

Aivoihin kertyvä natrium saattaa liittyä MS-taudin kognitiivisiin ongelmiin

Keskushermostossa ja solutasolla vallitseva tulehdusreaktio ja siihen liittyvä myeliinikato aiheuttaa natriumin kertymistä hermosäikeiden sisälle. Ilmiö voi käynnistää reaktion, jossa solut lopulta vaurioituvat pysyvästi johtaen mitattavaan kudostakatoon.



Tällä palstalla kerrotaan MS-tautia ja harvinaisia neurologisia sairauksia koskevista tutkimuksista. MS-tutkimusten osalta palstaa toimittaa LL, neurologian erikoislääkäri Juha Multanen.

Kognitiivisiin toimintoihin luetaan muun muassa oppiseen ja muistiin, tarkkaavaisuuteen, toiminnan sujuvuuteen sekä kielelliseen suoriutumiseen liittyviä ominaisuuksia. Eri ihmisillä nämä taidot vaihtelevat jo luonnostaankin ilman mitään tautiopillista merkitystä.

MS-tauti haittaa kognitiivista suoriutumista noin puolella sitä sairastavista. Vaikka oireita voi ilmaantua jo sairauden alkuvaiheessa, ne ovat usein onneksi varsin lieviä. Lievistäkin oireista voi kuitenkin aiheutua arkipäivää kiusaavia ongelmia. Niiden tunnistamista pidetäänkin yhä tärkeämpänä arvioitaessa MS-taudin oirekirjoa jo diagnoosivaiheessa sekä jatkossa myös lääkehoidon seurannassa.

MS-tautiin liittyvä tulehdus ja sen seurauksena syntyvä kudostakato johtaa pitkässä juoksussa aivojen solukatoon. Tämä puolestaan linkittyy sairauden aiheuttamaan pysyvään haittaan ja magneettikuvissa näkyvään ikään nähden tavanomaista voimakkaampaan aivojen tilavuuden muutokseen. Tavanomainen kuvantaminen ei kuitenkaan näytä uhkaavaa soluvauriota, joka voi jo aiheuttaa oireita, mutta saattaisi olla vielä autettavissa.

Magneettikuvauksen toiminnalliset variaatiot, jot-

ka mittaavat anatomian ohella kudosten aineenvaihduntaa ja solutason ilmiöitä muodostavat uusia ja lupaavia keinoja aiempaa tarkempaan diagnostiikkaan. Tällainen menetelmä on myös ²³Na MRI, jossa arvioidaan kudosten sisältämän natriumin määrää. Sakalais-ranskalaisena yhteistyönä tehty tuore tutkimus hyödynsi tätä menetelmää varhaisen aaltomaisen MS-taudin aiheuttamien kognitiivisten oireiden arvioissa.

Uusi kuvantamismenetelmä apuna

Tutkimuksessa oli mukana 89 henkilöä, joista 58 sairasti MS-tautia ja loput 31 muodostivat verrokkiryhmän. Kaikilla MS-potilailla sairaus oli siis luokiteltu aaltomaiseksi ja kestänyt korkeintaan kymmenen vuoden verran. Sairauden vaikeusaste vaihteli oireettomista jo laajempaa oirekirjoa poteviin, mutta merkittävää liikuntahaittaa ei ollut kellekään. Kaiken kaikkiaan valtaosa potilaista oli luettavissa hyvin vähäoireisiksi (keskimääräinen EDSS tasolla 1). Kaikille MS-tautia sairastaville koehenkilöille tehtiin viisi eri osiota sisältävää kognitiivista oirekuvaa kartoittava testaus. Löydöstä pidettiin kliinisesti merkityksellisenä, jos vähintään kahdessa testiosiossa todettiin ongelmia. Kaikkiaan 21 potilaalla nämä kriteerit täyttyivät.



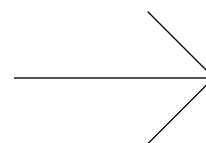
MS-tauti haittaa kognitiivista suoriutumista, kuten muistamista, noin puolella sairastavista.

