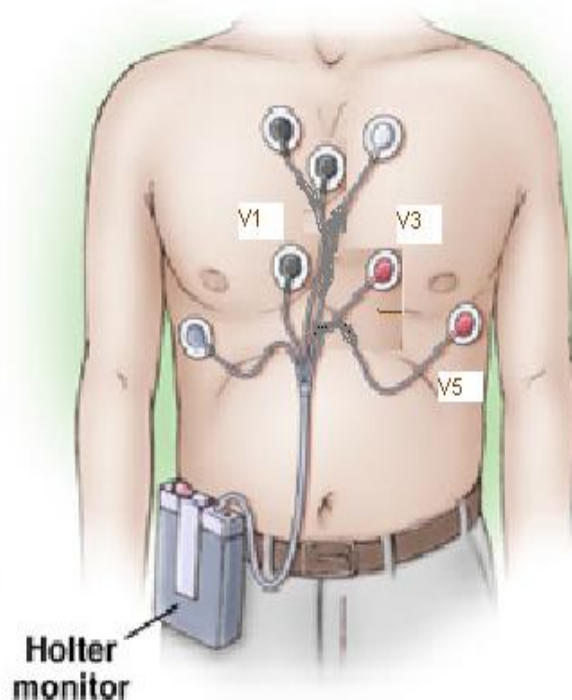
Yhden oireellisen naisen rekisteröinti epäonnistui ja se jätettiin pois tilastollisista analyyseistä. Lopulta tilastollisiin analyyseihin otettiin yhteensä 147 naista, 69 hikoiluoireellista ja 78 lähes hikoiluoireetonta.

#### 4.2 Mittausmenetelmä

Sykevälivaihtelun mittausmenetelmänä käytettiin Rozinn (RZ 151 Holter Recorder) Holter -laitteistoa. Laitteita asensivat minun lisäksi, siihen koulutetut laboratorio- ja sairaanhoitajat Meilahden sairaalan Kliinisen fysiologian laboratoriossa. Nauhoitusten asentamisajaksi hoitajat, sekä tutkijat sokkoutettiin niin, etteivät he tiedäneet kumpaan ryhmään (hikoiluoireelliset/oireettomat) kukin koehenkilö kuului.

Holter -nauhoituksessa käytettiin kolmen elektrodiparin kytkentää V1, V3 ja V5, kuten kuvassa 7 on esitetty. Käytetyt Holter -elektrodit olivat AMBU ja Blue Sensor (mallit: VL, VLC ja ROOS) -merkkisiä. Elektrodien hyvä ihokontakti varmistettiin sillä, että iho puhdistettiin karhealla hiekkapaperilla, sekä alkoholilla. Lisäksi elektrodien päälle lisättiin ihoteippiä tai Mefixiä, jotta elektrodit pysyisivät kiinni koko vuorokauden ajan. Elektrodien suhteen toimittiin, kuten kliinisessä työssäkin, missä toiminta on todettu laadukkaaksi. Elektrodien kautta sydämen sähköinen toiminta tallentui Holter-nauhurin C-kasetille.

Nauhoituksen kesto oli vähintään 24 tuntia, mahdollinen ylimääräinen aika poistettiin analysointivaiheessa. Kaikille koehenkilöille annettiin yhtäläiset ohjeet. Nauhoituspäivänä piti elää normaaliin tapaan, ainoastaan suihku ja sauna (tai joku muu missä elektrodit voivat kastua) olivat kiellettyjä. Koehenkilöt kirjassivat kaikki päivittäiset toimintonsa päiväkirjaan (Liite 2). Kun toiminto muuttui, ne piti kirjata kellonajan kanssa ylös, esim. nukkumaan menoaika ja herätys. Toimintojen lisäksi päiväkirjaan kirjattiin mahdolliset hikoiluoireet, sekä muut ns. sydänperäiset oireet (tykytys, rintakipu jne.).



Kuva 7. Holter –kytkennät (mukailtu Cardio Smart, 2009).

Nauhoitus purettiin C-kasetilta tietokoneen analysointiohjelmalle, mikä oli merkittävä BMS C3000 (ohjelman versio 2.04). Analysoinnin avulla tarkistettiin nauhoituksen laatu ja mittauspisteiden oikeellisuus ja luotettavuus. Analysoinnin avulla saatiin halutuista sykemuuttujista, sykevälivaihtelumuuttujista, sekä lisäyönneistä (taulukko 6) numeeriset arvot.

Nauhoitusten laatu oli hyvä, kun verrataan kliinisessä käytössä tehtäviin nauhoituksiin. Nauhoituksista kymmenen oli hieman häiriöisiä, joissa häiriö ei haitannut analysointia. Enemmän häiriöisiä nauhoituksia oli seitsemän ja niiden kohdalla jouduttiin poistamaan

häiriöiset kohdat tietokoneohjelman avulla. Häiriöistenkään nauhojen laatu ei vaikuttanut saatujen tulosten luotettavuuteen. Ainoastaan yksi nauhoitus oli epäonnistunut, sen kohdalla nauhoitus oli loppunut kesken vuorokauden.

Taulukko 6. Tutkimuksessa käytetyt muuttujat

---

**Analysoitavat muuttujat**

---

Sykemuuttujat:	Sykevälivaihtelumuuttujat:	Lisäyönnit:
- Vuorokauden keskisyke	- SDNN	- Eteislisäyönnit
- Vuorokauden minimisyke	- SDNN5	- Kammiolisäyönnit
- Vuorokauden	- pNN50	- SVT
maksimisyke	- TRIA	- Lisäyönnit yhteensä
- Yöaikainen keskisyke	- SDANN	
	- RMSSD	

---

### 4.3 Tilastolliset analyysimenetelmät

Kaikki analysoitavat muuttujat olivat suhdeasteikollisia muuttujia. Suhdeasteikollisilla muuttujilla edellytetään olevan absoluuttinen nollapiste, jossa mitattavaa ominaisuutta ei esiinny lainkaan. Se on mitta-asteikoista tarkin (Metsämuuronen 2005, 63).

Tilastollisena analysointiohjelmana käytettiin SPSS 15.0 tietokoneohjelmaa. Kaikista muuttujista laskettiin ryhmien sisäiset (oireellinen ja oireeton) keskiarvot ja keskihajonnat. Ryhmien keskiarvoerojen tilastollista merkitsevyyttä voidaan testata mm. riippumattomien otosten T-testin tai Mann-Whitneyn U-testin avulla. T-testin luotettava käyttö vaatii muuttujilta sen, että ne ovat vähintään välimatka-asteikollisia, populaation jakauma on normaalin ja otoskoko on suurehko (>20). Jos jokin kriteereistä ei täyty on syytä tehdä Mann-Whitneyn U-testi (Metsämuuronen 2005, 548).

