

ETEISVÄRINÄABLAATION VAIKUTUS TOIMINNANOHJAUKSEEN

Mia Pihlaja
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikkö, TAYS

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

Käyttäytymisneurologian tutkimusyksikkö

PIHLAJA MIA: ETEISVÄRINÄABLAATION VAIKUTUS TOIMINNANOHJAUKSEEN

Kirjallinen työ, 24s.

Ohjaaja: Dosentti Kaisa M. Hartikainen, LL Jonne Liimatainen

Toukokuu 2018

Avainsanat: Eteisvärinä, Kognitio, Toiminnanohjaustoiminnot, POCD

Tiivistelmä

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

TAUSTA –Eteisvärinäablaatiot saattavat lisätä riskiä hiljaiseen aivovaurioon mahdollisten mikroembolioiden vuoksi. Hiljaiset aivovauriot ja toisaalta aivojen hyvinvointi heijastuvat aivojen korkeampien tiedonkäsittelytoimintoihin, kuten toiminnanohjaustoimintoihin, ja niiden tehokkuuteen. Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää aivojen hyvinvointia eteisvärinäablaation jälkeen. Tässä tutkimuksessa selvitimme toiminnanohjaustoimintoja ennen ja jälkeen eteisvärinäablaation. Arvioimme mm. esiintyykö eteisvärinäablaatiassa käyneillä potilailla toiminnanohjauksen ongelmia 3 kuukautta toimenpiteen jälkeen ja samalla tarkasteltiin toiminnanohjausta kuormittavan reaktioaikatestin toimivuutta näiden ongelmien diagnostiikassa.

AINEISTO JA MENETELMÄT- 7 koehenkilöä, jolle tehtiin eteisvärinäablaatio Sydänsairaalassa eteisvärinän hoidon vuoksi, osallistui tutkimukseen. Koehenkilöt suorittivat tietokonepohjaisen reaktioaikatestin toimenpidettä edeltävänä päivänä sekä kolme kuukautta sen jälkeen. Lisäksi potilaat ja heidän omaisensa täyttivät BRIEF-A kyselylomakkeen ennen toimenpidettä ja kolme kuukautta sen jälkeen. Reaktioaikatestin aikana potilailta rekisteröitiin 64 kanavainen EEG. EEG-analyysi ja EEG-tulosten raportointi rajattiin tämän tutkimuksen ulkopuolelle.

TULOKSET- Opinnäytetyöni tulokset ovat preliminäärisiä parhaillaan meneillään olevasta Liimatainen et al. ” Frontal cognitive control functions before and after percutaneous catheter procedures in treatment of atrial fibrillation” -tutkimuksesta. Koehenkilöt suoriutuivat reaktioaikatestissä kolmen kuukauden kohdalla paremmin kuin ennen toimenpidettä: Kokonaisvirheet (OR 0.50 CI 0.35-0.73), työmuistiin liittyvät virheet (OR 0.53 CI 0.34-0.85) sekä vastaamattajättäminen (OR 0.34 CI 0.14-0.78) vähenivät tilastollisesti merkittävästi. Ainoastaan vasteenestovirheissä (OR 0.65 CI 0.27-1.59) ei tapahtunut tilastollisesti merkittävää muutosta. Reaktioajoissa ei ollut tilastollisesti merkittävää parannusta eikä BRIEF-A kyselyissä havaittu merkittävää muutosta.

POHDINTA- Suorituksen parantuminen saattaa olla seurausta esimerkiksi aivojen kannalta suotuisammista verenkierröllisistä tekijöistä onnistuneen ablaation jälkeen. Parantuneeseen suoritukseen voi olla muitakin suoria ja epäsuoria fysiologisia ja psykologisia tekijöitä ja toki myös oppimisvaikutus on mahdollinen, vaikkakin sitä pyrittiin kontrolloimaan poistamalla kokeen alustane jaksot, jossa pääosa oppimisesta tapahtui. Vaikuttaisi siltä, että reaktioaikatesti on tarpeeksi herkkä havaitsemaan muutoksia toiminnanohjauksessa. Tässä pienessä preliminäärisessä otoksessa toiminnanohjauksen ongelmia ei havaittu. Lisätutkimuksille on tarvetta niin testin toimivuuden kuin eteisvärinäablaation vaikutustenkin osalta.

Sisällysluettelo

1 Kognitio	1
Toiminnanohjaus	1
Työmuisti	2
Estotoiminnot (inhibitio)	3
Joustavuus	3
2 Sydänterveyden vaikutus kognitioon	3
Eteisvärinä	3
Perkutaaninen vasemman eteiskorvakkeen sulkutoimenpide	4
Katetriablaatio	5
3 Tutkimuksen tavoitteet	6
4 Menetelmät	6
Kyselylomakkeet	6
BRIEF-A (The Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version)	6
Executive-RT-test (toiminnanohjausta kuormittava reaktioaikatesti)	9
EEG ja ERP	11
5 Aineisto	12
Koehenkilöt	12
Poissulkukriteerit	13
Tilastolliset menetelmät	13
6 Tulokset	15
BRIEF-A kyselylomake	15
Tietokonepohjainen reaktioaikatesti	16
Reaktioaika	19
7 Pohdinta	20
8 Lähdeluettelo	23

1 KOGNITIO

Kognitiolla tarkoitetaan useita mielen ja aivojen toimintoja, joita tarvitaan ajattelussa sekä tiedon ja tunteiden käsittelyssä. Kognition tärkeitä osa-alueita ovat muun muassa havaitseminen, oppiminen, tarkkaavaisuus, muisti ja käyttäytymisen säätely (1). Näitä toimintoja säätelee toiminnanohjaus, johon kuuluvat esimerkiksi työmuisti, suunnitelmallisuus, tärkeysjärjestyksien huomioiminen, tunteiden ja ärsykkeiden hallinta sekä aloitteellisuus. Tässä opinnäytetyössä keskitytään toiminnanohjauksen toimintaan ja siihen, miten sydänterveys vaikuttaa siihen.

Toiminnanohjaus

Toiminnanohjaustoiminnot mahdollistavat harkitun ja tavoitteellisen käyttäytymisen. Ilman näitä ihminen toimisi täysin ympäristön ärsykkeiden ohjaamana ja esimerkiksi sosiaalisissa tilanteissa puhuisi täysin ajattelematta seurauksia, mikä todennäköisesti johtaisi ikäviin tilanteisiin.

Toiminnanohjaustoimintojen avulla henkilö kykenee muuntamaan käyttäytymistään siten, että se vie kohti omia tavoitteita ja on kuhunkin tilanteeseen sopivaa. Jotta toiminnanohjaus toimisi ongelmitta, täytyy osa-alueiden toimia saumattomasti yhdessä. Joissakin lähteissä toiminnanohjaus jaetaan kolmeen alueeseen: työmuistiin, joustavuuteen sekä itsehallintaan, jotka esitellään tarkemmin myöhemmin. (2) Toisissa lähteissä toiminnanohjaus jaetaan hieman keinotekoisesti yhdeksään pienempään osa-alueeseen, mutta näitä ei pystytä täysin erottamaan toisistaan. (3)

Taulukossa 1 on esitetty toiminnanohjauksen yhdeksän osa-aluetta, joiden toimintaa mitataan BRIEF-A kyselylomakkeella, ja esimerkkejä niiden toiminnasta. Näiden lisäksi toiminnot voidaan edelleen jakaa kuumiin ja kylmiin toimintoihin sen mukaan vaikuttavatko tunteet niihin. Kuumiin luetaan kuuluvaksi esimerkiksi päätöksen teko ja itsehallinta, kun kylmiin luetaan esimerkiksi ongelmanratkaisu ja työmuisti. (4)

Ongelmat toiminnanohjauksessa näkyvät monissa arkipäiväisissä tehtävissä kuten päätösten teon vaikeutena, keskittymisongelmina ja esimerkiksi asioiden tärkeysjärjestykseen laittamisen ja

päivän aikataulutuksen haastavuutena. Lisäksi ongelmia saattaa olla muistin eri osa-alueilla sekä ongelmanratkaisussa, johtuen työmuistin heikentyneestä toiminnasta. (5)