Kaikille tehtiin ^{23}Na MRI-tutkimus, jossa todettiin, että aivojen natriumin kokonaismäärä oli merkittävästi suurempi niillä, joilla testit osoittivat kognitiivisten toimintojen häiriötä verrattuna muihin MS-potilaisiin tai terveisiin verrokkeihin. Vaikka testilöydökset korreloivat aivokuoren ja magneettikuvissa muuten normaalilta näyttävän valkean aineen alueelta laskettaviin kokonaispitoisuuksiin, korostui yhteys entisestään otsa- ja ohimolohkon sekä eri aivojen osien välisiä yhteyksiä hallinnoivia alueilla. Tässä tutkimuksessa ^{23}Na MRI-löydös liittyi myös kognitiiviseen oirekuvaan selvästi herkemmin kuin pelkkä aivojen tilavuus. Natriummäärien ohella ongelmat testisuoriutumisessa lisääntyivät myös iän myötä.

Tutkijoiden teoria kuvantamislöydöksen ja kognitiivisen oirekuvan osalta liittyy natriumin rooliin uhkaavassa soluvauriossa. Keskushermostossa ja solutasolla vallitseva tulehdusreaktio ja siihen liittyvä myeliinikato aiheuttaa natriumin kertymistä hermosäikeiden sisälle. Jo tämä haittaa solujen normaalia toimintaa, mutta ei vielä edusta peruuttamatonta vauriota. Ilmiö voi kuitenkin käynnistää ketjureaktion, jonka johdosta solut lopulta vaurioituvat pysyvästi ja kuituvat pois johtaen samalla mitattavaan kudostuhoon.

Koska valtaosa tutkituista potilaista sairasti vielä alkuvaiheen sairautta, näkevät tutkijat tilanteessa myös hoidollisia ulottuvuuksia. Jos soluvaurioon johtava alkuvaihe olisi kuvantaen tunnistettavissa, myös siihen suunnattu hoidollinen yritys voisi olla teholtaan arvioitavissa. Toisaalta natriumin pääsyä solujen sisään rajoittavia hoitoyrityksiä muun muassa epilepsialääkeisiin luettavalla lamotrigiinillä on jo MS-taudissa tehty toistaiseksi varsin laihoin tuloksin.

Huomion arvoista on se, että ravinnon kautta saatavan natriumin määrä ei suoraan liity keskushermoston alueen natriummääriin. Vaikka suolankäyttö on jo yleisen terveyden kannalta syytä pitää järkevissä rajoissa, eivät tähän liittyvät rajoitukset todennäköisesti liity millään oleellisella tavalla edellä kuvattuihin solutason tapahtumiin. 🍌



Laskimoahtaumien avaaminen ei auta MS-taudissa

Italialaisen verisuonikirurgi **Paolo Zambonin** viime vuosikymmenen lopulla esittelemä ajatus kroonisen keskushermoston laskimovirtauksen häiriön (CCSVI, chronic cerebrospinal venous insufficiency) ja MS-taudin välisestä yhteydestä oli aikanaan vilkkaan tieteellisen mielenkiinnon kohteena. Viimeisen parin vuoden aikana tutkimustyö ilmiön ympärillä on selvästi hiipunut, mutta potilaiden keskuudessa aihe kiinnostaa edelleen.

Zambonin teorian perusidea oli, että keskushermoston poikkeava laskimovirtaus johtaisi raudan kertymiseen aivojen alueelle ja tälle toissijainen tulehdusreaktio puolestaan MS-taudin puhkeamiseen. Laskimoiden virtausongelmien on samalla ajateltu selittävän myös sairauden aiheuttamia oireita. Aivojen ja selkäytimen laskimovirtausarvioita ja löydöksiin suunnattuja toimenpiteitä onkin tehty muutamissa keskuksissa ympäri maailman vuoden 2009 jälkeen tuhansille MS-tautia sairastaville. MS-tiedeyhteisö on jo vuosia kritisoinut tätä toimintaa näyttöön perustuvan hoitokäytännön vastaisena, mutta laadukkaan tutkimustyön puuttuminen on tähän asti jättänyt vielä epäilijöille sijaa.

Kanadalaistutkijoiden työ on tuottanut tänä vuonna kaksi tärkeää raporttia aiheen tiimoilta. Näistä ensimmäinen oli kyselytutkimus, jossa British Columbian alueella asuvien ja CCSVI-toimenpiteessä olleiden potilaiden vointia arvioitiin heti toimenpiteen jälkeen sekä myöhemmin aina kahteen vuoteen ulottuvan seurannan aikana. Toimenpiteeseen liittyi välitön haittatapahtuma 11,5 prosentille vastanneista ja lähes viidennes, 17,3 prosenttia, raportoi ongelmista vielä kuukauden kuluttua operaatiosta. Yli 40

prosenttia koki saaneensa toimenpiteestä välitöntä apua oireisiinsa. Helpotusta raportoitiin muun muassa väsymykseen, tuntohäiriöihin, liikuntakykyyn, tasapainoon sekä kognitiivisiin oireisiin. Seuranta-aikana havaittu hyöty kuitenkin katosi, eikä toimenpiteestä näin ollen kirjattu lopulta merkittävää pitkäkestoista apua.

