

VÄITÖKSIÄ

LL Johanna Palmion neurologian alaan kuuluva väitöskirja

HERMOSOLUN VAURIOT EPILEPTISISSÄ KOHTAUKSISSA

LL Johanna Paimion väitöskirja Tutkimus neuronispesifisestä enolaasista, S-100b proteiinista ja tau proteiinista tarkastettiin 13.6.2009 Tampereen yliopistossa.

Kokeelliset tutkimukset ja myös kliiniset havainnot osoittavat, että epileptiset kohtaukset ainakin pitkittyessään voivat aiheuttaa hermosolujen vauriota. Esimerkiksi aivojen kiihdyttävien hermovälittäjäaineiden vapautuminen voi ylläpitää jatkuvan sähköisen purkauksen. Pitkittyneiden kohtausten on todettu aiheuttavan vaurioita erityisesti hippokampuksessa, muistintoiminnan kannalta tärkeässä

aivorakenteessa. Tiedot lyhyen, komplisoimattoman kohtauksen vaikutuksista aivojen toimintaan ovat ristiriitaisia. Yksittäisen kohtauksen vaikutukset ovat todennäköisesti erilaisia vastasairastuneilla, kuin pitkään vaikeahoitoista temporaalielepilepsiaa sairastavalla. Psykiatrisessa hoidossa käytettävä sähköhoito (elektroconvulsive therapy, ECT) aiheuttaa aivoissa epileptistä kohtausta vastaavan sähköisen purkauksen. Säh-

köhoito voi aiheuttaa muistihäiriötä, joka voi ainakin pitkittyä. Sähköhoidon turvallisuuden kannalta on oleellista tutkia sen aivovaikutuksia.

Aivovaurion merkkiaineita, neuronispesifistä enolaasia (NSE) ja S-100b proteiinia (S-100b), on käytetty aivoja vaurioitavissa tiloissa vaurion asteen arvioinnissa ja toipumisen ennustamisessa. Aivo-selkäydinnesteestä (cerebrospinal fluid, CSF) mitattava tau

MIGREENILLÄ JA EPILEPSIALLA YHTEISIÄ PERINNÖLLISIÄ TAUSTATEKIJÖITÄ?



Aurallisen migreenin ja epilepsian taustalla saattaa olla yhteisiä alttiusgeenejä, osoittaa Helsingin yliopistossa 15.6. tarkastettu FM Päivi Tikka-Kleemolan väitöstutkimus "Auralliselle migreenille altistavien geneettisten alueiden tunnistaminen"

Päivi Tikka-Kleemola selvitti väitöstyössään erityisesti aurallisen migreenin perinnöllistä taustaa. Hän on mukana professori Aarno Palotien ja dosentti Markus Färkkilän johtamassa migreenitutkimus-

hankkeessa, johon on koottu yli 1 400 migreeniperhettä eri puolilta Suomea. Koko genomien kattavia kartoitusmenetelmiä käyttämällä tutkimusryhmä on tunnistanut useita migreenille tai sen oireille altistavia geenialueita.

proteiini on käytössä Alzheimerin taudin diagnostiikassa, mutta kokonaisuutena (total tau, T-tau) voi olla myös aksonaalisen vaurion ja neurodegeneraation merkkiaine. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää yksittäisten epileptisten kohtausten vaikutusta aivovaurion merkkiaineisiin. Epileptisen kohtauksen saaneilta potilailta mitattiin seerumin tai CSF:n NSE:n, S-100b:n tai taun pitoisuudet pian kohtauksen jälkeen. Potilasryhminä olivat vastasairastuneet potilaat; potilaat, joilla oli krooninen, vaikeahoitoinen epilepsia; ja potilaat, jotka saivat yleistyneen toonikloonisen kohtauksen erilaisista etiologisista syistä johtuen. Lisäksi keräsimme sarjan seerumin NSE ja S-100b näytteitä ECT hoitoa saavilta potilailta.