Tutkimuksen kaikki muuttujat olivat vähintään välimatka-asteikollisia (suhdeasteikollisia), sekä ryhmien koot olivat riittävän suuria T-testille. Normaalijakauma toteutui ainoastaan vuorokauden keskisyke, vuorokauden maksimisyke, SDNN ja TRIA -muuttujilla (taulukko 7). Muuttujien normaalijakauma testattiin Kolmogorov-Smirnovin -testillä, koska otoskoko oli suurempi kuin 50 (Metsämuuronen 2005, 548).

Taulukko 7. Muuttujien normalisuus.

<b>Muuttuja:</b>	<b>Kolmogorov-Smirnovin testi *</b>	<b>Keskiarvovertailutesti</b>
Vuorokauden keskisyke	<b>0,200</b>	riippumattomien otosten T-testi
Vuorokauden minimisyke	0,003	Mann-Whitneyn U-testi
Vuorokauden maksimisyke	<b>0,200</b>	riippumattomien otosten T-testi
Yöaikainen keskisyke	0,044	Mann-Whitneyn U-testi
SDNN	0,000	Mann-Whitneyn U-testi
SDNN5	0,000	Mann-Whitneyn U-testi
pNN50	<b>0,200</b>	riippumattomien otosten T-testi
TRIA	0,001	Mann-Whitneyn U-testi
SDANN	0,000	Mann-Whitneyn U-testi
RMSSD	<b>0,200</b>	riippumattomien otosten T-testi
Eteislisälyönnit	0,009	Mann-Whitneyn U-testi
Kammiolisälyönnit	0,000	Mann-Whitneyn U-testi
SVT	0,000	Mann-Whitneyn U-testi
Lisälyönnit yhteensä	0,000	Mann-Whitneyn U-testi

\*p-arvo yli 0,05 = normaalisti jakautunut

Ryhmien keskiarvoja verrattiin riippumattomien otosten T-testillä ja Mann-Whitneyn U-testillä, niiden avulla testattiin ryhmien välisten erojen tilastollinen merkitsevyys. Normaalijakaumatestitulosten perusteella T-testi tehtiin neljälle muuttujalle; vuorokauden keskisyke, vuorokauden maksimisyke, SDNN ja TRIA -muuttujille. Muille muuttujille tehtiin Mann-Whitneyn U-testi. Tilastollisesti merkitsevänä erona pidettiin p-arvoa alle 0,05.

## 5 TUTKIMUSTULOKSET

Ryhmäjako hikoiluoireisiin (n=69) ja oireettomiin (n=78) oli alun perin tehty kyselylomakkeella. Hikoiluoireita kysyttiin myös rekisteröintivuorokautena. Rekisteröintivuorokauden aikana 1) hikoiluoireiryhmällä oli keskimäärin 8 hikoiluoiretta, kun 2) oireettomalla ryhmällä oli 1 hikoiluoire. Ero oli tilastollisesti merkitsevä, joten ryhmien jakoa voidaan sitenkin pitää luotettavana.

Molempien ryhmien perustiedot on esitetty taulukossa 8. Tulokset ovat ryhmien keskiarvoja ja suluissa on esitetty ryhmien keskihajonta (SD). Ryhmät olivat perustiedoiltaan lähes samanlaisia. Tilastollisesti merkitsevä ero oli aikaerolla, jolloin kuukautiset olivat loppuneet. Hikoiluoireiryhmällä oli keskimäärin kulunut 22 kuukautta ja oireettomalla ryhmällä 17 kuukautta viimeisistä kuukautisista.

Taulukko 8. Tutkittavien perustiedot.

Perustiedot	Hikoiluoireiryhmä (n=71)	Oireetonryhmä (n=78)
	Keskiarvo (SD)	Keskiarvo (SD)
Ikä (vuosia)	53 (2,0)	52 (2,2)
Paino (kg)	63 (8)	63 (8)
Pituus (cm)	165 (6)	166 (6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 (2)	23 (2)
Kuukautisten puuttuminen (kuukausia)	22 (10)	17 (10)*

\*p<0,05



Taulukossa 9 on esitetty tulokset ryhmien sykemuuttujista, niiden yksikkönä on lyöntiä/minuutti. Tulokset ovat ryhmien keskiarvoja, suluissa on esitetty ryhmien keskihajonta (SD). Ryhmien väliset sykemuuttujat eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi. Ryhmien väliset tulokset ovat erittäin lähellä toisiaan, lisäksi keskihajonnat olivat pieniä.

Taulukko 9. Sykemuuttujien vertailu ryhmien väleillä.

<b>Sykemuuttuja (lyöntiä/min.)</b>	<b>Hikoiluoireiryhmä (n=69) Keskiarvo (SD)</b>	<b>Oireetonryhmä (n=78) Keskiarvo (SD)</b>	<b>p-arvo</b>
Vuorokauden keskisyke	70,6 (7,5)	71,3 (6,6)	0,543
Vuorokauden minimisyke	45,7 (5,5)	45,3 (5,0)	0,772
Vuorokauden maksimisyke	138,8 (14,8)	141,8 (13,5)	0,204
Yöaikainen keskisyke	59,3 (7,6)	58,6 (6,6)	0,482

Taulukossa 10 on esitetty tulokset sykevälivaihtelumuuttujista. Tulokset ovat ryhmien keskiarvoja, suluissa on esitetty ryhmien keskihajonta (SD). Sykevälivaihtelumuuttujat eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi ryhmien välillä. Sykevälivaihtelu on yhtä suurta molemmissa ryhmissä.

Taulukko 10. Sykevälivaihtelumuuttujien vertailu ryhmien väleillä.

<b>Sykevälivaihtelu- muuttuja</b>	<b>Hikoiluoireiryhmä (n=69) Keskiarvo (SD)</b>	<b>Oireetonryhmä (n=78) Keskiarvo (SD)</b>	<b>p-arvo</b>
SDNN (ms)	167,9 (37,7)	168,8 (36,3)	0,864
SDNN5 (ms)	66,8 (18,8)	64,0 (15,2)	0,454
pNN50 (%)	9,8 (7,4)	9,6 (7,7)	0,835
TRIA	730,1 (175,8)	700,2 (146,8)	0,206
SDANN (ms)	152,7 (36,7)	155,4 (40,1)	0,904
RMSSD (ms)	50,1 (41,1)	46,2 (29,7)	0,511