Aiheesta myös toinen merkittävä raportti

Toinen saman maan tutkijoiden tuore raportti on vielä edellistäkin merkittävämpi. Se esiteltiin maaliskuun alussa Society for Interventional Radiology's:n vuosittaisessa kokouksessa Washingtonissa. Samat tutkijat olivat jo aiemmin todenneet, että laskimoahtaumia esiintyi verrokeilla ja MS-tautia sairastavilla yhtä usein kyseenalaisten samalla niiden sairausopillista merkitystä. Epäselvää oli kuitenkin vielä, voisiko MS-oireita todella helpottaa ahtaumia avaamalla, koska luotettavia hoitotutkimuksia ei tähän asti oltu tehty.

Tutkijat keräsivät neljästä eri kanadalaisesta MS-keskuksesta kaikkiaan 104 potilasta, joilla kaikilla oli joko kaulalaskimon tai selkäytimen alueelta verta poistavan azygos-laskimon ahtauma. Potilaat sa-tunnaistettiin joko lumetoimenpiteeseen tai varsinaiseen ahtauman avaukseen. Molemmissa ryhmissä potilaat saivat kevyen sedatiivisen lääkeannoksen, jonka jälkeen laskimoyhteyden kautta vietiin katetri ahtauman suonen kohdalle. Ahtauman avaukseen satunnaistetuilla tehtiin myös tämän kohdan pallolaajennus. Katetria pidettiin ahtauman kohdalla noin minuutin verran kaikilla, joten potilaat eivät tienneet tehtiinkö heille varsinaista ahtauman avaus-ta vai ei. Myös potilaita myöhemmin arvioineet lääkärit olivat sokkoutettuja toimenpiteen tarkemman luonteen osalta.

Ahtaumaan kohdistetun hoitointervention todettiin seurannassa olleen yksiselitteisesti vailla merkitystä. Hoitoryhmien neurologisen tilanteen osalta ei havaittu mitään eroa kolmen päivän eikä myöskään vuoden kuluttua toimenpiteestä. Potilaiden itse raportoima vointi ei sekään eronnut ryhmien kesken millään lailla. Potilaille tehtiin myös aivojen magneettikuvaus kuuden ja kahdentoista kuukauden kuluttua toimenpiteen jälkeen. Kuvista arvioitu sairauden aiheuttamien uusien tulehdusmuutosten määrä oli sekin samankaltainen molemmissa ryhmissä. 🟡

Kanadalaistutkijoiden työ on tuottanut tänä vuonna kaksi tärkeää raporttia aiheen tiimoilta.

Kantasoluhoido sammuttaa aktiivisen MS-taudin

Vertamuodostavan kudoksen kantasolusiirteitä käytetään pahanlaatuisten verisairauksien hoidossa. Autologisessa siirrehoidossa tehdään ensin potilaan veren omien kantasolujen keräys. Tätä seuraa luuytimen toiminnan ”nollaus” vahvoilla solusalpaajilla, jonka jälkeen säilötyt kantasolut palautetaan potilaan verenkiertoon. Kantasolut hakeutuvat luuytimeen ja veren solulinjat palaavat takaisin normaalille tasolle asteittain seuraavien viikkojen aikana.

Kantasolusiirrehoito on kuitenkin riskialtista, ja siihen sisältyy kuolleisuutta ilman pahanlaatuista perussairauttakin. Hoitomuotoa on käytetty jossain määrin myös vaikeaoireisen MS-taudin hallitsemiseksi, mutta sitä pidetään edelleen kokeellisena hoitomuotona. Tämä hoitomuoto ei sen vuoksi sisälly kansalliseen Käypä hoito -suositukseen.

Vertamuodostavan kudoksen kantasoluhoidoista on tehty vuosien varrella muutamia avoimia hoitotutkimuksia. Pohjois-Amerikassa tehty HALT-MS-tutkimus on näistä laadukkaimpia. Sen viisivuotis-seurantatulokset julkaistiin helmikuussa Neurology-lehdessä.