Anatomisesti toiminnanohjaustoiminnot sijoittuvat laajasti eri osiin aivoja, mutta yksi tärkeimmistä aivoalueista on prefrontaalikorteksi. Tutkimusten mukaan vauriot frontaalilohkoissa aiheuttavat ongelmia toiminnanohjauksessa, mutta toimintojen moninaisuuden takia ongelmat jäävät usein havaitsematta perinteisissä testeissä ja näkyvät vasta ongelmina arjen sujuvuudessa. Otsalohkojen lisäksi ainakin päälakilohko, osa ohimolohkoista sekä hippokampus osallistuvat ohjaukseen työmuistin kautta. Eri osia yhdistää lukuiset hermoradat aivojen valkeassa aineessa, mikä mahdollistaa osien sujuvan yhteistyön. (4)

Työmuisti

Työmuisti on muistin osa, joka mahdollistaa tiedon mielessä pitämisen ja käsittelyn sen jälkeen, kun se ei ole enää aistittavissa. Tässä osassa tapahtuu myös uuden aistitun tiedon sekä pitkäaikaisesta muistista palautetun tiedon käsittely ja yhdistely. Työmuisti toimii ikään kuin linkkinä nykyhetken ja pitkäkestoisen muistin välillä palauttamalla asioita pitkäkestoisesta muistista ja yhdistelemällä juuri havaittuja tietoja näihin jo muistissa oleviin asioihin ja lopulta taltioi prosessoidun tiedon taas pitkäkestoiseen muistiin. Vaikka työmuistia ja lyhytkestoista muistia käytetään synonyymeinä, ne ovat kaksi erillistä muistin osaa. Lyhytkestoinen muisti on passiivinen varasto, kun taas työmuisti muokkaa aistittavaa tietoa jatkuvasti.

Työmuistin ajatellaan koostuvan toimintaa hallitsevasta keskusyksiköstä, fonologisesta kehästä, episodisesta puskurista sekä visuospatiaalisesta muistilehtiöstä (6). Fonologinen kehä muuntaa havainnon pääsisäiseksi puheeksi, jotta se pysyy riittävän kauan mielessä. Visuospatiaalinen muistilehtiö taas toimii mielikuvien luomisessa, kun esimerkiksi luetaan tai kuunnellaan tarinaa. (1)

Työmuisti ei kuitenkaan toimi irrallisena muista toiminnan ohjauksen osa-alueista. Tarkkaavaisuus on merkittävä osa työmuistin toimintaa, koska se määrää sen, mihin ärsykkeeseen keskitytään. Itsehallinta puolestaan poistaa ylimääräisiä häiriötekijöitä ja estää ajatuksia harhailemasta, jolloin havaitun asian prosessointi ja pitkäkestoiseen muistiin tallentaminen tehostuu. (2)

Estotoiminnot (inhibitio)

Inhibitiolla tarkoitetaan kykyä säädellä omaa toimintaamme siten, että ulkoisista ärsykkeistä ja houkutuksista huolimatta pystymme suorittamaan kesken olevan tehtävä loppuun asti. Tämä mahdollistaa suunnitellun ja harkitun toiminnan sekä käyttäytymisen sen sijaan, että vain opitut tavat ja ulkoiset ärsykkeet säätelisivät tekemisiämme. Toisin sanottuna estotoiminnot mahdollistavat sen, että kykenemme huomioimaan, mitä missäkin tilanteessa on soveliasta sanoa tai tehdä sen sijaan, että vain tekisimme ja sanoisimme, mitä mieleen tulee ja joutuisimme kerta toisensa jälkeen noloihin tilanteisiin. Tämä mahdollistaa myös tulevaisuuden päämäärien tavoittelun sen sijaan, että valitsisimme aina sen hetkisen mukavan vaihtoehdon. Esimerkiksi aina, kun pitäisi opiskella, katselisinkin televisiota tai lähtisin ystävien kanssa ulos. Inhibitio mahdollistaa myös niin sanotun valikoivan tarkkaavaisuuden, jolloin pystymme sulkemaan ulkoisia häiriötekijöitä, joilla ei ole merkitystä suoritettavan tehtävän tekemisessä, pois ja kohdistamaan tarkkaavaisuuden siihen, joka vie kohti haluttua päämäärää. (2)

Joustavuus

Kognitiivinen joustavuus kehittyy ihmisellä viimeisenä ja se rakentuu kahden edellisen: inhibition ja työmuistin, varaan. Tämä mahdollistaa esimerkiksi näkökulman vaihtamisen, jolloin itsehallinta huolehtii aikaisemman näkökulman 'poistamisesta' ja työmuisti yhdistelee tiedot uudelleen muodostaen uuden erilaisen näkökulman. Joustavuus mahdollistaa myös nopean sopeutumisen uusiin sääntöihin tai uuteen tehtävään odottamattomissakin tilanteissa. (2)

2 SYDÄNTERVEYDEN VAIKUTUS KOGNITIOON

Eteisvärinä

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö ja riski siihen kasvaa iän mukana. Se on supraventrikulaarinen rytmihäiriö, jossa eteiset supistuvat nopeassa rytmissä epäsäännöllisesti. Eteisvärinätaipaukset jaetaan neljään päätyyppiin:

1. Kohtauksittainen: sinus rytmi palautuu itsestään 7 vuorokauden kuluessa tai rytmi palautetaan sähköisesti tai lääkkeellisesti 48 tunnin kuluessa.
2. Jatkuva: Sinusrytmi ei palaudu 7 vuorokaudessa tai rytmi palautetaan rytmihäiriön kestänyt yli 48h.
3. Pitkään jatkunut eteisvärinä: Rytmihäiriö on jatkunut jo yli vuoden, mutta potilas ohjataan invasiiviseen hoitoon
4. Pysyvä: Rytmihäiriö hyväksytään, koska rytmin siirto ei onnistu tai sitä ei kannata tehdä.

Eteisvärinä on myös merkittävä riskitekijä aivoembolioiden synnyssä ja sitä kautta altistaa aivoinfarktille sekä dementialle ja kognitiivisten toimintojen heikkenemiselle. Embolioiden syntyä pyritään ehkäisemään mm. eteiskorvakkeen sulkutoimenpiteellä sekä antikoagulaatiolääkityksellä.

(7)

Gaita ym. tutkivat eteisvärinän ja hiljaisten aivovaurioiden yhteyttä koehenkilöillä, joilla on todettu eteisvärinä (180) ja henkilöillä, joilla ei ole (90). Koehenkilöiden taustat tarkistettiin aikaisempien aivohalvausten poissulkemiseksi ja potilaille suoritettiin MRI (magnetic resonance imaging). Tulosten perusteella eteisvärinää sairastavien riski saada hiljainen aivovaurio oli noin kolminkertainen verrattuna terveisiin verrokkeihin. Lisäksi koehenkilöt suorittivat lähimuistia, visuo-spatiaalisia toimintoja, kieltä ja tarkkaavaisuutta mittavia testejä ja havaittiin, että eteisvärinää sairastavat suoriutuivat terveitä heikommin kaikilla mainituilla kognition osa-alueilla.

(8)

Perkutaaninen vasemman eteiskorvakkeen sulkutoimenpide

Vasemman eteiskorvakkeen perkutaaninen sulkusuoritetaan sydämen sisältä katetriteitse asennettavalla sulkulaitteella. Toimenpiteen tarkoitus on alentaa potilaiden, joilla on eteisvärinä, tromboemboliariskiä ja sitä kautta riskiä saada aivohalvaus tai TIA –kohtaus. Kahden aikaisemman tutkimuksen mukaan eteiskorvakkeen sulkutoimii embolioiden ehkäisyssä vähintään yhtä hyvin kuin perinteinen varfariinilääkitys. (9,10)

Holmes ym. satunnaistivat 707 yli 18 vuotiasta korkean tromboemboliariskin eteisvärinäpotilasta eteiskorvakkeen perkutaaniseen sulkutoimeen tai varfariinihoitoon. Eteisvärinän syynä ei saanut olla läppävika ja heillä tuli olla aikaisempi aivohalvaus tai TIA –kohtaus, sydämen vajaatoiminta,

diabetes, kohonnut verenpaine tai ikää ≥ 75 vuotta, emboliariskiä lisäämässä. Hoitojen tehokkuutta tutkittiin vertaillen seuranta-aikana ilmaantuneita päätetapahtumia: uusia aivohalvauksia, sydän- ja verisuonisairaudesta johtuvia kuolemia tai systeemiembolioiden ilmaantumista. Lisäksi tarkasteltiin vakavien haittatapahtumien kuten isojen verenvuotojen, perikardieffuusion tai sulkulaitteen emboloitumisen ilmaantumista. Varfariinihoito suoritettiin kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti INR- tavoitteella 2,0-3,0 ja potilaita seurattiin keskimäärin 18 kuukautta. Hoitotehoa kuvaavissa päätetapahtumissa ei ollut ryhmien välillä eroa, mutta eteiskorvakkeen sulkuun liittyy enemmän toimenpiteen aikaisia komplikaatioita. (9)