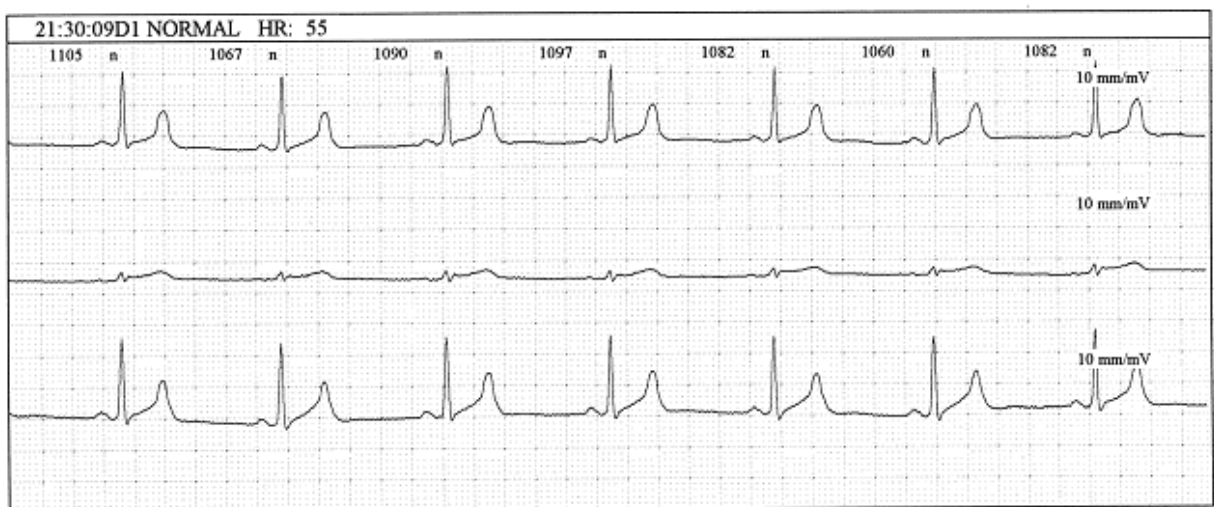
Taulukossa 11 on esitetty tulokset lisälyönneistä, niiden yksikkönä on lyöntien määrä/vuorokausi. Tulokset ovat ryhmien keskiarvoja, suluissa on esitetty ryhmien keskihajonta (SD). Lisälyöntien määrät eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi ryhmien välillä. Keskihajonnat olivat suuria, joten yksilöllisissä lisälyöntien määrissä oli suuria eroja.

Taulukko 11. Lisälyöntimäärien vertailu ryhmien väleillä.

Lisälyönnit (lyöntiä/vrk)	Hikoiluier ryhmä (n=69) Keskiarvo (SD)	Oireetonryhmä (n=78) Keskiarvo (SD)	p-arvo
Eteislisälyönnit	95,5 (456,8)	113,2 (775,4)	0,947
Kammiolisälyönnit	68,4 (200,1)	67,0 (231,7)	0,750
SVT *	0,7 (2,3)	1,6 (6,2)	0,196
Lisälyönnit yhteensä	163,9 (522,9)	180,2 (813,1)	0,958

\*SVT= supraventrikulaarinen takykardia

Tykytystuntemuksista raportoi 7 henkilöä, heillä oli yhteensä 20 tykytysoiretta. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Kaikki tykytystuntemukset tarkistettiin EKG:sta, niiden kohdalta ei todettu mitään epänormaaleja sydänfilimuutoksia. Tuntemuksista 10 oli normaalia sinusrytmiä syketasolla 55 - 84 lyöntiä/ minuutti ja toiset 10 sinustakykardioita syketasolla 100 – 135 lyöntiä/ minuutti.



KUVA 8. EKG tykytystuntemuksen taustalta, normaali sinusrytmi syketaajuudella 55 lyöntiä/ minuutti.

Kuvissa 8 ja 9 on esitetty kahden eri tutkimushenkilön sydänfilmejä tykytystuntemusten ajalta. Kuvan 8 tutkimushenkilö katsoo televisiota ja kuvan 10 tutkimushenkilö kävelee töistä kotiin tykytystuntemusten aikana.



KUVA 9. EKG tykytystuntemuksen taustalta, normaali sinusrytmi syketaajuudella 123 lyöntiä/ minuutti.

## 6 POHDINTA

Naisten vaihdevuosisoireet alkavat, kun sukupuolihormonien (estrogeeni ja progesteroni) määrät alkavat vähentyä (Bjälle ym. 1999, 432). Sukupuolihormonien väheneminen aiheuttaa gonadotropiinien (FSH ja LH) määrän suurenemisen ja sen on todettu aiheuttavan vaihdevuosisoireita (Anttila ym. 2001, 118 - 128). Kuitenkaan kaikki naiset eivät koskaan koe vaihdevuosisoireita, vaikka sukupuolihormonien tuotanto loppuukin, syy on edelleen tuntematon.

Sukupuolihormonien vaikutusta sydämen toimintaan on tutkittu usealla eri tutkimusasetelmalla. Tutkimukset ovat osoittaneet, että sukupuolihormonien vähenemisellä on negatiivisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön, kuten plasman hyytymistekijöihin (Ross ym. 1989, Rosano ym. 2006), kolesteroliin (Ross ym. 1989, MacPherson 1992, Wakatsuki 2007) ja valtimoiden laajentumiseen (William ym. 1990). Sukupuolihormonien muutokset ovat vaikuttaneet myös sydämen sykevälivaihtelun madaltumiseen (Zhang ym. 2000), vaikutusmekanismi on edelleen osin tuntematon. On todettu, että estrogeeni vaikuttaa autonomisen hermoston toimintaan, kuten hermosolujen aktiivisuuteen mm. ionikanavien ja reseptoreiden välityksellä (Du ym. 1995) ja autonominen hermosto säätelee sydämen sykettä ja sykevälivaihtelua (Task Force, 1996). Madaltuneen sykevälivaihtelun on todettu olevan yhteydessä suurempaan sydänkuolleisuuteen (Huikuri ym. 1996). Kuitenkaan suoraa yhteyttä sukupuolihormonien määrän vähenemisellä ja lisääntyneellä sydänkuolleisuudella ei ole todettu.

Edellä mainitun tiedon valossa voisi olettaa, että vaihdevuosisoireisilla ja -oireettomilla naisilla on eroa sukupuolihormonien ja gonadotropiinien plasmamäärissä, ja siten myös sykevälivaihtelussa. Aikaisemmin ei ole tutkittu eroavatko vaihdevuosisoireelliset ja oireettomat naiset sykevälivaihtelultaan. Voisiko olettaa, että vaihdevuosisoireellisilla naisilla sykevälivaihtelu on madaltuneempi ja siten heillä olisi suurempi riski sydänkuolleisuuteen?

