

HYPOGLYKEMI HOS PASIENTER MED INTOKSIKASJON OG HJERTESTANS ELLER RESPIRASJONSSTANS

*-innlagt ved Medisinsk Intensiv og Overvåkning,
OUS ullevål sykehus*

Sigbjørn Møystad Fønnebø



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

29.03.2014

Copyright Sigbjørn Møystad Fønnebo

2014

HYPOGLYKEMI HOS PASIENTER MED INTOKSIKASJON OG HJERTESTANS
ELLER RESPIRASJONSSTANS

- innlagt ved Medisinsk Intensiv og Overvåkning, OUS ullevål sykehus

Sigbjørn Møystad Fønnebo

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

1 ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate possible common factors in patients presenting with serious hypoglycemia when admitted after or with cardiac or respiratory arrest after intoxication and to investigate what distinguishes these patients from those admitted with cardiac or respiratory arrest, without intoxication. The other aim was to develop theories as to what could have caused the hypoglycemia, and if the prognosis seemed to differ.

Background: At the ICU department in Ullevål Sykehus, patients suffering from cardiac or respiratory arrest and intoxication are regularly admitted. Usually they suffer from elevated blood glucose, but some patients were reported to suffer from serious hypoglycemia, of unknown cause.

Method: A literature search was performed to survey known or possible causes of hypoglycemia, and to learn the possible physiological changes in critical ill patients and patients undergoing or surviving cardiac and respiratory arrest. The literature search made the basis for parameters registered throughout the collection of data. Patient journals were selected to be included in the study by inclusion criteria "admitted ICU" and "cardiac arrest" or "respiratory failure" as well as "given respiratory support". The latter group was investigated further to assess whether they were given this treatment because of respiratory failure or (included) or other reasons (not included).

Results and conclusion: Amongst the patients suffering from serious hypoglycemia, all suffered from, highly probable, intoxication. Common to these patients, and statistically different from the other patients, was the fact that they had suffered from potentially fatal intoxication with possible compromised circulation, for a long time (cut off of 2 hours) before found and treated. Other parameters, duration of CPR, S-Ck, S-CRP and also can be interpreted to support this. They also suffered from biochemical signs of damages to kidney and liver organs, but not necessarily in the magnitude, postulated by the literature, sufficient to cause hypoglycemia. The type of drug used was often unclear, but circumstantially seldom indicated party drugs like cocaine and MDMA, but often heroin and benzodiazepines. The group did not have greater death rate, but more often suffered from brain damage. No evidence was found to support medication, septicemia or alcohol as cause for hypoglycemia, but a lot of uncertainty is surrounding these factors based on the retrospective nature of the study.

2 INNHOLDSFORTEGNELSE

1	ABSTRACT	2
2	INNHOLDSFORTEGNELSE	2
3	INNLEDNING	5
3.1	Primær problemstilling	5
3.2	Sekundære problemstillinger	5
3.3	Målsetning	5
3.4	Begrepsavklaring	6
3.5	Årsaker til hypoglykemi	6
3.5.1	Hos den syke eller medisinerte	6
3.5.2	Hos tilsynelatende frisk	8
3.5.3	Er det sannsynlig at man kan utvikle ischemisk hepatitt med akutt funksjonell leversvikt etter en anoksisk periode?	8
3.5.4	Hvor alvorlig hypoglykemi kan man oppnå ved underernæring?	8
3.5.5	Generelt om effekt på blodglukose av intoksikasjon med forskjellige stoffer.	9
3.5.6	Oppsummering av årsaker til hypoglykemi	15
3.6	Blodglukose ved hjerrestans og respirasjonsstans?	16
3.7	Blodglukose hos kritisk syk pasient	16
3.8	Komplikasjoner ved alvorlig hypoglykemi	17
3.9	Prognostiske forskjeller ved hyper- og hypoglykemi ved kritisk syke og hjerrestans?	17
3.9.1	Kritisk syk pasient	17
3.9.2	Overlevende av hjerrestans	17
4	METODE	18
4.1	Inklusjonskriterer	18
4.2	Pasientgrunnlag	18
4.3	Fremgangsmåte	18
4.4	Konkretisering vedrørende registrering av parametre	19
4.5	Sett og grupper	28
4.6	Statistiske analyser	28
4.6.1	Kontinuerlige variabler	28
4.6.2	Kategoriske variabler	29
5	RESULTAT	30
5.1	Kjønn	30
5.2	Alder	30
5.3	Andel alvorlig lav blodglukose	32
5.4	Første målte blodglukose	33
5.5	Betydelig leveraffeksjon ved inntak	34
5.6	Betydelig nyreaffeksjon ved inntak	38
5.7	Leverprøver	42
5.8	Nyreprøver	53
5.9	Muskelskade	58
5.10	Ischemi	63
5.11	Infeksjon	65
5.12	Liggetid før igangsatt behandling	66
5.12.1	Tid under pågående HLR	68
5.13	Inntatt stofftype	68
5.14	Administrasjonsmetode	71

5.15	Type akutt hendelse	72
5.16	Forløp/prognose.....	73
5.17	Andre blodprøver som viste normale verdier eller minimal variasjon	75
5.18	Parametre som ikke dannet grunnlag for statistiske beregninger	75
6	DISKUSJON.....	77
6.1	METODISKE PROBLEMER.....	77
6.1.1	Tidsrelasjoner	77
6.1.2	Intoksikasjon eller ikke intoksikasjon?.....	78
6.1.3	Ernæringsstatus og avmagring.....	79
6.1.4	Tidligere sykdommer og faste medikamenter.....	79
6.2	Diskusjon vedrørende resultatene	79
6.2.1	Diskusjon vedrørende kjønn	79
6.2.2	Diskusjon vedrørende alder	79
6.2.3	Diskusjon vedrørende andel alvorlig lav blodglukose i gruppen I+ og I-	79
6.2.4	Diskusjon vedrørende første målte blodglukose i sett A	80
6.2.5	Diskusjon vedrørende første målte blodglukose i sett B	80
6.2.6	Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i SETT A	80
6.2.7	Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i SETT B	80
6.2.8	Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i SETT C	81
6.2.9	Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i SETT A	81
6.2.10	Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i SETT B	81
6.2.11	Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i SETT B	81
6.2.12	Diskusjon vedrørende INR.....	82
6.2.13	Diskusjon vedrørende levertransaminaser ved inntak	82
6.2.14	Diskusjon vedrørende bilirubin og albumin ved inntak.....	82
6.2.15	Diskusjon vedrørende nyreprøver ved inntak	83
6.2.16	Diskusjon vedrørende CRP	83
6.2.17	Diskusjon vedrørende liggetid før behandling	83
6.2.18	Diskusjon vedrørende CK.....	84
6.2.19	Diskusjon vedrørende ischemi.....	84
6.2.20	Diskusjon vedrørende tid under HLR	84
6.2.21	Diskusjon vedrørende inntatt substans	85
6.2.22	Diskusjon vedrørende felles substans	87
6.2.23	Diskusjon vedrørende administrasjonsmåte.....	87
6.2.24	Diskusjon vedrørende type akutt hendelse.....	87
6.2.25	Diskusjon vedrørende død.....	88
6.2.26	Diskusjon vedrørende ingen sekveler	88
6.2.27	Diskusjon vedrørende ingen sekveler	88
6.2.28	Diskusjon vedrørende prognose sett under ett.....	89
7	REFERANSER	90

3 INNLEDNING

3.1 Primær problemstilling

En gjennomgang av pasientdata fra medisinsk intensivavdeling på Ullevål Universitetssykehus viste følgende: Blant pasienter som ankommer avdelingen etter hjertestans, respirasjonsstans eller under pågående HLR, har flere svært lavt s-glukose. Samtlige av disse er under kjent eller mistenkt intoksikasjon med et eller flere substanser. Erfaringsmessig vil de som ankommer med hjertestans som følge av hjerte/karsykdom presentere et høyt s-glukose. Det var ikke åpenbare årsaker til den hypoglykemiske tilstanden slik som kjent diabetes med insulinoverdosering eller overdose av f. eks metformin eller sulfonylureapreparater. Gjennomgående er deres blodglukose vanskelig å regulere den første tiden etter innleggelse, før det normaliseres.

3.2 Sekundære problemstillinger

Hva er vanlige årsaker til hypoglykemi?

Hvilke rusmidler og medikamenter er kjent for å forårsake hypoglykemi?

Hva vet man om hypoglykemi ved hjertestans og respirasjonsstans?

Hvor alvorlig hypoglykemi kan man oppnå ved rus, høy aktivitet og underernæring?

Hva kjennertegner pasientgruppen jeg har undersøkt pasientene?

Har de noen fellestrekk hva gjelder sykdomsforløp, organstatus eller rusmiddeltype?

Har det en sammenheng med gitt rusmiddel?

Kan det være et ukjent rusmiddel på det illegale markedet?

3.3 Målsetning

Det er flere mål med oppgaven.

1) Belyse viktigheten av å måle s-glukose på pasienter med hjerte- eller respirasjonsstans.

Ikke bare med tanke på at lav blodglukose kan være grunnen til akutsituasjonen, men et parallelt problem som kan vedvare pga annen, kanskje felles genese.

2) Se om disse pasientene viser fellestrekk anamnestisk eller ved parametre målt under/etter innkomst.

3) Rette søkelys mot muligheten for at allerede kjente substanser kan ha denne effekten, eller at det finnes ukjente stoffer som har denne effekten, samt muligheten for at disse stoffene ikke alltid er i omløp, men kommer i perioder

3.4 Begrepsavklaring

MIO = Medisinsk Intensiv og Overvåking ved OUS Ullevål sykehus

KIO = Kardiologisk Intensiv og Overvåking

3.5 Årsaker til hypoglykemi

I følge UpToDate (Cryer, Axelrod et. al) (1) er de vanligste årsakene til hypoglykemi i den generelle befolkning følgende:

3.5.1 Hos den syke eller medisinerte

1. Medikamenter

Medikamenter er den vanligste årsaken til hypoglykemi, ofte i en situasjon med kritisk sykdom, inkludert nyresvikt.

a) Insulin og insulinstimulerende midler (Insulin, sulfonylurea)

Slike medikamenter gir spesielt hypoglykemi ved manglende ernæring og/eller hvis insulinsensitivitet øker, som f.eks. ved seponering av glukokortikoidterapi.

b) Alkohol

Blant annet ved å inhibere glukoneogenesen vil hypoglykemi kunne inntreffe under ethanolinntak når glykogenlagrene er tømt, gjerne først etter 12-72 timers alkoholinntak. Plasma ethanolnivå kan da være normalt idet hypoglykemi inntreffer (2) Det finnes også andre måter etanol kan forårsake hypoglykemi *se avsnitt nedenfor.

c) Andre

Mange medikamenter har blitt rapportert å forårsake hypoglykemi, dog er rapportene av lav eller middels god kvalitet. Disse inkluderer høydose salisylysyre, betablokkere og sulfabaserte medikamenter. Andre som nevnes i litteraturen er pentamidin i doser tilsvarende behandling for pneumocystis carinii, kinin, antiarytmika (quidin og disopyramide) samt quinolon-antibiotika. Man har postulert at årsaken er øket insulinproduksjon. (2).

2. Kritisk sykdom

I følge UpToDate (3) er stress-hyperglykemi en kjent faktor hos den kritisk syke, men kritisk sykdom listes også opp som mulig årsak til hypoglykemi, spesielt ved tilstandene som nevnt under.

a) Leversvikt

Gjennom glykogenolyse og glukoneogenese produserer leveren hoveddelen av glukosen som når sirkulasjonen i faste. Det er estimert at så lite som 20 % av residualfunksjon er nok for å unngå hypoglykemi, dog kan leversvikt også bidra til hypoglykemi ved nedsatt metabolisme av visse antidiabetika. (2)

I UpToDate (4) er det beskrevet at hypoglykemi inntreffer i mer hos mer enn 40 % av pasienter med akutt leversvikt, som et resultat av både uttømming av glykogenlagre og hemmet glukoneogenese.

b) Nyresvikt

Av samme årsak som leversvikt, svikt som glukoneogenetisk organ og metabolisme/eksresjon av medikamenter vil nyresvikt kunne forårsake eller medvirke til nyresvikt. Mulig på bakgrunn av nedsatt glukoneogenese, redusert insulin-clearance eller redusert glukoseproduksjon.

c) Sepsis

Dette er en relativt vanlig årsak til hypoglykemi. Cytokinaksellerert glukoseforbruk er vanligvis matchet av øket glukoseproduksjon, men hypoglykemi kan utvikles når sistnevnte ikke lenger holder følge med forbruket, Mekanismen for dette er er nor uklar, kanskje er det på bakgrunn av cytokinmediert hemming av glukoneogenese.

d) Utmattelse

Se " Hvor alvorlig hypoglykemi kan man oppnå ved underernæring?"

3. Hormonell svikt

a) Kortisol

Spesielt nevnt i litteraturen som en komplikasjon til glukokortikoidseponering og tap av kortisolets hyperglykemiske effekt. Ellers oftest sett hos barn med primær binyresvikt, hvor sviktende hyperglykemisk effekt av adrenalin kan adderes.

b) Glukagon og adrenalinmangel

Ved diabetes med sviktende insulinproduksjon.

3.5.2 Hos tilsynelatende frisk

1. Endogen hyperinsulinisme

Insulinom.

Funksjonell B-celle sykdom

Insulin-autoimmune hypoglykemi (antistoffer mot insulin eller insulinreseptor)

2. Tilfeldig/ukjent

(1)

3.5.3 Er det sannsynlig at man kan utvikle ischemisk hepatitt med akutt funksjonell leversvikt etter en anoksisk periode?

Ischemisk hepatitt er i følge UpToDate en kjent følgetilstand av blant annet sirkulatorisk sjokk (5), det står videre at det er ofte er kjennetegnet av høye verdier av aminotransferaser som ofte normaliseres etter 5-7 døgn, men med normal eller bare mild leverfunksjonssvikt med lett forhøyet INR (protrombintid forlenget med 2-3 sekunder). Imidlertid gjorde Raurich og Llompart-Pu et al. i 2011, en retrospektiv studie av 182 pasienter som over en 8 års periode ble innlagt med hypoksisk hepatitt. Hos disse var INR i gjennomsnitt 2,7 og bilirubin 3,8 mg/dL.

I artikkel i UpToDate om patofysiologi ved akutt leverskade som følge av sirkulasjonssvikt, refereres det til Seeto og Fenn et. al. (6) som i 2000 gjorde en kasus-kontroll studie med henblikk på å viktigheten og klinisk betydning av ischemisk hepatitt. De fant at deres 31 pasienter med ischemisk hepatitt etter sirkulatorisk sjokk hadde i gjennomsnitt gjennomgått systolisk blodtrykk på 64 i gjennomsnittlig 20 minutter. Gjennomsnittlig INR var ca 1,3 med bilirubin 2,3, samt ALAT og ASAT på maksimalt ca 2000 i løpet av den nærmeste tiden felles. Blant de tilfeldig utvalgte kontrollene som også hadde gjennomgått sirkulatorisk sjokk utviklet ingen ischemisk hepatitt. Det ble bemerket at et stort flertall av kasusene hadde underliggende hjertesykdom og det ble postulert at sirkulatorisk sjokk med kun lavt blodtrykk i seg selv ikke var nok til å forårsake ischemisk hepatitt.

3.5.4 Hvor alvorlig hypoglykemi kan man oppnå ved underernæring?

Søk på Hypoglycemia AND Inanition eller Hypoglycemia AND exhaustion avdekket ingen treff i pubmed. En annen tilstand forbundet med alvorlig malnutrisjon og avmagring er

anorexia nervosa. Det beskrives på UpToDate at mild hypoglykemi er vanlig ved anoreksia nervosa, mens alvorlig hypoglykemi er sjeldnere, men forbundet med dårlig prognose. Det refereres til en caserapport og en gjennomgang av litteratur av Rich og Caine et al . fra 1990. En 44 år gammel kvinne med 5 års historie med anorexia nervosa ble lagt inn som følge av hypoglykemisk koma, hun hadde blodglukose målt til 0,56 mmol/L., lave nivåer insulin, C-peptid og proinsulin, mens veksthormon og kortisolnivåer var adekvat øket, hvilket antyder at hypoglykemien kan relateres til alvorlig malnutrisjon. Forfatteren beskriver ytterligere 9 tilfeller med alvorlig hypoglykemi med verdier mellom 0,4 og 1,4, hos avmagrede pasienter lidende av anorexia nervosa, hvor andre årsaker til hypoglykemi ikke ble avdekket under innleggelse eller på obduksjon. (7).

Rapporten sannsynliggjør at tilstrekkelig dårlig ernæringsstatus og høy aktivitet kan resultere i alvorlig hypoglykemi, men at dette er sjeldent. Det er ikke beskrevet hvor avmagret eller hvor lenge disse pasientene har gått uten tilfredsstillende ernæring, eller om de har andre disponerende faktorer.

3.5.5 Generelt om effekt på blodglukose av intoksikasjon med forskjellige stoffer.

Intoksikasjon generelt

De vanligste illegale narkotiske stoffene er ikke nevnt på hverken UpToDate eller BMJ best practice som årsak til hypoglykemi, på enkeltstudienivå finnes noen referanser til denne sammenhengen,

Gwini og Shaw et al gjennomgikk retrospektivt 585 pasienter som ble rapportert selvpåført intoksikasjon over en 3 måneders periode. Målet var å undersøke faktorer assosiert med uønskede kliniske forhold, her ble det blant annet registrert blodglukose. Av de 106 pasientene hvor blodglukose ble målt viste 9,4 % av pasientene <4mmol/l, i gruppen som helhet var det mange man ikke visste hvilken substans hadde inntatt og mange alkoholforgiftninger(8)

Sabzghabae og Eizadi-Mood et al. undersøkte prospektivt blodglukosenivå ved innkomst etter akutt intoksikasjon, med henblikk på sammenhengen mellom blodglukosenivå, alvorlighet av intoksikasjon og prognose(9). De undersøkte prospektivt 345 pasienter over 18 år, innlagt over en 10 måneders periode med selvpåført intoksikasjon. De ekskluderte alle

som hadde en historie med diabetes mellitus, mottok glukokortikoidbehandling eller intoksikasjon med medikasjon eller andre stoffer er kjent for å forårsake hyper- eller hypoglykemi. Blodglukose ble målt ved innkomst og deretter hyppig første døgn. Pasientene ble delt inn etter alvorlighetsgrad av forgiftning basert på måling av vitale verdier. Hypoglykemi ble definert som <70mg/dl, dvs. <3,89mmol/L. 13,9 % av pasientene hadde hypoglykemi ved innkomst, disse var fordelt relativt likt på alle alvorlighetsgrader. Artikkelforfatter hadde ingen forklaring på hypoglykemi i denne gruppen.

Opiater

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#4	Search hypoglycemia AND opiates	17
#2	Search hypoglycemia AND methadone	8
#1	Search hypoglycemia AND opioids	110

Heroin

Boyd og Kuisma et al. undersøkte retrospektivt utfall og karakteristikk ved pasienter som overlevde hjertestans etter heroinoverdose. Populasjonen var en middels stor by (560 000 innbyggere) over et 4 års løp. I perioden ble det funnet 94 pasienter med hjertestans, 19 av disse etter heroinoverdose, 53 forårsaket av andre rusmidler. Hhv. 11 og 16 % overlevde. Det bemerkes i midlertidig at 4 av pasientene led av alvorlig hypoglykemi (1,4 - 1,9mmol/l) og det konkluderes blant annet med at tilfellene av hypoglykemi er overraskende, av uklar genese og burde undersøkes nærmere med tanke på insidens og mekanismer. Det bemerkes heller hyperglykemi som følge av hjertestans og som følge av morfinoverdose er beskrevet i litteraturen, samt at ingen av pasientene hadde kjent diabetes eller bruk av antidiabetiske medikamenter. (10)

Metadon

Ceriello og Giugliano et. al (11) undersøkte ved en kasus-kontrollstudie, plasma glukose og insulinrespons ved inntak av oral og intravenøs glukose hos kjente heroin og metadonbrukere. Begge gruppene viste redusert insulinrespons og høyere plasma insulin ved faste, enn kontrollgruppene, hvilket tilsier at heroin og metadon i det minste påvirker glukosemetabolismen.

Faskowitz og Kramskiy et.al. (12) undersøkte muligheten for methadonindusert hypoglykemi hos mus ved et eksperimentelt studie. De legger vekt på at morfin tradisjonelt har vært koblet til hyperglykemi, men at kliniske observasjoner har tydet på at metadon også tidvis kan ha forårsaket hypoglykemi. Resultatet viste at store doser metadon tydelig senker glukosenivåer i dose-responsmønster hos mus.

Moryl og Pope et.al. fulgte i 2013 opp en rekke kasusrapporter som tydet på at raskt økende doser av metadon kunne forårsake hypoglykemi. En retrospektiv studie av 59 opioidtolerante cancerpasienter som mottok metadon mot smerter ble undersøkt. 19 av disse hadde hypoglykemi mens de mottok metadonbehandlingen, og blant 11 tilfeller av dokumentert hypoglykemi var dosen doblet inne 2 dager før. (13)

Amfetamin og metamfetamin

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#3	Search hypoglycemia AND methamphetamine	8
#2	Search hypoglycemia AND metamphetamine	0
#1	Search hypoglycemia AND amphetamine	47

Hypoglykemi er ikke nevnt som komplikasjon eller effekt av intoksikasjon med amfetamin eller metamfetamin i UpToDate (14)(15). Amfetaminoverdose kan forårsake organsvikt, dog med liten sannsynlighet, som i sin tur kan tenkes å forårsake hypoglykemi: I BMJ best practice artikkel om amfetaminoverdose er det bemerket at komplikasjoner kan være **akutt leversvikt** (liten sannsynlighet), **akutt nyresvikt** (via hypertermi og muskelskade)(liten sannsynlighet) og **hjertesvikt** -disse er også nevnt som årsaker til hypoglykemi. Søk i pubmed avdekket ingen relevante resultater.

Kokain

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#1	Search hypoglycemia AND cocaine	23

Hypoglykemi er ikke nevnt i forbindelse med kokainintoksikasjon i UpToDate (16) og gir ingen relevante treff ved søk i PubMed.

Cannabis S

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#1	Search hypoglycemia AND cannabis	8

Det er ikke nevnt at cannabis påvirker glukoseomsetning i de store oppslagsverkene(17), det returneres heller ingen relevante treff i pubmed på søket.

Permutt og Goodvin et. al. gjorde en eksperimentell studie av 7 pasienter som var kjente marijuanabrukere for å avdekke effekt på karbohydratmetabolisme. De fant ingen signifikant hypoglykemi etter bruk av marihuana etter 24-72 timers faste. (18)

Ecstasy (MDMA)

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#7	Search PMMA AND hypoglycemia	1
#4	Search PMA AND hypoglycemia	6
#3	Search MDMA AND hypoglycemia	8
#2	Search ecstasy AND hypoglycemia	9
#1	Search ecstasy AND hypoglycemia	0

Det er vanskelig å vite sikkert hva ecstasy inneholder, da det kan være en kombinasjon av mange stoffer. Dog er 3,4-metylendioksymetamfetamin (MDMA) kjent som et av de viktigste virkestoffene. I følge Vevelstad og Oiestad et.al (19) blir også stoffet paramethoxymetamfetamin (PMMA) og paramethoxyamphetamine (PMA) tidvis funnet i gatedop solgt som amfetamin eller ecstasy. Disse er kjent for stor toksisitet (har i mange områder fått gatenavnet "Death") og høy letalitet. Det konkluderes med at det i tilfeller med alvorlige reaksjoner etter inntak av hva pasienten tror er amfetamin eller ecstasy, bør PMMA/PMA mistenkes.

UpToDate og BMJ best practice nevner ikke hypoglykemi som komplikasjon til ecstasy intoksikasjon, men på enkeltstudienivå er det rapportert om flere tilfeller som kan tyde på en sammenheng:

Soto-Montenegro og Vanquero et al. injiserte rotter med økende doser MDMA i et eksperimentelt forsøkt, hvorpå det ble målt blant annet blodglukose. Resultatet viste signifikant og betydelig hypoglykemi. (20)

En casereport av Strobbe og de Jaer et.al. (21) fra Nederland beskriver en dødelig intoksikasjon av MDMA, hvor pasienten utvikler hypertermi og rhabdomyolyse med hypoglykemi og acidose, fulgt av multippel organsvikt, hjerneødem og DIC.

Ling og Marchant et. al. (22) undersøkte retrospektivt kliniske aspekter ved PMA intoksikasjoner hos pasienter som selvrapporterte ecstasy forgiftning ved Royal Adelaide Hospital fra 1996-1998. Blant de 22 pasientene inkludert på bakgrunn av PMA identifisert via urinprøve, 2 av pasientene led av alvorlig hypoglykemi (blodglukose <1,5mmol/L) med samtidig hyperkalemi ($K^+ >7,5$ mmol/L) og det ble konkludert med at PMA forgiftning sto for de mest alvorlige reaksjonene hos pasienter som trodde de hadde inntatt ecstasy.

En casereport fra Refstad, 2003, (23) beskriver en tidligere frisk 16 år gammel gutt uten kjent narkotikamisbruk, innlagt med kramper og hypertermi etter å ha blitt funnet avkledd utendørs i 2 grader celsius. Ved innleggelse var pasienten i koma med generelle kramper og hypertermi med rektaltemperatur 41,6. Blodprøver avdekket alvorlig hypoglykemi 0,3mmol/L, hypocalcemi 0,99 mmol/L og hyperkalemi 7,3mmol/L. Lever og nyreparametre var normale. Gutten døde kort tid etter av ventrikkelflimmer. Videre undersøkelser avdekket at han hadde inntatt 7 tabletter antatt å være ecstasy, mens postmortem blodprøver avdekket PMA og PMMA i høye konsentrasjoner. Videre diskuteres om hypoglykemi og hypercalcemi kan være spesifikt for PMA forgiftning ved ecstasy inntak.