Block ym. asensivat sulkulaitteen 65 potilaalle, joilla on kohtauksittainen tai jatkuva eteisvärinä ja varfariini hoito ei ollut mahdollinen, tai joilla INR-tavoitetaso ylläpito ei onnistunut. Lisäksi heillä tuli olla suurentunut tromboemboliariski. Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi tulkittiin kuukauden sisällä toimenpiteestä ilmaantunut aivohalvaus, sydäninfarkti, sydänperäinen tai neurologinen kuolema tai asennukseen liittyvä operatiivisen hoidon tarve. Toissijaisina tapahtumina olivat laitteen asennuksen onnistumisen osatekijät. Potilaita seurattiin etenevästi viiden vuoden ajan. Tutkimuksessa saatu vuosittainen aivohalvauksen tai TIA:n ilmaantumistaajuus oli 3,8% kun odotettu taajuus vastaavan emboliariskin omaavilla potilailla olisi ollut 6,6%. (10)

Katetriablaatio

Katetriablaatiossa keuhkolaskimoiden tyväalueella sijaitsevat rytmihäiriöpesäkkeet eristetään muusta eteiskudoksesta. Toimenpide soveltuu voimakasoireisen kohtauksittaisen tai jatkuvan eteisvärinän hoitoon ensisijaisesti silloin, jos lääkehoidosta ei ole apua. (7) Katetriablaatio on todettu lääkehoitoa tehokkaammaksi hoitomenetelmäksi kohtauksittaisen sekä jatkuvan eteisvärinän hoidossa (7,11). Toimenpiteen on kuitenkin havaittu lisäävän riskiä POCD:een (post-operatiivinen kognition heikkeneminen) aivoihin päätyvien mikroembolioiden takia. Tutkimusten mukaan riski lyhytkestoiseen iskeemiseen kohtaukseen ja aivohalvaukseen on n. 0.5%-1% (11), mutta magneettikuvausten perusteella hiljaisia aivoinfarkteja esiintyy jopa 7%-14%:lla potilaista (12,13). Häiriöt eivät kuitenkaan yleensä näy perinteisissä neuropsykologisissa testeissä, jotka mittaavat yksittäisiä kognitiivisia toimintoja kuten muistia, mutta saattavat aiheuttaa suuria ongelmia arkipäiväisissä toiminnoissa toiminnanohjaustoimintojen häiriintymisen seurauksena.

Mikroembolioiden aiheuttamat seuraukset ovat kuitenkin vielä hyvin heikosti tunnettuja (11). Kaikille ablaatiossa käyville potilaille aloitetaan antikoagulaatiohoito, jota jatketaan 2-3kk toimenpiteen jälkeen, embolioiden ehkäisemiseksi (7).

3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia eteisvärinäablaation vaikutuksia aivojen hyvinvointiin. Aivojen hyvinvoinnin ajatellaan heijastuvan aivojen korkeimpiin tiedonkäsittelytoimintoihin eli toiminnanohjaustoimintoihin ja kartoittaa toiminnanohjausta kuormittavan reaktioaikatestin toimivuutta postoperatiivisen toiminnanohjaustoimintojen heikkenemisen diagnosoinnissa. Opinnäytetyöni aineisto on osa Jonne Liimataisen ”Suurten sydänoperaatioiden vaikutus toiminnanohjaustoimintoihin” -väitöskirjan tutkimusaineistosta. Lopulliset tulokset eteisvärinäablaation osalta julkaistaan myöhemmin.

4 MENETELMÄT

Kyselylomakkeet

Ennen testiä koehenkilöt täyttävät BDI:n (Beck`s depression inventory), jotta voidaan poissulkea masennus, tuloksia tarkastellessa. Kognitiivinen perustaso määritetään myös ennen testiä MMSE:llä (mini-mental statement exam). Lisäksi potilas ja tämän valitsema lähiomainen täyttävät BRIEF:n (Behavior rating inventory of executive function) ennen ja jälkeen sydänoperaation. Sukulainen postittaa lomakkeen suoraan tutkijalle. BRIEF:n kysymykset on suunniteltu mittaamaan laajasti potilaan toimintaa arjessa toiminnanohjauksen näkökulmasta (14).

BRIEF-A (The Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version)

BRIEF-A on kyselylomake, joka sisältää 75 kysymystä, jotka on suunniteltu mittaamaan toiminnanohjauksen eri osa-alueita arkipäiväisissä tilanteissa 18-90 vuotiailla aikuisilla. Kyselylomakkeesta on kaksi versiota: toisen täyttää potilas itse ja toisen lähiomainen, joka seuraa

potilaan toimintaa mahdollisimman läheltä. Lomakkeessa käsiteltävät toiminnanohjauksen yhdeksän osa-alueita ovat esiteltynä taulukossa 1. (3)

Kliinisten mittareiden lisäksi BRIEF-A:n sisältyy myös kaksi laajempaa indeksiä: BRI (The Behavioral Regulation Index), joka mittaa kognitiivisten toimintojen yhteistyötä sekä kykyä säädellä tunteita ja käytöstä sekä käyttää inhibitiota silloin, kun se on tarpeellista ja MI (The Metacognition Index), joka mittaa työmuistia ja kykyä aloittaa, suunnitella ja organisoida ongelman ratkaisua sekä tarkkailla omaa käytöstä. Näiden avulla pystytään arvioimaan kahta erilaista toiminnanohjauksen osaa erikseen. (3) Toiminnanohjauksen toimintoja kaiken kaikkiaan voidaan arvioida GEC:n (The Global Executive Index) avulla, joka on BRI:stä ja MI:stä muodostettu kokonaispistemäärä. (15) BRIEF-A:n sisältyy edellä mainittujen indeksien ja kliinisten mittareiden lisäksi myös kolme tulosten luotettavuutta arvioivaa mittaria: Negativity, Inconsistency ja Infrequency. Mitä suurempi raakapistemäärä on kullakin osa-alueella, sitä merkittävämmästä toimintahäiriöstä on kyse. (16)

BRIEF-A:ta käytetään erilaisten tautien ja tilojen arvioinnissa, joihin liittyy kognition ja erityisesti toiminnanohjauksen heikkenemistä. Tällaisia ovat mm. monet neurologiset, psykiatriset ja kehitykselliset häiriöt, kuten ADHD, masennus, dementia ja CP-vammat. (17)

BRIEF-A:ta käytettiin ensimmäistä kertaa sydänleikkauksen aiheuttamaa muutosta tutkittaessa Liimatainen et al. tutkimuksessa aorttaläppäleikkauksessa käyneillä potilailla. Lomake täytettiin ennen leikkausta ja 3kk sen jälkeen. Tuloksia verrattiin toisiinsa mahdollisten leikkauksen aiheuttamien muutosten havaitsemiseksi, mutta tilastollisesti merkittävää eroa ei saatu. (15-18)

Taulukko 1. Toiminnanohjaustoimintojen osa-alueet ja esimerkit niiden tehtävistä. (3)

Osa-alue	Toiminta
Itsehallinta (inhibit)	Harkittu käyttäytyminen erilaisissa tilanteissa huolimatta ympäristön ärsykkeistä.
Joustavuus (shift)	Mukautuminen uuteen sääntöön tai tehtävään nopeasti ja pystyy näin tekemään sujuvasti montaa asiaa samanaikaisesti.
Tunnehallinta (emotional control)	Omien tunnereaktioiden hallinta.
Oman käytöksen havainnointi	Ymmärtää oman käytöksen vaikutukset muihin ihmisiin, tehtäviin ja tavoitteisiin.
Aloitteellisuus	Aloittaa tehtävän tekemisen ilman ulkoista kehotusta ja keksii itse tekemistä.
Työmuisti	Informaation mielessä pitäminen sen aikaa, että saa tehtävän suoritettua tai esimerkiksi ongelman ratkaistua.
Suunnitelmallisuus	Päämäärien asettaminen ja suunnitelmien tekeminen niin, että teot vievät kohti päämäärää.
Suorituksen arviointi	Omista virheistä oppiminen ja sitä kautta kehittyminen.
Järjestelmällisyys	Ympäristön ja esimerkiksi tehtävän suorituksen kannalta olennaisten materiaalien järjestyksessä pitäminen.