Tutkimuksen tarkoituksena oli vertailla vaikeista hikoiluoireista kärsivien ja lähes oireettomien postmenopausaalivaiheen naisten sykemuuttujia, sykevälivaihtelumuuttujia, sekä lisälyöntien määrää Holter -analyysin avulla. Tutkimuksessa selvitettiin, 1) onko sykemuuttujissa eroja ryhmien väleillä? 2) onko hikoiluoireilla yhteyttä alentuneeseen

sykevälivaihteluun? 3) esiintyykö hikoiluoireisilla naisilla enemmän lisälyöntisyyttä? ja 4) onko tykytystuntemusten taustalla epänormaaleja sydämen toiminnan muutoksia?

## 6.1 Päätulokset

Hikoiluoireen perusteella jaetut ryhmät eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi minkään mitattujen sydänfilmmuuttujien välillä. Vertailtavat sykemuuttujat olivat vuorokauden keskisyke, vuorokauden minimisyke, vuorokauden maksimisyke ja yöaikainen keskisyke. Sykevälivaihtelumuuttujat olivat SDNN, SDNN5, pNN50, TRIA, SDANN ja RMSSD. Tutkimuksessa vertailtiin lisälyöntien määriä ryhmien väleillä, lisälyönnit jaettiin kahteen eri ryhmään eteislisälyönnit ja kammiolisälyönnit. Lisäksi ryhmien väleillä vertailtiin supraventrikulaaristen takykardioiden (SVT) määriä. Kammioperäisiä takykardioita ei rekisteröinneissä todettu.

Lisälyöntien runsaan määrän vuoksi kuusi naista määrättiin jatkotutkimuksiin. Ryhmät jakautuivat myös heidän osaltaan tasan. Lisälyöntien vuorokautinen keskiarvo oli 173 lyöntiä vuorokaudessa, mutta keskihajonta oli suuri, johtuen näiden muutamien naisten runsaista lisälyöntien määristä. Lisälyöntien mediaaniksi saatiin 23 lyöntiä vuorokaudessa. Suurin osa naisista ei tunnistanut lisälyöntejään nauhoitusvuorokauden aikana. Alle 60 -vuotiailla on normaalisti alle 100 lisälyöntiä vuorokaudessa (Haapalahti 2009). Myös tutkimukseni vahvistaa sen, että normaaliin naisten ikääntymiseen kuuluvat yksittäiset lisälyönnit, eikä niistä ole haittaa sydän- ja verenkiertoelimistön fysiologialle. Muita akuutteja sydämen toiminnan muutoksia ei naisten kohdalta todettu.

Tykytystuntemukset olivat harvinaisempia vaihdevuosioireita. Nauhoitusvuorokauden aikana seitsemän naista tunsi tykytystuntemuksia. Tykytystuntemusten määrissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien väleillä. Tykytystuntemusten taustalla ei havaittu mitään epänormaaleja sydänfilmmuutoksia. Osalla oli normaalia sinusrytmiä (10 tuntemusta) ja osalla sinustakykardiaa (10 tuntemusta). Rytmin muutokset liittyivät fyysisten rasitusten muutoksiin.

## 6.2 Vertailu aikaisempiin tutkimuksiin

Samanlaisia tutkimuksia, joissa vertailtiin vaihdevuosisoireiden yhteyksiä sydänfilimuutoksiin, ei ole aikaisemmin tehty. Naishormonien vaikutusta sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan on puolestaan tutkittu melko paljon. Tutkimuksissa, joissa on vertailtu pre- ja postmenopausaalivaiheen naisia toisiinsa on todettu, että iänmukaiset hormonaaliset muutokset saattavat vaikuttaa myös sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan negatiivisesti.

Postmenopausaalivaiheen naisilla on useasti tutkittu sukupuolihormonaalisten muutosten vaikutusta sydämen toimintaan, sykevälivaihteluun ja sydänkuolleisuuteen. Näissä pitkittäistutkimuksissa on seurattu hormonikorvaushoidon (estrogeeni ja progesteroni) vaikutuksia. Yhden tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että hormonikorvaushoidolla olisi negatiivisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan (Herrington ym. 2000). Taas positiivisista vaikutuksista, kuten veren kolesterolin, veren hyytymistekijöiden, verenpaineen ja sykevälivaihtelun paranemisesta on raportoitu useasti. Toistaiseksi ei ole todettu, että hormonikorvaushoidolla olisi lääkinällistä apua sydänkuolemien ehkäisyssä, tosin tutkimuksien seuranta-ajat ovat vielä melko lyhyitä (alle kymmenen vuotta).

Hormonikorvaushoidolla (estrogeeni ja progesteroni) on todettu olevan suotuisia vaikutuksia sykevälivaihteluun. Vertailtaessa tämän tutkimuksen tuloksia Rosa Brito-Zuritan ym. (2002) tekemään tutkimukseen, niin voidaan todeta, että sykevälivaihtelu on suurempaa omassa tutkimuksessani. Heidän tutkimuksessaan oli käytetty 4 kuukauden ajan hormonikorvaushoitoa, jonka jälkeen sykevälivaihtelu lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi, mutta pysyi edelleenkin matalampana kuin omat tutkimustulokseni. Tutkimukset ovat vertailukelpoiset, koska naiset ovat keski-ikäisiä (52 vuotta). Voidaan siis olettaa, että suomalaisilla naisilla sykevälivaihtelu säilyisi korkeampana ja pidempään kuin meksikolaisnaisilla. Etnisyydellä siis saattaa olla vaikutusta sykevälivaihteluun postmenopausaalivaiheen naisilla. Aikaisemmin on todettu, että vaihdevuosisoireet ovat hankalampia mustaihoisilla amerikkalaisilla, lisäksi oireet ilmaantuvat nuorempana kuin valkoihoisilla amerikkalaisilla (Appling ym. 2007).

Kuten aikaisemmin oli todettu (Bikkina ym. 1992), että yksittäiset lisälyönnit saattavat aiheuttaa pidempiä rytmihäiriöitä, niin samansuuntaisia tuloksia saatiin myös tästä aineistosta. Yksittäisten eteislisälyöntien määrä korreloi SVT:n määrän kanssa positiivisesti (Spearmanin korrelaatiokerroin oli 0,626) eli mitä enemmän henkilöllä on yksittäisiä eteislisälyönnejä, sitä todennäköisemmin esiintyy myös SVT:tä. Samaa yhteyttä ei todettu kammiolisälyönneillä ja kammiotakykardioilla. Takykardioiden diagnostiikkana pidettiin, että ennenaikaisia lyönnejä esiintyi kolme peräkkäistä tai enemmän.