CSF NSE tai S-100b pitoisuudet eivät nousseet vastasairastuneilla potilailta, joilla oli yksittäinen, komplisoituma-

ton kohtaus. Toisaalta, seerumin NSE ja S-100b pitoisuudet nousivat kroonista, vaikeahoitoista temporaalielepsiaa (TLE), mutta ei extratemporaalielepsiaa sairastavilla. Poikkeavia CSF tau arvoja todettiin potilailta, joilla oli joko akuutti tai aiempi symptomaattinen syy epileptisiin kohtauksiin, mutta ei tuntemattomasta syystä johtuvaa epilepsiaa sairastavilla. Seerumin NSE tai S-100b sarjamittaukset eivät merkittävästi muuttuneet ECT-potilailta. Lyhytkestoisia S-100b nousuja kuitenkin todettiin neljällä potilaalla kymmenestä ja korkea S-100b pitoisuus 2 ja 6 tunnin kohdalla korreloi hoitotuloksiin.

Tuloksemme viittaavat siihen, että yksittäinen, komplisoitumaton kohtaus ei aiheuta aivovaurion merkkiaineiden pitoisuuksien nousua, eikä näin ollen anna viitettä kohtauksen aiheut-

tamasta hermosolun vauriosta. TLE-potilailla NSE ja S-100b pitoisuuksien nousu viittaa vaikeahoitoisen TLE:n erilaiseen vaurioitumisherkkyyteen, ja vaurio, jonka toistuvat lyhyet kohtaukset aiheuttavat, voi vaikuttaa vuosien saatossa taudin etenemiseen. S-100b:lla on kahdenlainen rooli joko gliavaurion tai glia-aktivaation merkkiaineena. S-100b mittausten tulokset ECT-potilailta eivät viittaa hermoston vaurioon vaan ECT:n indusoimaan glia-aktivaatioon.

Tämän tutkimuksen tulosten pohjalta voidaan sanoa, että satunnainen epileptinen kohtaus ei todennäköisesti vaurioita aivoja, mutta toistuvat lyhytkestoisetkin kohtaukset voivat olla haitallisia. Hermoston vauriomarkkeiden määrittämisestä vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilta voi olla apua enusteen arvioimisessa.

Endoteliini-peptidi ja sen reseptorit EDNRA ja EDNRB osallistuvat verisuonten seinämien liikkeisiin, jolla voi olla merkitystä migreeniaurassa. Tikka-Kleemola tutki näiden geenien yhteyttä migreeniin vertaamalla 850 yksittäistä MA-potilasta 890 terveeseen verrokkihenkilöön. Hän havaitsi, että tässä suomalaisaineistossa sekä isältä että äidiltä periytyvä EDNRA-geenin harvinainen emäsmuutos näytti altistavan auralliselle migreenille.

Tikka-Kleemola tutki myös kromosomi 19p13-alueen kytkeytymistä auraliseen migreeniin 72 suomalaisessa mig-

reeniperheessä. Alueella sijaitsee kaksi migreeniin aikaisemmin liitettyä geeniä: kalsiumionikanavaa koodaava geeni CACNA1A ja insuliinireseptoria koodaava geeni INSR. Näistä CACNA1A-geenin emäsmuutosten tiedetään altistavan aurallisen migreenin harvinaiselle alamuodolle familiaaliselle hemiplegiselle migreenille, jossa päänsärkyä edeltävät toispuoleiset halvauskohtaukset. Tutkimus osoitti, että 19p13-alue ei kytkeydy auralliseen migreeniin ainakaan tutkituissa suomalaisperheissä.

Tutkimuksen merkittävin löydös on kromosomiin 9 kytkeytyvä näköau-

ra-alue, joka tunnistettiin 36 tarkoin diagnosoidusta suomalaisesta MA-perheestä käyttämällä koko genomien kattavaa kartoitusmenetelmää. ”Löytämämme alue, 9q21-q22, on äskettäin yhdistetty harvinaiseen takaraivo-ohimolohkoepilepsiaan yhdessä belgialaisessa perheessä, jossa oli myös useita MA-potilaita. Nämä tulokset vahvistavat aikaisempia löydöksiä, joiden mukaan nämä kaksi kohtauksellista sairautta, MA ja epilepsia, voivat jakaa yhteisiä perinnöllisiä tekijöitä”, Tikka-Kleemola sanoo.