Executive-RT-test (toiminnanohjausta kuormittava reaktioaikatesti)

Kyseisessä reaktioaikatestissä koehenkilön tehtävänä on keskittyä tietokoneen näytöllä näkyviin kuviin ja toimittava sillä hetkellä annetun ohjeen mukaisesti. Ensin näyttöön ilmestyy kolmio, jonka kärki on ylös tai alaspäin. Suunta kertoo, painetaanko nappia etu- vai keskisormella. Kolmion jälkeen näkyy ennalta määrätty Go- tai NoGo-signaali, joka on joko vihreä tai punainen `liikennevalo` sekä emotionaalinen ärsyke, joka on neutraali (kukka) tai negatiivinen (hämähäkki). Emotionaalisen ärsykkeen tehtävänä on mahdollisesti häiritä tarkkaavaisuutta. (19-21)

Go- ja NoGo-signaalit vaihtelevat, joten koehenkilön täytyy pystyä nopeasti mukautumaan uuteen sääntöön eli testataan toiminnanohjauksen joustavuutta. Go- signaalin tultua henkilön tulee painaa nappia joko etu- tai keskisormella (kolmio) mahdollisimman nopeasti tai vastaavasti NoGo-signaalin tultua pidättäytyä painamasta kumpaakaan nappia. Kolmion suunta on painettava työmuistiin ja napin painamatta jättäminen väärän valon syttyessä mittaa koehenkilön inhibitiota. Kuvat vaihtuvat nopeaan tahtiin ja tietyin väliajoin Go-NoGo sääntö muuttuu ja siihen liittyen näyttöön ilmestyy ohje siitä, onko Go-signaali seuraavaksi vihreä vai punainen.

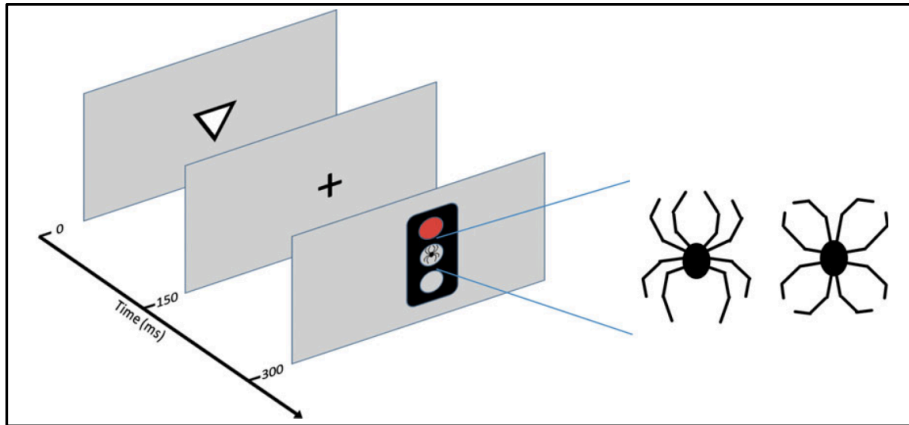
Tietokoneohjelma (Presentation, Neurobehavioral Systems, Inc, Albany, CA, USA) kerää datan, josta pystytään lukemaan erilaisten virheiden määrät, reaktioaika sekä emotionaalisen ärsykkeen mahdollinen vaikutus suoritukseen. Erilaiset virhetyypit esitetään taulukossa 2.

Kyseinen testi on dosentti Kaisa Hartikaisen kehittämä ja sen herkkyydestä kognitiivisten toimintahäiriöiden havaitsemisessa on lupaavia tuloksia. Kyseistä testiä on käytetty aikaisemmin tutkimuksissa syväaivostimulaatiolla hoidetuilla epilepsiapotilailla, terveillä koehenkilöillä sekä henkilöillä, joilla on lievä traumaattinen aivovaurio (19, 22-26). Liimatainen ym. käyttivät testiä tutkimuksessa, jossa oli tarkoitus selvittää AVR (aorttaläpän vaihto) -toimenpiteen vaikutusta kognitioon. Testi suoritettiin päivää ennen toimenpidettä ja 3kk sen jälkeen ja tuloksia verrattiin keskenään. Tulosten mukaan potilaiden suoritus parantui kaikilla muilla osa-alueilla paitsi työmuistin osalta, joka kuitenkin pysyi alkuperäisellä tasollaan. Kognitiivisen toimintakyvyn parantumisen arveltiin johtuvan aivoterveiden kohenemisesta sydänterveyden kohenemisen myötä mm. hemodynaamisten vaikutusten kautta. (18)

Taulukko 2. Virhetyyppien selitteet.

Virhetyyppi	Selite	Toiminnanohjauksen osa-alue
Vasteenestovirheet (Commission errors)	Reagoi NoGo -signaaliin (vasteenestovirhe)	Työmuisti, joustavuus, itsehallinta
Työmuistiin liittyvät virheet (Incorrect response)	Reagoi Go -signaaliin väärällä sormella (kolmion suunta)	Työmuisti, tarkkaavaisuus
Vastaamatta jättäminen (Missing response)	Ei reagoi Go -signaaliin	Tarkkaavaisuus, joustavuus
Kokonaisvirheet (Total errors)	Virheiden kokonaismäärä	Toiminnanohjauksen toiminta kokonaisuudessaan

Erkkilä et al. tutki reaktioaikatestissä tapahtuvaa oppimista terveillä koehenkilöillä ja tämän tutkimuksen perusteella analyysistä on poistettu testin neljä ensimmäistä blokkia, joiden aikana merkittävin oppiminen tapahtuu. Näitä edelsi testivaiheessa jo valmiiksi yksi harjoittelublokki, joten kaiken kaikkiaan koehenkilö on suorittanut viisi harjoittelublokkia, joiden aikana oppimisen on havaittu tapahtuvan. (27)



Kuva 1. Kaavakuva tietokonepohjaisesta reaktioaikatestistä.(19)

EEG ja ERP

Samaan aikaan, kun koehenkilö suoritti reaktioaikatestiä, nauhoitimme EEG:tä (electroenceelography). Käytimme 64 aktiivista elektroodia (Acticap, Brainproducts) ja vahvistimena Quickamp-vahvistinta (Brainproducts).

Aivojen herätevasteista (event related potentials, ERP) pystymme tulkitsemaan millisekunneissa tapahtuvia kognitiivisia muutoksia. Herätevasteet perustuvat pieniin häiriöihin aivojen spontaanissa sähköisessä toiminnassa, mitkä voidaan yhdistää tiettyihin ärsykkeisiin. Nämä mahdollistavat kognitiivisen toiminnan jakamisen osiin millisekunin aikaresoluutiolla aikaisista automaattisista tunnetoiminnoista ja havainnosta, tarkkaavaisuuteen ja myöhempisiin tunnetoimintoihin ja korkeamman asteisiin toiminnanohjaustoimintoihin. Jotta tälle ärsykespesifille toiminnalle saataisiin mitattavat arvot, suoritetaan signaalikeskiarvotus. Syventävä opinnäytetyöni ei sisällä tuloksia EEG-rekisteröinneistä.

5 AINEISTO

Koehenkilöt

Koehenkilöt ovat Sydänsairaalassa joko eteisvärinäablaatioon tai vasemman eteiskorvakkeen sulkutoimenpiteeseen osallistuneita 50-70 vuotiaita miehiä ja naisia, joilla on joko kohtauksittainen tai jatkuva eteisvärinä. Eteisvärinäablaatioryhmässä olevien koehenkilöiden riski tromboembolisiin komplikaatioihin tuli olla matala (CHA₂DS₂VASc skaala matala (0-2 pistettä)) ja heillä tuli olla oireellinen eteisvärinä (EHRA luokitus 2-4). Koehenkilöiden ikä- ja sukupuolijakauma sekä koulutusvuodet esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Koehenkilöiden keski-ikä, sukupuolijakauma ja koulutusvuosien keskiarvo.

Ikä (v)	58,9±5,6
Sukupuoli	5 Miestä
	2 Naista
Koulutus (v)	13,3±3,8

Koehenkilöt suorittivat toiminnanohjausta kuormittavan reaktioaikatestin kahteen kertaan; 1. kerran toimenpidettä edeltävänä päivänä ja 2. kerran kolme kuukautta toimenpiteen jälkeen. Reaktioaikatestin lisäksi potilaat täyttivät BDI (Beck`s depression inventory) -kyselylomakkeen masennuksen poissulkemiseksi sekä BRIEF-A kyselyn oma-arvion sekä läheisen täyttämän version toiminnanohjaustoimintojen lähtötason arvioimiseksi.