Ecstasy kan også tenkes å lede til hypoglykemi som følge av akutt leversvikt. Andreu og Mas et al. (24) undersøkte retrospektivt 62 pasienter med akutt leversvikt innlagt på avdeling for leversykdommer ved Hospitall Clinic i Provincial, Barcelona i Spania mellom januar -94 og desember -96. Blant disse ble 5 pasienter innlagt som følge av ecstasyindusert leversvikt, som nest vanligste årsak til akutt leversvikt hos pasienter under 25 år. Samtlige av disse 5 hadde høye transaminaser og hypoglykemi.

GHB

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#3	Search hypoglycemia AND GHB	25
#2	Search hypoglycemia AND gamma-hydroxybutyric acid	3
#1	Search hypoglycemia AND gamma hydroxybutyrate	8

Hypoglykemi blir ikke nevnt på UpToDate eller BMJ best practice (21) i forbindelse med GHB intoksikasjon

Benzodiazepiner

Pubmed søk:

Search	Query	Items found
#7	Search glucose metabolism AND benzodiazepine	744
#6	Search hypoglycemia AND benzodiazepine	106

UpToDate nevner ikke hypoglykemi som kjent reaksjon ved overdose av benzodiazepiner (25).

Gramaglia og Ramella Gigliardi et al. (26) undersøkte i 2014 benzodiazepiners effekt på glukosemetabolisme i en liten studie hvor de ga 12 tidligere friske unge individer zolpidem eller brotizolam i terapeutiske doser mot søvnproblemer. De målte blodglukose og insulinrespons etter 15 dagers behandling. De fant signifikant markerte økte blodglukosenivåer etter belastningstest, hvilket kan indikere en glukometabolsk effekt.

Etanol

I følge UpToDate (27) er etanol kjent for å kunne forårsake hypoglykemi. Som nevnt over: Ved å inhibere glukoneogenesen vil hypoglykemi kunne inntreffe under etanolinntak når glykogenlagrene er tømt, gjerne først etter 12-72 timers alkoholinntak. Plasma etanolnivå kan da være normalt idet hypoglykemi inntreffer (2, 28)

Marks et. al. (29) skriver i en litteraturstudie av stoffer som kan forårsake hypoglykemi, på hvilke 5 måter alkohol kan forårsake hypoglykemi:

1) Enkel alkoholindusert fastende hypoglykemi

Pasienten har ofte drukket moderate til store mengder alkohol (50-300g) over 6-30 timer, typisk komatøs ved oppdagelse og blodglukose $<2,2\text{mmol/L}$.

Delvis kan mekanismen være inhibisjon av leverens glukoneogenese. Dog hindres ikke frigjøring av eksisterende lagre, slik at hypoglykemi på dette grunnlaget kun kan skje hvis etanol inntas etter langvarig faste (ofte 12t) eller hvis under pågående inntak over lang tid, i begge tilfeller vil etanol være påvisbart i blod ved innleggelse.

Mekanismen kan også tenkes å være inhibisjon av hypoglykemiens stimulerende effekt på GH, ADH, ACH, kortisol og glukagon, som igjen hindrer gjenopprettelse av normal blodglukose

2) Kuldeeffekt

Fysisk anstrengelse i kulde kan forårsake klinisk signifikant hypoglykemi etter kun mindre inntak (25g alkohol), mekanismen er ukjent.

3) Alkoholisk ketoacidose med hypoglykemi

Kronisk overforbruk av alkohol og over 2-4 dager med oppkast og metabolsk acidose utvikles hypoglykemi. I **dette tilfellet kan serum etanol være ikke påvisbart**, men anamnesen vil ofte kunne avdekke overforbruk av alkohol. De fleste i denne gruppen vil dog være hyperglykeme ved innkomst og hvorfor en liten gruppe kan lide av hypoglykemi er ukjent. Genesen ser ut til å være helt forskjellig fra 1).

4) Alkoholisk forverring av insulinindusert hypoglykemi

5) Alkoholindusert reaktiv hypoglykemi

Mulig som følge av øket insulinproduksjon etter oral eller intravenøs glukosebelastning.
(28)

3.5.6 Oppsummering av årsaker til hypoglykemi

Foruten de åpenbare effektene av overdosering av medikasjon i behandling av diabetes mellitus, ser det ut til at det finnes best evidens for at etanoloverforbruk kan gi hypoglykemi. Dertil er det mye som tyder på at leversvikt ofte vil gi hypoglykemi. I denne settingen er spesielt akutt leversvikt relevant. Det er også bemerket at nyresvikt kan gi hypoglykemi. At akutt leversvikt, ischemisk hepatitt, og akutt nyresvikt (prerenal) ofte oppstår sammen som

følge av alvorlig kompromittert sirkulasjon og vevsischemi, gjør dette til en spesielt interessant sammenheng. Dog er det uklart hvorvidt ischemisk hepatitt som følge av sirkulasjonssvikt kan forårsake funksjonell leversvikt i den grad som kreves for å ramme leverens glukoneogenese og glykogenolyse i tilstrekkelig grad.

Av rusmidlene er det enkeltstudier som indikerer at opiater, både heroin og kanskje spesielt metadon, kan forårsake hypoglykemi men at dette heller er sjeldne unntak enn regelen. Ecstasy har i flere enkelttilfeller blitt rapportert å forårsake hypoglykemi, spesielt er en del enkeltrapporter og små retrospektive undersøkelser av pasienter som har inntatt PMA eller PMMA interessant, da disse ved flere tilfeller har presentert med alvorlig hypoglykemi.

Hvorvidt alvorlig underernæring kan forårsake hypoglykemi per se er et interessant spørsmål, men i følge litteraturen kan det tyde på at det kreves ekstrem underernæring over lengre tid før hypoglykemi på dette grunnlaget finnes, og selv da tyder det på at insidensen er relativt lav.

Det er i litteraturen få indikasjoner på at amfetamin, kokain, benzodiazepiner og cannabis senker blodglukose hos brukeren.

3.6 Blodglukose ved hjertestans og respirasjonsstans?

Nurmi og Boyd et al. (30) undersøkte retrospektivt blodglukose hos 170 pasienter som overlevde resusitering etter hjertestans (VF eller VT), med tanke på blodglukose som prognostisk faktor. Måling prehospitalt og ved innkomst ble registrert med median blodglukose i de to gruppene fra 10,5mmol/L +/- 4,1 hos de overlevende til 13,5 +/- 3,9 hos de ikke overlevende. Det vil si at nivået tydelig tenderer mot statistisk signifikant hyperglykemi. Det bemerkes at hyperglykemi her var forbundet med lavere overlevelse.

3.7 Blodglukose hos kritisk syk pasient

Hos en kritisk syk pasient er, i følge UpToDate, hyperglykemi ikke et sjeldent fenomen (3), ofte omtalt som stress-hyperglykemi. Weant og Bailey et al. fant i sin gjennomgang av litteraturen at dette forekommer med en insidens på alt fra 3 % til 71 % som følge av forskjellige definisjoner av konseptet stress-hypoglykemi (31). Det fremkommer uansett tydelig at dette er en relativt hyppig tilstand. Hos hjertesyrke gjelder det samme: UpToDate

refererer til en studie hvor man fant hyperglykemi ($>7,8\text{mmol/L}$) hos 70 % av pasienter innlagt med innlagt med STEMI behandlet med PCI, men kun 17 % av med dette inklusjonskriteriet hadde en historie med diabetes. (32)

3.8 Komplikasjoner ved alvorlig hypoglykemi

Alvorlig langvarig hypoglykemi kan forårsake nevrologisk skade og hjernedød. Mekanismer for akutt død ved mindre markert hypoglykemi er ukjente, men kan involvere hjertearytmer., det er blant annet kjent at hypoglykemi forårsaker forlenget QT tid. (1).

3.9 Prognostiske forskjeller ved hyper- og hypoglykemi ved kritisk syke og hjertestans?

3.9.1 Kritisk syk pasient

Hyperglykemi er i følge UpToDate assosiert med dårlig klinisk prognose hos kritisk syke pasienter (33), etter gjennomgang av flere studier som undersøkte optimal blodglukoseregulering hos intensivpasienter er det fortsatt noe uklart hva som er optimalt nivå, men det fremkommer tydelig at $<6,1\text{ mmol/L}$ øket sjansen for episoder med alvorlig hypoglykemi og samtidig ikke hadde noen effekt på overlevelse, mens verdier over 10 mmol/L igjen viste dårligere prognose.

3.9.2 Overlevende av hjertestans

Mullner og Sterz et al undersøkte i 1997 prospektivt en gruppe med 145 overlevende av bevitnet hjertestans, hvor på blodglukose ble målt etter 6, 12 og 24 timer. De fant at høye median blodglukosenivåer over de første 24 timer var sterkt assosiert med dårlig nevrologisk utfall og har en skadelig effekt på funksjonell nevrologisk rehabilitering. De konkluderer også med at hvorvidt overlevende etter hjertestans mulig kan ha nytte av reduksjon av blodglukose, fortsatt trenger evidens.

4 METODE

4.1 Inklusjonskriterer

Pasienter som legges inn på MIO i perioden mellom 2003 og 2007 med:

- 1) Hjertestans og pågående HLR eller,
- 2) Legges inn på MIO etter hjertestans, som igjen har pulsgivende rytme.
- 3) Respirasjonsstans
- 4) Respirasjon truende i slik grad at må legges på respirator som følge av apné eller treg respirasjon, ikke respirasjonsvikt som følge av gassvekslingsproblemer ved kronisk lungesykdom, ikke respiratorbehandling på grunn av fare for ufrie luftveier, behov for kontroll på kramper eller liknende ikke-respiratorisk problem.
- 5) Alder <50 år

Pasientene deles i en gruppe med kjent eller mistenkt intoksikasjon, basert på anamnesticke opplysninger eller objektivt bekreftede målinger ved innkomst, samt underinndeling etter blodglukose over eller under 3,0.

Isolert etanoloverdose inkluderes ikke i intoksikasjonsgruppen da dette er en tilstand som allerede er kjent for å forårsake hypoglykemi, men etanolinntak sammen med andre stoffer inkluderes.

Pasienter med overdose på medikamenter som allerede erkjent gir hypoglykemi inkluderes ikke.

4.2 Pasientgrunnlag

Grunnlaget er generelt sett pasienter som kommer til en intensivavdeling på et norsk storbysykehus. Pasientene er valg ut blant pasienter på Medisinsk Intensiv og Overvåkning (MIO) på OUS Ullevål Universitetssykehus. Hit legges pasienter med respirasjonsstans og hjertestans som ikke åpenbart er betinget i kjent hjertesykdom. Sistnevnte legges på KIO, dog som følge av kapasitetsspørsmål vil ca 1/3 av pasientene med hjertestans som følge av hjerte/karsykdom legges på MIO likevel.

4.3 Fremgangsmåte

Jeg har retrospektivt gjennomgått journaler, plukket ut pasienter etter nevnte kriterier, deretter registrert parametre som inndelt nedenfor. Hvor informasjonen stammer fra noteres slik at det er mulig å gjenfinne kilden. Ikke alle registrerte variabler presenteres i resultatet, noen er til for at jeg skal huske å se etter dette, da de kan være med på å rettferdiggjøre "anamnestisk overveiende sannsynlig" innenfor en ikke kvantitativ variabel.

4.4 Konkretisering vedrørende registrering av parametre

Generelt registreres ja/nei/uvist under hvert punkt, men der et annet punkt klart avkrefter et annet skrives kun X/tomt. Som for eksempel funnsted, men kan ikke bli funnet både innendørs og på gaten samtidig. Registrert som "uviss" innebærer både at en test eller måling ikke er tatt, at resultatet ikke er tilgjengelig retrospektivt eller at man ikke har funnet ut av dette.

GENERELT

Kjønn: mann/kvinner

Alder: Antall år

INKLUSJONSKRITERIE

Hjertestans: ja/nei

Her inkluderes pasienter hvor HLR er igangsatt som følge av ventrikkelflimmer, asystole eller ikke pulsgivende rytme.

Respirasjonsstans: ja/nei

Som respirasjonsstans registreres alle hvor respirasjon er såpass kompromittert at helsepersonell har bedømt det nødvendig med intubasjon og assistert respirasjon via bag eller respirator.

INTOKSIKASJON

Anamnestisk mistenkt: ja/nei

Her inkluderes der hvor funn på stedet, pasient eller pårørende har oppgitt inntak av rusmidler i nær tidsrelasjon til innleggelse på MIO

Positivt svar på rus- og medikamentscreening ved innkomst: ja/nei

Her inkluderes de som har utslag på test ved innkomst, uavhengig om det er kjent om de har blitt gitt medikamenter som kan slå ut på testen eller ikke.

Pupiller: små/normale/store og lysreaktive/lysstive

Her registreres hvis det i inntakstjournal er nevnt eksplisitt at pasienten har små eller store pupiller, årsaken til dette eller faktisk størrelse gjøres ikke betraktninger rundt.

Inntaksmåte

P.o / inj / inhal.

Her registreres hvis pasienten oppgir selv, eller det er komparenter som bevitnet har oppgitt, eller hvis funn på stedet tyder sterkt på gitt administrasjonsmåte (tom pilleglass, sprøyte, ferskt innstikksted), vurderes også opp mot type stoff og sannsynlighet for administrasjonsmåte. F.eks.: ferskt innstikksted i armen og positiv test for heroin, registreres som inj.)

Uvisst:

Hvis det er helt uklart om intoksikasjon foreligger, men det ikke er helt usannsynlig (tidligere historikk, men ikke anamnesticke, kliniske eller biokjemiske tegn til intoks.)

Hvis det ikke er noe som skulle tilsi eller føre til mistanke, registreres pas. Ikke her.

OMSTENDIGHETER

Hvor funnet

Hjem

Gate

Offentlig tilgjengelig sted, men ikke gate.

Inne, men ikke hjemme.

Ligget lenge

Tydelig at pas sannsynligvis har ligget med kompromittert respirasjon eller sirkulasjon over 2t, f.eks. Lav kroppstemp selv om ligget innendørs.

Nyttig for å sannsynliggjøre/muliggjøre organsvikt ved inntakst, i kombinasjon med andre faktorer

HLR

Pågående HLR ved inntakst

Tid med pågående HLR før død eller ROSC

Her registreres kun hvis det er oppgitt tid i journalen

Adrenalin

Om adrenalin er gitt prehospitalt eller ved innkomst

TYPE STOFF

RUSMIDDEL

Generelt registreres følgende punkter under de stoffene som også kan gis av helsepersonell i forløpet:

Anamnestisk sannsynlig: ja/nei

Utslag på urin eller serumanalyse: ja/nei

Gitt av helsepersonell før urin/serumanalyse:

Må ses i relasjon til punktet over med tanke på sikkerhet vedr. inntak

Amfetamin: ja/nei

Cannabis S: ja/nei

Ecstasy: ja/nei

GHB: ja/nei

Kokain: Ja/nei

Opiater: ja/nei

Metadon: ja/nei

Benzodiazepiner: ja/nei

Etanol: ja/nei

Andre illegale: ja/nei

MEDIKAMENTOVERDOSE

Anamnestisk mistenkt: ja/nei

Bekreftet på screening ved innkomst: ja/nei

Antidiabetika

Insulin: ja/neo

Metformin: ja/nei

Sulfonylurea: ja/nei

BLODGLUKOSE

Hypoglykemi: ja/nei

Her registreres som positivt hvis det foreligger S-glukose <3,0mmol/L enten prehospitalt og/eller ved akuttmottak. Senere lave verdier noteres men pasienten sorteres ikke til gruppen med hypoglykemi i det akutte forløpet.

Prehospitalt: Verdi

Målt prehospitalt: Ja/nei/uvisst

Her registreres nei hvis det åpenbart fremstår som en overraskelse at pasienten har hypoglykemi ved innkomst. Jeg forutsetter at det vil bli nevnt i journal hvis pasient blir oppdaget med alvorlig hypoglykemi som blir korrigert prehospitalt. Hvis det foreligger hypoglykemi men det ikke fremkommer hvorvidt dette er et nytt eller kjent funn settes uvisst.

Ved innkomst:

Her noteres første verdi ved innkomst.

På avdeling

Etter 6-12 timer: verdi

Dag 1: verdi

Dag 2: verdi

Dag 3: verdi

Dag 4: verdi

Dag 5-7: verdi

Tid til normalisering: Antall timer

ORGANSVIKT VED INNKOMST*

Leversvikt: ja/nei

Forhøyede transaminaser > 5x referanseområde + forhøyet INR > 1,3 samt anamnestisk/klinisk sannsynlig kompromittert sirkulasjon registreres som ja.
>5x referanseområde

ALAT:

M: 70x5 = **350**

K: 45x5 = **225**

ASAT:

>5 x referanseområde

M: 45x5 = **225**

K: 35x5 = **175**

KILDE

<http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/asat-2949.html>

<http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/alat-2936.html>

Nyresvikt: ja/nei

Forhøyet kreatinin over referanseområde + forhøyet urinstoff over referanseområde samt anamnestisk/klinisk sannsynlig kompromittert sirkulasjon registreres som ja.

Kreatin referanseområde

K>90

M>105

Eller hvis urinstoff øket med høynormal kreatinin hos lett pasient

Urinstoff referanseområde

M: >8,1

K: >6,4

KILDE:

<http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/karbamid-2987.html>

<http://nevro.legehandboka.no/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/kreatinin-2990.html>

Rhabdomyolyse: ja/nei

Forhøyet CK som stiger kraftig neste 12-24t med anamnestisk sannsynlig at har ligget lenge registreres som ja.

FORLØP / UTVIKLING

Død før utskrivelse: ja/nei

Respiratorbehandling: ja/nei

Hjerneskode: ja/nei

Her registreres hvis pasienten overlever, men med erkjennbar sentralnervøs skade.

Type: Hvis journal nevner type nevrologisk skade.

Leversvikt: ja/nei

Nyresvikt: ja/nei

Andre alvorlige sekveler: ja/nei

INNEGGELSEÅRSÅK

Intoksikasjon: ja/nei

Hjerte/kar: ja/nei

Type:

Diabetes: ja/nei

Alvorlig kreftsykdom: ja/nei

Kvelning: ja/nei

Lunge emboli: ja/nei

Infeksjon: ja/nei

Hjertestans: ja/nei

Respirasjonsstans: ja/nei

Intoksikasjon: ja/nei

Ingen alvorlig somatisk sykdom: ja/nei

TIDLIGERE KRONSIK SYKDOM

Kjent rusmisbruk: ja/nei

Defineres som tidligere innlagt på bakgrunn av intoksikasjon, under behandling for rusmisbruk eller pas/komparenter forteller om utstrakt rusmisbruk.

Type: Konkretisering av pas. rusproblem

Hjerte/kar: ja/nei

Type:

Lungesykdom: ja/nei

Type:

Diabetes: ja/nei

Alvorlig kreftsykdom: ja/nei

Autoimmun sykdom: ja/nei

Ingen alvorlig somatisk sykdom: ja/nei

MEDIKAMENTBRUK

Antidiabetika

Insulin: ja/nei

Metformin: ja/nei

Sulfonylurea: ja/nei

Annet: ja/nei

Sederende stoff

Benzodiazepin: ja/nei

Opiat: ja/nei

Annet: ja/nei

Andre medikamenter rapportert å forårsake hypoglykemi(1)

Cibenzoline: ja/nei

Gatifloxacin: ja/nei

Pentamidine: ja/nei

Quinine: ja/nei

Indomethacin: ja/nei

Andre faste medikamenter: Type

Ingen: ja/nei

Uvisst: ja/nei

PARAMETRE VED INNKOMST

GCS: 3-15

Her registreres prehospital verdi hvis nevnt

Puls: slag/min

Her noteres også prehospital verdi hvis nevnt

Blodtrykk: mm hg systolisk/diastolisk

Her noteres også prehospital verdi hvis nevnt

PaO₂: Kpa

Her registreres kun verdi hvis målt før assistert ventilasjon. Hvis det er nevnt prehospital

SpO₂, noteres dette her.

Temperatur: Antall grader celsius

pH ved blodgass:

Vekt: Antall kg

Kun hvis nevnt første døgn

EKG funn

Akutt ischemi: ja/nei

Arytmi: ja/nei

EKKO funn

Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon ja/nei/uvisst

Avmagring: ja/nei

Normal: ja/nei

Adipøs: ja/nei

Uvisst: ja

ORGANSTATUS VED INNKOMST:

GENERELT/ELEKTROLYTTER

Hb: verdi

Na: verdi

K: verdi

Ca: verdi

HJERTE

Troponin: verdi

Troponin etter 4-8t: verdi

NYRE

Kreatinin: verdi

Urinstoff: verdi

LEVER

ALAT: verdi

ASAT: verdi

Albumin: verdi

Bilirubin: verdi

INR ved innkomst: verdi

INR etter 12-24t: verdi

INFEKSJON

Hvite: verdi

CRP ved innkomst: verdi

CRP etter 12-24t: verdi

Hep B: verdi

Hep C: verdi

HIV: verdi

ISCHEMI

Laktat: verdi

MUSKELSKADE

CK ved innkomst.: verdi

CK etter 12-24 timer: verdi

ANNET

Spesielle faktorer verdt å merke seg

4.5 Sett og grupper

Etter gjennomgang av materialet ble 4 pasienter ekskludert på bakgrunn av manglende målinger ved innkomst som gjorde det umulig å plassere de i noen av gruppene. 53 pasienter ble tilslutt registret i studien. Pasientene inkludert i studien ble delt inn etter henholdsvis

SETT A

- 1) "intoksikasjon foreligger" forkortet "**I+**"
- 2) "intoksikasjon foreligger ikke" forkortet "**I-**"

SETT B

De tre gruppene

- 1) "intoksikasjon og hypoglykemi" forkortet "**I+/HOG+**"
- 2) "intoksikasjon og ikke hypoglykemi" forkortet "**I+/HOG-**"
- 3) "ikke intoksikasjon og ikke hypoglykemi" forkortet "**I-/HOG-**"

SETT C

Består av en kombinasjon av gruppene over, for å kunne sammenlikne gruppen "intoksikasjon og hypoglykemi" mot resten av pasientene

- 1) "**I+/HOG+**"
- 2) "**I-/HOG-**" eller for praktiske formål "**HOG-**" (da ingen I-/HOG+ finnes)

Gruppen «ikke intoksikasjon og hypoglykemi» inneholdt i utgangspunktet kun én pasient og i dette tilfellet var det en del som tydet i retning av intoksikasjon, uten at det var mulig å sannsynliggjøre det tilstrekkelig så denne pasienten ble ikke inkludert i studien da det var umulig plassere i riktig gruppe.

4.6 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble gjort i SPSS v. 21 for Mac.

4.6.1 Kontinuerlige variabler

Test for normalfordeling

For kontinuerlige variabler ble det først konstruert et histogram for visuell bedømming av distribusjon og antall topper, deretter et QQ-plot med sammenlikning mot normalfordeling og

et bokspott for å se etter symmetri i distribusjon, tilslutt gjøres en Shapiro-Wilk's test ($p > 0,05$) for matematisk vurdering av normalfordeling.

Hvis normalfordeling - T test og ANOVA

Hvis normalfordelt gjøres T-test for uavhengige utvalg, for å vurdere om det er statistisk signifikant forskjell mellom gjennomsnittsverdi av gitt variabel mellom to grupper beregnes p-verdi for statistisk signifikans. eller ANOVA for å vurdere signifikant forskjell mellom en variabel i flere grupper. Svaret visualiseres med kjeglediagram.

Hvis ikke normalfordeling -Mann Whitney U og Kruskal Wallis

Hvis gitt variabel ikke er normalfordelt, typisk en lang hale (skewed) eller bred topp (kurtosis), forsøkes log-transformasjon. Hvis fortsatt ikke normalfordelt, gjøres en Mann-Whitney-U test for å teste om medianverdi er signifikant forskjellig mellomgruppene. Såfremt gruppene har liknende distribusjon, beregnes U-verdi og p-verdiverdi mellom gruppene for å avgjøre om det foreligger statistisk signifikant forskjell og hvor stor denne eventuelt er. Hvis distribusjon av variabelen er ulikt formet mellom gruppene og ikke normalfordelt, kan Mann Whitney U kun brukes til å avgjøre om verdiene er signifikant høyere eller lavere en i den andre gruppen ved å sammenlikne gjennomsnittlig plassering / rangering (mean ranking order / mean rank) for hver gruppe («distribusjon av score»).

4.6.2 Kategoriske variabler

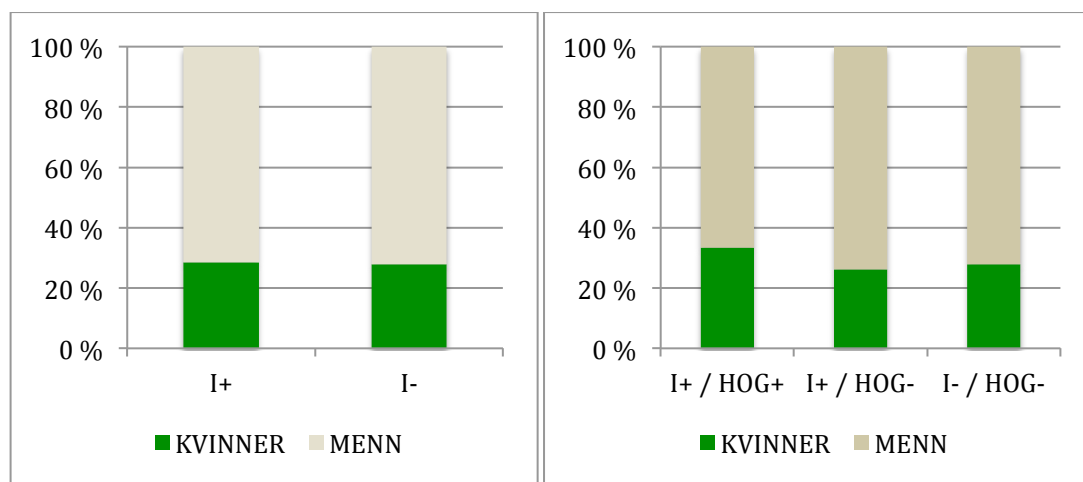
For kategoriske verdier, i denne studien er de alle nominelle, dvs. ingen intern rekkefølge, av typen ja/nei (foreligger/foreligger ikke), gjøres en chi-kvadrat test for å se om det foreligger en signifikant assosiasjon mellom to eller flere kategoriske verdier, med chi-kvadrat (χ^2) og p-verdi for å bedømme statistisk signifikans. Deretter beregnes Phi pearson koeffisient (ϕ) for å bedømme styrke i assosiasjonen. F.eks. Er det en sammenheng mellom det faktum at det foreligger hypoglykemi ved innkomst, og at pasienten har ligget lenge etter inntak av rusmiddel før innkomst.