Erotellaanko hikoiluoireilla tarkasti vaihdevuosioireelliset ja oireettomat toisistaan? Postmenopausaalivaiheen naiset oli jaettu kahteen eri ryhmään vaihdevuosioireiden perusteella. Mittausvuorokauden aikana kovista hikoiluoireista kärsivät kokivat keskimäärin kahdeksan hikoiluoiretta ja lähes oireettomat keskimäärin yhden hikoiluoireen. Jakoa voidaan pitää luotettavana, koska oiremäärien ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä ryhmien väleillä. Päiväkirjamerkintöjen perusteella voi olettaa, että hikoiluoireilla tarkoitettiin nimenomaan vaihdevuosioireita, koska niitä ei ole liitetty esimerkiksi hikoiluttaviin liikuntasuorituksiin.

Tutkimuksesta käy ilmi, että hikoiluoireen (hikoilu ja kuumat aallot) hahmottaminen vaihdevuosioireeksi on vaihdevuosioireista selkein. Muut yleisimmät vaihdevuosioireet, kuten ärtyisyys ja masennus ovat hankalia liittää suoraan vaihdevuosioireiksi. Tykytystuntemukset taas liitetään helposti normaaleihin fysiologisiin muutoksiin, kuten rasitukseen. Tutkimuksen kaikilla henkilöillä, joilla oli tykytystuntemuksia, niin EKG:n keskisyke sopi suoraan normaaliin fysiologiseen muutokseen, kuten kaksi tutkimusesimerkkiä (kuvat 9 ja 10) sen osoittavat. Kaikilla siis oli tuntemusten taustalla normaalia sinusrytmiä, mutta syketaajuus vaihteli aktiviteetin mukaan syketaajuuksilla 55 – 135 lyöntiä minuutissa.

Voiko olettaa, että vaihdevuosioireiden (hikoilu) määrät ovat yhteydessä sydämen toiminta muutoksiin postmenopausaalivaiheen naisilla? Hypoteettisesti kyllä, koska on todettu, että sukupuolihormonien vähenemiset aiheuttavat vaihdevuosioireita (Sonnendecker ym. 1981), joista yksi yleisemmistä on hikoiluoire tai kuumat aallot (Salmi 2003). Estrogeenilla taas on todettu olevan suotuisia vaikutuksia myös autonomisen hermoston toimintaan, mikä säätelee sydämen toimintaa. Estrogeenin on todettu vaikuttavan hermosolujen aktiivisuuteen mm. ionikanavien ja reseptoreiden välityksellä (Du ym. 1995).

Sympaattinen hermosto säätelee sekä sydämen toimintaa (Task Force, 1996), että hikoilua. Hikoiluoireesta on todettu, että se on ainoa fysiologinen toiminto, johon vain sympaattinen hermosto vaikuttaa (Marci ym. 2007). Tätä sukupuolihormonien yhteyttä sydämen toimintaan voi myös perustella, Applingin ym. (2007) ja Rosa Brito-Zuritan ym. (2002) tutkimuksilla. Niistä voidaan todeta, että tummaihoisilla vaihdevuosisoireet ovat hankalampia, sekä sykevälivaihtelu on matalampaa kuin valkoihoisilla.

Olettaa siis saattaa, että sukupuolihormonien väheneminen voisi vaikuttaa sympaattiseen hermostoon välillisesti ja aiheuttaa vaihdevuosisoireita (hikoiluoireita), sekä sydämen toiminnan muutoksia, kuten sykevälivaihtelumuutoksia. Tutkimustulokseni kuitenkin osoittavat, ettei sukupuolihormonien vähenemisellä ole lyhyt aikaista vaikutusta sydämen toimintaan (EKG:lla tutkittaessa).

### **6.3 Tutkimuksen luotettavuus**

Kvantitatiivisen tutkimuksen luotettavuus perustuu tutkittavan ilmiön mittaamisen onnistumiseen, se tarkoittaa luotettavan mittarin, sopivien tutkimusmenetelmien ja aineiston käsittelytapojen valintaa (Metsämuuronen, 2005). Tutkimuksessa on pyritty huomioimaan nämä seikat suunnitelmavaiheesta raportointiin.

Tutkimukseen saatiin riittävän suuri otoskoko ( $n=147$ ), jotta tilastolliset analyysit olisivat luotettavia. Tutkimusryhmien koot olivat lopulta 69 ja 78 henkilöä. Otoksoon luotettavana määränä kvantitatiivisissa analyyseissa pidetään yli kahdenkymmenen henkilön määriä per tutkimusryhmä (Metsämuuronen 2005, 548).

Valintakriteereillä pyrittiin sulkemaan pois kaikki häiriövaikutukset mittaustuloksista. Liikunta-aktiivisuutta ei kuitenkaan tutkimuksessa huomioitu, vaikka sen on todettu vaikuttavan sykevälivaihteluun (Tulppo ym. 2005).

Valintakriteerien avulla saatiin muodostettua kaksi luotettavasti vertailtavaa ryhmää, hikoiluoireryhmä ja lähes oireeton ryhmä. Oireluokitusta voidaan myös pitää luotettavana tilastollisen testauksen johdosta. Tosin luotettavuutta olisi lisännyt hormonipitoisuuksien



(LH:n, estrogeenin ja progesteronin) määritykset seerumista. Perustiedoiltaan ryhmät olivat lähellä toisiaan, ainoastaan kuukautisten päättymisajankohta erosi tilastollisesti merkitsevästi ryhmien väleillä. Oireryhmällä oli kulunut viimeisistä kuukautisista 22 kuukautta ja lähes oireettomalla ryhmällä 17 kuukautta. Vaikka ero on tilastollisesti merkitsevä, niin onko ero kliinisesti merkittävä? Mielestäni ei, koska kaikkien tutkittavien postmenopausaalinen status tarkistettiin seerumin FSH -pitoisuudesta ja jokaisella tutkimukseen osallistuneella oli siten kulunut riittävästi viimeisistä kuukautisista.

Tutkimuksen mittarina käytettiin 24-tunnin EKG-pitkäaikaisrekisteröintiä (Holter -nauhuri). Mittari oli sopiva tähän tutkimukseen, koska se mittasi haluttua asiaa ja mittaukset olivat toistettavia.

Holter -nauhurit oli asennettu huolellisesti ja tutkimushenkilöitä oli opastettu oikein ammattitaitoisten hoitajien johdosta, koska nauhoitusten tekninen laatu oli erinomainen. Myös nauhoitusten analysointivaihe suoritettiin kahden ammattitaitoisen henkilön johdosta, joilla oli käytössä yhtenäistetyt työmenetelmät. Tutkimukseen osallistuvat henkilöt oltiin sokkoutettu tutkimuksen ajaksi.

Tutkimustulokset analysoitiin SPSS 15.0 tietokoneohjelmalla. Tutkimustulosten keskiarvovertailuissa huomioitiin mitattavien muuttujien määrä, luokitus ja jakautuvuus. Niiden perusteella valittiin sopivat tilastolliset testit.