Tutkimuksessa oli mukana kaikkiaan 24 potilasta, joiden keski-ikä oli 37 vuotta ja sairaus oli jo aiheuttanut jonkin verran pysyviä oireita, osalla myös liikuntakykyä rajoittaen. Sairaus oli kestänyt keskimäärin vajaat viisi vuotta ja viimeisen kahdeksantoista kuukauden aikana oli ollut vähintään kaksi pahenemisvaihetta taudinkulkuun vaikuttavasta lääkehoidosta huolimatta.

Merkittäviä oheisongelmia ei ilmaantunut

Potilaille tehtiin edellä mainittu autologinen vertamuodostavan kudoksen kantasolusiirrehoito ja sen jälkeen heitä seurattiin ilman mitään muuta taudinkulkuun vaikuttavia toimenpiteitä. Kolmen vuoden kohdalla 78,4 prosenttia potilaista oli vailla merkkejä sairauden tulehdusaktiivisuudesta. Heillä ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita, heidän toiminnallinen tilanteensa ei ollut muuttunut, eikä magneettikuvissa oltu nähty uusia, aiemmasta kasvaneita tai varjoaineella tehostuvia tulehdusmuutoksia. Neljän vuoden kohdalla näiden potilaiden osuus oli pudonnut vain hieman ollen 73,8 prosenttia ja viiden vuoden koh-

”Hoitomuotoa on käytetty jossain määrin myös vaikeaoireisen MS-taudin hallitsemiseksi.”

dallakin luku oli edelleen 69,2 prosenttia.

Erityisen merkille pantavaa oli se, että viiden vuoden seuranta-ajan saavuttaneilla potilailla EDSS-haittaluokka oli keskimäärin jopa 0.5 pistettä lähtötilannetta parempi. Myös aivojen MRI-kuvissa plakki-kuorma oli keventynyt lähtötilanteeseen nähden. Aivokudoksen kato sen sijaan lisääntyi jonkin verran ensimmäisen kolmen vuoden aikana siirrehoidosta, mutta kolmen ja viiden vuoden välillä tätäkään ei enää nähty.

Kolme potilasta menehtyi seuranta-aikana, mutta kuolemantapaukset eivät yhdistyneet annettuun hoitoon. Hoitoon liittyi odotetusti alkuvaiheen soluvajeisiin yhdistyneitä infektioita, mutta mitään merkittäviä neurologisia oheisongelmia ei ilmaantunut.

Vertamuodostavan kudoksen kantasolusiirrehoito on siis potentiaalisesti erittäin tehokas keino sammuttaa aktiivinen MS-tautiin liittyvä tulehdustila. Hoitoon liittyvät riskit ja erityisesti 1–2 prosentin luokkaa oleva kuolleisuus sekä jo laajalti käytössä olevat tehokkaat lääkehoidot vähentävät tällä erää intoa tämän kaltaisen intervention laajamittaisempaan käyttöön. Tarvitaan vielä selkeämpi näkemys optimaalisesta kohderyhmästä ja laajempia potilastutkimuksia, jotta asiantuntevat hoitolinjaukset olisivat mahdollisia. Pohjois-amerikkalaiset tutkijat suunnittelevatkin yli sadan potilaan interventiotutkimusta, joka voisi auttaa asemoimaan tämän hoitomuodon muiden MS-hoitojen rinnalle. 🍌

Lähteet tarvittaessa Avaimen toimitukselta.

Ataksioiden taustalla oleva periytymismalli vaihtelee

Uusi tutkimus pyrkii edistämään lapsuusiällä alkavien ataksioiden geneettistä diagnostiikkaa ja ymmärrystä.

Helsingin Lastenkliniikalla alkoi 1960-luvulla suomalaisen tautiperinnön kliininen kartoitus ja biokemiallinen tautimekanismien tutkimus. Tähän kartoitukseen tuli mukaan 1980-luvun lopulla varhaislapsuudessa alkava ataksia-oireyhtymä, joka silloin tunnettiin nimellä OHAHA-tauti. Tauti ilmenee 1–1,5 vuoden iässä usein jonkin tavallisen infektioaudin yhteydessä liikunnan haparointina ja pakkoliikkeinä käsissä ja kasvoissa. Kliinisen taudinkuvan tarkennuttua sen nimi vaihdettiin IOSCA-taudiksi eli imeväisiässä alkavaksi pikkuaivo- ja selkäydinperäiseksi ataksiaksi. Taudin edetessä siihen liittyy monia lisäoireita. Suomessa on tunnistettu 26 IOSCA-tautiin sairastunutta potilasta.