Jeg redegjør ikke like grundig for den statistiske analysen av alle parametre (som nevnt over), spesielt der det er svært liten forskjell i gjennomsnitt eller median og ingen signifikante verdier returneres, angis dette uten alle p-verdier eller koeffisienter.

5 RESULTAT

5.1 Kjønn

Andel menn og kvinner er relativt likt fordelt innad i hver gruppe med totalt 28 % kvinner og 72 % menn. Ingen av gruppene viser signifikante forskjeller i fordeling mellom kjønn i de forskjellige gruppene.



5.2 Alder

Resultat

Alder er ikke normalfordelt og har en lang hale mot lavere alder i hver gruppe, resultater oppgis derfor i median alder.

Medianer

Median alder i hele studien er: **34,5 år**

Resultater "sett A"

Median alder for I+: **32,9 år**

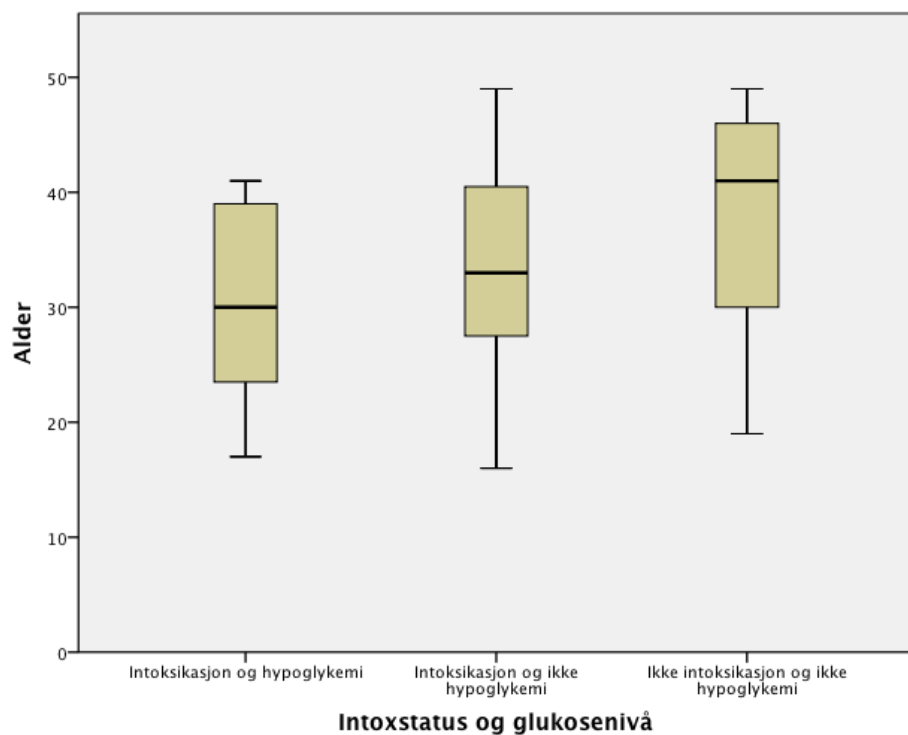
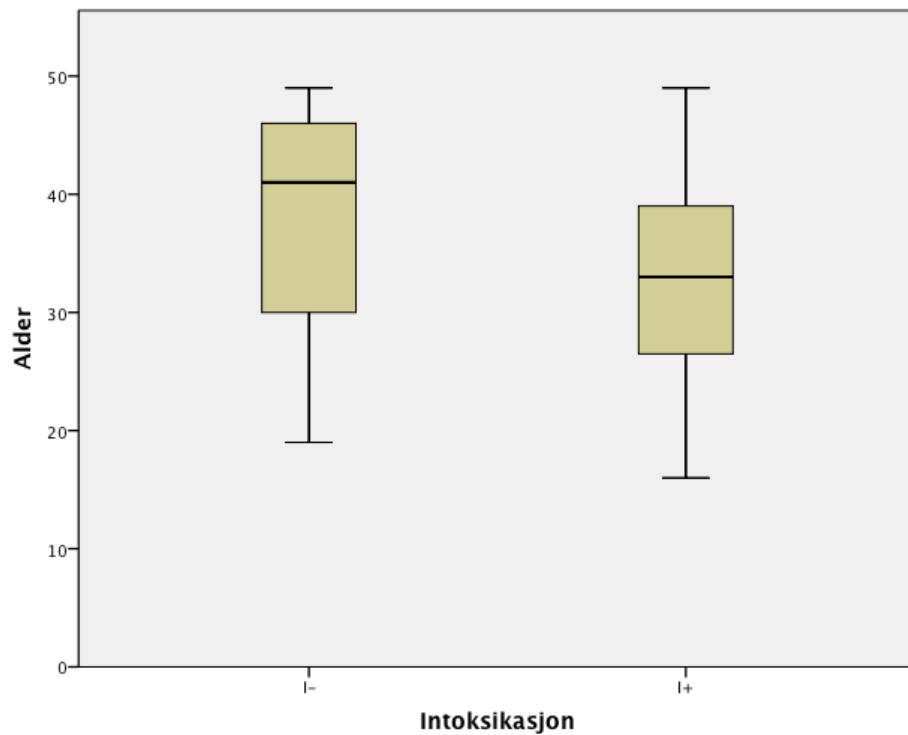
Median alder for I-: **37,8 år**

Resultater "sett B"

Median alder for I+/HOG+: **30,8 år**

Median alder for I+/HOG-: **34,0 år**

Median alder for I-/HOG-: **37,8 år**



Ved parvis sammenlikning ved Mann Whitney U test mellom grupper innad i de to settene var det ikke median alder signifikant forskjell mellom andre grupper enn I+/HOG+ mot I-/HOG-. Distribusjon av alder var her liknende mellom gruppene ved visuell inspeksjon. Median for I+/HOG+ (30,8 år) og for I-/HOG- (37,8 år) var statistisk signifikant forskjellig, $U = 53,5$, $z = 2,15$, $p = 0,031$.

5.3 Andel alvorlig lav blodglukose

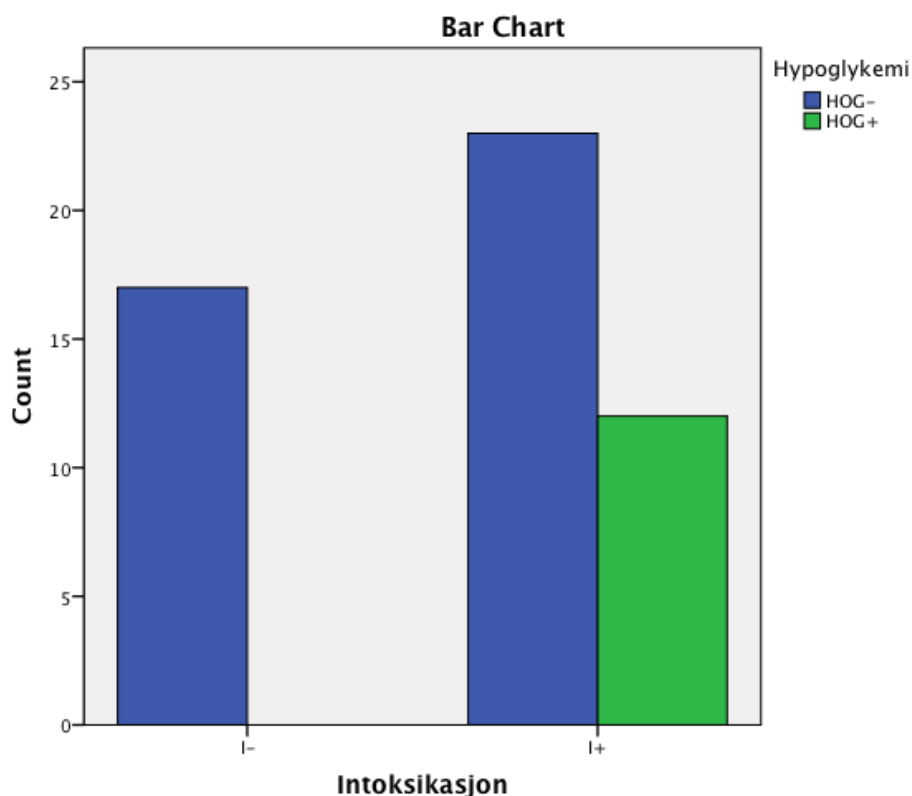
Det første interessante spørsmålet i denne studien vil være om det er en større andel pasienter med alvorlig lav blodglukose i gruppen med intoksikasjon enn i gruppen uten intoksikasjon.

Resultater

Andel I+: **34,3 %**

Andel I-: **0,0 %**

Andelen pasienter fra I+ gruppen som hadde alvorlig lav blodglukose var 34,3 %, mens andelen pasienter fra I -gruppen som hadde alvorlig lav blodglukose var 0,0 %. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant** $\chi^2(1) = 7,58$, **p = 0,006**, med **moderat styrke i assosiasjon** mellom intoksikasjon og alvorlig lav blodglukose, $\phi = 0,382$



Hyppighet av intoksikasjon blant de med alvorlig lav blodglukose: 100,0 %

Hyppighet av intoksikasjon blant de med uten alvorlig lav blodglukose: 65,7 %

5.4 Første målte blodglukose

Median blodglukose ved innkomst blant alle: **8,5 mmol/L**

Resultater "sett A"

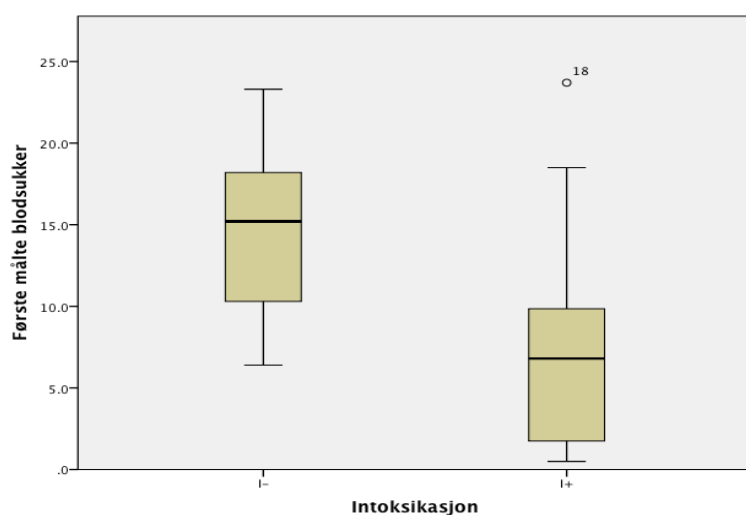
Første målte blodsukker, dvs. før noen intervensjon i så henseende. Ved testing for normalitet viser gruppe I- er tilnærmet normalfordelt, mens I+ har lang hale mot lavere verdier, bruker derfor median og Mann-Whitney U test.

Median I+: **6,8 mmol/L**

Median I-: **15,2 mmol/L**

Differanse: **8,4 mmol/L**

Mann Whitney U test ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom blodglukoseverdier mellom gruppene. Distribusjon av blodsukkerverdier for de to gruppene var ikke liknende ved visuell inspeksjon. Gjennomsnittlig rangering for pasienter med intoksikasjon (gjennomsnittlig rangering 38,0) og pasienter uten intoksikasjon (gjennomsnittlig rangering 20,9) var **signifikant forskjellig**, $U = 102,5$, $z = -3,805$, $p = 0,000$.



Resultater "sett B"

Å teste pasienter valgt til gitt gruppe som følge av lav blodglukose, mot pasienter som ikke er det, er meningsløst. Det er derimot interessant å se på gruppen pasienter med intoksikasjon, men ikke alvorlig hypoglykemi, for å se om de har lavere blodglukose enn den tilsvarende gruppen uten intoksikasjon, det vil si I+/HOG- mot I-/HOG-.

I+/HOG+: **1,3 mmol/L**

I+/HOG-: **8.5 mmol/L**

I-/HOG-: **15.2 mmol/L**

Differanse: **6,7 mmol/L**

Parvis mellom I+/HOG- og I-/HOG-

Mann Whitney U test ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom blodglukoseverdier mellom gruppene. Distribusjon av blodsukkerverdier for de to gruppene var ikke liknende ved visuell inspeksjon. Gjennomsnittlig rangering for pasienter med intoksikasjon og ikke hypoglykemi (gjennomsnittlig rangering 16,4) og pasienter uten intoksikasjon og ikke hypoglykemi (gjennomsnittlig rangering 26,0) **var signifikant forskjellig**, $U= 288,5$, $z=2,545$, $p= 0,01$

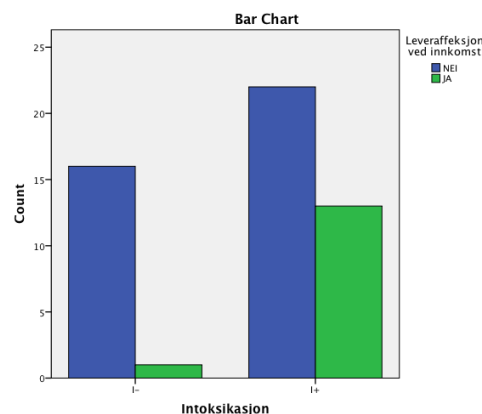
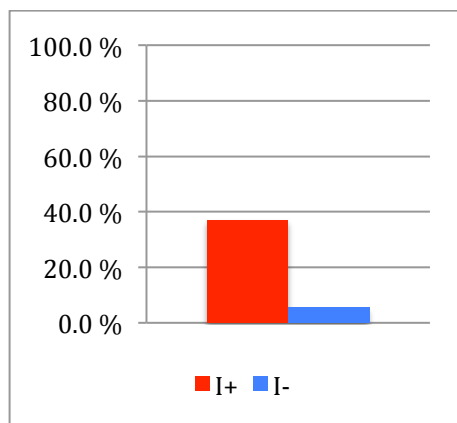
5.5 Betydelig leveraffeksjon ved inntak

Alle: **26,9%**

Resultater "sett A"

Andel I+: **37,1 %**

Andel I-: **5,9 %**



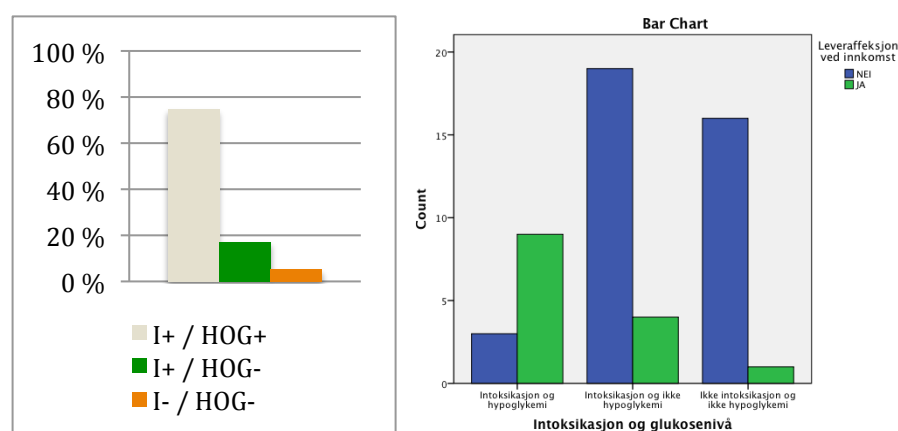
Chi-kvadrat test for assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra I+ gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **37,1 %** mens andelen pasienter fra I -gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **5,9%**. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 5,68$, **p = 0,017**, med **moderat styrke i assosiasjonen**, $\phi = 0,331$

Resultater "sett B"

Andel i I+/HOG+: **75%**

Andel i I+/HOG-: **17,4%**

Andel i I-/HOG-: **5,9%**



Mellom I+/HOG+ og I+/HOG-:

Chi-kvadrat test for assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra "I+/HOG+" gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **75,0%** mens andelen pasienter fra "I+/HOG-" gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **17,4%**. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 11,21$, **p = 0,001**, med **moderat sterk assosiasjon**, $\phi = -0,566$

Mellom I+/HOG+ og I-/HOG-:

Chi-kvadrat test for assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra "I+/HOG+" gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **75,0%** mens andelen pasienter fra "I-/HOG-" gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **5,9%**. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 14,86$, **p = 0,000**, med **svært sterk assosiasjon**, $\phi = -0,716$

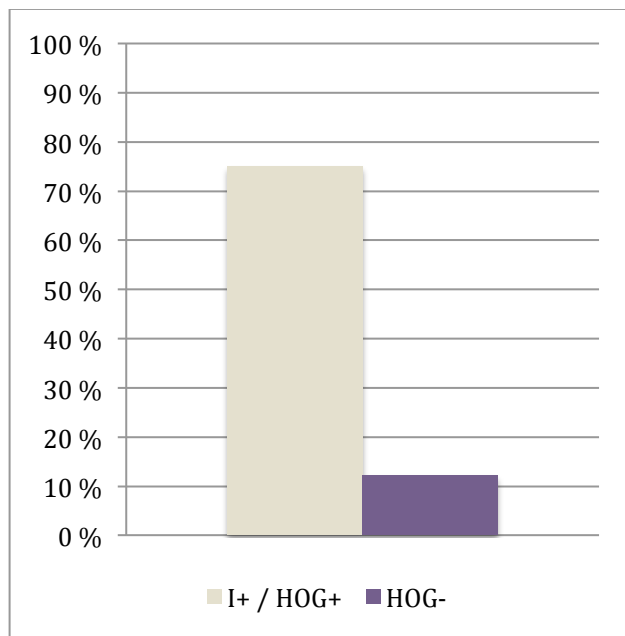
Mellom I+/HOG- og I-/HOG-:

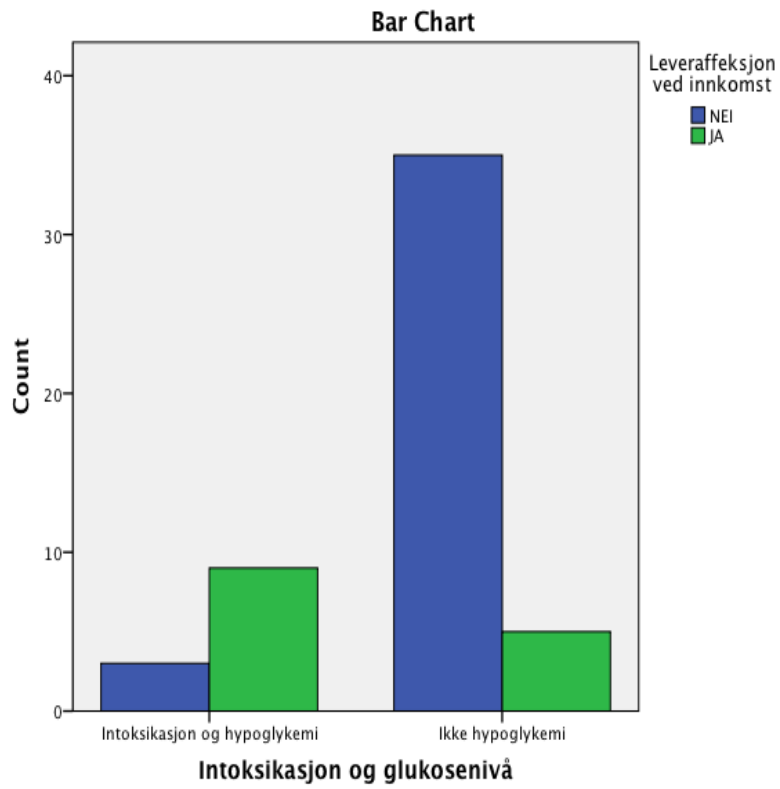
Chi-kvadrat test for assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra "I+/HOG-" gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **17,4%** mens andelen pasienter fra "I-/HOG-" -gruppen som hadde betydelig leveraffeksjon ved inntak var **5,9%**. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 5,68$, $p = 0,277$, med **lav assosiasjon** mellom intoksikasjon og alvorlig lav blodglukose, $\phi = -0,172$

Resultater "sett C"

Andel i I+/HOG+: **75%**

Andel i HOG-: **12,5%**





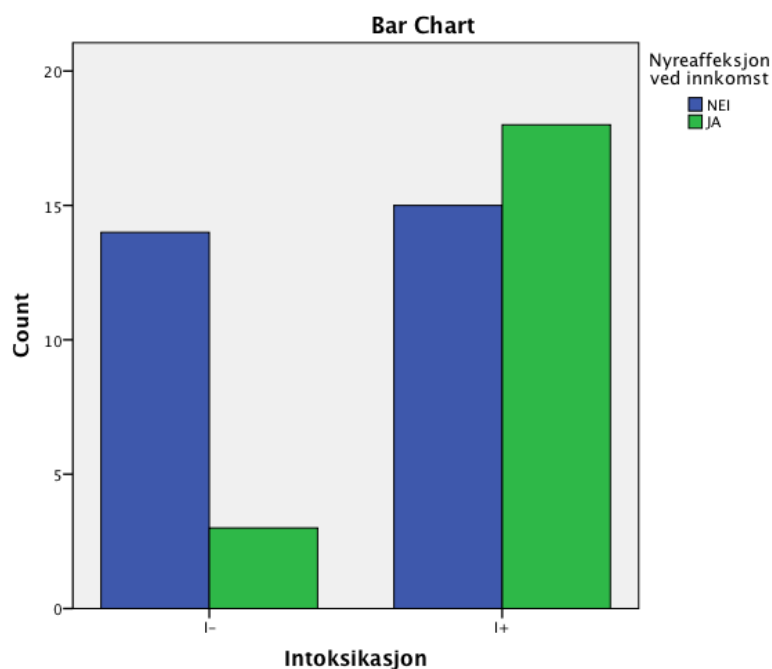
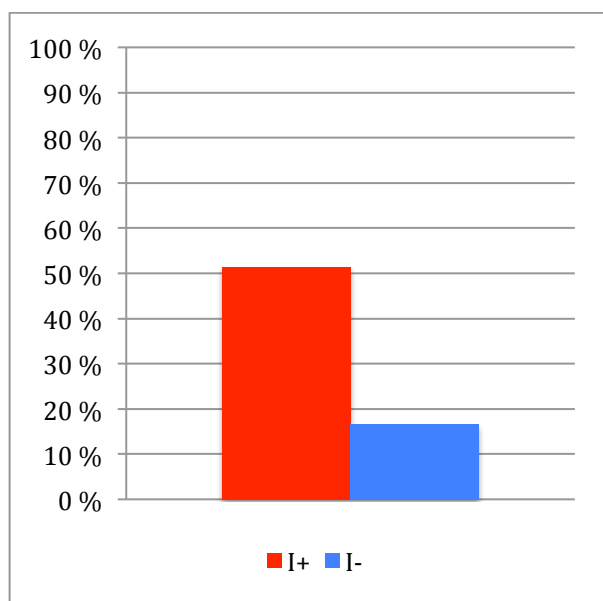
5.6 Betydelig nyreaffeksjon ved inntak

Alle: 42,0 %

Resultater "sett A"

Andel i I+: 54,5%

Andel i I-: 17,6%



Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen.

Andelen pasienter fra "I+" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak

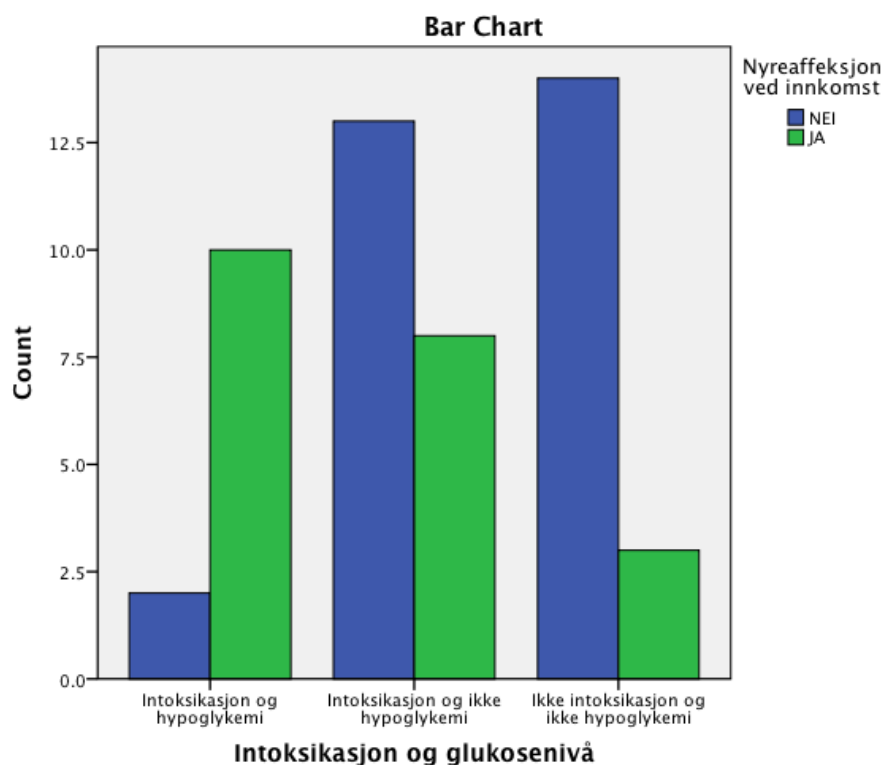
var 54,5% mens andelen pasienter fra "I-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 17,6%. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 6,271$, **p = 0,012**, med **moderat sterk assosiasjon** mellom intoksikasjonstatus og betydelig nyreaffeksjon ved inntak $\phi = 0,354$

Resultater "sett B"

Andel i I+/HOG+: **83,3%**

Andel i I+/HOG-: **38,1%**

Andel i I-/HOG-: **17,6%**



Mellom I+/HOG+, I+/HOG- og I-/HOG-

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen.