Tutkimukseen on eettisen toimikunnan lupa. Syventävässä opinnäytetyössäni esitettävät tulokset ovat preliminäärisiä ja käsittelevät seitsemän ensimmäisen sekä pre- että postoperatiivisen testin suorittaneen koehenkilön tuloksia.

Poissulkukriteerit

Koehenkilö on alle 18 vuotias tai yli 70 vuotias. Koehenkilöllä on este antikoagulaatiohoidolle (ablaatioryhmä) tai aikaisempi neurologinen tai psykiatrinen sairaus. Reaktioaikatestin suorittamisen onnistumiseksi potilaalla ei saa olla merkittäviä näköongelmia, joita ei voida korjata tai ongelmia yläraajojen käytössä. Lisäksi ongelmat, jotka estävät ablaation tai eteiskorvakkeen sulkutoimenpiteen tekemisen, ovat myös esteenä tutkimukseen osallistumiselle.

Tilastolliset menetelmät

Koehenkilöt suorittivat tietokonepohjaisen reaktioaikatestin kahteen kertaan. Yksi testi koostuu kuudestatoista tehtäväblokkista, joista puolet suoritetaan oikealla ja puolet vasemmalla kädellä. Kaiken kaikkiaan yksi koehenkilö suorittaa kolmekymmentäkaksi blokkia 16 ennen toimenpidettä ja 16 kolmen kuukauden kuluttua toimenpiteestä. Analyysivaiheessa sekä ensimmäisestä että toisesta testistä poistettiin 4 ensimmäistä blokkia, minimoidaksemme oppimisen vaikutuksen suoritukseen. Näin analysoitavaksi jäi 12 blokkia molemmista testeistä. Tämän lisäksi suoritukset käytiin läpi siltä varalta, että koehenkilöillä olisi yksittäisiä blokkeja, joissa koehenkilö olisi selkeästi vastannut väärällä säännöllä eli virheitä olisi huomattavasti enemmän kuin muissa blokeissa. Yksittäisinä tällaiset blokit johtuvat yleensä keskittymisen herpaantumuksesta, mutta toistuvana tämä saattaa olla merkki toiminnanohjauksen ongelmasta ja tarkemmin häiriöstä joustavuudessa, kun koehenkilö ei kykene sopeutumaan uuteen sääntöön.

Suorituksista analysoitiin reaktioaikaa, virheiden määrää sekä tunneärsykkeen vaikutusta. Reaktioaikojen analyysiin valittiin vain Go -skenaariot, joissa vastaus on oikein sekä poistettiin sellaiset skenaariot, joissa reaktioaika oli alle 150ms. Voidaan ajatella, että alle 150ms reaktiot ovat liian nopeita, mikä johtuu todennäköisesti koehenkilön ennakoinnista. Reaktioajat eivät olleet normaalisti jakautuneet, joten käyttäkäsemme varianssianalyysi ANOVA:aa, laskimme transformoidut reaktioajat. Reaktioaikoja verrattiin sekä ensimmäisen ja toisen testin välillä, että tunneärsykkeiden (neutraali, uhkaava) välillä.

Virheanalyysissä käytettiin binaarista logistista regressiota. Tätä varten virheet luokiteltiin kahteen: kokonaisvirheiden (total errors) muuttujat luokiteltiin "error" tai "correct", työmuistiin liittyvien virheiden (incorrect responses) muuttujat "incorrect" tai "other" (esim. "correct" tai "miss"), vastaamatta jättämisten (missing responses) muuttujat "miss" tai "other" (esim. "correct" tai "incorrect") ja työmuistiin liittyvien virheiden (commission errors) muuttujat "commission error" tai "correct". Näin pystyimme analysoimaan koehenkilöiden virheentekotodennäköisyyttä ylipäättään sekä jokaisella osa-alueella erikseen.

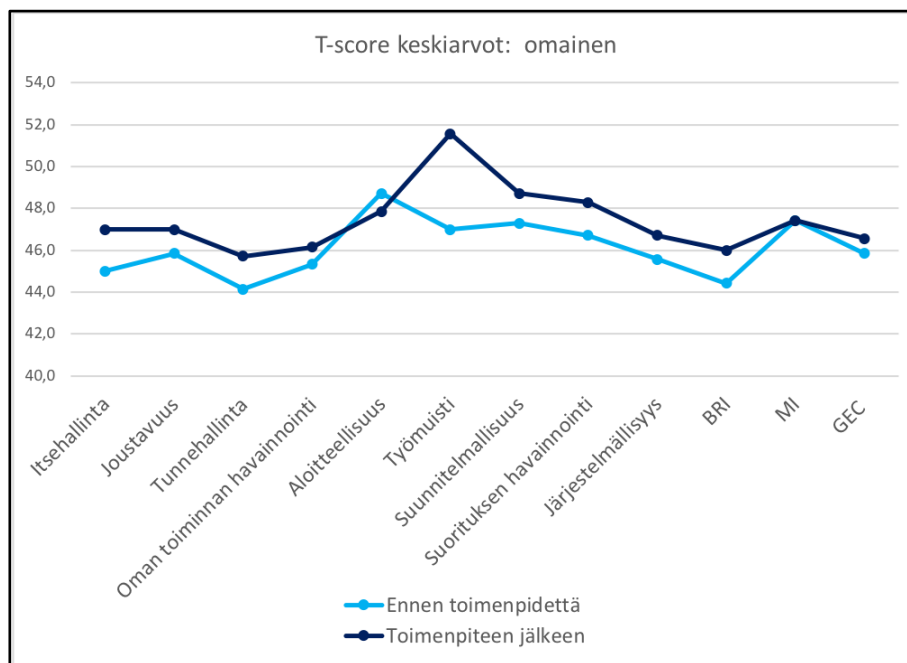
Kaikki tilastolliset analyysit tehtiin käyttämällä R:ää ja sen paketteja: "ez" v4.4-0 (ANOVA) ja "lme4" v1.1-15 (regressioanalyysi).

6 TULOKSET

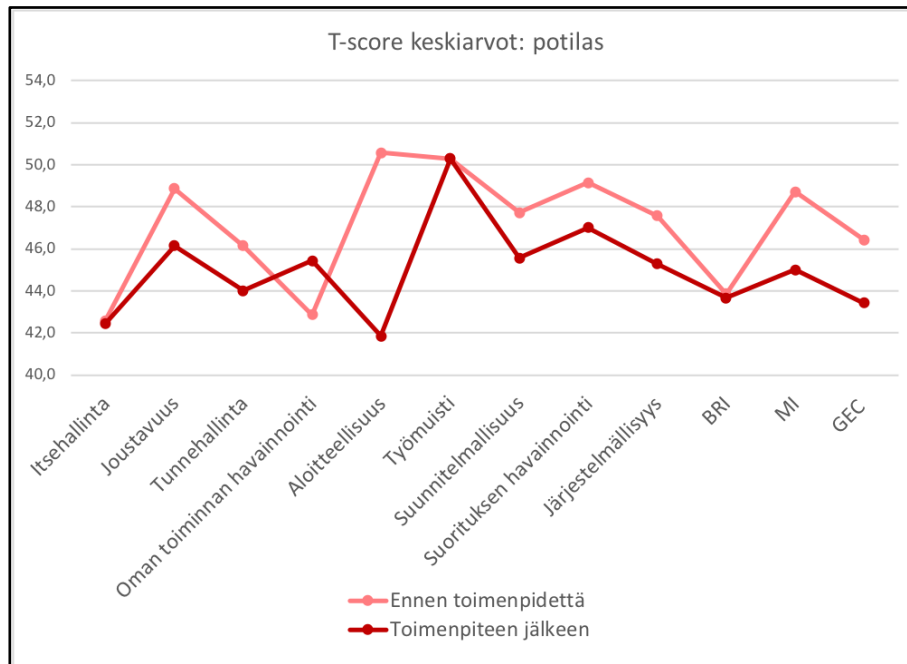
Kaikki opinnäytetyössäni julkaistut tulokset ovat preliminäärisiä tuloksia Liimatainen et al. tutkimuksesta.

BRIEF-A kyselylomake

BRIEF-A lomakkeissa ei havaittu tilastollisesti merkittävää muutosta testien välillä. Näyttää kuitenkin siltä, että omaiset järjestelmällisesti arvioivat toiminnot heikommiksi potilaan oma-arvioon verrattuna.