Tutkimus on eettinen ja siinä on sitouduttu luotettavan ja luottamuksellisen tiedon tuottamiseen ja tutkittavien oikeuksien kunnioittamiseen. Tutkimus on raportoitu yksityiskohtaisesti ja sen tekemisessä on käytetty tieteenalan hyväksymää tapaa. Tutkimusta tehdessä oli huomioitu tutkimushenkilöiden anonymiteetti ja heiltä oli pyydetty suostumus osallistua tutkimukseen. Ennen tutkimuksen aloittamista tutkittaville kerrottiin tutkimuksen tarkoitus ja sen eteneminen, sekä kokeet, joihin heidän tulee osallistua. Kaikilla tutkittavilla oli mahdollisuus jättäytyä pois tutkimuksesta, missä vaiheessa hyvänsä.

#### 6.4 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Tutkimus oli poikkileikkaustutkimus ja tarkasteli ns. akuutteja hormonitoiminnan muutoksia sydämen toiminnassa. Tutkimuksen valintakriteereinä oli, että postmenopausaalivaiheen naisilla oli kulunut 6 – 36 kuukautta viimeisistä kuukautisista. Heistä kahdella alkoivat kuukautiset uudelleen tutkimuksen aikana, jonka vuoksi heidät poistettiin tutkimuksesta. Pitkittäistutkimuksen avulla pystyttäisiin seuraamaan hormonaalisten muutosten pidempiaikaisia vaikutuksia.

Hikoiluoireen mukainen ryhmäjako oli luotettava. Mittausmenetelmät olivat reliabeleja ja valideja, lisäksi on todettu, että sykevälivaihteluanalyysi soveltuu hyvin ikääntymismuutosten seuraamiseen ja diagnosointiin (Martimäki 2009).

Tykytystuntemukset olivat harvinaisia vaihdevuosisoireita. Ainoastaan tutkimuksen seitsemän koehenkilöä tunsi tykytysoireita. Jatkossa voisi tutkia tykytystuntemuksia perusteellisemmin ja muuttaa valintakriteereitä hikoiluoireista tykytysoireisiin. Tosin tykytysoireiden diagnosointi vaihdevuosisoireiksi saattaa olla hankalaa ja vähemmän luotettavaa kuin hikoiluoireen.

Tutkimuksen tilastollisena vahvuutena voidaan pitää suurta otosjoukkoa (n=147). Tutkimusjoukko oli tarkoituksella valikoitunutta tarkkojen valintakriteereiden perusteella. Tällä pyrittiin sulkemaan pois kaikki häiriövaikutukset mitattavista muuttujista. Liikunta-aktiivisuutta ei ole erikseen selvitetty, minkä on todettu vaikuttavan sykevälivaihteluun. Kuitenkin vuorokauden sykemuuttujien yhdenvertaisuudella voidaan olettaa, ettei ainakaan mittausvuorokauden aikainen liikunta-aktiivisuus ole eronnut tilastollisesti merkitsevästi ryhmien välillä.

## 7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Samanlaista tutkimusta ei ole tehty aikaisemmin ja siksi se antoi uutta kliinistä tietoa, siitä ettei sukupuolihormonien vähenemisellä ole lyhytaikaista vaikutusta sydämen toimintaan. Tutkimuksen kliinisenä merkityksenä on se, ettei vaihdevuosisoireisilla ole syytä huolestua tykytystuntemuksistaan, koska mitään epänormaalia ei niiden taustalta todettu. Kuitenkin sydänperäiset oireet on aina syytä selvittää ja tutkia yksilöllisesti.

- Sydänfilmiä muuttujissa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa hikoiluoireellisten ja -oireettomien välillä.
- Vaihdevuosisoireiden taustalla ei todettu epänormaaleja sydämen toimintamuutoksia.

Jatkotutkimuksen aiheena olisi, pitkittäistutkimuksen avulla, seurata hormonaalisten muutosten pidempiaikaisia vaikutuksia sydämen toimintaan. Lisäksi tarvitaan lisätietoa vaihdevuosisoireiden aiheuttajista ja siitä mikseivät kaikki naiset koe niitä koskaan. Lisätutkimuksena tulisi myös tarkentaa käsitystä sukupuolihormonien vaikutuksista autonomisen hermoston toimintaan.

## LÄHTEET

Antila K, Viitasalo M. EKG:n ambulatorinen pitkäaikaisrekisteröinti. Teoksessa Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen E, Turjanmaa V, Vanninen E (toim.). *Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim. 2003:328-331.

Anttila L, Salmi T. Vaihdevuodet. Teoksessa Ylikorkiala O, Kauppila A (toim.). *Naisten taudit ja synnytykset*. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim. 2001:118-128.

Appling S, Paez K, Allen J. Ethnicity and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:1130-1138.

Asplund R, Aberg H. Nightmares, cardiac symptoms and the menopause. *Climacteric* 2003;6:314-320.

Barnabei V, Cochrane B, Aragaki A, Nygaard I, Williams R, McGovern P, Young R, Wells E, O'Sullivan M, Chen B, Schenken R, Johnson S. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics and Gynecology* 2005;105:1063-1073.

Berntson G, Bigger J, Eckberg D, Grossman P, Kaufman P, Malik M, Nagaraja H, Porges S, Saul J, Stone P, Van Der Molen M. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34: 623-648.

Bikkina M, Larson M, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;117:990-996.

Bjälle G, Haug E, Sand O, Sjaastad Ø, Toverud K. *Ihminen – fysiologia ja anatomia*. Porvoo – Helsinki – Juva. Werner Söderström Oy. 1999;220-235.

Brockbank C, Chatterjee F, Bruce S, Woledge R. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp Physiol* 2000;85:327-330.

Burger H. WHI risks: any relevance to menopause management? *Maturitas* 2007;57:6-10.

Canderelli R, Leccesse L, Miller N, Unruh Davidson J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;12:635-641.

CardioSmart. [WWW-dokumentti]. Päivitetty 29.1.2009. Luettu 29.1.2009. [http://www.cardiosmart.org/uploadedImages/Heart\\_Disease/CTT\\_Pages/Holter\\_Monitor.jpg](http://www.cardiosmart.org/uploadedImages/Heart_Disease/CTT_Pages/Holter_Monitor.jpg).

Carnethon M, Anthony M, Cascio W, Folsom A, Rautaharju P, Liao D, Evans G, Heiss G. Prospective association between hormone replacement therapy, heart rate, and heart rate variability. The Atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:565-571.

Chao H, Kuo C, Su Y, Chuang S, Fang Y, Ho L. Short-term effect of transdermal estrogen on autonomic nervous modulation in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;84:1477-1483.