Andelen pasienter fra " I+/HOG+" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 83,3% mens andelen pasienter fra " I+/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 38,1% og andelen pasienter fra " I-/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 17,6%. Forskjellene i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 12,67$, **p = 0,002**, med **svært sterk assosiasjon** mellom intoksikasjonstatus og betydelig nyreaffeksjon ved inntak $\phi = 0,504$

Mellom I+/HOG+ og I+/HOG-

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra " I+/HOG+" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var 83,3% mens andelen pasienter fra " I+/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var 38,1%. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 6,303$, **p = 0,012**, med **moderat sterk assosiasjon** mellom intoksikasjonsstatus og betydelig nyreaffeksjon ved innkomst $\phi = -0,437$

Mellom I+/HOG+ og I-/HOG-

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra "+/HOG+" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var **83,3%** mens andelen pasienter fra " I-/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var **17,6%**. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 12,27$, **p = 0,000** med **svært sterk assosiasjon** mellom intoksikasjonsstatus og betydelig nyreaffeksjon $\phi = -0,651$

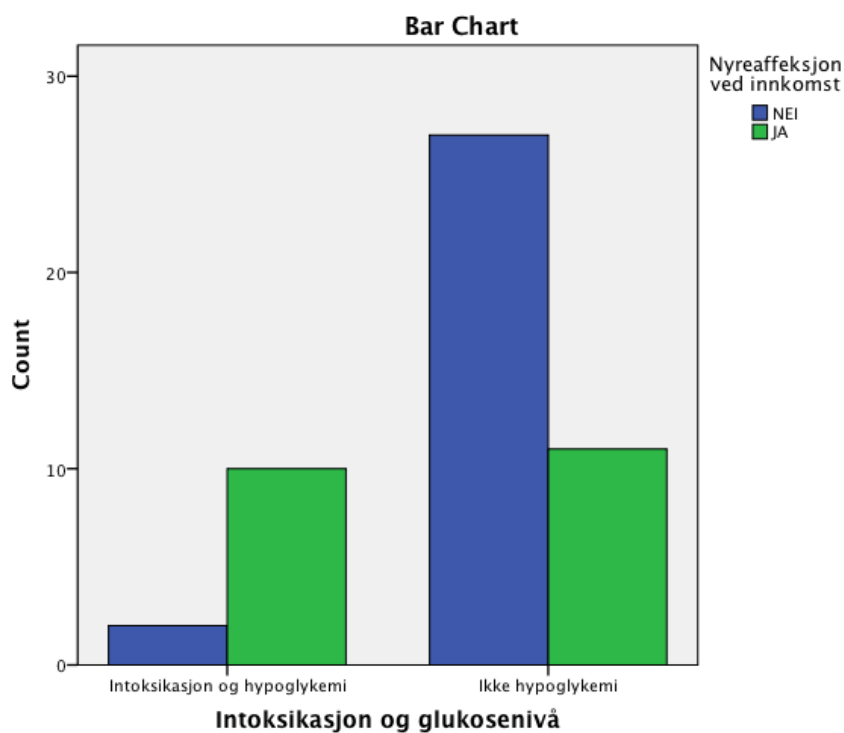
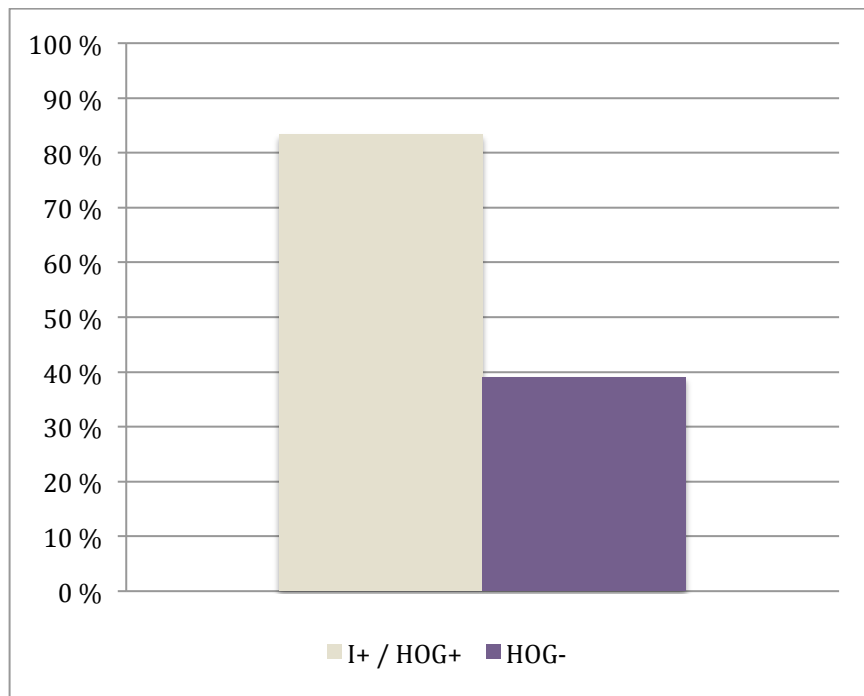
Mellom I+/HOG- og I-/HOG-

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra " I+/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var 38,1% mens andelen pasienter fra " I-/HOG-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved innkomst var **17,6%**. Forskjellen i andeler var **ikke statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 1,91$, **p = 0,17**, med **svak assosiasjon** mellom intoksikasjonsstatus og betydelig nyreaffeksjon $\phi = -0,224$

Resultater "sett C"

I+/HOG+: 83,3%

I-: 17,6%



Mellom I+/HOG+ og I-

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen. Andelen pasienter fra " I+/HOG+" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 83,3% mens andelen pasienter fra " I-" gruppen som hadde betydelig nyreaffeksjon ved inntak var 28,9%. Forskjellen i andeler var **statistisk signifikant**, $\chi^2(1) = 11,07$, **p =0,001**,

med **moderat sterk assosiasjon** mellom intoksikasjonstatus og betydelig nyreaffeksjon $\phi = -0,471$

5.7 Leverprøver

INR ved innkomst

INR viste ikke normalfordeling ved metodene som nevnt tidligere, median ble brukt som uttrykk for trend og Mann Whitney U / Kruskal Willis for statistisk analyse.

Resultater

Median verdier

Alle: **1.2**

"Sett A"

I+: **1.25**

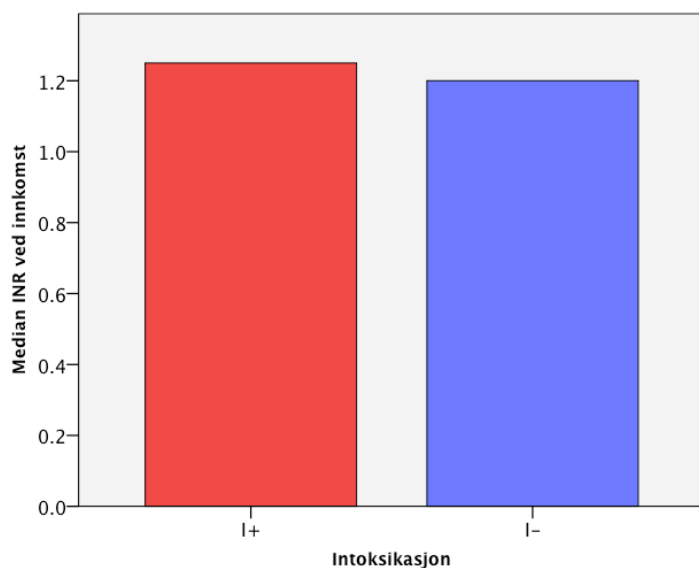
I-: **1.20**

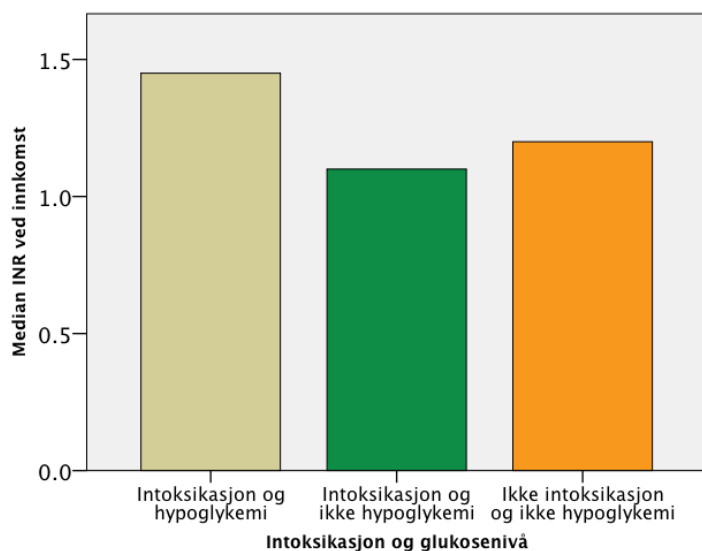
"Sett B"

I+/HOG+: **1.45**

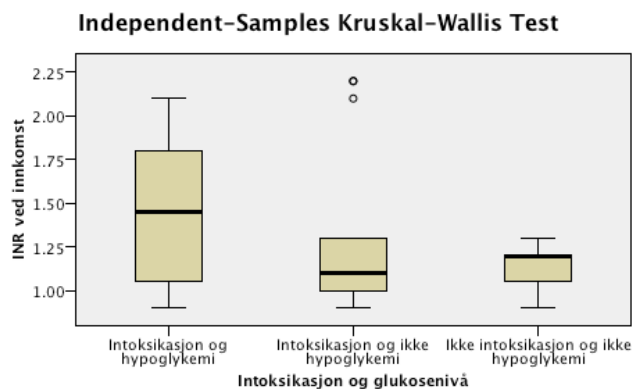
I+/HOG-: **1.10**

I-/HOG-: **1.20**





Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom INR ved innkøst mellom gruppene. Mellom gruppene fantes ikke signifikant forskjell. Lavest p-verdi fantes mellom gruppene I+/HOG+ og I-/HOG- med $p=0,06$ og mellom gruppene I+/HOG+ og I- med $p=0,10$.



Total N	39
Test Statistic	3.036
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.219

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

INR etter 12-24t

Medianer

Alle: 1.4

"Sett A"

I+: 1.5

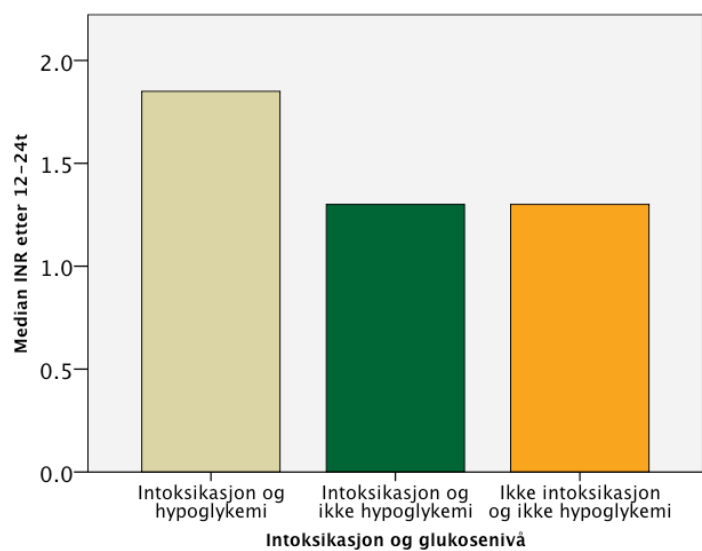
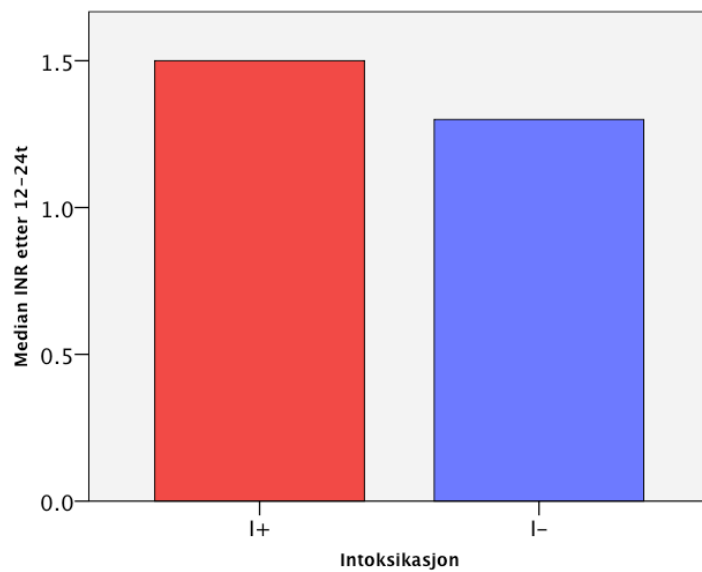
I-: 1.3

"Sett B"

I+/HOG+: 1.85

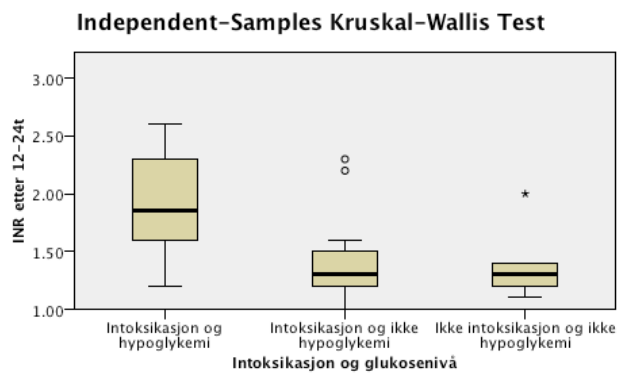
I+/HOG-: 1.3

I-/HOG-: 1.3



Henholdsvis Mann Whitney U og Kruskal-Wallis test ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom INR etter 12-24t mellom gruppene. Det var signifikant

forskjellige verdier ved Kruskal-Wallis test mellom de forskjellige gruppene i **sett 2**. Ved parvis sammenlikning var det signifikant forskjell mellom gruppene I+/HOG+ og I-/HOG- med $p=0,01$, mellom gruppene I+/HOG+ og I+/HOG- med $p=0,023$ og mellom gruppene I+/HOG+ og I- med $p = 0,001$.



Total N	38
Test Statistic	10.105
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.006

1. The test statistic is adjusted for ties.

ALAT

ALAT var viste normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametrisk tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **82**

"Sett A"

I+: **230**

I-: **72**

"Sett B"

I+/HOG+: **799**

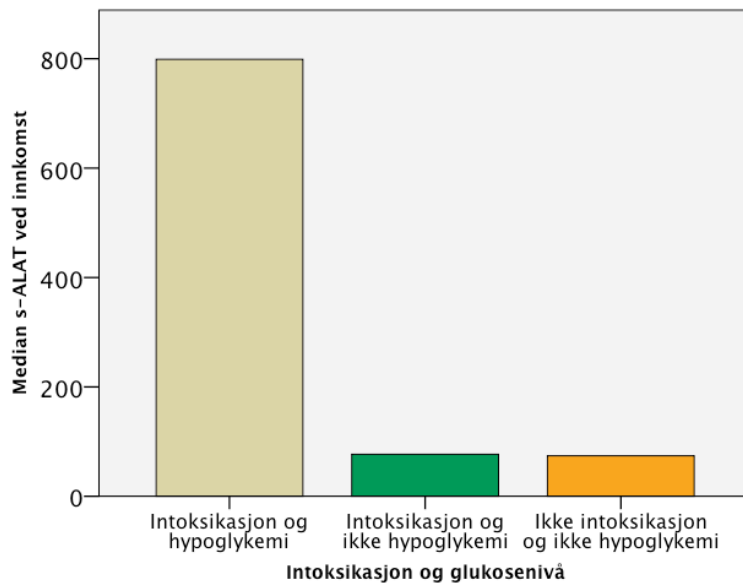
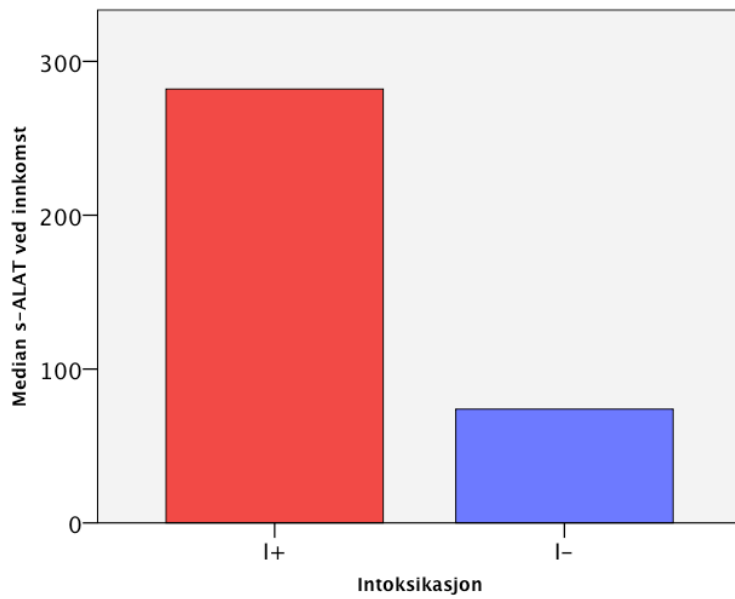
I+/HOG-: **73**

I-/HOG-: **72**

"Sett C"

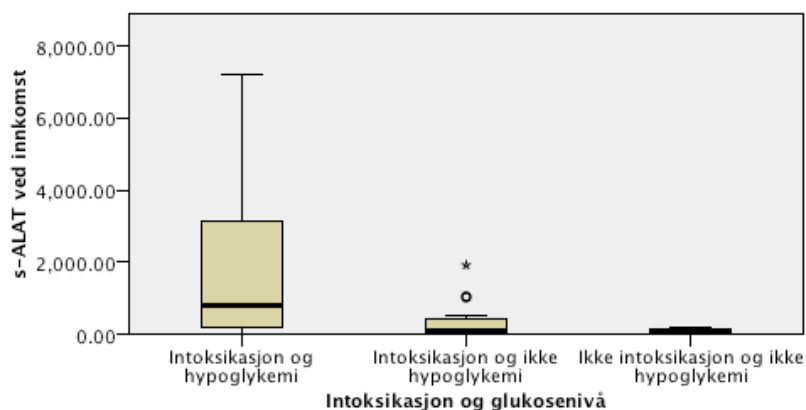
I+/HOG+: **799**

I-: **72**



Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var **signifikant forskjell mellom median ALAT ved innkomst mellom gruppene i sett A, B og C** med p-verdier hhv. **p=0,05, p=0,011 og p=0,004**. Ved parvis sammenlikning innad i gruppe B var det statistisk forskjell mellom gruppene **foruten I+/HOG- mot I-/HOG-** hvor **p=0,391**.

Independent-Samples Kruskal-Wallis Test



Total N	48
Test Statistic	8.943
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.011

1. The test statistic is adjusted for ties.

ASAT

ASAT viste ikke normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametrisk tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **181**

"Sett A"

I+: **357**

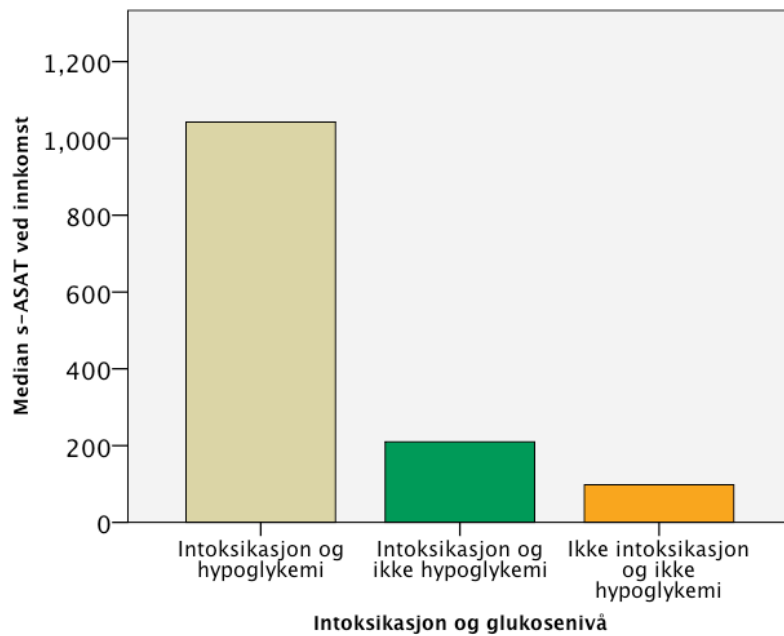
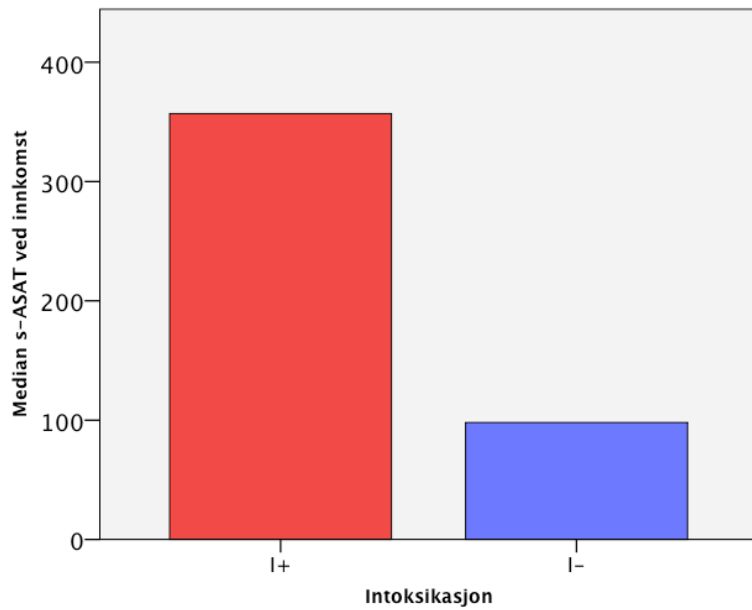
I-: **181**

"Sett B"

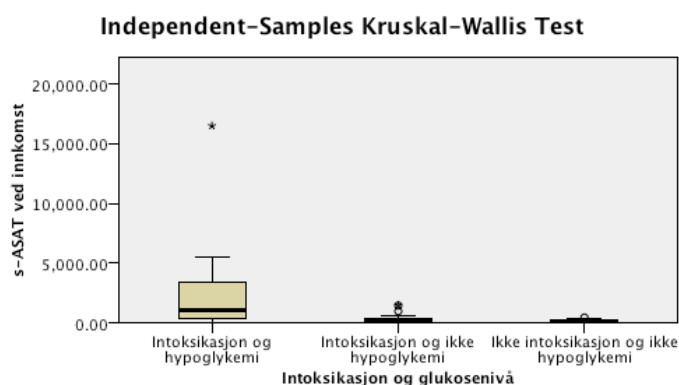
I+/HOG+: **1042**

I+/HOG-: **210**

I-/HOG-: **98**



Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom median ASAT ved innkomst mellom gruppene i sett A, B og C med p-verdier hhv. $p=0,013$, $p=0,003$ og $p=0,002$. Ved parvis sammenlikning innad i gruppe B var det statistisk forskjell mellom gruppene foruten I+/HOG- mot I-/HOG- hvor $p=0,118$.



Total N	47
Test Statistic	11.324
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.003

1. The test statistic is adjusted for ties.

Albumin

Albumin viste ikke normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametriske tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **40,0**

"Sett A"

I+: **40,0**

I-: **39,0**

"Sett B"

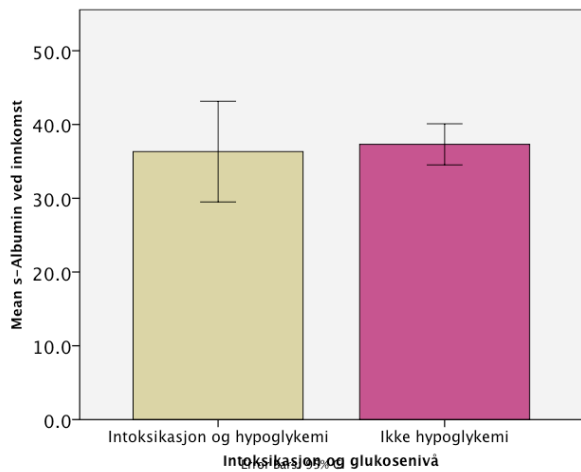
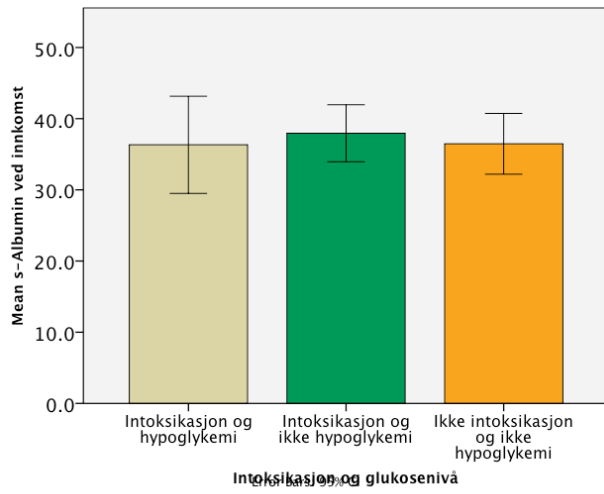
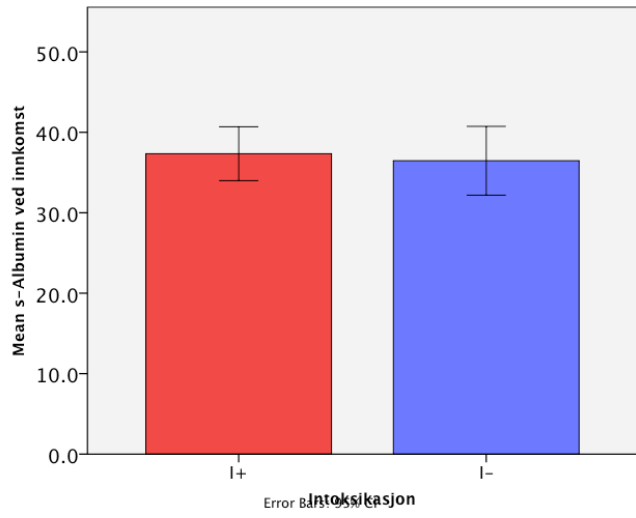
I+/HOG+: **38,5**

I+/HOG-: **40,0**

I-/HOG-: **39,0**

Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom albumin ved inntøkt mellom gruppene. Mellom gruppene fantes **ikke signifikant forskjell**. Med **p-verdier mellom 0,67 og 0,90**. Da distribusjonen av albuminverdier innad i de forskjellige gruppene var **tilnærmet normalfordelte** ble det også gjort uavhengig T-test mellom sett 1 og enveis ANOVA mellom

gruppene med post-hoc parvis testing, som heller ikke fremviste signifikante sammenhenger, med $p=0,75$ til $1,0$.