Kuva 2. Omaisen vastaukset koehenkilön kognitiivisesta toimintakyvystä BRIEF-A kyselyn pohjalta.



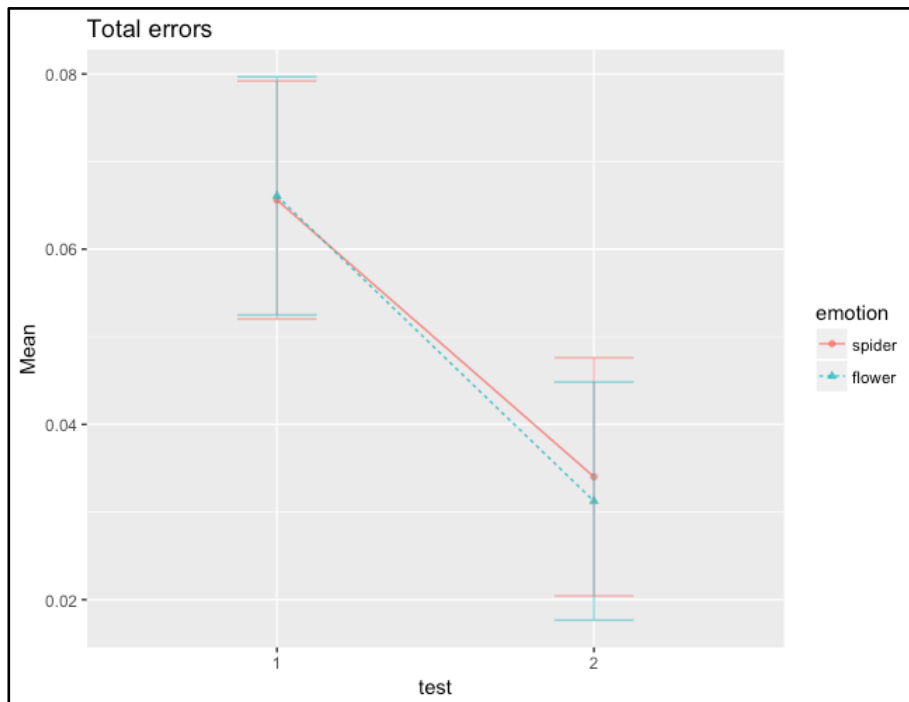
Kuva 3. Koehenkilön oma-arvio kognitiivisista toiminnoistaan BRIEF-A kyselyn pohjalta.

Tietokonepohjainen reaktioaikatesti

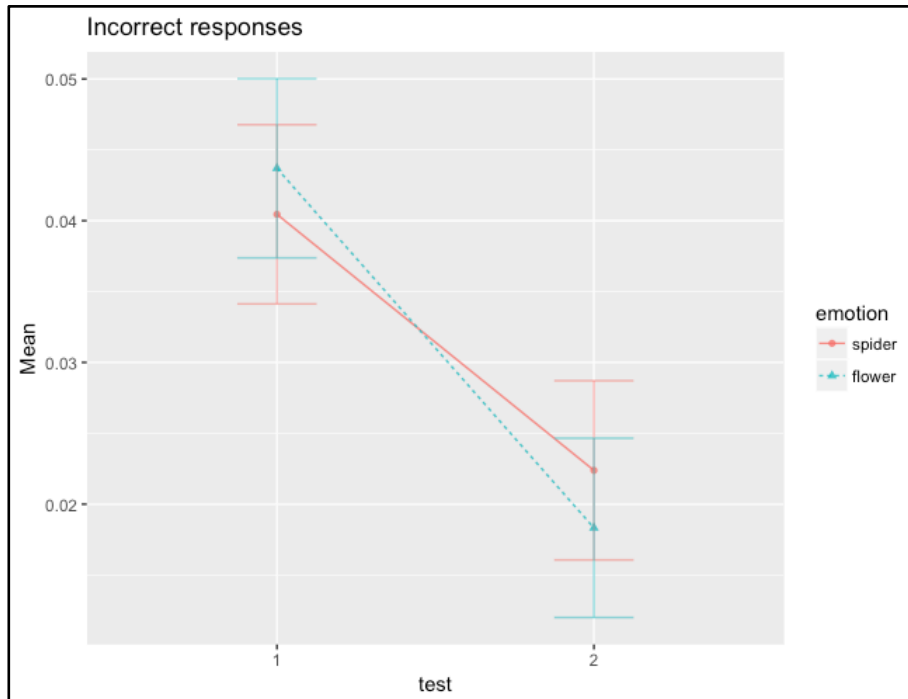
Toimenpiteen jälkeisessä testissä koehenkilöt tekivät vähemmän virheitä kuin toimenpidettä edeltävässä, mutta reaktioaika ei muuttunut merkittävästi. Tunneärsyke ei vaikuttanut merkittävästi kumpaankaan suoritukseen. Generalisoitu binaarinen logistinen regressio löysi tilastollisesti merkittävän eron virheiden kokonaismäärässä (Total errors), väärissä vastauksissa (Incorrect responses) sekä Go-signaaliin vastaamatta jättämisissä (Missing responses). Kaiken kaikkiaan virheidentekotodennäköisyys laski 50% (OR 0.50, CI 0.35-0.73), todennäköisyys väärälle vastaukselle laski 47% (OR 0.53 CI 0.34-0.85) ja todennäköisyys jättää vastaamatta laski 35% (OR 0.65, CI 0.14-0.78). Komissiovirheissä ei havaittu merkittävää muutosta (OR 0.65, CI 0.27-1.59). Tulokset on esitetty taulukossa 4. Kuvaajissa 4-7 esitetään suorituksen muutos virhetyypeittäin, testi- ja tunneärsykekohtaisesti.

Taulukko 4. Virheidentekotodennäköisyydet virhetyypin, testin ja tunneärsyksen mukaan jaoteltuna.

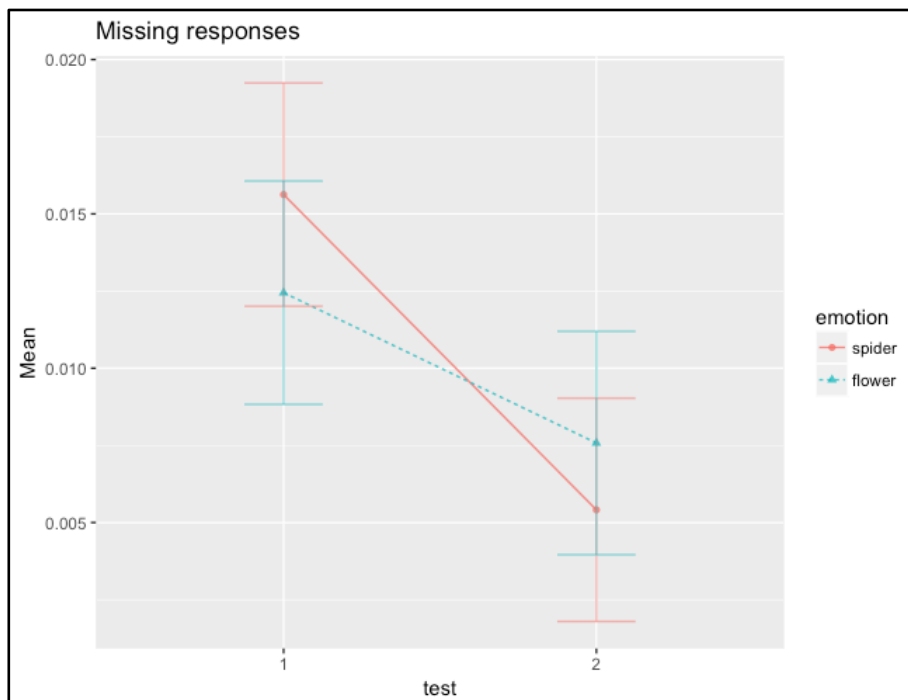
	Kokonaisvirheet OR (95% CI)	Työmuistiin liittyvät virheet OR (95% CI)	Vastaamatta jättämiset OR (95% CI)	Vasteenestovirheet OR (95% CI)
Testien välillä	0.50 (0.35-0.73)	0.53 (0.34-0.85)	0.34 (0.14-0.78)	0.65 (0.27- 1.59)
Tunneinteraktio (testi 1)	1.01 (0.75-1.37)	1.08 (0.74-1.59)	0.80 (0.41-1.52)	1.08 (0.50- 2.36)
Tunneinteraktio (testi 2)	0.92 (0.54- 1.55)	0.76 (0.39-1.48)	1.81 (0.57-5.71)	0.81 (0.23- 2.87)