Tauti on peittyvästi periytyvä eli potilaat perivät geenivirheen oireettomilta vanhemmiltaan. Geenivirhe selvitettiin yhteistyössä professori **Leena Palotien** työryhmän kanssa 1990-luvulla. IOSCA-tauti osoittautui mitokondriotaudiksi, ja sen perusmekanismin selvitystä on jatkettu geenivirheen löytymisen jälkeen professori **Anu Wartiovaaran** työryhmässä. Sitten on osoitettu IOSCA-taudin kuuluvan niin sanotun mitokondriaalisen DNA:n depletio-oireyhtymiin eli sairauksiin, joissa mitokondriaalinen DNA on vähentynyt tautia ilmentävissä kudoksissa ja elimissä.

IOSCA-tutkimuksen myötä kiinnostuimme Lastenkliniikalla myös muista varhaislapsuudessa ilmenevistä ataksioista. Viimeisen parinkymmenen vuoden aikana olemme keränneet kliinistä potilasmateriaalia ja uusien geneettisten menetelmien, erityisesti eksomisekvenoinnin (perimän valkuaisainetuotantoa ohjaavien geenien luennan) kehittymisen myötä aloitimme uuden tutkimusprojektin yhteistyössä professori Wartiovaaran työryhmän kanssa.

Tutkimuksessa on nyt mukana 75 potilasta, joista 40:lle on löytynyt diagnoosi eksomisekvenoinnissa. Tähän mennessä löydettyissä geenivirheissä, joita on löydetty 26 eri geenissä, on mukana tunnettuja atak-

siageenejä sekä geenejä, joissa ataksia ei aiemman tiedon mukaan ole ollut johtava oire. Tutkimusta aloittaessamme arvelimme lapsuusiällä ilmenevien ataksioiden olevan valtaosaltaan peittyvästi periytyviä, mutta näin ei ole ollut. Varsin monen lapsen kohdalla geenivirheeksi on osoittautunut perheessä ainoastaan potilaalla esiintyvä heterotsygoottinen, DNA-parin vain toisessa osassa ilmenevä uusi muutos. Lisäksi näyttää, että harvinaisissa sairauksissa, kuten lapsuusiällä alkavissa ataksioissa jokaisella potilaalla tai perheellä on oma muutos, vaikka geeni olisikin tunnettu.

Geenimuutokset varmennetaan Sanger-sekvenoinnilla ja aiemmin tunnistamattomat geenivirheet vielä toiminnan tutkimuksilla esimerkiksi osoittamalla geenin koodaaman entsyymin puutos tai vähenemä potilaan soluissa. Jatkossa on tarkoitus selvittää eri ataksioiden tautimekanismeja tarkemmin koe-eläin- ja solumalleissa.

Varhaislapsuudessa alkavien ataksioiden kliinis-geneettinen tutkimus on osoittanut, että periytymismalli ataksioiden taustalla vaihtelee ja varsin usein kyseessä on uusi heterotsygoottinen muutos. Geenivirheen tyyppi tunnettujen geenien osalta ennustaa varsin hyvin kliinistä taudinkuvaa, joka koko potilasryhmä huomioiden oli hyvin vaihteleva. Osalla potilaista ataksiaoireen ilmaantumisesta seurasi etenevä aivotauti liitännäisoreineen, toiset taas kykenivät valmistumaan ammattiin jopa yliopisto-opintoihin saakka motorisesta haparoinnistaan huolimatta. Tutkimuksemme avulla pyrimme edistämään lapsuusiällä alkavien ataksioiden geneettistä diagnostiikkaa ja ymmärrystä siitä, että ataksioiden taustalla on hyvin erilaisia tautiteja, jotka edellyttävät kukin omanlaistaan hoitoa ja kuntoutusta. Toki pitkän ajan tavoitteemme on, että mahdollisimman moneen tautiin löytyisi täsmähoito. 🍌

TUULA LÖNNQVIST, osastonylilääkäri ja lastenneurologian dosentti, HYKS