Bilirubin

Medianer

Alle: **7,0**

"Sett A"

I+: **9,0**

I-: **6,0**

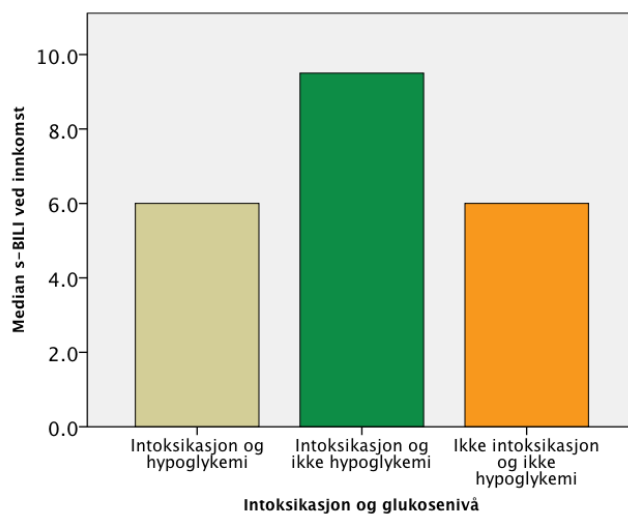
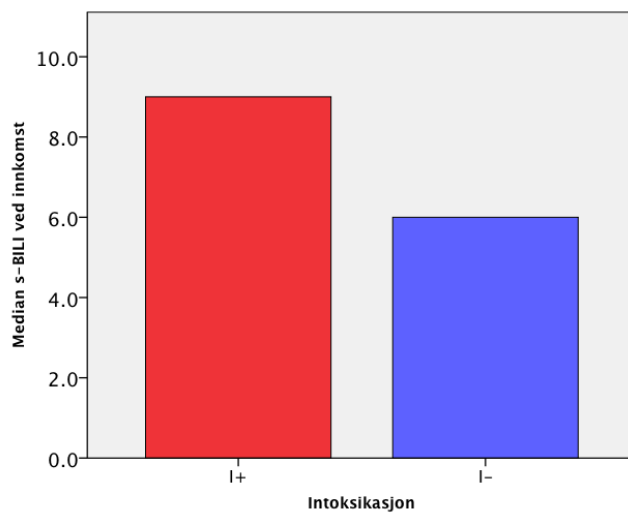
"Sett B"

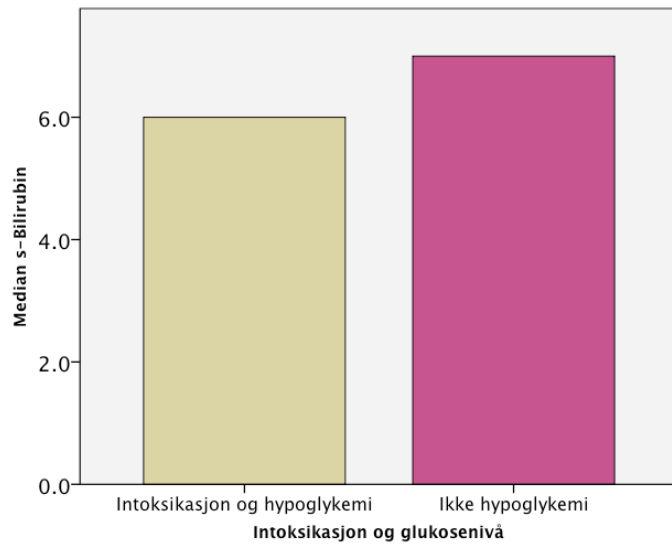
I+/HOG+: **6,0**

I+/HOG-: **9,5**

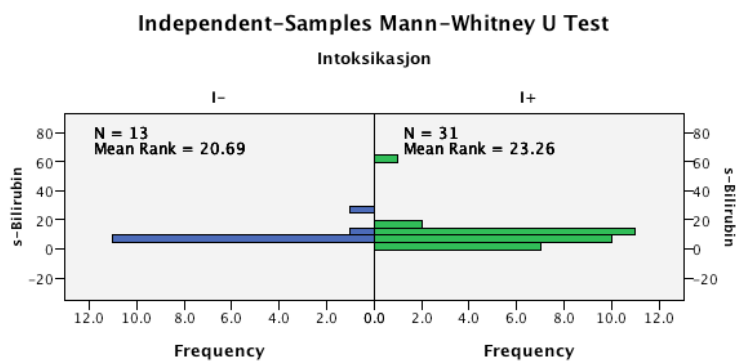
I-/HOG-: **6,0**

Median bilirubin er høyest hos pas. med intoksikasjon, og spesielt høyest hos pasienter med intoksikasjon, uten hypoglykemi.

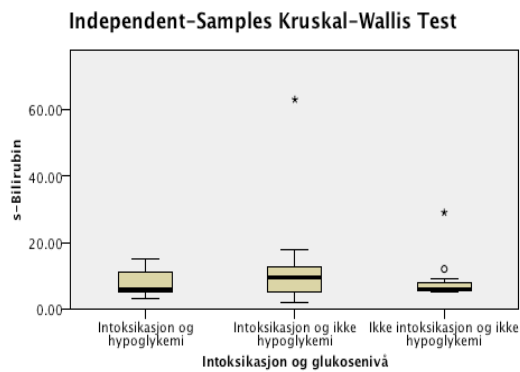




Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom Bilirubin ved innkomst, mellom gruppene. Mellom gruppene fantes **ikke signifikant forskjell. p-verdi varierer mellom 0,30 og 0,78.**



Total N	44
Mann-Whitney U	225.000
Wilcoxon W	721.000
Test Statistic	225.000
Standard Error	38.683
Standardized Test Statistic	.608
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.544



Total N	44
Test Statistic	1.137
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.566

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

5.8 Nyreprøver

Kreatinin

Kreatinin viste ikke normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametrisk tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **95**

"Sett A"

I+: **118**

I-: **86**

"Sett B"

I+/HOG+: **132**

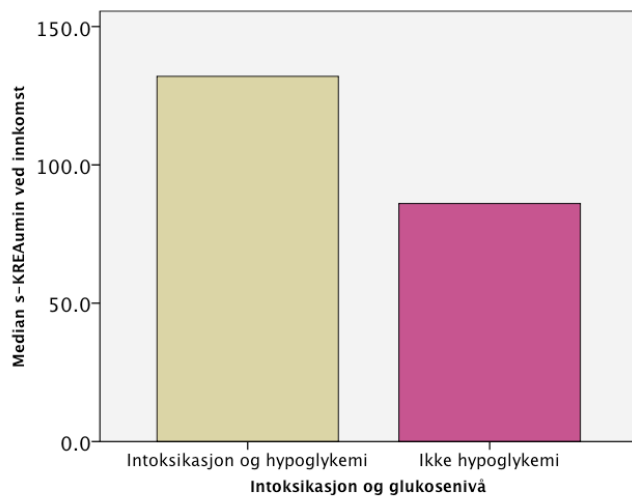
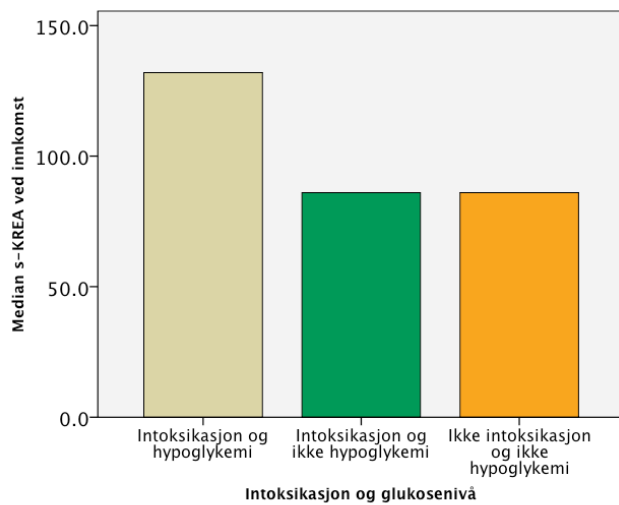
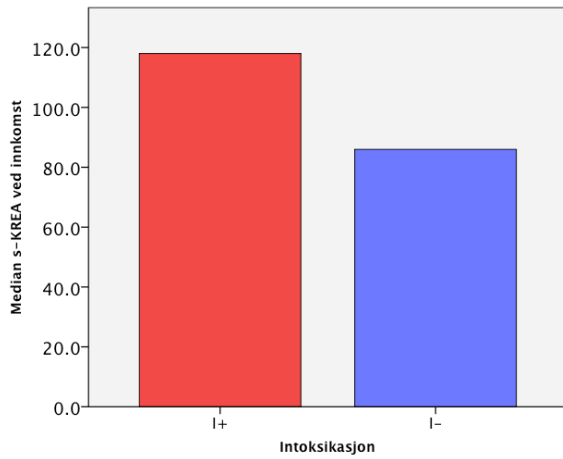
I+/HOG-: **86**

I-/HOG-: **86**

"Sett C"

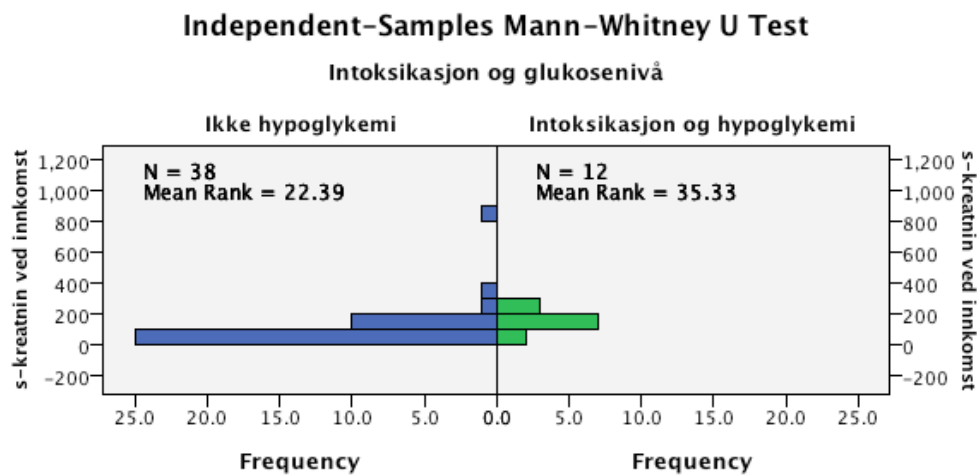
I+/HOG+: **132**

HOG-: **86**



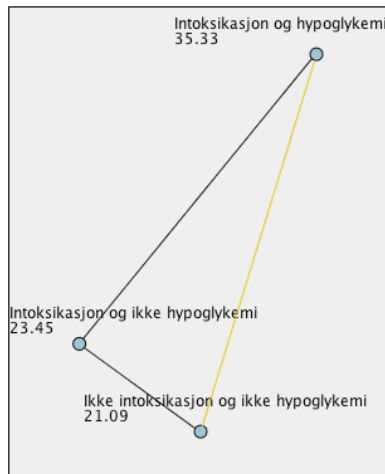
Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom kreatinin mellom gruppene. Det var **ikke signifikant forskjell mellom gruppene i SETT A I+ og I-** med **p=0,124**, men **mellom gruppene i SETT B og SETT C var det signifikant forskjell** med hhv. **p=0,024** og

$p=0,007$. Ved parvis sammenlikning innad i SETT B fantes **lavest p-verdi fantes mellom gruppene I+/HOG+ og I-/HOG-** med $p=0,003$, men mellom I+/HOG+ og I+/HOG- var det ikke signifikant forskjell med $p=0,073$.



Total N	50
Mann-Whitney U	110.000
Wilcoxon W	851.000
Test Statistic	110.000
Standard Error	44.001
Standardized Test Statistic	-2.682
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.007

Pairwise Comparisons of Intoksikasjon og glukosenivå



Each node shows the sample average rank of Intoksikasjon og glukosenivå.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Ikke intoksikasjon og ikke hypoglykemi-Intoksikasjon og ikke hypoglykemi	2.364	4.754	.497	.619	1.000
Ikke intoksikasjon og ikke hypoglykemi-Intoksikasjon og hypoglykemi	14.245	5.493	2.593	.010	.029
Intoksikasjon og ikke hypoglykemi-Intoksikasjon og hypoglykemi	11.881	5.273	2.253	.024	.073

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .05.

Urinstoff

Urinstoff viste ikke normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametriske tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **5,7**

"Sett A"

I+: **5,4**

I-: **6,1**

"Sett B"

I+/HOG+: **6,3**

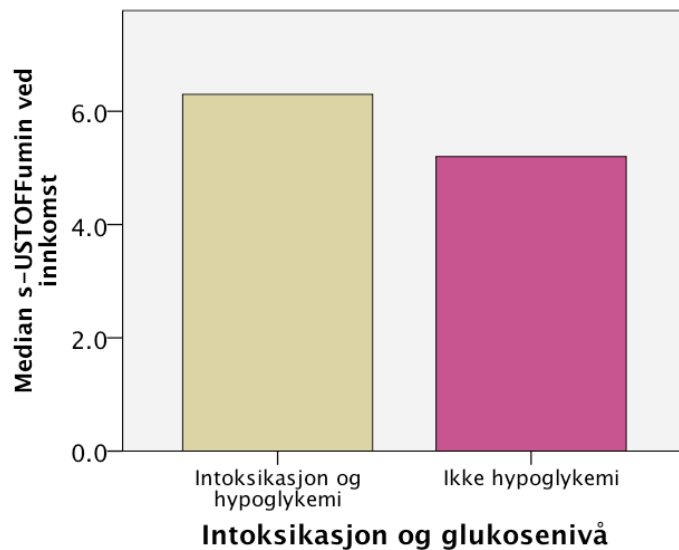
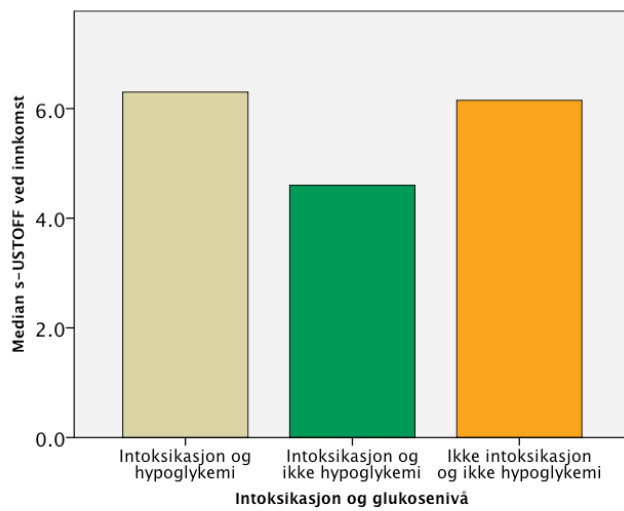
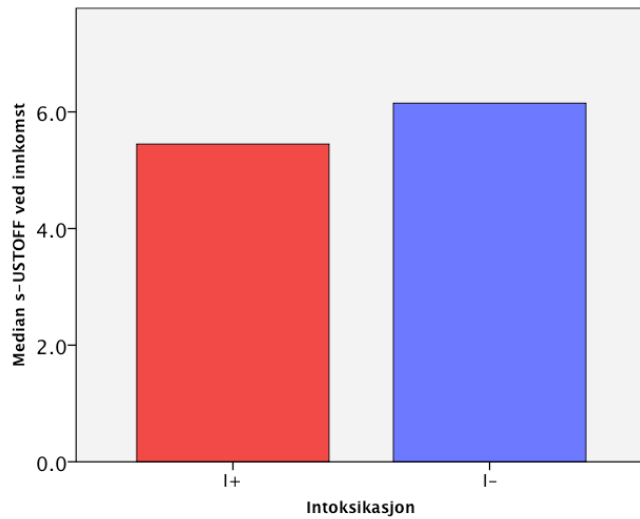
I+/HOG-: **4,6**

I-/HOG-: **6,2**

"Sett C"

I+/HOG+: **6,3**

HOG-: **5,2**



Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom urinstoff innkomst mellom

gruppene. Mellom gruppene fantes ikke signifikante forskjeller i noen av settene, det var heller ikke signifikant forskjell ved parvise sammenlikninger innad i SETT B.

5.9 Muskelskade

CK innkøst

CK ved innkøst viste ikke normalfordelt distribusjon, gjør ikke-parametrisk tester og bruker median som mål.

Medianer

Alle: **202,5**

"Sett A"

I+: **301**

I-: **178**

"Sett B"

I+/HOG+: **536**

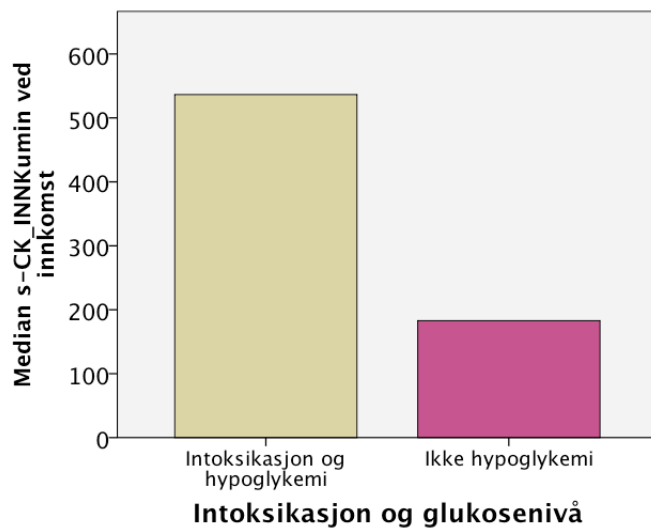
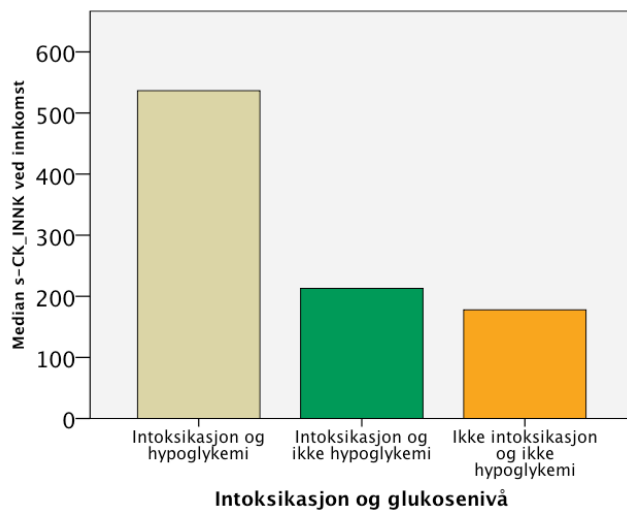
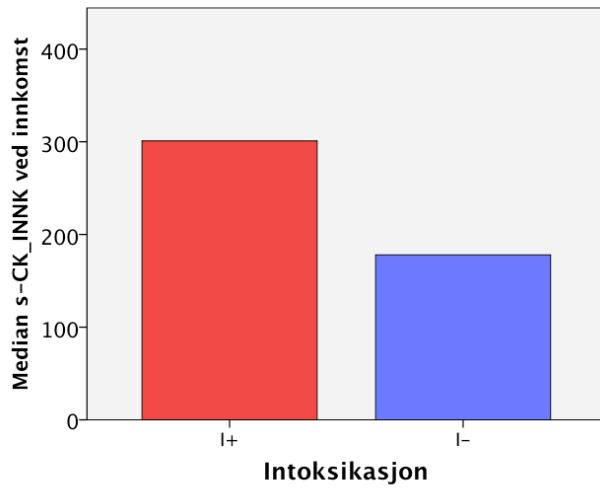
I+/HOG-: **213**

I-/HOG-: **178**

"Sett C"

I+/HOG+: **536**

HOG-: **183**



Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom CK ved innkomst mellom gruppene. I SETT A, B og C var det ikke signifikant forskjell mellom gruppene med hhv. $p =$

0,091 p=0,146 og p=0,276. Parvis sammenlikning i gruppene i SETT B viste signifikant forskjell mellom I+/HOG+ og I-/HOG- med p=0,041.

CK etter 12-24t

Medianer

Alle: **1262**

"Sett A"

I+: **2181**

I-: **952**

"Sett B"

I+/HOG+: **3535**

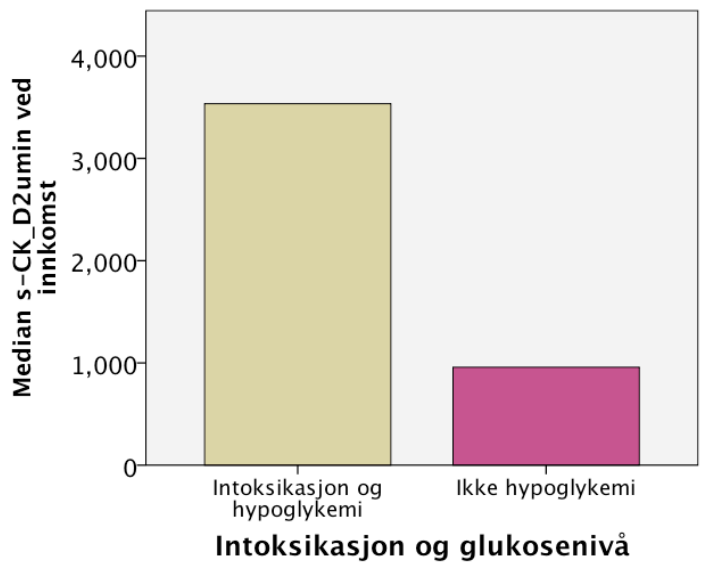
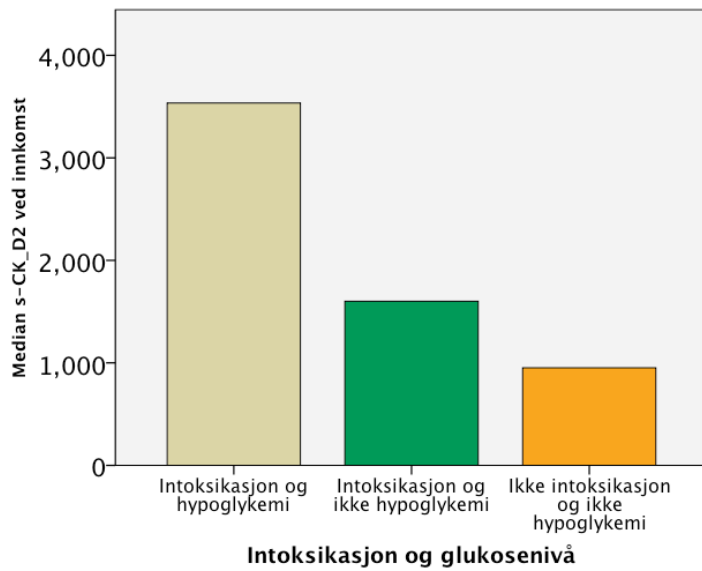
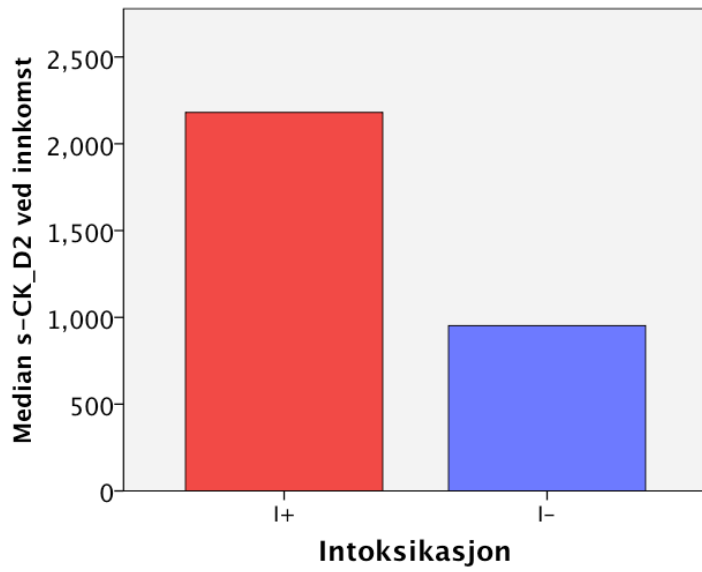
I+/HOG-: **1601**

I-/HOG-: **952**

"Sett C"

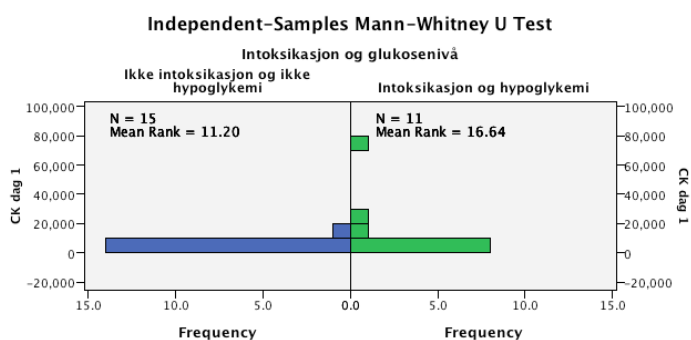
I+/HOG+: **3535**

HOG-: **958**

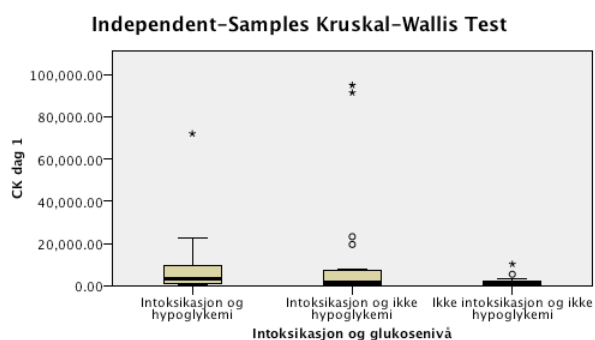


Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom CK etter 12-24t mellom gruppene.