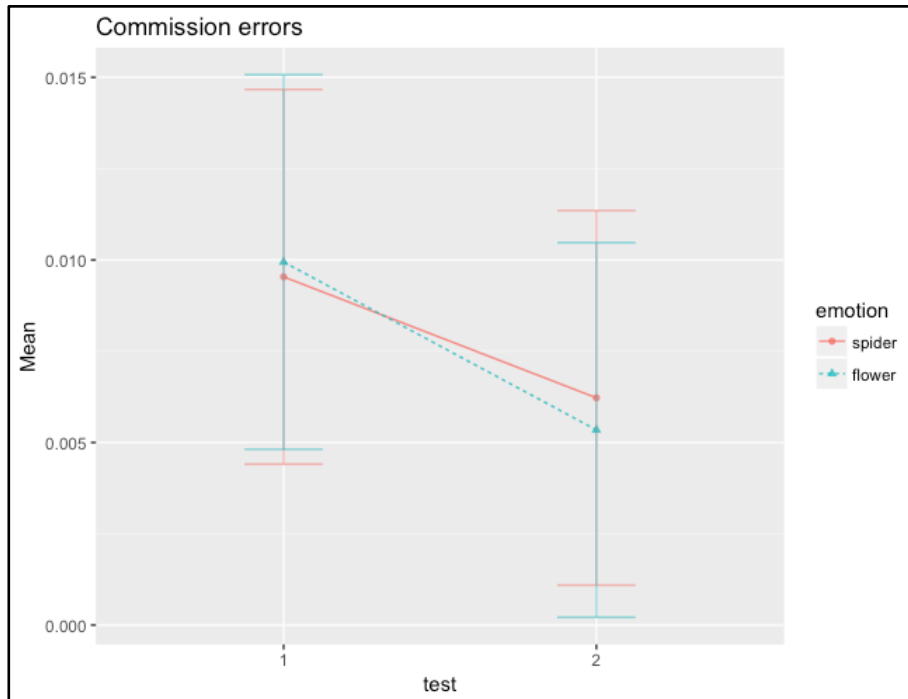
Kuva 4. Virheentekotodennäköisyyden (kokonaisvirheet) muutos testien 1 ja 2 välillä jaottuna tunneärsyksen mukaan.



Kuva 5. Todennäköisyys tehdä työmuistiin liittyviä virheitä testeissä 1 ja 2 jaettuna tunneärsykkeen mukaan.



Kuva 6. Vastaamattajättämisen todennäköisyys testeissä 1 ja 2 jaettuna tunneärsykkeen mukaan.



Kuva 5. Vasteenestovirheen todennäköisyys testeissä 1 ja 2 jaettuna tunneärsykkeen mukaan.

Reaktioaika

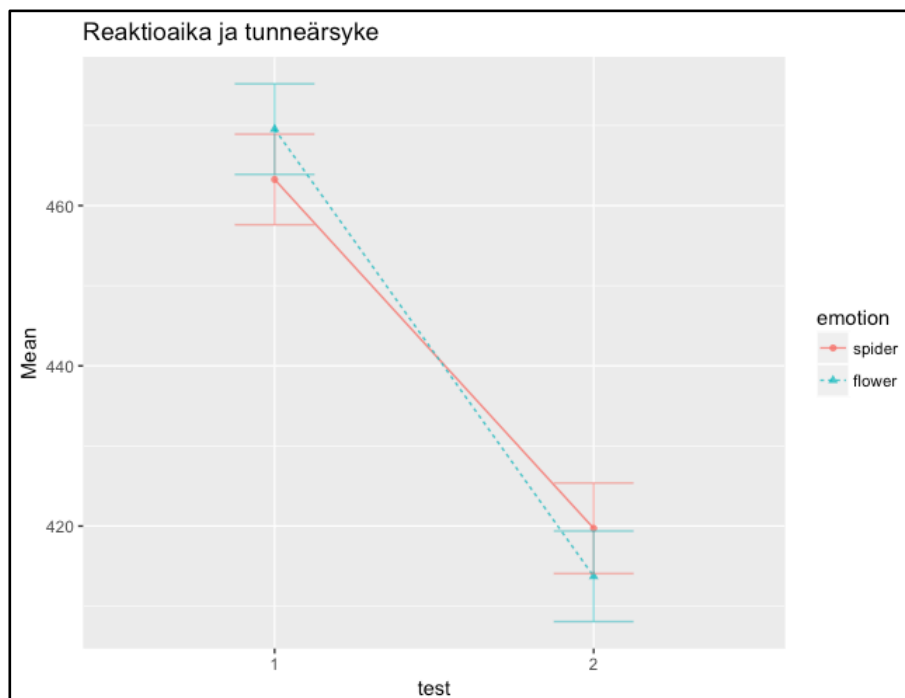
Varianssianalyysi ANOVA:n mukaan reaktioajoissa ei ollut merkittävää eroa testien tai tunneärsykkeiden välillä. Reaktioaikojen keskiarvot ja SD:t testi- ja tunneärsykekohtaisesti on esitetty kuvassa 8. ANOVA:n mukaan testien 1 ja 2 välinen reaktioajan parantuminen oli lähes tilastollisesti merkitsevää ($p=0,061$), mutta tunneärsykkeellä ei ollut edes lähelle tilastollisesti merkitsevää tulosta kummassakaan testissä.

Taulukko 5. Reaktioaikojen keskiarvot ja niiden SD:t testi- ja tunneärsykekohtaisesti.

Testi	Tunneärsyke	Keskiarvo (ms)	SD (ms)
1	Hämähäkki	463.3	98.8
1	Kukka	469.5	105.0
2	Hämähäkki	419.7	89.9
2	Kukka	413.7	84.9

Taulukko 6. Varianssianalyysin ANOVA:n tulokset.

ANOVA	F-testi	p-arvo (<0,05)
Testi 1 ja testi 2	5.28	0.061
Neutraali ja uhkaava ärsyke	0.10	0.763
Testi ja tunneärsyke	2.19	0.189



Kuva 6. Reaktioaikojen keskiarvot ja standardideviaatiot testin ja tunneärsyksen mukaan.

7 POHDINTA

Tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa eteisvärinäablaation vaikutusta toiminnanohjaustoimintoihin sekä toiminnanohjausta kuormittavan reaktioaikatestin herkkyyttä havaita häiriöitä näissä toiminnoissa.

Preliminääristen tulosten perusteella postoperatiivisessa testissä koehenkilöt tekivät kaiken kaikkiaan vähemmän virheitä eli heidän kognitiivinen toimintakykynsä parani verrattuna ennen

eteisvärinäablaatiota mitattuun perustasoon. Saman suuntaisia tuloksia on saatu aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa tutkimusasetelma oli samanlainen, mutta koehenkilöt olivat potilaita, joille Sydänsairaalassa suoritettiin aorttaläppäleikkaus. Tässä tutkimuksessa pohdittiin, että tulosten paraneminen saattaisi johtua esimerkiksi aivojen paremmasta verenkierrosta, mikä olisi seurausta sydämen toiminnan tehostumisesta. (18)

Toimintakyvyn paraneminen havaittiin myös Selnes ym. tekemässä tutkimuksessa, jossa vertailtiin CABG toimenpiteessä käyneitä potilaita sekä verrokkiryhmää, jotka eivät käyneet toimenpiteessä. Koehenkilöiden kognitiivista toimintakykyä mitattiin yhden ja kolmen vuoden kohdalla ja havaittiin, että kolmen vuoden kohdalla saadut tulokset olivat parempia ja lisäksi toimenpiteessä käyneiden koehenkilöiden tulokset paranivat enemmän kuin verrokkien. (28)

On kuitenkin mielenkiintoista, että tähän asti kaikki eteisvärinäablaation neurokognitiivisia vaikutuksia koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että toimintakyky heikkenisi toimenpiteen seurauksena (12, 13, 29). Kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisen on ajateltu johtuvat toimenpiteen aikana syntyvistä mikroembolioista, jotka aiheuttavat pieniä iskeemisiä leesioita aivoihin, jotka voidaan havaita magneettikuvauksessa (12,13,19), mutta Schwarz ym. tekemässä tutkimuksessa toimintakyvyn muutosta ei kyetty selittämään paikallisilla iskeemisillä leesioilla ja he pohtivatkin, että kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisen taustalla olisikin useita eri tekijöitä (29).