Christ M, Seyffart K, Tillmann H-C, Wehling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause* 2002;9:127-136.

Collins P, Shay J, Jiang C, Moss J. Nitric oxide accounts for dose-dependent estrogen mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994;90:1964-1968.

Craft N, Schwartz J. Effects of Age on Intrinsic Heart Rate, Heart Rate Variability, and AV Conduction in Healthy Humans. *Am J Physiol* 1995;268:1441-1452.

Du X, Riemersma R, Dart A. Cardiovascular protection by estrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res* 1995;30:161-165.

Electrical conduction of the heart. [WWW-dokumentti]. Päivitetty 24.2.2008. Luettu 25.2.2008. <http://www.mednote.co.kr/PHYSIOLOGYBLUE/EKG.htm>.

Fernandes E, Moraes R, Ferlin E, Wender M, Ribeiro J. Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:172-177.

Gabriel-Sanchez R, Carmona L, Roque M, Sanchez-Gomez L M, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane database of systematic reviews* 2007; Issue 3.

Gilligan D, Quyyumi A, Cannon R. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-2551.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Nexby K, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.

Greendale G, Lee N, Arriola E. The menopause. *The Lancet*. 1999; 353: 571-580.

Haapalahti P. Suullinen tiedonanto. 13.3.2009.

Haapalahti P. HUSLAB:n tutkimusohjekirja; EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti. [WWW-dokumentti]. Päivitetty 31.12.2008. Luettu 29.1.2009. [http://www.huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt\\_show.exe?assay=1279&terms=holter](http://www.huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1279&terms=holter).

Heikinheimo O, Kaaja R. Hormonikorvaushoito ristiiallokossa. *Duodecim*. 2002;118:1833-1835.

Herrington D, Reboussin D, Brosnihan K ym. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-529.

Hillberg S. Sydämen toiminta. LTY - Lappeenrannan teknillinen yliopisto. [WWW-dokumentti]. Päivitetty 5.4.2004 Luettu 25.3.2008. [http://www.it.lut.fi/kurssit/03-04/010820000/opiskelijatyot/sydamen\\_toiminta\\_kalvot.pdf](http://www.it.lut.fi/kurssit/03-04/010820000/opiskelijatyot/sydamen_toiminta_kalvot.pdf).

Hodis H, Mack W, Lobo R ym. Estrogen in the prevention of atherosclerosis : a randomized, double-blind controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.

Huikuri H, Seppänen T, Koistinen J, Airaksinen J, Ikäheimo M, Castellanos A, Myerburg R. Abnormalities in Beat-to-Beat Dynamics of Heart Rate Before the Spontaneous Onset of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;93:1836-1844.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-613.

Janszky I, Ericson M, Mittleman M, Wamala S, Al-Khalili F, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004;255:13-21

Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-1172.

Kadish A, Greenland P, Limacher M, Frishman W, Daugherty S, Schwartz J. Estrogen and Progestin Use and the QT Interval in Postmenopausal Women. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2004;9:366-374.

Killip T. Time, place, event of sudden death. *Circulation* 1975;52:160-163.

Kim C, McGorray S, Bartholomew B, Marsh M, Dicken T, Wassertheil-Smoller S, Curb J, Oberman A, Hsia J, Gardin J, Wong N, Barton B, McMahan R, Sheps D. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1239-1244.

Kiviniemi A, Hautala A, Seppänen T, Mäkikallio T, Huikuri H, Tulppo M. Cardiac vagal outflow after aerobic training by analysis of highfrequency oscillation of the R-R interval. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96:686-692.

Kiviniemi A, Hautala A, Seppänen T, Mäkikallio T, Huikuri H, Tulppo M. Saturation of highfrequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:1921-1927.

Koistinen J. Rytmihäiriöt – Therapia Fennica. [WWW-dokumentti]. Päivitetty 11.9.2007. Luettu 4.3.2009. <http://therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Rytmih%C3%A4iri%C3%B6t>  
Laine K. Gonadotropiinit ja sukupuolihormonit ja niiden vastavaikuttajat. [WWW-dokumentti] Päivitetty 17.12.2000. Luettu 14.6.2009. <http://www.medicina.fi/fato/43.pdf>.

Laitio T, Scheinin H, Kuusela T, Mäenpää M, Jalonen J. Mitä sydämen sykevaihtelu kertoo? *Finnanest* 2001;34.

Lakatta E. Age-Associated Cardiovascular Changes in Health: Impact on Cardiovascular Disease in Older Persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:29-49.

Lanfranchi P, Gosselin N, Kara T, Jurak P, Somers V, Denesle R, Petit D, Carrier J, Nadeau R, Montplaisir J. Menopause, hormone replacement and RR and QT modulation during sleep. *Sleep medicine* 2005;6:561-566.

Larsen J, Kadish A. Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electr* 1998;9:655-664.

Lewis M. Heart Rate Variability: A Tool Asses Cardiac Autonomic Function. *Comput Inform Nurs.* 2005;23:335-341.

Liu C, Kuo T, Yang C. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:2188-2193.

MacPherson K. Cardiovascular disease in women and noncontraceptive use of hormones: a feminist analysis. *ANS Adv Nurs Sci* 1992;14:34-49.

Marci C, ym. Physiologic correlates of perceived therapist empathy and social-emotional process during psychotherapy. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:103-111.

Martinmäki K. Transient changes in heart rate variability in response to orthostatic task, endurance exercise and eraining with special reference to autonomic blockades and time-frequency analysis. *Väitöskirja. Jyväskylän yliopisto* 2009.

Martinmäki K. Sydämen parasympaattisen säätelyn arvioiminen sykevälivaihtelun avulla – autonomisen hermoston salpaustutkimus. *Pro Gradu –tutkielma. Jyväskylän yliopisto* 2002.

Meade T, Vickers M. HRT and cardiovascular disease. *J Epidemiol Biostat.* 1999;4:165-190.

Metsämuuronen J. Tutkimuksen tekemisen perusteet ihmistieteissä. Jyväskylä. Gummerus Kirjapaino Oy. 2005.

Molander U, Dey D, Sundh V, Steen B. ECG Abnormalities in the Elderly: Prevalence, Time and Generation Trends and Association with Mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15:488-493.

Myers M, Harris , Leenen F, Grant D. Caffeine as a possible cause of ventricular arrhythmias during the healing phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987: 1;59:1024-1028.

Mäkijärvi M. EKG:n rekisteröinti. Teoksessa Heikkilä J, Mäkijärvi M (toim.). EKG. Kustannus Oy Duodecim. 2003;16-128.

Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J. Abnormal myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in diabetic patients. *Diabetes* 1992;41:1069-75.

Ramaerkers D, Ector H, Aubert A, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998;19:1334-1341.

Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:473-480.