Mellom gruppene i de tre settene fantes **ikke signifikant forskjell**, med laveste p-verdi mellom **I+/HOG+ og I-/HOG-** på **p=0,077**. De resterende p-verdier var mellom 0,099 og 0,656.



Total N	26
Mann-Whitney U	48.000
Wilcoxon W	168.000
Test Statistic	48.000
Standard Error	19.268
Standardized Test Statistic	-1.791
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.073
Exact Sig. (2-sided test)	.077



Total N	45
Test Statistic	3.051
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.218

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

5.10 Ischemi

Laktat

Laktat viste ikke normalfordelt distribusjon, det ble brukt ikke-parametriske tester og median som mål.

Medianer

Alle: **8,5**

"Sett A"

I+: **9,8**

I-: **6,8**

"Sett B"

I+/HOG+: **6,0**

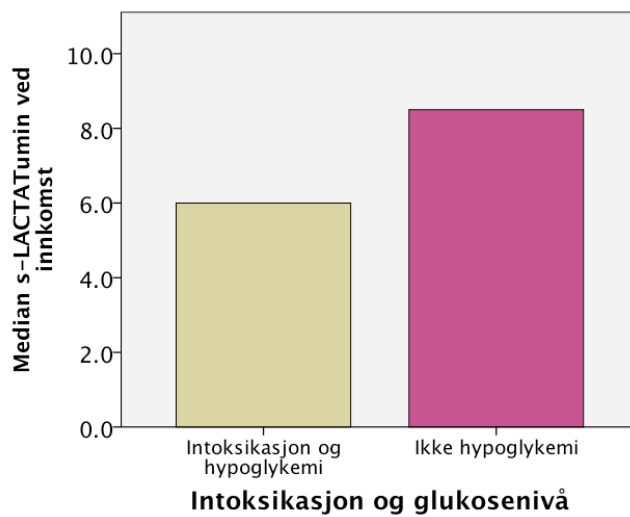
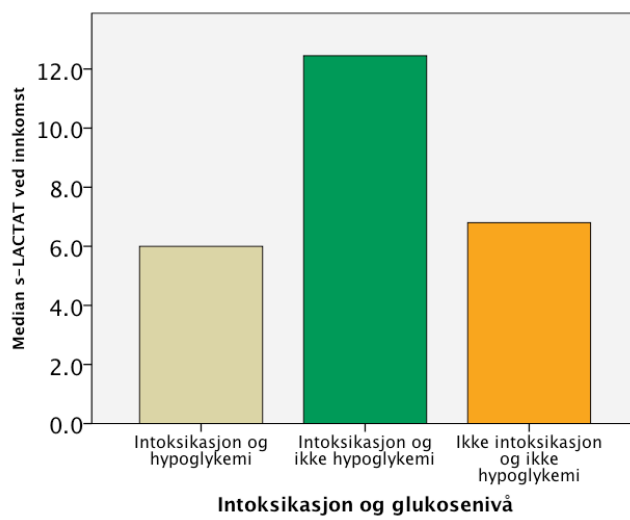
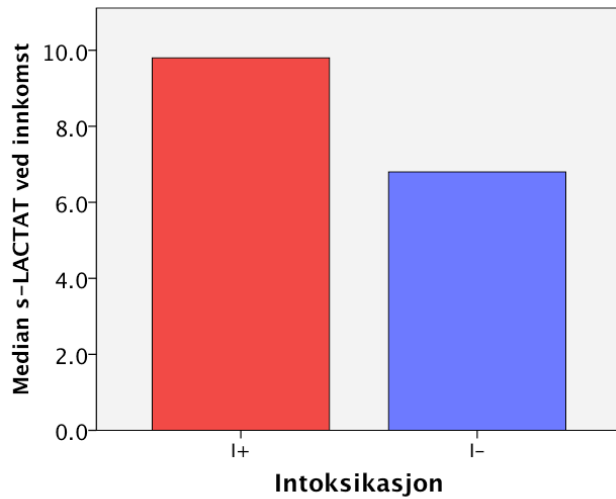
I+/HOG-: **12,5**

I-/HOG-: **6,8**

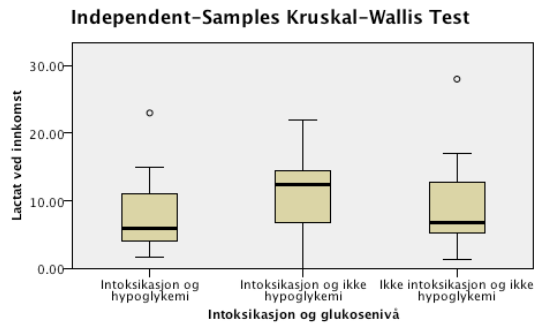
"Sett C"

I+/HOG+: **6,0**

HOG-: **8,5**



Henholdsvis Mann Whitney U (parvis sammenlikning) og Kruskal-Wallis test (3 grupper) ble brukt for å avgjøre om det var signifikant forskjell mellom laktat ved innkøst mellom gruppene. Mellom gruppene fantes ikke signifikant forskjell, med p-verdier mellom 0,463 og 0,803.

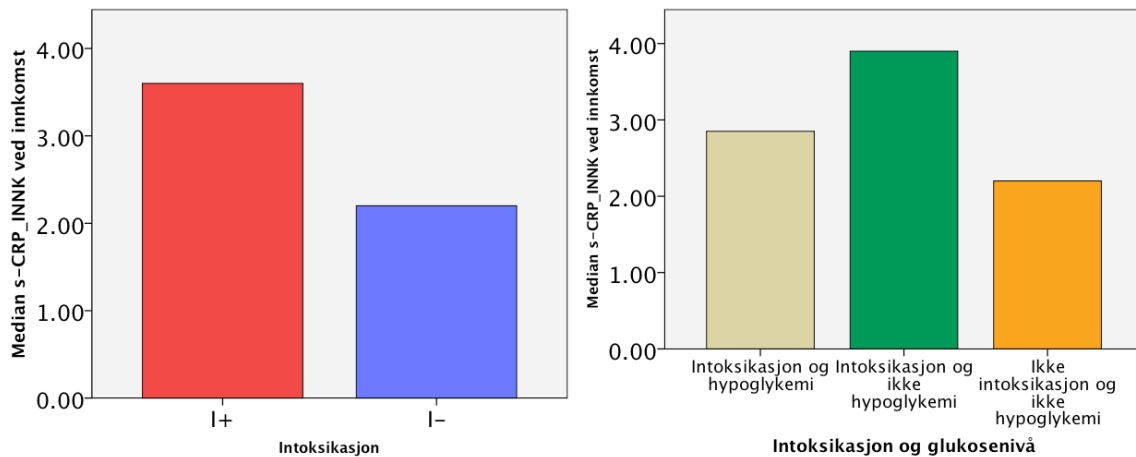


Total N	34
Test Statistic	.738
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	.691

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

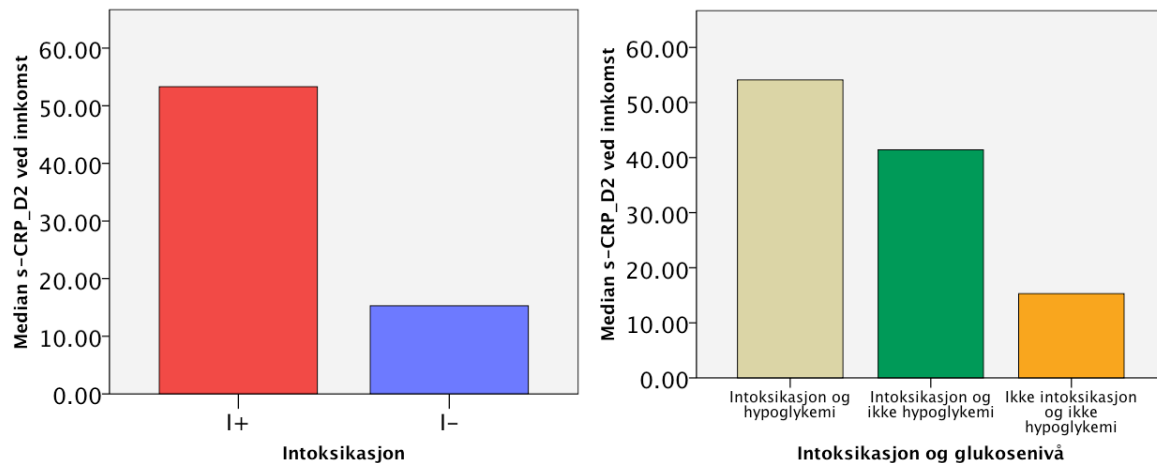
5.11 Infeksjon

Ved innkomst:



Det ble gjort Mann-Whitney-U og Kruskal Wallis test mellom gruppene. Det var ikke signifikante forskjeller i median CRP ved innkomst med laveste p-verdi mellom I+/HOG+ og HOG- på $p=0,223$.

Etter 12-24t:



	MEDIAN INNKOMST	MEDIAN 12-24t etter innk.
I+	3,6	53,3
I-	2,2	15,3
I+/HOG+	2,9	54,1
I+/HOG-	3,9	41,4
I-/HOG-	2,2	15,3

Det ble gjort Mann-Whitney U og Kruskal Wallis test mellom gruppene. Det var signifikant forskjellig median CRP etter 12-24t mellom gruppene, unntatt mellom I+/HOG+ og I+/HOG- med p-verdi fra 0,042 til 0,012.

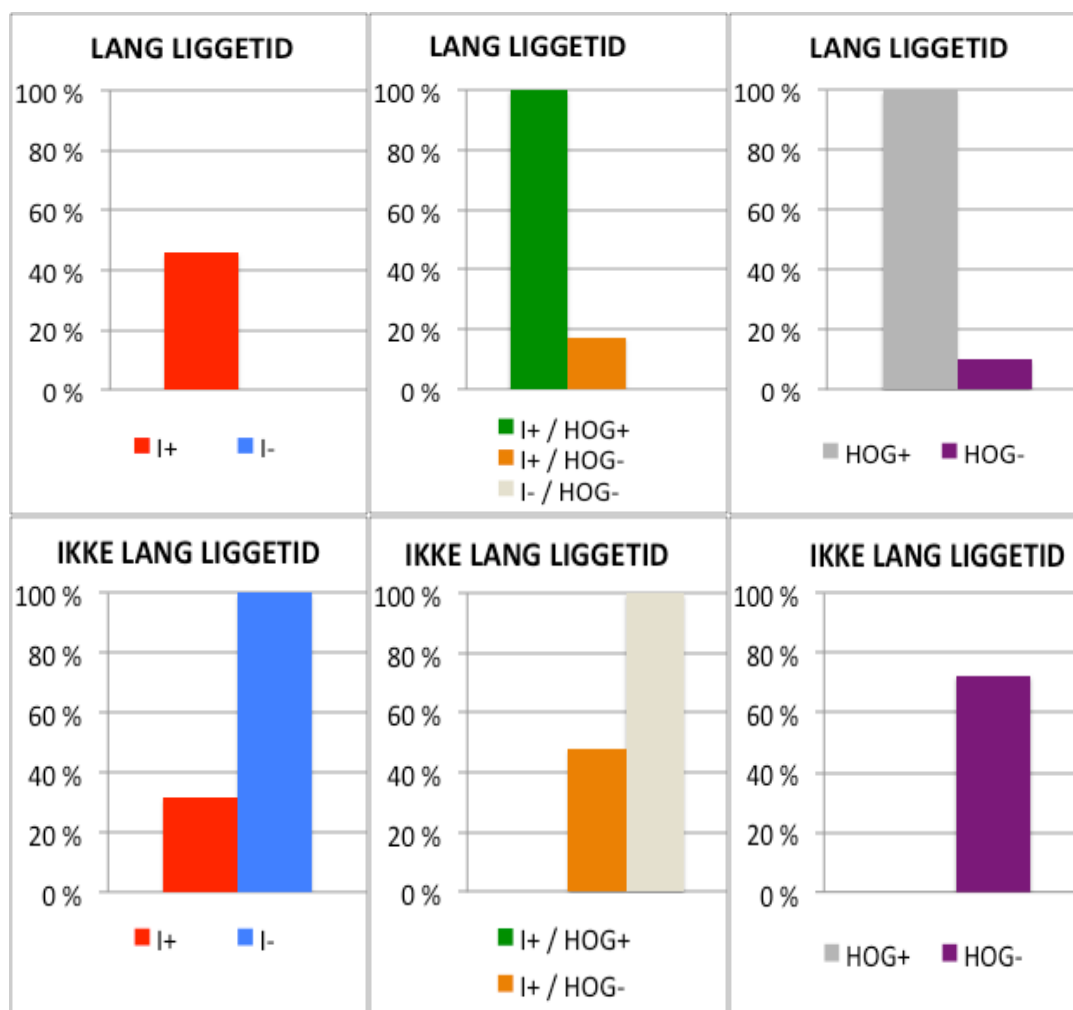
5.12 Liggetid før igangsatt behandling

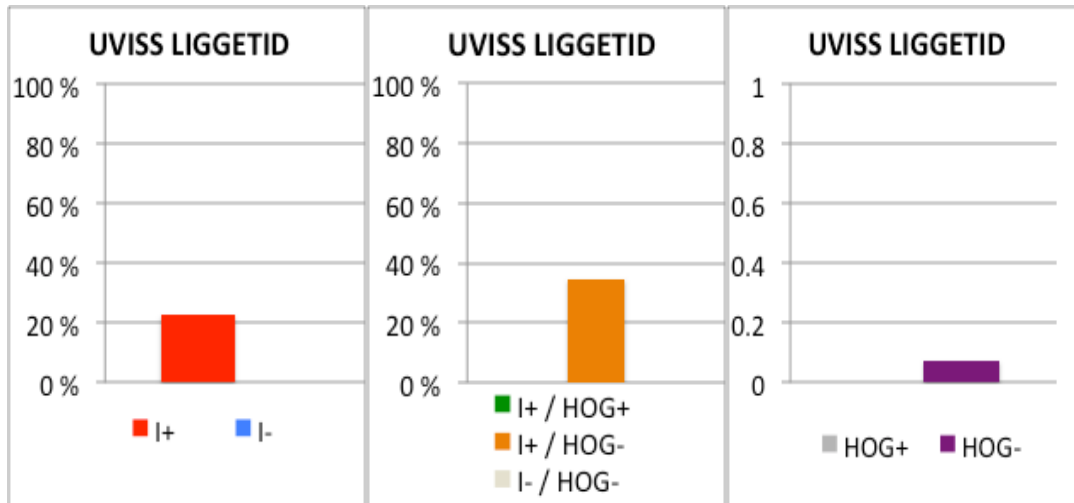
Resultater

	Lang tid fra inntak til igangsatt HLR/behandling?		
SETT A	JA	NEI	UVISST
I+	46%	31%	23%
I-	0 %	100 %	0%
SETT B			
I+/HOG+	100 %	0 %	0 %
I+/HOG-	17 %	48 %	35 %
I-/HOG-	0 %	100 %	0 %
SETT C			
HOG+	100 %	0 %	0%
HOG-	10 %	70 %	0 %

Chi-kvadrat ble utført for test av assosiasjon og Phi ble beregnet for styrke i assosiasjonen mellom de forskjellige verdiene (ja/nei/uviss) og de forskjellige gruppene sett under ett. Forskjellen andeler var **statistisk signifikant med $p = 0,000$ mellom gruppene i alle sett.**, med **svært sterk assosiasjon, ϕ mellom 0,56 og 0,83.**

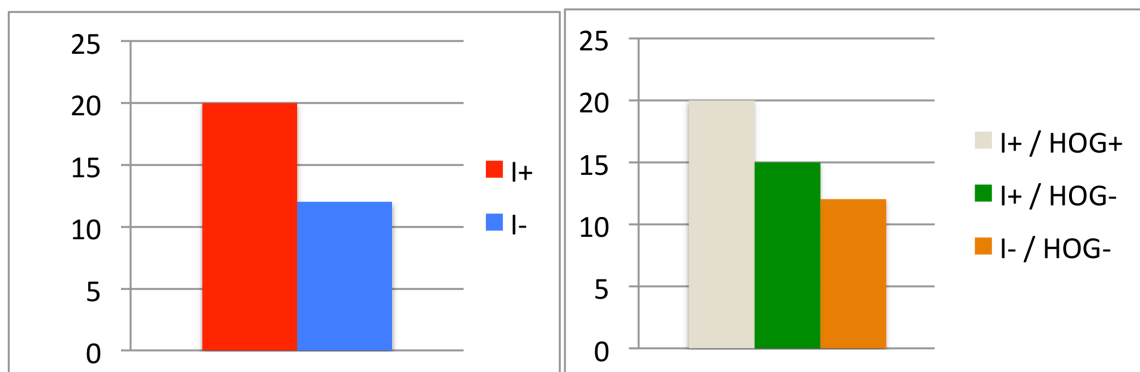
Det kan ikke beregnes p-verdi med chi-kvadrat på de forskjellige gruppene da antall i hver undergruppe (ja, nei, uviss) i flere tilfeller er for lavt (<5), men følgende diagrammer kan muligens peke på en tendens:





5.12.1 Tid under pågående HLR

	MEDIAN
I+	20 min
I-	12 min
I+ / HOG+	20 min
I+ / HOG-	15 min
I- / HOG-	12 min



Median tid under HLR var størst for I+ gruppen i sett A, og for I+/HOG+ i sett B. Ved hhv. Kruskal Wallis og Mann-Whitney U test mellom de forskjellige gruppene var det ingen signifikante forskjeller med laveste p-verdi = 0,190 mellom I+/HOG+ og HOG-. Trenden er i dette materialet likevel at pasientene med intoksikasjon har lengst tid under HLR, og lengst i gruppen med både hypoglykemi og intoksikasjon.

5.13 Inntatt stofftype

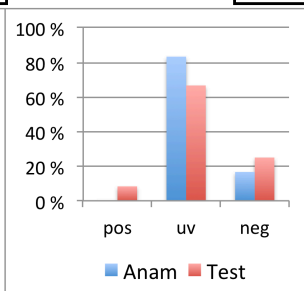
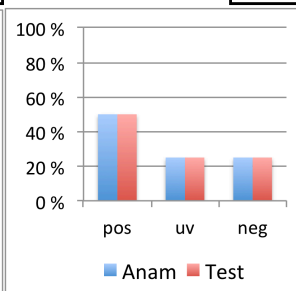
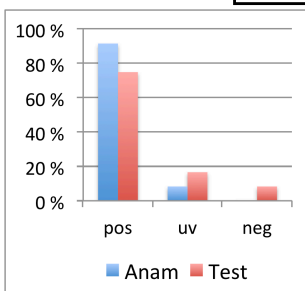
Følgende tabeller viser andeler innenfor sin gruppe hvor det anamnestisk foreligger overveiende sannsynlig intoksikasjon ("Anam") eller positiv blod/urinprøve ("Test"). Kategorien uvisst ("uv") bemerkes positiv dersom testen ikke er utført. Her følges ikke de

tidligere settene da I- ikke har intoksikasjon og følgelig ikke har er relevant for denne kategorien.

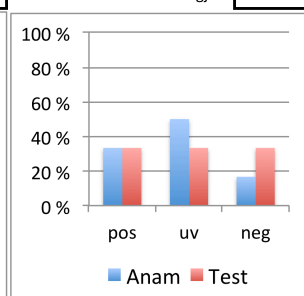
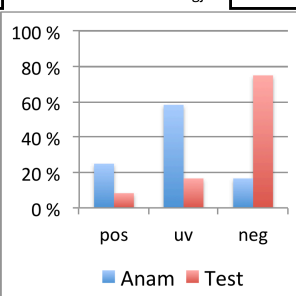
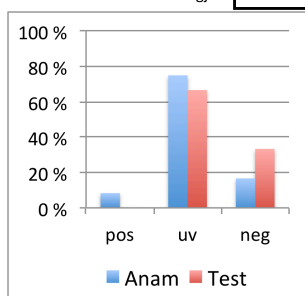
Resultater

I+/HOG+

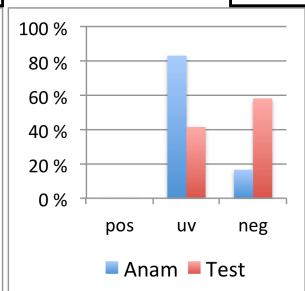
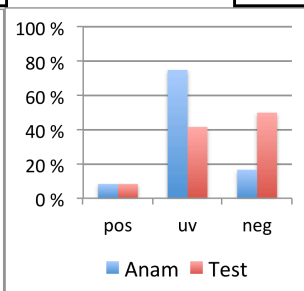
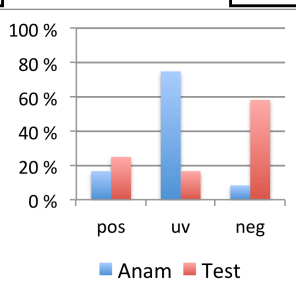
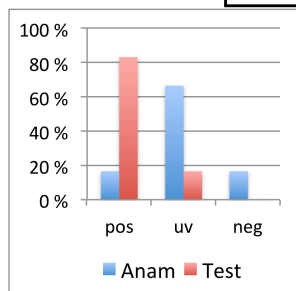
	Opiat				Amf				Ecstasy			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
pos	11	92 %	9	75 %	6	50 %	6	50 %	0	0 %	1	8 %
uv	1	8 %	2	17 %	3	25 %	3	25 %	10	83 %	8	67 %
neg	0	0 %	1	8 %	3	25 %	3	25 %	2	17 %	3	25 %
Test gjort	83 %				75 %				33 %			



	GHB				Kok				Cann			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
pos	1	8 %	0	0 %	3	25 %	1	8 %	4	33 %	4	33 %
uv	9	75 %	8	67 %	7	58 %	2	17 %	6	50 %	4	33 %
neg	2	17 %	4	33 %	2	17 %	9	75 %	2	17 %	4	33 %
Test gjort	33 %				83 %				67 %			

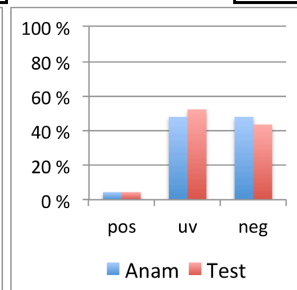
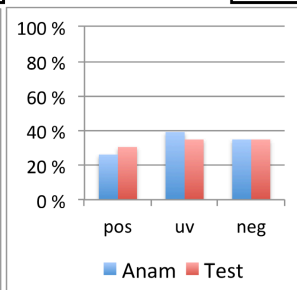
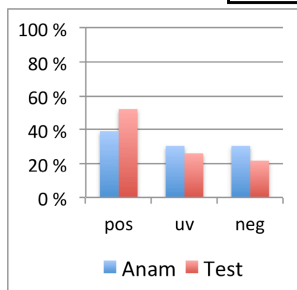


	Benzodiazepin				Ethanol				Paracetamol				Salisylsyre			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
pos	2	17 %	10	83 %	2	17 %	3	25 %	1	8 %	1	8 %	0	0 %	0	0 %
uv	8	67 %	2	17 %	9	75 %	2	17 %	9	75 %	5	42 %	10	83 %	5	42 %
neg	2	17 %	0	0 %	1	8 %	7	58 %	2	17 %	6	50 %	2	17 %	7	58 %
Test gjort	83 %				83 %				58 %				58 %			

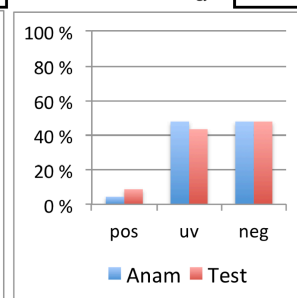
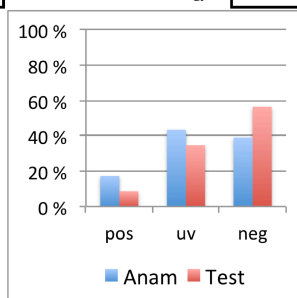
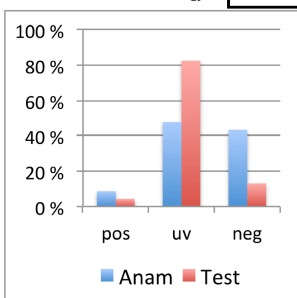


I+ / HOG-

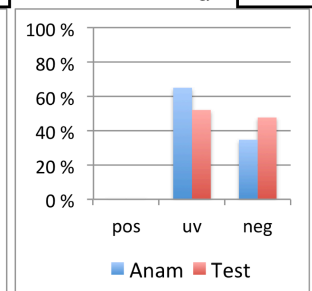
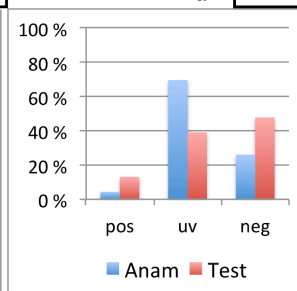
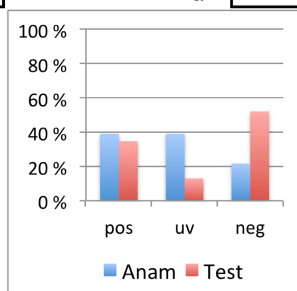
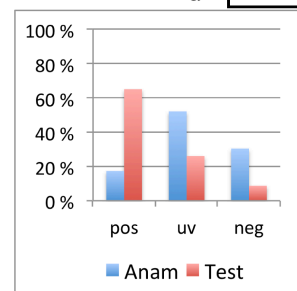
	Opiat				Amf				Ecstasy			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
pos	9	39 %	12	52 %	6	26 %	7	30 %	1	4 %	1	4 %
uv	7	30 %	6	26 %	9	39 %	8	35 %	11	48 %	12	52 %
neg	7	30 %	5	22 %	8	35 %	8	35 %	11	48 %	10	43 %
Test gjort	74 %				65 %				48 %			



	GHB				Kok				Cann			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
pos	2	9 %	1	4 %	4	17 %	2	9 %	1	4 %	2	9 %
uv	11	48 %	19	83 %	10	43 %	8	35 %	11	48 %	10	43 %
neg	10	43 %	3	13 %	9	39 %	13	57 %	11	48 %	11	48 %
Test gjort	17 %				65 %				57 %			



	Benzodiazepin				Ethanol				Paracetamol				Salisylsyre			
	Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test		Anam		Test	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
X	4	17 %	15	65 %	9	39 %	8	35 %	1	4 %	3	13 %	0	0 %	0	0 %
uv	12	52 %	6	26 %	9	39 %	3	13 %	16	70 %	9	39 %	15	65 %	12	52 %
neg	7	30 %	2	9 %	5	22 %	12	52 %	6	26 %	11	48 %	8	35 %	11	48 %
Test gjort	74 %				87 %				61 %				48 %			



RANGERING AV ANDELER MELLOM GRUPPENE

Hva er anamnestisk sannsynlig?