Osittain aikaisempia tuloksia saattaa selittää se, että neurokognitiiviset testit on suunniteltu havaitsemaan toimintojen heikentyminen ja varsinkin kyselylomakkeet ovat hyvin subjektiivisia. Meidän käyttämämme tietokonepohjainen reaktiotesti puolestaan on hyvin objektiivinen mittari ja havaitsee herkästi myös suorituksen paranemisen. (18)

Myös meidän tutkimuksessamme suorituksen kehittymistä voidaan mahdollisesti selittää parantuneella verenkierrolla, mutta myös muita mahdollisia syitä on olemassa. Koska preoperatiivinen testi suoritetaan välittömästi toimenpiteen esikäynnin jälkeen, on koehenkilöillä usein takana 5-6h paastoa ja seuraavan päivän toimenpide saattaa jännittää. Näissä olosuhteissa keskittyminen ei välttämättä ole ihan samalla tasolla, kuin sitten kolmen kuukauden kontrollin yhteydessä, kun leikkaus on mennyt hyvin, tutkimuksen kulku on ennestään tuttu eikä enää ole

syytä jännittää. Stressin vaikutusta tuloksiin on lähes mahdotonta arvioida, koska lievä stressi saattaa jopa parantaa suoritusta ja vaikutukset ovat hyvin yksilöllisiä.

Oppimisen vaikutus on huomioitu analyyseissä. Mikko Erkkilän tekemässä tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä havaittiin, että oppiminen tapahtuu neljän ensimmäisen blokin aikana, joten poistimme ne sekä ensimmäisestä että toisesta testistä (27).

On itsestään selvää, että aihetta pitää tutkia lisää. Jos katetriablaatiolla on kognitiivista toimintakykyä parantava vaikutus, niin kuin preliminääriset tuloksemme osoittavat, se saattaisi olla jopa lääkehoitoa parempi hoitovaihtoehto. Aikaisemmat tutkimukset kuitenkin ovat osoittaneet, että toimenpide saattaa lisätä riskiä aivojen mikroembolioille, jotka puolestaan voivat heikentää kognitiivista toimintakykyä ja altistaa esimerkiksi dementialle vanhemmalla iällä. (11-13) Tämän tutkimuksen otoskoko on kuitenkin liian pieni, jotta sillä voitaisiin arvioida mahdollisten hiljaisten aivovaurioiden esiintyvyyttä. Eli emme pysty sanomaan mikä on riski hiljaisille aivovaurioille, mutta näyttää siltä, että ne potilaat, joilla leikkaukseen ei liity komplikaatioita hyötyvät leikkauksesta myös kognitiivisesti.

Tällä hetkellä objektiivisia, herkkiä ja luotettavia mittareita toimenpiteen jälkeisen toiminnanohjaustoimintojen heikkenemisen havaitsemiseen ei juurikaan ole.

Magneettikuvauksella pystytään osoittamaan mikroemboliat aivoista, mutta ainakaan vielä niiden yhteyttä toiminnanohjauksen heikkenemiseen ei tarkkaan tiedetä. Kuvantamalla voidaan siis saada turhia positiivisia tuloksia ja pahimmassa tapauksessa vain aiheuttaa huolta potilaalle ja tämän omaisille. Olisikin hyvä keskittyä sellaisten menetelmien tutkimiseen, jotka mittaavat monipuolisesti useita toiminnanohjauksen osa-alueita samanaikaisesti imitoiden näin arkielämää. Yksi vaihtoehto tulevaisuudessa saattaisi olla tutkimuksessamme käytetty tietokonepohjainen reaktioaikatesti, joka vaikuttaisi olevan tarpeeksi herkkä havaitsemaan muutokset toiminnanohjauksessa (18). Lisätutkimukselle on kuitenkin testinkin suhteen vielä tarvetta.

8 LÄHDELUETTELO

1. Matlin M. *Cognition: John Wiley & Sons, Inc.* 2012.
2. Diamond A. *Executive Functions. Annu Rev Psychol* 2013 January 2 ja 64(1):135-168.
3. Robert M. Roth, Charles E. Lance, Peter K. Isquith, Adina S. Fischer, Peter R. Giancola ja Attention-Deficit/Hyperactiv, *Confirmatory Factor Analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version in Healthy Adults and Application to.*
4. Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Fukushima A, et al. *Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample. Brain Struct Funct* 2013 /07/01 ja 218(4):1017-1032.
5. Turunen KEA, Laari SPK, Kauranen TV, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E. *Executive Impairment Is Associated with Impaired Memory Performance in Working-Aged Stroke Patients. Journal of the International Neuropsychological Society* 5 00 ja 22(5):551-56.
6. Baddeley AD, Hitch G. *Working Memory. Psychology of Learning and Motivation* 1974 ja 8:47-89.
7. Eteisvärinä (online). *Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 05.01.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.*
8. F. Gaita, L. Corsinovi, M. Anselmino, et al. *Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1990-1997.
9. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. *Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. The Lan.*
10. Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, et al. *Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Patients in Atrial Fibrillation Suboptimal for Warfarin Therapy. JACC: Cardiovascular Interventions* 2009 July 1, ja 2(7):594-600.
11. Cappato R, Calkins H, Chen S, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. *Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation CLINICAL PERSPECTIVE. Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 ja 3(1):32.
12. Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, Kistler P, Kalman J. *Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2013 [cited 2013 Aug 6] ja [I, 62(6):531-9. In: Ovid MEDLINE(R).*
13. Kochhauser S, Lohmann HH, Ritter MA, Leitz P, Guner F, Zellerhoff S, Korsukewitz C, Dechering DG, Banken J, Peters NM, Eckardt L, Monnig G. *Neuropsychological impact of cerebral microemboli in ablation of atrial fibrillation. Clin. res. cardiol. [In.*
14. Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. *Behavioral Rating Inventory of Executive Function - Adult version. Psychological Assessment Resources, Inc, Lutz, FL 2005.*
15. Tuomas Nykyri. *Aorttaläppäleikkausten vaikutus kognitioon. Tampere: Tampereen yliopisto; 2015.*
16. Roth R, Isquith P, Gioia G. *Behavior Rating Inventory of Executive Function®-Adult Version (BRIEF®-A): PAR.*
17. Rabin LA, Roth RM, Isquith PK, et al. *Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. Arch Clin Neuropsychol* 2006 ja 21:721-32.

18. Liimatainen J, Peräkylä J, Järvelä K, Sisto T, Yli-Hankala A, Hartikainen KM. Improved cognitive flexibility after aortic valve replacement surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2016 -05-30:ivw170.
19. Hartikainen KM, Ogawa KH, Knight RT. Orbitofrontal cortex biases attention to emotional events. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2012 ja 34:588-97.
20. Mäki-Marttunen V, Kuusinen V, Brause M, Peräkylä J, Polvivaara M, dos Santos Ribeiro R, et al. Enhanced Attention Capture by Emotional Stimuli in Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 2014 October 2, ja 32(4):272-279.
21. Mäki-Marttunen V, Kuusinen V, Peräkylä J, Ogawa KH, Brause M, Brander A, et al. Greater Attention to Task-Relevant Threat Due to Orbitofrontal Lesion. *Journal of Neurotrauma* 2016 August 8, ja 34(2):400-413.
22. Hartikainen KM, Waljas M, Isoviita T, Dastidar P, Liimatainen S, Solbakk AK et al. Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with executive dysfunction. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2010 ja 32:767-7.
23. Hartikainen K, Knight R. Lateral and Orbital Prefrontal Cortex Contributions to Attention. In: Polich J, (ed). *Detection of Change: Springer US*, 2003:99-116.
24. Hartikainen KM, Ogawa KH, Soltani M, Knight RT. Emotionally arousing stimuli compete for attention with left hemispace. *Neuroreport* 2007 ja 18:1929-33.
25. Hartikainen KM, Ogawa KH, Knight RT. Transient interference of right hemispheric function due to automatic emotional processing. *Neuropsychologia* 2000 ja 38:1576-80.
26. Hartikainen KM, Ogawa KH, Knight RT. Trees over forest: unpleasant stimuli compete for attention with global features. *Neuroreport* 2010 ja 21:344-8.
27. Erkkilä M, Oppiminen tietokonepohjaisessa toiminnanohjaustoimintojen testauksessa, 2018 submitted.
28. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LMJr, Barry S, Zeger S, Baumgartner WA et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: a comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 2.
29. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, Kaps M, Bachmann G, Neumann T, Pitschner HF, Gerriets T. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010 Dec ja (12):1761-7., 7.