Reis S, Gloth S, Blumenthal R. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:52-60.

Rosa Brito-Zurita O, Posadas-Romero C, Hermosillo A, Zamora-González J, Hernández-Ono A, Cardoso-Saldaña G, Torres-Tamayo M. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:39-48.

Rosano G, Patrizi R, Leonardo F, Ponikowski P, Collins P, Sarrel P, Chierchia S. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997;80:815-817.

Rosano G, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:341-348.

Ross R, Paganini-Hill A, Mack T, Hendersson B. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1301-1306.

Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, Jackson R, Beresford S, Howard B, Johnson K, Kotchen J, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.

Salmi T. Naisen reproduktiivisen systeemin vanheneminen. Teoksessa Heikkinen E, Rantanen T. *Gerontologia*. Tampere. Kustannus Oy Duodecim. 2003;250.

Sipilä S, Heikkinen E, Cheng S, Suominen H, Saari P, Kovanen V, Alén M, Rantanen T. Endogenous hormones, muscle strength, and risk of fall-related fractures in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:92-96.

Simpson R, Cascio W, Schreiner P, Crow R, Rautaharju P, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;143:535-540.

Smoller J, Pollack M, Wassertheil-Smoller S, Brunner R, Curb D, Torner J, Oberman A, Hendrix SL, Hsia J, Sheps DS. Panic attacks, daily life ischemia, and chest pain in postmenopausal women. *Psychosom Med* 2006;68:824-32.

Stampfer M, Colditz G, Willet W. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.

Sugishita K, Uchida M, Ikeda M, Asakawa M, Sato T, Ito N, Hada Y. Gender difference in subjective symptoms related to paroxysmal atrial fibrillation is also detected in postmenopausal women. *Int Heart J* 2005;46:669-678.



Schwartz P, Priori S. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1990;330-343.

Sonnendecker E, Polakow E, Gerdes L. Psycho-endocrine differences and correlations in symptomatic and asymptomatic climacteric women - the possible role of prolactin. *S Afr Med J* 1981;17:661-665.

Tadei S, Viridis A, Ghiadoni L, ym. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-582.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

Thaler M. *The only EKG book you'll ever need*. Crawfordsville: Lippincott Williams & Wilkins 2003;4:11.

Tilastokeskus. 65 vuotta täyttäneiden suomalaisten yleisimmät kuolemansyyt sukupuolen mukaan vuonna 2007 [WWW-dokumentti] Päivitetty 3.12.2008. Luettu 18.3.2009. [http://www.stat.fi/til/ksyyt/2007/ksyyt\\_2007\\_2008-12-04\\_tau\\_002.html](http://www.stat.fi/til/ksyyt/2007/ksyyt_2007_2008-12-04_tau_002.html)

Toles C A. The incidence of cardiovascular disease in menopausal women on hormone replacement therapy: a clinical evidence-based medicine review. *J Natl Black Nurses Assoc* 2007;18:75-80.

Tulppo M, Kiviniemi A, Kallio M, Hautala A, Seppänen T, Mäkikallio T, Huikuri H. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation* 2005;112:314-319.

Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health*. 2008;8:5.

Välimäki M. Vaihdevuosien hormonikorvaushoito – hyvästä vai pahasta? [WWW-dokumentti] Päivitetty 13.6.2009. Luettu 13.6.2009. <http://www.yhtyneetlaboratoriot.fi/kasikirja/?id=119>.

Wakatsuki A. Hormone replacement Up-to-date. Effects of estrogen replacement therapy on lipid metabolism. *Clin Calcium* 2007;17:1366-1371.

Weissman A, Lowenstein L, Porat M, Geva A, Rosenstein Y. The effect of hormone replacement therapy cessation on heart rate variability in postmenopausal women. *Clin Auton Res* 2005;15:411-413.

William J, Adam M, Klopfenstein H. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990;81:1680-1687.

Winsley R. Acute and Chronic Effects of Exercise on Heart Rate Variability in Adults and Children: A Review. *Pediatr Exerc Sci* 2002;14:328-344.

Wolf P, Madans J, Finucane F, Higgins M, Kleinman J. Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women, who use hormone: evidence from national cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:489-494.

Yasumura S, Shibata H. The Effect of Aging on the Electrocardiographic Findings in the Elderly – a 10-Year Longitudinal Study: The Koganei Study. *Arch Gerontol Geriatr* 1989;9:1-15.

Yildirim A, Kabakci G, Yarali H, Aybar F, Akgul E, Bukulmez O, Tokgozoglu L, Gurgan T, Oto A. Effects of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:280-284.

Zhang H, Bai W, Guo J, Zheng S, Zhao J. Effect of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women. *Chin Med J* 2000;113:592-594.

[POTILAAT JA LÄHEISET](#)[HUS-TIETOPANKKI](#)[AJANKOHTAISTA](#)[HAKU](#)[HUS Internet - Etusivu](#)[HUS-tietopankki](#)[Tutkimus ja opetus](#)[Haemme tutkimuspotilaita](#)[Vaihdevuositutkimus](#)

## Vaihdevuositutkimus

Etsimme 48-55-vuotiaita terveitä naisia vaihdevuositutkimukseen.

Vaihdevuosi-ikäen hormonihoidon vaikutukset voivat riippua siitä, esiintyykö naisella hikoilua ja kuumia aaltoja. Tätä asiaa selvitämme kuusi kuukautta kestävässä luekontrolloidussa tutkimuksessa Hyksin Naistenklinikalla. Tutkimme hoidon vaikutusta muun muassa veren rasvoihin, verisuonten ja sydämen toimintaan, vaihdevuosi-oireisiin ja elämänlaatuun.

Voitte osallistua tutkimukseen, jos

- Teillä esiintyy vaikeita hikoiluoireita tai ei juuri lainkaan hikoilua (oireeton)
- viimeisistä kuukautisistanne on kulunut aikaa 6-36 kuukautta
- kohtuanne ei ole poistettu
- ette käytä hormonihoitoa tai muutakaan säännöllistä lääkitystä
- ette tupakoi
- ette ole ylipainoinen
- olette valmis käymään kontroleissa 11 kertaa.

Käynnit ja tutkimukset (muun muassa kolesteroli- ja luuntiheysmittaus) ovat Teille ilmaisia.

Tutkimuksen vastuuhenkilönä toimii LT Tomi Mikkola Hyksin Naistensairaalaista.

Yhteyshenkilönä toimii tutkimushoitaja Pirkko Timonen, jolta voitte kysyä tarkempia tietoja joko puhelimitse ma-pe klo 10-15 (puh. 050 331 6816) tai [pirkko.timonen@hus.fi](mailto:pirkko.timonen@hus.fi).

Dokumentti julkaistu: 05.09.2005