HOG+	HOG-
92 % Opiat	39 % Opiat
50 % Amf	39 % Eth
33 % Cann.	26 % Amf
25 % Kok.	17 % Kok.
17 % Benz	17 % Benz
17 % Eth	9 % GHB
8 % GHB	4 % Ecst
8 % Parac.	4 % Cann.
0 % Ecst	4 % Parac.
0 % Salizyl	0 % Salizyl

Andel negativ test

HOG+	HOG-
75 % Kok.	57 % Kok.
58 % Eth	52 % Eth
58 % Salizyl	48 % Cann.
50 % Parac.	48 % Parac.
33 % GHB	48 % Salizyl
33 % Cann.	43 % Ecst
25 % Amf	35 % Amf
25 % Ecst	22 % Opiat
8 % Opiat	13 % GHB
0 % Benz	9 % Benz

Hva er anamnestisk usannsynlig?

HOG+	HOG-
25 % Amf	48 % Ecst
17 % Ecst	48 % Cann.
17 % GHB	43 % GHB
17 % Kok.	39 % Kok.
17 % Cann.	35 % Amf
17 % Benz	35 % Salizyl
17 % Parac.	30 % Opiat
17 % Salizyl	30 % Benz
8 % Eth	26 % Parac.
0 % Opiat	22 % Eth

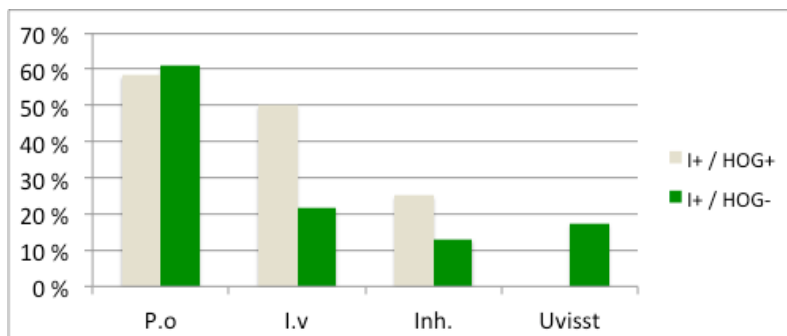
Hvor hyppig ble testing utført?

HOG-	HOG-
83 % Opiat	65 % Benz
83 % Kok.	52 % Opiat
83 % Benz	35 % Eth
83 % Eth	30 % Amf
75 % Amf	13 % Parac.
67 % Cann.	9 % Kok.
58 % Parac.	9 % Cann.
58 % Salizyl	4 % Ecst
33 % Ecst	4 % GHB
33 % GHB	0 % Salizyl

5.14 Administrasjonsmetode

Resultater

	P.o		I.v.		Inhal		Uvvist	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
I+ / HOG+	7	58 %	6	50 %	3	25 %	0	0 %
I+ / HOG-	14	61 %	5	22 %	3	13 %	4	17 %

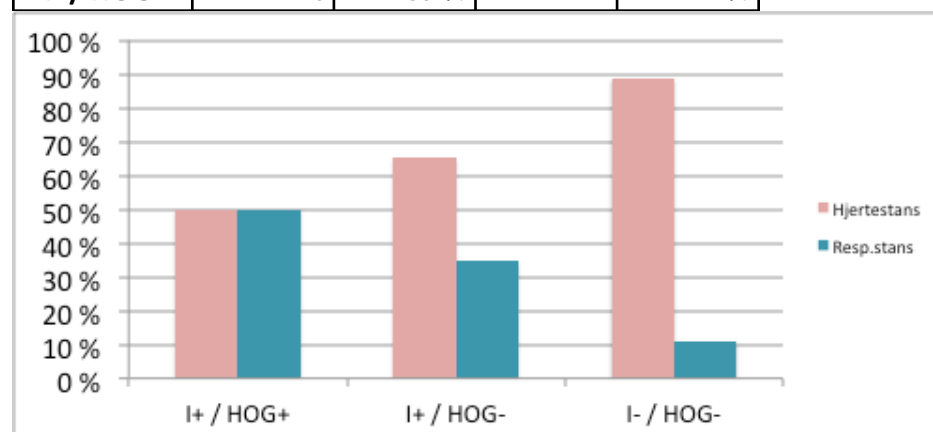


Chi-kvadrat ble utført parvis på de forskjellige administrasjonsmetodene, ingen viste signifikant assosiasjon mellom gruppe og administrasjonsmåte med laveste p-verdi mellom gruppene for i.v. administrasjon på $p=0,087$.

5.15 Type akutt hendelse

Resultater

	Hjertestans		Resp.stans	
	ANTALL	ANDEL	ANTALL	ANDEL
I+ / HOG+	6	50 %	6	50 %
I+ / HOG-	15	65 %	8	35 %
I- / HOG-	16	89 %	2	11 %



Andeler hjertestans og respirasjonsstans innad i de tre gruppene ble testet for statistisk signifikant forskjell ved chi-kvadrat test. Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom andel hjertestans og respirasjonsstans i I+/HOG+ $p=1,0$ eller I+/HOG- $p=0,144$, mens det for gruppen I-/HOG- var statistisk signifikant forskjell med $p=0,002$. Andeler hjertestans mellom de tre gruppene og andeler resp. stans mellom de tre gruppene ble også testet med chi-kvadrat test, som heller ikke viste signifikante forskjeller med forskjeller i hjertestans returnerte $p=0,077$ og respirasjonsstans $p=0,460$.

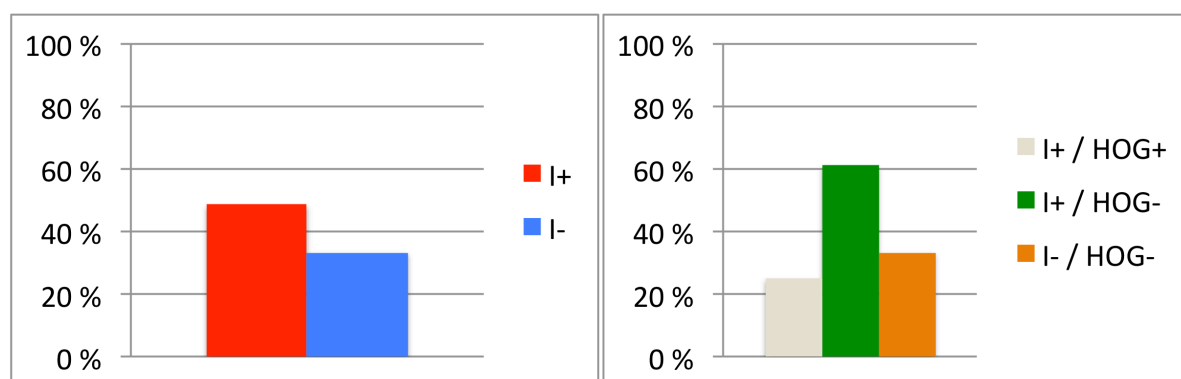
5.16 Forløp/prognose

Død

Resultater

Tabellen viser antall og andel av pas. antall i tilhørende gruppe.

	ANTALL	ANDEL
I+	17	49 %
I-	6	33 %
I+ / HOG+	3	25 %
I+ / HOG-	14	61 %
I- / HOG-	6	33 %



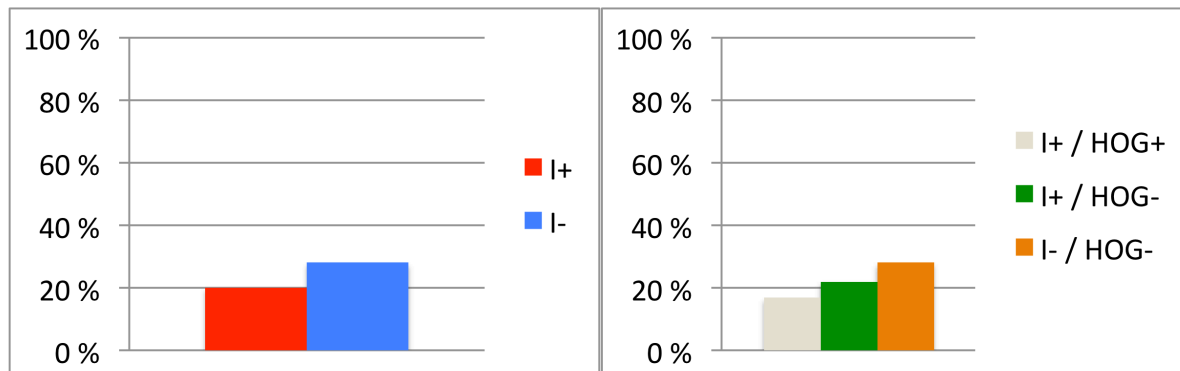
Høyest andel dødsfall er å finne i gruppen med intoksikasjon uten hypoglykemi (61%), lavest andel dødsfall i gruppen med intoksikasjon med hypoglykemi (25%).

Det ble gjort chi-kvadrat test på de forskjellige gruppene for å undersøke om det foreligger signifikante forskjeller mellom gruppene. Det var ikke signifikant forskjell mellom I+ og I- med henblikk på død, med $p=0,461$

Mellom gruppene I+/HOG, I+/HOG- og I-/HOG- var det heller ikke signifikante forskjeller mellom alle tre gruppene med henblikk på død, med $p=0,098$, men ved parvis testing mellom disse forelå signifikant forskjell i andel døde i test mellom gruppene I+/HOG+ og I+/HOG- med $p=0,044$.

Ingen sekveler

	ANTALL	ANDEL
I+	7	20 %
I-	5	28 %
I+ / HOG+	2	17 %
I+ / HOG-	5	22 %
I- / HOG-	5	28 %

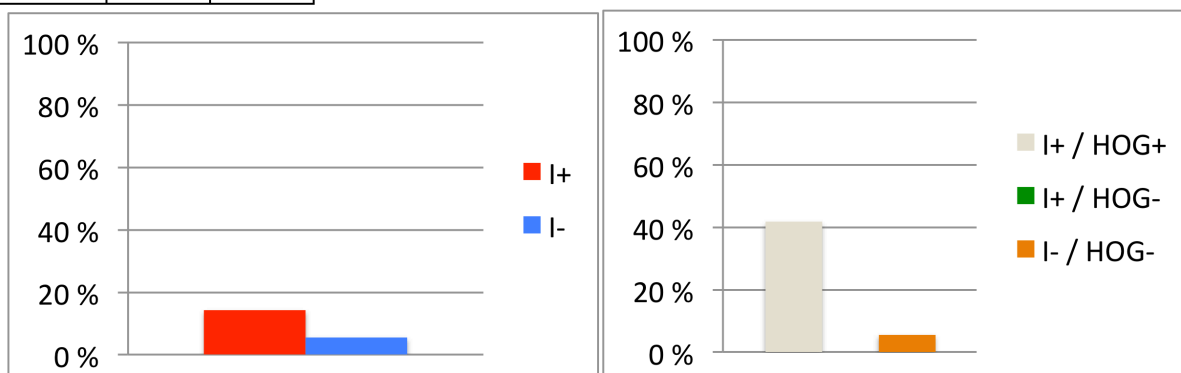


Høyest andel overlevende uten senskader er gruppen uten intoksikasjon eller hypoglykemi (28%), laveste andel i gruppen I+/HOG+ (17%). Det er forøvrig små forskjeller mellom gruppene og ved chi-kvadrat test er det ingen statistisk signifikante forskjeller.

Hjerneskade, men overlevende

Her inkluderes erkjennbare hjerneskader: pareser, paraplegi, hørselskader, kognitiv svikt, språkproblemer etc.

	ANTALL	ANDEL
I+	5	14 %
I-	1	6 %
I+ / HOG+	5	42 %
I+ / HOG-	0	0 %
I- / HOG-	1	6 %



Høyest andel hjerneskade hos overlevende finnes tydelig i gruppen med intoksikasjon og hypoglykemi (42%), lavest andel i gruppen med intoksikasjon uten hypoglykemi, hvor ingen av de overlevende ble notert erkjennbar hjerneskade. Forskjellen mellom førstnevnte gruppe

og de to andre gruppene i sett B er statistisk signifikant med $p=0,004$ sammenliknet med de to andre. Forøvrig er det ingen signifikante forskjeller,

5.17 Andre blodprøver som viste normale verdier eller minimal variasjon

Elektrolytter

Na, K, Ca var normale og uten videre variasjon hos stort sett alle pasienter.

Kroppstemperatur ved innkomst

Gjennomsnittlig temperatur var noe lav men med minimale forskjeller mellom gruppene.

Funnsted

Flest ble funnet hjemme, 58%, 52%, 38%, ellers enkelte funnet ute, annet innendørsområde osv, men ingen tydelig trend.

5.18 Parametre som ikke dannet grunnlag for statistiske beregninger

Pupillestørrelse

Forsøkt korrigert for bevissthetsnivå / senere tegn på hjerneskade som grunn til funn

Omstendigheter

Notert ned, funn på stedet og omstendigheter som sprøyter, brukerutstyr, tompakninger og komparentopplysninger var ofte tilgjengelig men ble kvalitativt registrert.

HLR innkomst

Det var som regel ikke pågående HLR ved innkomst. Prehospitalt var det ikke tilgjengelig utstyr i ambulanser for HLR under transport, slik at hvorvidt pas. ble fraktet inn med egen rytme eller ikke kom mer an på funnsted/kompetanser/utstyr hos helsepersonell som kom til stedet enn pas. tilstand.

Respiratoriske komplikasjoner

Svært mange pasienter fikk i forløpet aspirasjonspneumoni, men ikke alltid var dette nevnt og mange fikk profylaktisk antibiotika.

Nyre og leversvikt i forløpet

Omtrent samtlige pasienter fikk nyre og leveraffeksjon i løpet av innleggelsen, denne var ofte forbigående og de gangene lever og nyreprøver ikke var normalisert ved utskrivelse var det ikke alltid mulig å finne journaler som beskrev tilstanden senere.

Hjerteinfarkt, arytmi og svikt.

Det var vanskelig å avgjøre fra journalene om dette forelå, ofte var EKG patologisk, men muligens ofte som uttrykk for generalisert ischemi, det samme problemet også ofte for EKKO. Troponinutslipp var regelen, ofte på bakgrunn av hjertekompresjoner, men ofte ble årsaken ikke drøftet i journalen. Dette ble i det hele for uklart til å kunne konkludere med primær hjertesykdom eller ikke.

Tidligere kronisk sykdom

Som nevnt senere var det vanskelig å innhente troverdige data for dette.

Antidiabetika

Som nevnt senere var medikamentopplysninger ofte svært mangelfulle.

Vekt

Dette var bare unntaksvis dokumentert.

Hold

Dette var bare unntaksvis dokumentert.

Hep B, C og HIV

Dette var bare unntaksvis dokumentert og det var vanskelig å vite om det kunne avkreftes.

6 DISKUSJON

6.1 METODISKE PROBLEMER

Ved retrospektive studier er det generelt et problem at det er forskjellige personer som foretar registreringer, slik at det er vanskelig å standardisere hva som er et positivt funn. Hva som er en relevant anamnestic opplysning varierer sterkt med problemstillingen man står ovenfor, som sjeldent er den samme i akutfasen som ved retrospektiv gjennomgang av materialet. Det er dermed ikke alltid de relevante opplysningene er nevnt, og de kan ha blitt tillagt forskjellig vekt, utforsket i varierende grad osv slik at nøyaktigheten og presisjonen varierer.

6.1.1 Tidsrelasjoner

Tidsrelasjoner er sentralt ved problemstillingen jeg undersøker. Hva forelå først, hvilken tilstand kan ha vist seg å forårsake hvilken. Verdiene jeg har registrert er verdiene ved første måling prøvesett etter ankomst sykehus. Hvis første prøve av en gitt biokjemisk eller klinisk parameter tilgjengelig i journalen, først har blitt sikret på prøvetaking nummer 2 eller 3, det vil si etter igangsatt intensivbehandling utover HLR eller AHLR, registrerer jeg verdien som uviss. På tross av dette kan det være vanskelig å si om en tilstand har utviklet seg sekundært til sirkulasjonsstans eller om den forelå allerede før den akutte hendelsen. Et eksempel er leversvikt, som i følge litteraturen vil kunne forårsake alvorlig hypoglykemi. Har leversvikten inntruffet som følge av hjertestans og forårsaket hypoglykemi sekundært, eller har lave blodglukosenivåer vært et faktum fra start. Registrering av leverens evne til syntese (INR, bilirubin og Albumin) samt laktatnivå i blod kan fortelle om henholdsvis hvor affisert leverens funksjon er og hvor alvorlig sirkulasjonssvikt har vært gjennom laktatnivåets uttrykk for vevischemi. På denne måten er det mulig å sannsynliggjøre om organsvikt har kommet som følge av sirkulasjonssvikt og om det fremstår alvorlig nok til å forårsake hypoglykemi, men det sier likevel ikke noe om tidsrelasjonen. Andre relevante problemer knyttet til tidsrelasjoner er nyresvikt og infeksjon.

Mange pasienter bevisstløse pasienter aspirerer og pådrar seg i større eller mindre grad aspirasjonspneumoni. Man kan dog med stor grad av sikkerhet si at hvis det foreligger forhøyet CRP ved første måling i akuttmottaket med mindre enn 6t siden hjerte/resp. stans har de sannsynligvis hatt en infeksjon fra før. CRP øker vanligvis ikke over 5 mg/L før 6-12 timer etter sykdomsstart og når høyeste plasmakonsentrasjon etter 48t (gitt (34, 35). Dog

vanskeliggjøres tolkning av at CRP syntetiseres i leveren, og leversvikt eller immunsvikt kan gi falskt lave CRP verdier.

6.1.2 Intoksikasjon eller ikke intoksikasjon?

Ved mange av de inkluderte pasientene er det klart at det foreligger hjertestans eller respirasjonsstans, det er derimot ikke alltid like lett å vite om det foreligger en intoksikasjon. Ofte er det klart at det dreier seg om inntak av et narkotisk stoff, men det er uklart hvilken mengde om dette er et av flere stoffer. Dertil er det vanskelig å vite om dette er årsaken eller en av årsaksfaktorene i vedkommendes akutte sykdomssituasjon. I de fleste forløp inkludert i denne oppgaven hvor intoksikasjon er sannsynlig basert på anamnese, har det blitt gjort toksikologiske prøver av serum eller urin, men å vurdere dette retrospektivt er ikke optimalt av flere grunner: Det er ofte vanskelig å få klarhet i om det ble gitt medikamenter prehospitalt eller i akuttmottaket som kan gi positivt utslag på da denne kan ha blitt gjennomført etter administrasjon av medikamentene. Dette gjelder spesielt opiater, benzodiazepiner og barbiturater. Mange av pasientene blir gitt fentanyl, propofol, stesolid, morfin og andre benzodiazepiner, benzodiazepinliknende stoffer og opiater, som gir utslag på toksikologiske prøver. Noen sikre holdepunkter finnes. Kokain, GHB og cannabis vil være på bakgrunn av bruk utenfor sykehus. I gjennomgang av materialet har jeg valgt å inkludere i intoksikasjonsgruppen de som har fortalt at de inntok rusmiddel, der hvor det er funn på stedet som tydelig indikerer bruk av rusmiddel (tomt glass piller, tom sprøyte, komparenter som forteller om bevitnet inntak), eller der hvor prøvene er positive i en konsentrasjon som ikke kan skyldes medikasjon av helsepersonell (dette konkretiseres ofte i svaret fra laboratoriet). Hvorvidt rusmiddelinntak har ført til hjerte- eller respirasjonsstans, om det er en medvirkende faktor eller et tilfeldig sammenfall i tid, tar jeg ikke stilling til.

Det har vært et generelt problem at det ofte ikke finnes ambulansejournaler skannet inn, samt at blodgassanalyser fra akuttmottaket ikke alltid er tilgjengelig. Ofte er relevante kliniske funn og undersøkelsesresultater fra prehospitalt nevnt i inntakstjournalen, sammen med undersøkelser gjort ved inntak, men ikke alltid. Det er for eksempel ofte nevnt at det prehospitalt ble målt en verdi av blodglukose til 0,7mmol/L, men ofte er det ikke nevnt og det er vanskelig å vite om dette ble målt prehospitalt eller ikke. I rubrikken for om dette er målt prehospitalt har jeg kun notert "nei" hvis dette er bekreftet, eller hvis det fremkommer at verdien målt i på sykehuset er en overraskelse, som f. eks "det viser seg imidlertid at pas. har

en blodglukose på 1,4 mmol/L som raskt forsøkes korrigert ved infusjon av 5% glukoseløsning..."

6.1.3 Ernæringsstatus og avmagring

Innkomsjournaler fra akutt kritisk syke pasienter er ofte korte og det er sjeldent nevnt hvorvidt pasienten er i normalt hold eller ikke. Det er unntaksvis nevnt om vedkommende er ved godt eller normalt hold eller fremstår avmagret. Noen ganger er det notert vekt ved anestesikurvene eller i sykepleiernotatet, men dette er som regel uvisst.

6.1.4 Tidligere sykdommer og faste medikamenter

Det er sjeldent nevnt pasientens tidligere sykdommer eller bruk av faste medikamenter. Det er trolig at diabetes, bruk av diabetogene medikamenter eller annen alvorlig sykdom ville vært nevnt om det forelå, men det er sjeldent omtalt slik at det her foreligger en viss usikkerhet.

6.2 Diskusjon vedrørende resultatene

6.2.1 Diskusjon vedrørende kjønn

Det er tydelig lik distribusjon av kjønn mellom de forskjellige gruppene.

6.2.2 Diskusjon vedrørende alder

Selv om resultatet ikke er signifikant, kan man muligens se en trend hvor pasienter med hypoglykemi er yngre enn resten, spesielt gruppen med hypoglykemi og intoksikasjon, som har den laveste median alder (30,8). At disse er signifikant yngre enn pasienter uten intoksikasjon eller hypoglykemi er kanskje ikke så merkelig, ettersom pasienter fra sistnevnte gruppe i all hovedsak led av annen kronisk sykdom hvor insidens og prevalens gjerne øker med alderen, men de har også median alder lavere enn gruppen med intoksikasjon uten hypoglykemi (34,0), men da med $p = 0,4$, så dette resultatet er høyst usikkert.

6.2.3 Diskusjon vedrørende andel alvorlig lav blodglukose i gruppen I+ og

I-

Pasienter med intoksikasjon har altså signifikant hyppigere alvorlig lav blodglukose enn pasienter uten intoksikasjon i denne studien. Dette danner et godt grunnlag for videre diskusjoner.

6.2.4 Diskusjon vedrørende første målte blodglukose i sett A

Pasienter med intoksikasjon hadde lavere blodglukose ved innkomst enn pasienter uten intoksikasjon.

6.2.5 Diskusjon vedrørende første målte blodglukose i sett B

Selv når man ekskluderer pasienter med alvorlig hypoglykemi fra gruppen med intoksikasjon, har de fortsatt signifikant lavere blodglukose enn gruppen uten intoksikasjon. Det indikerer at pasienter med intoksikasjon generelt har en tendens til lavere blodglukose hvis hjertestans eller resp. stans inntreffer, selv om de ikke lider av en tilstand som fører til alvorlig lav blodglukose.

Finnes det andre faktorer som viser andre verdier eller frekvens i gruppen med intoksikasjon og eller gruppen med intoksikasjon og hypoglykemi?

Jeg starter med en gjennomgang av faktorer nevnt som mulige årsaker til hypoglykemi i litteraturen.

6.2.6 Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i sett A

Det er statistisk signifikant større andel av I+ gruppen som har betydelig leverpåvirkning. En mulighet er at stoffet i seg er levertoksisk eller de kan ha tilgrunnliggende kronisk leversykdom. 23% av pasientene (se senere avsnitt) i gruppen I+ hadde kjent kronisk infeksøs hepatitt, men flere av disse hadde normale leverprøver i følge journalen, dog var ikke gamle leverprøver tilgjengelig for sammenlikning. En ytterligere mulighet er at pasientene i gruppen I+ har ligget lengre med kompromittert sirkulasjon (som nevnt senere i oppgaven) og dermed rukket å utvikle ischemisk hepatitt (sjokklever) slik nevnt i litteraturen.

6.2.7 Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i sett B

Det vises tydelig her at det er gruppen I+/HOG+ som bidrar til den signifikant høyere andelen med leveraffeksjon i gruppen I+, med betydelig større andel med leveraffeksjon enn i de to andre gruppene.

6.2.8 Diskusjon vedrørende leveraffeksjon i sett C

Andelen pasienter med betydelig leveraffeksjon var signifikant forskjellig med moderat til stor styrke i assosiasjonen mellom alle grupper unntatt mellom gruppen I+/HOG- og I-/HOG-. Andelen var betydelig størst i gruppen med intoksikasjon og hypoglykemi (75%), men også betydelig høyere i gruppen med intoksikasjon og uten hypoglykemi (17,4%) enn resten. Dette understreker funnene i SETT A og B.

6.2.9 Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i sett A

Det er statistisk signifikant større andel med nyreaffeksjon blant pasienter i sett A. Dette kan mulig komme av samme årsaker som ved leveraffeksjon, men minsker mulig sannsynligheten for toksisk påvirkning, da stoffet burde være både lever og nyretoksisk. Det er muligens med på å styrke teorien om sirkulatorisk genese, da prerenal nyresvikt vil være en svært sannsynlig årsak hos disse. Hvorfor overhyppighet hos I+ i forhold til I- er det fortsatt en mulighet at lenger liggetid før hjelp kan ha gjort at pasientene har rukket å utvikle svikten før innkomst. Disse pasientene kan også ha kronisk nyresvikt som følge av langvarig eksposisjon for nyretoksiske stoffer, eller være i en subakutt tilstand av hypovolemi på grunnlag av dehydrering eller liknende allerede før det akutte intraff (akutt på kronisk, eller akutt på subakutt).

6.2.10 Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i sett B

Grafikken og de signifikante resultatene understreker som ved leveraffeksjon at det er gruppen I+/HOG+ som bidrar til den økte andelen nyresvikt hos gruppen I+. Det er en tydelig overhyppighet i denne gruppen. Som ved leveraffeksjon er det betydelig lavere andel nyresvikt i gruppen uten intoksikasjon.

6.2.11 Diskusjon vedrørende nyreaffeksjon i sett B

Resultatene viser det samme som foregående sett. Gruppen med intoksikasjon og hypoglykemi har signifikant større andel nyresvikt enn resten av pasientene i studien.

Videre gjennomgås de enkelte biokjemiske markørene. De enkelte markørene diskuteres ikke like grundig som over, da disse ligger til grunn for funnene i foregående avsnitt. Sett C analyseres ikke gjennomgående, da dette er en kombinasjon av de andre settene, med mindre det er det eneste settet med statistisk signifikante forskjeller (større grupper)

6.2.12 Diskusjon vedrørende INR

Gjennomgående var det få pasienter med såpass høy INR ved innkomst at det indikerer alvorlig syntesesvikt. Høyest median INR ved innkomst hadde I+/HOG+ med 1,45, men ikke signifikant forskjellig fra de andre gruppene. Etter 12-24t øket verdiene og differansen noe, slik at denne gruppen skilte seg statistisk signifikant fra resten. Men fortsatt ikke på funksjonssvikt nivå. Et spørsmål er om INR rekker å falle som følge av akutt leversvikt med såpass kort tidsaspekt, men klinisk erfaring på avdelingen tilsier at det ville man nok forventet. Hvorvidt dette betyr at leveren fortsatt har beholdt sin evne til å syntetisere glukose, er vanskelig å avgjøre, da litteraturen ikke nevner noe om sammenheng mellom hypoglykemi som følge av leversvikt, og hvilken assosiasjon dette har til INR. Det er også uklart om man skal forvente at 20% funksjonell restkapasitet (slik litteraturen nevner er grensen for fortsatt opprettholdt glukoneogenetisk funksjon), vil være tilstrekkelig for å opprettholde blodets koagulasjonsevne.

6.2.13 Diskusjon vedrørende levertransaminaser ved innkomst

Det er verdt å merke at median ALAT gjennomgående er lavere enn median ASAT, hvilket kan indikere at disse verdiene har en betydelig komponent fra muskelskade, som senere avsnitt viser er også CK meget høy. Det er vanskelig å si hvilke organer som bidrar og i hvor stor grad. Det er igjen gruppen I+/HOG+ som viser størst og signifikant høyere verdier enn de resterende gruppene. Som det skal vise seg under senere avsnitt har denne gruppen også størst andel pasienter med lang liggetid før de ble oppdaget, hvilket igjen taler for betydelig komponent fra skadet muskulatur.

6.2.14 Diskusjon vedrørende bilirubin og albumin ved innkomst

Disse verdiene kan muligens ses på som markører for nedsatt leverfunksjon over lenger tid, grunnet noe lengre halveringstid enn de foregående leverparametre, som ved allerede eksisterende leversvikt før den akutte hendelsen. Ingen av gruppene viste spesielt økede

bilirubinverdier eller nedsatt albuminnivå. Ikke heller noen forskjell mellom gruppene. Dette tyder i retning av fungerende synteseapparat før den akutte hendelsen.

6.2.15 Diskusjon vedrørende nyreprøver ved innkomst

Median kreatinin var bare lett forhøyet over referanseområde i de forskjellige gruppene, men gjennomgang av journalen viste at disse som regel steg kraftig ved påfølgende prøver bare timer etter innkomst, dette muligens som tegn på at det tar noe tid å akkumulere kreatinin når eliminasjonsevnen synker og at pasientene i disse tilfellene kanskje hadde en større nyresvikt ved innkomst enn verdiene her viser. Det er dertil tydelig at I+/HOG+ gjennomgående har dårligst fungerende nyrer, dog ikke signifikant forskjellig fra I+/HOG-, men sammenliknet med resten av pasientene i studien er forskjellen statistisk signifikant. Ellers som diskutert i avsnittet under nyreaffeksjon ved innkomst.

6.2.16 Diskusjon vedrørende CRP

CRP ved innkomst var lav (median 2,2 til 3,9) for samtlige grupper, med få ekstremverdier. Det tyder på at infeksjon sannsynligvis ikke var manifest 48t før innkomst. Etter 12-24 timer har CRP økt for samtlige pasienter, men ikke til meget høye verdier. Høyest var CRP for gruppen med intoksikasjon som helhet og spesielt gruppen med intoksikasjon og hypoglykemi. Om dette er uttrykk for infeksjon eller at akutfasereaksjonen har startet tidligere og nådd et høyere nivå som følge av generell reaksjon mot fysiologisk belastning er vanskelig å avgjøre. Dertil kan det ses i sammenheng med liggetid, det kan bygge opp under sannsynligheten for at disse har ligget lengre før igangsatt behandling. De kan også være slik at gruppen med intoksikasjon har større andel med aspirasjonspneumoni manifest ved innkomst som senere viser seg i høy CRP, men dette er vanskelig å avkrefte/bekrekte.

6.2.17 Diskusjon vedrørende liggetid før behandling

Det er tydelig at alle (100%) i gruppen I+/HOG+, med overveiende sannsynlighet, har ligget over 2t etter inntak av stoffet før de for hjelp. I flere av tilfellene betraktelig lenger. Det finnes heller ingen (0%) i denne gruppen hvor liggetid ikke kan sannsynliggjøres hverken lang eller kort (dvs. uviss). Ingen i gruppen uten intoksikasjon har sannsynlig lang liggetid.

Det er interessant at I+/HOG- har langt mindre andel (17%) pasienter med liggetid over 2t og langt større andel (47%) hvor lang liggetid kan avkrefte enn gruppen som også har

sannsynlig intoksikasjon, men hvor blodglukosen ikke er alvorlig lav (I+/HOG-), dog er det en betraktelig andel hvor liggetid er uvisst (35%) i førstnevnte gruppe.

Disse har ofte befunnet seg i en situasjon hvor hendelsen har blitt observert. Dette kan ha med å gjøre at deres hendelse ofte er såpass akutt dødelig at de som ender på intensivavdelingen er de som har blitt observert idet stans inntreffer. De som ikke har blitt observert har muligens ikke vært mulig å redde, slik at de aldri havner på sykehus.

Førøvrig kan liggetid ses i kombinasjon med organsvikt, pasientene i I+ og spesielt I+/HOG+ kan ha ligget spesielt lenge med kompromittert sirkulasjon som følge av hhv sederende effekt av inntatt substans og dermed havnet i en situasjon med organsvikt som følge av marginal sirkulasjon. Dette kan teoretisk sett ha hypoglykemi til følge. Årsaken til lang liggetid uten døden til følge kan også være hypoglykemi i den grad at koma inntreffer, men ikke død.

6.2.18 Diskusjon vedrørende CK

Median CK var høyere for gruppen I+/HOG+ enn de andre, signifikant høyere enn I-/HOG- etter et døgn. Flere hadde tegn til rhabdomyolyse i førstnevnte gruppe og ble behandlet for dette. For det første kan det settes på kontoen for lang liggetid før behandling, for det andre tenkes at det kan ha influert med nyrefunksjonen i denne gruppen. Det er dog store sprik og flere ekstremverdier som trekker opp, nivåene.

6.2.19 Diskusjon vedrørende ischemi

S-laktat var forhøyet i samtlige grupper, uten markert eller signifikant forskjell mellom gruppene. For det første viser dette at tross tegn på lenger liggetid før behandling hos gruppen I+/HOG+, er det ikke selvsagt at disse har vært alvorlig sirkulatorisk kompromittert hele denne tiden. Hvor dårlig sirkulert man må være for å oppnå hvilken laktatverdi etter hvor lang tid blir spekulasjoner.

6.2.20 Diskusjon vedrørende tid under HLR

Det er ingen signifikante forskjeller, men median tid under pågående HLR er lengre hos gruppen med I+/HOG+ enn resten. Det kan være av betydning for prognose og årsaken kan

tenkes å være nettopp hypoglykemi, eller at intoksikasjon som årsak gjøre resusitering vanskelig da man ikke nødvendigvis kontroll over årsaken til tilstanden.

6.2.21 Diskusjon vedrørende inntatt substans

Man kan diskutere hvorvidt dette er tall man kan feste lit til, det er sjeldent konklusivt mulig å bekrefte intoksikasjon på subjektive prøver, hvor det største problemet er at blodprøver og urinprøver er positive for stoffer som blir gitt i behandlingsmessig øyemed i akuttfasen. Dette gjelder dog ikke kokain og cannabis. Som nevnt i diskusjonen senere under metodiske problemer, er det vanskelig å bedømme fra journaler, om materiale til testene ble samlet før eller etter medikamenter ble gitt. Forsøket på å få klarhet i dette viste seg nytteløst. Da sitter man igjen med å stole på en kombinasjon av positive tester og anamnesticke opplysninger, hvorpå sistnevnte kanskje bør ilegges størst vekt i denne studien.

Hva kan man si på grunnlag av disse tabellene?

Først og fremst, de undersøker om det er forskjeller i andeler av pas som har tatt et gitt stoff, mellom gruppen med hypoglykemi og gruppen uten hypoglykemi.

Opiater

Det er tydelig at en stor andel av HOG+ har anamnesticke overveiende sannsynlig brukt opiat (92%), stor andel positive tester (75%) og at det er få hvor dette er uklart anamnesticke (8%) eller hvor testen ikke er tatt (17%). Anamnesticke har også de fleste av disse pasientene en historie med injiserende misbruk av opiat. Dette til forskjell fra opiatbruk hos gruppen uten hypoglykemi (i-/HOG-) hvor færre (39%) hadde anamnesticke opiatoverdose, flere anamnesticke uvisst om hadde brukt opiat (30%) og flere klart ikke brukt opiat (30%).

Amfetaminer

Også amfetaminer viser samme mønster med anamnesticke mistenkt hos HOG+ 50% og HOG- 26%, positiv test hhv. 50% og 30% med uvisst anamnesticke 25% og 39% og negativ test 25% og 35%, altså noe lavere forekomst i begge gruppene.

Etanol

Etanol er kjent som en årsak til hypoglykemi, men det ble bestemt at der etanolinntak forelå i kombinasjon med andre preparater, skulle disse ikke utelukkes. Anamnestisk var det lavere andel anamnestisk og testet positiv etanol, hhv 17% og 25%, i den hypoglykeme gruppen enn den gruppen uten hypoglykemi, 39% og 35%, i motsetning til hva man kanskje skulle forvente hvis etanol alene skulle være årsak til hypoglykemien.

Ecstasy

I gruppen med hypoglykemi fantes bare én pasient (8%) med positiv ecstasy test, mot én pasient (4%) i gruppen uten hypoglykemi. I førstnevnte gruppe ble testen kun utført i 33% av tilfellene og opplysninger som skulle tilsi eller motsi ecstasybruk var ikke mulig å finne i 83% av tilfellene. Det er altså umulig å vite om ecstasy skulle være årsaken til disse pasientenes hypoglykemi. Dog skal det bemerkes at MDMA ofte anamnestisk forbindes med større fester, sosiale sammenhenger og dansing etc., det var gjennomgående få eller ingen i gruppen som anamnestisk hadde befunnet seg i slike situasjoner forut for det inntruffne.

Kokain

Kokain ble anamnestisk overveiende sannsynlig mistenkt hos 25% av HOG+ og hos 17% av HOG-. Ellers ble det i HOG+ gruppen ofte testet for dette (83%), men svært få positive utslag (8%), hvilket gjør det lite sannsynlig at kokainmisbruk skal være en felles faktor for denne gruppen.

Cannabis

Cannabis var det sannsynligvis lite fokus på ved innkomst, da dette sjeldent er nevnt i journalene, men testet for i hhv. 67% og 57% av tilfellene med hhv. 33% og 4% anamnestisk sannsynlig med 33% og 8% positive tester.

Benzodiazepiner

Hos HOG+ blir dette sjeldent mistenkt anamnestisk (17%), tilsvarende i HOG- (17%), men erfaringsmessig er dette mye brukt, anamnestisk forblir det ofte uvisst (HOG+: 67%, HOG-: 52%), med få klart anamnestisk usannsynlige tilfeller (HOG+: 17%, HOG-: 37%). Det tester hyppig (83% / 74%) og returnerer hyppig positive svar (HOG+: 83%, HOG-: 65%), men erfaringsmessig blir det ofte administrert ved innkomst, så disse positive prøvene har ofte uvisse verdi.

De resterende

Gjennomgående har pas. i HOG+ anamnestisk sannsynlig brukt flere typer stoffer og har oftere positivt utslag på tester enn HOG-.

GHB er sjeldent nevnt anamnestisk og sjeldent testet for, så her er det tilnærmet umulig å mene noe i den ene eller andre retningen.

6.2.22 Diskusjon vedrørende felles substans

Hva finnes av tegn på felles substans hos gruppen med hypoglykemi?

Det tyder på at pasientene med hypoglykemi oftere har brukt opiatere forut for hendelsen, og at de oftere har brukt flere stoffer, dette skiller seg tydelig fra gruppen uten hypoglykemi.

Kokain ble hyppig testet i HOG+ med få positive tester, hvilket gjør det mindre sannsynlig at dette skulle være et fellestrekk, selv om man ikke kan utelukke dette.

Ecstasy er nesten aldri anamnestisk sannsynlig, men ble sjeldent testet for og er oftest uvisst anamnestisk og subjektivt. Det er ikke noe som tyder på at dette skulle være gruppens felles substans, selv om man igjen ikke kan utelukke det.

Etanol er sjeldent mistenkt, blir testet ofte og returnerer sjeldent positivt prøvesvar hos HOG+, mens det er hyppigere hos HOG-. Dette er dog ingen konklusiv informasjon, men det er ikke heller noe som tyder på at etanolforgiftning eller overforbruk skulle være årsaken.

Cannabis, paracetamol og salisylsyre blir sjeldent mistenkt anamnestisk og returnerer sjeldent positive prøvesvar.

Benzodiazepiner blir sjeldent nevnt, men erfaringsmessig er det mye brukt. Det testes ofte for og testen returnerer nesten alltid positiv, men da dette ofte blir gitt i forbindelse med akuttbehandling, har dette høyst usikker verdi.

6.2.23 Diskusjon vedrørende administrasjonsmåte

Selv om ikke resultatet er statistisk signifikant kan man ane trend hvor i.v. administrasjon er hyppigere hos HOG+ og at trenden går mot større andel i de forskjellige administrasjonsmåtene. Dette kan mulig ses i sammenheng med mulig hyppigere opiatmisbruk hos HOG+.

6.2.24 Diskusjon vedrørende type akutt hendelse

Det er relativt få pasienter i hver gruppe, slik at resultatene for det meste ikke er statistisk signifikante, foruten den store forskjellen i andelen hjertestans/respstans i I-/HOG-, med overveiende hjertestans (89%).

Stolpediagrammet viser at andel pasienter med respirasjonsstans er høyest hos I+/HOG+ og lavere mot høyre, mens andel hjertestans viser den motsatte trenden. Skillet mellom I-/HOG- og resten kan mulig forklares med at førstnevnte førstnevnte gruppe ofte har en tilgrunnliggende sykdom som påvirker hjertet slik at ventrikkelflimmer oppstår som følge av feil i ledningsveiene, slik som hjerteinfarkt, mens pasienter med intoksikasjon oftere har inntatt et sentralt dempende stoff som muligens oftere fører til respirasjonsstans.

6.2.25 Diskusjon vedrørende død

Det viser seg, mulig noe overraskende at det er lavere andel dødsfall i gruppen I+/HOG+, statistisk signifikant lavere enn andel dødsfall enn i gruppen med intoksikasjon uten hypoglykemi (I+/HOG-). Det er også noe høyere andel dødsfall i gruppen med intoksikasjon, men uten at forskjellen er statistisk signifikant. Man skulle kanskje forvente at det skulle være markant større andel dødsfall i gruppen med alvorlig hypoglykemi enn i gruppen med kun intoksikasjon. En teori kan, som diskutert tidligere, være at seg hypoglykemien var et komplementært bidrag til bildet, som ellers ikke ville vært såpass dramatisk, slik at så fort denne ble korrigert ble prognose med tanke på overlevelse bedre enn for gruppen hvor intoksikasjon var grunnlaget for hele bildet. Dertil kan man tenke seg at en bevisstløs pasient som muligens har vært tilnærmet komatøs med før hypoglykemi inntraff, har et langt lavere cerebralt behov for glukose, hvilket bidrar til å forlenge tiden vedkommende kan klare seg med marginal energi til nevronene. Det er i det minste verdt å merke seg at pasientene med intoksikasjon og alvorlig hypoglykemi ikke selvsagt lider under dårligere prognose.

6.2.26 Diskusjon vedrørende ingen sekveler

Det er det er ingen av gruppene med åpenbart flere pasienter som overlever uten senfølger.

6.2.27 Diskusjon vedrørende ingen sekveler

Det er tydelig størst andel hjerneskade hos de overlevende i gruppen med hypoglykemi, men at de resterende gruppene har svært få eller ingen.

6.2.28 Diskusjon vedrørende prognose sett under ett

Hva skiller gruppen med hypoglykemi fra resten?

Det er tydelig at I+/HOG+ har lavere andel dødsfall, men høyere andel hjerneskader hos de overlevende enn resten, disse forskjellene er statistisk signifikante i dette materialet. Det er kanskje ikke overraskende at de alvorlig hypoglykemi overlevende har utviklet hjerneskade, da det er kjent i litteraturen at dette kan være en komplikasjon til alvorlig hypoglykemi. Det er kanskje overraskende at denne gruppen ikke har høyere andel dødsfall enn de resterende, men at den største andelen dødsfall ligger hos gruppen med intoksikasjon uten hypoglykemi. Det kan tenkes at denne gruppen har et respiratorisk eller sirkulatorisk problem som også er en følge av eller deres blodglukosenivå, hvilket raskt kan korrigeres slik at de bedres sirkulatorisk eller respiratorisk. Det kan også tenkes at denne gruppen har hatt adekvat sirkulasjon og respirasjon lengre, med gradvis fallende blodglukose som tilslutt førte til koma, men at de totalt sett har vært bedre sirkulert i lenger tid.

6.2.29 Hva kjennetegner gruppen med hypoglykemi, totalt sett?

Det tyder på at de har ligget lenger, i større grad betydelig påvirket lever og nyrefunksjon, de kan ha tatt lengre tid å resusitere, de har som regel brukt opiater, ofte flere stoffer, men skjeldent åpenbart brukt ecstasy eller kokain. Det er ikke økt dødelighet men flere sentralnervøse sekveler.

7 REFERANSER

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28.
2. Guettier J-M, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006;35(4):753-66.
3. Renee D Stapleton M, PhD, Daren K Heyland M, FRCPC, MSc. Glycemic control and intensive insulin therapy in critical illness. In: Polly E Parsons M, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
4. Goldberg EC, S. Acute liver failure in adults: Management and prognosis. Brown R, editor. *Waltham MA: UpToDate*; 2014.
5. Lawrence S Friedman M. Ischemic hepatitis, hepatic infarction, and ischemic cholangiopath. In: Sanjiv Chopra M, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
6. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *The American journal of medicine*. 2000;109(2):109-13.
7. Rich LM, Caine MR, Findling JW, Shaker JL. Hypoglycemic coma in anorexia nervosa. Case report and review of the literature. *Archives of internal medicine*. 1990;150(4):894-5.
8. Gwini SM, Shaw D, Iqbal M, Spaight A, Siriwardena AN. Exploratory study of factors associated with adverse clinical features in patients presenting with non-fatal drug overdose/self-poisoning to the ambulance service. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2011;28(10):892-4.
9. Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Adib N, Safaeian L. Is there a relationship between admission blood glucose level following acute poisoning and clinical outcome? *Archives of medical science : AMS*. 2011;7(1):81-6.
10. Boyd JJ, Kuisma MJ, Alaspaa AO, Vuori E, Repo JV, Randell TT. Outcome after heroin overdose and cardiopulmonary resuscitation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(9):1120-4.
11. Ceriello A, Giugliano D, Passariello N, Quatraro A, Dello Russo P, Torella R, et al. Impaired glucose metabolism in heroin and methadone users. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1987;19(9):430-3.
12. Faskowitz AJ, Kramskiy VN, Pasternak GW. Methadone-induced hypoglycemia. *Cellular and molecular neurobiology*. 2013;33(4):537-42.
13. Moryl N, Pope J, Obbens E. Hypoglycemia during rapid methadone dose escalation. *Journal of opioid management*. 2013;9(1):29-34.
14. Thomas C Arnold M, FAAEM, FACMT, Mark L Ryan P. Acute amphetamine and synthetic cathinone ("bath salt") intoxication. In: Stephen J Traub M, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
15. Edward W Boyer M, PhD, Christina Hernon M. Methamphetamine intoxication. In: Stephen J Traub M, Michele Burns M, MPH, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
16. Lewis Nelson M, Oladapo Odujibe M. Cocaine: Acute intoxication. In: Stephen J Traub M, Michele Burns M, MPH, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
17. Robert L DuPont M, John A Bailey M, Scott A Teitelbaum M. Cannabis use disorder: Clinical features and diagnosis. In: Andrew J Saxon M, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.

18. Permutt MA, Goodwin DW, Schwin R, Hill SY. The effect of marijuana on carbohydrate metabolism. *The American journal of psychiatry*. 1976;133(2):220-4.
19. Vevelstad M, Oiestad EL, Middelkoop G, Hasvold I, Lilleng P, Delaveris GJ, et al. The PMMA epidemic in Norway: comparison of fatal and non-fatal intoxications. *Forensic science international*. 2012;219(1-3):151-7.
20. Soto-Montenegro ML, Vaquero JJ, Arango C, Ricaurte G, Garcia-Barreno P, Desco M. Effects of MDMA on blood glucose levels and brain glucose metabolism. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(6):916-25.
21. Strobbe L, de Jaer CP, Louwerse ES, Rozendaal FW. [Fatal ecstasy intoxication in a 22-year-old man]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2007;151(30):1690-4.
22. Ling LH, Marchant C, Buckley NA, Prior M, Irvine RJ. Poisoning with the recreational drug paramethoxyamphetamine ("death"). *The Medical journal of Australia*. 2001;174(9):453-5.
23. Refstad S. Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(10):1298-9.
24. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *Journal of hepatology*. 1998;29(3):394-7.
25. Howard Greller MAG, MD. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. In: Stephen J Traub M, editor. *Benzodiazepine poisoning and withdrawal*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
26. Gramaglia E, Ramella Gigliardi V, Olivetti I, Tomelini M, Belcastro S, Calvi E, et al. Impact of short-term treatment with benzodiazepines and imidazopyridines on glucose metabolism in healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(2):203-6.
27. Ethan Cowan M, Mark Su M. Ethanol intoxication in adults. In: Stephen J Traub M, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
28. Hammerstedt H, Chamberlain SL, Nelson SW, Bisanzo MC. Alcohol-related hypoglycemia in rural Uganda: socioeconomic and physiologic contrasts. *International journal of emergency medicine*. 2011;4:5.
29. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3):555-77.
30. Nurmi J, Boyd J, Anttalainen N, Westerbacka J, Kuisma M. Early increase in blood glucose in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation predicts poor outcome. *Diabetes care*. 2012;35(3):510-2.
31. Weant KA, Bailey AM, Baker SN. Hyperglycemia in critical illness. *Advanced emergency nursing journal*. 2013;35(3):209-16.
32. Richard W Nesto MSEI, MD. Glycemic control for acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. In: Bernard J Gersh M, ChB, DPhil, FRCP, MACC, David M Nathan M, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
33. Mullner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1997;17(4):430-6.
34. Vestfold Si. CRP (s/p) <http://www.sykehuset-vestfold.no/fagfolk/diagnostikk/analyseliste/Sider/crp-sp.aspx>; SiV; 2012 [cited 2012].
35. Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. Early time course of the acute phase protein response in man. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(2):203-7.

