

**Anna Östberg**

LT, neurokirurgian ja neurologian erikoislääkäri  
Neurotoimialue, Turun yliopisto ja Tyks



*Cholinergic system in sequelae of traumatic brain injury.* Turun yliopisto 11.10.2019.  
Vastaväittäjänä professori Lars-Ove Koskinen.

## Aivovamma aiheuttaa asetyyli- koliinijärjestelmään pitkäaikaisia toiminnallisia muutoksia

**A**ivovammapotilaat ovat kansantaloudellisesti hyvin merkittävä potilasryhmä. Huomattava osa sairastuvista on nuoria aikuisia, jonka vuoksi aivovammat ovatkin yksi merkittävimmistä alentuneen toimintakyvyn tai työkyvyn aiheuttajista. Aivovamman diagnoosi perustuu akuuttivaiheen oireisiin ja sekä kliinisiin- että kuvantamistutkimuslöydöksiin. Näiden tietojen perusteella aivovammat luokitellaan lieviin, keskivaikeisiin ja vaikeisiin vammoihin. Aivovamman ennuste vaihtelee vaikeusasteen mukaan, mutta yksilötasolla ennusteen määrittäminen on edelleen hyvin vaikeaa. Aivovamman jälkioireiden kirjo on laaja ja ne vaihtelevat vamma-alueen perusteella. Lisäksi oirekirjoon vaikuttaa vamman vaikeusaste ja kuinka pitkä aika vammasta on kulunut. Lievän aivovamman saaneista valtaosa toipuu oireettomaksi viikkojen ja kuukausien kuluessa, mutta osalle näistäkin potilaista jää merkittävä jälkioireisto. Vakavimmista vammoista oireettomaksi toipuu vain pieni osa. Varsin mittavasta tutkimustyöstä huolimatta patofysiologiset mekanismit aivovamman jälkioireiden taustalla ovat yhä vain osin tiedossa.

Aivovamma voi syntyä hermosolujen solukalvon venyttymisen tai katkeamisen seurauksena, jolloin puhutaan traumaattisesta aksonaalisesta vauriosta. Vamma voi myös syntyä paikallisen aivojen sisäisen verenvuodon, aivoruhjeen

tai kallon sisäisen verenvuodon seurauksena. Erityisesti aksonaalisella vauriolla on osoitettu olevan suuri merkitys kognitiivisen jälkioireiston synnysssä. Aivovamman kognitiivinen jälkioireisto sisältää usein ongelmia keskittymiskyvyssä, muistissa ja vireystilan säätelyssä. Kognitiiviset oireet koetaan usein eniten arkielämää haittaaviksi oireiksi, mutta tarkka syntymekanismi on vain osin tiedossa. Rakenteellisten vammojen lisäksi on todettu muutoksia aivojen erilaisissa välittäjäainejärjestelmissä, jotka ovat erilaisia vamman akuuttivaiheen ja myöhäisvaiheessa. Useissa välittäjäainejärjestelmissä on todettu kohonneita välittäjäainepitoisuuksia vamman akuuttivaiheessa ja alentuneita pitoisuuksia vamman myöhäisvaiheessa. Suurin osa näistä tuloksista on peräisin eläinkokeista, eikä muutosten kliininen merkitys pääosin ole selvä.

Aivojen välittäjäainejärjestelmistä asetyylikoliinijärjestelmän on todettu ottavan osaa vireystilan ylläpitoon, huomion suuntaamiseen, deklaratiiiviseen muistiin, keskittymiskykyyn ja oppimiseen, jotka ovat myös toimintoja, jotka usein aivovamman jälkeen vaurioituvat. Kolinergisen järjestelmän keskukset sijaitsevat otsalohkon pohjaosissa sekä keskiaivojen ja ponsin alueella. Näillä tumakkeilla on laajat yhteydet erityisesti otsalohkojen aivokuorelle, hippokampukseen ja talamukseen. Kolinergisen järjestelmän keskukset sijaitsevat suu-

relta osin alueilla, jotka ovat anatomisten ja vammaan biomekaanisten syiden takia alttiita vaurioitumaan vammaan seurauksena.

Jo pitkältä aika väliltä useista ko-keellisista sekä muutamista kliinisistä tutkimuksista on saatu näyttöä, että kolinergisessä järjestelmässä tapahtuu rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivovamman seurauksena ja vaikuttaisi siltä, että nämä muutokset ovat ainakin osin kognitiivisten jälkioireiden taustal-

la. Alustavaa näyttöä on myös siitä, että osa aivovamman saaneista potilaista hyötyy asetyylikoliinijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä, mutta toistaiseksi tutkimusnäyttö niiden tehosta on riittämätöntä. Tämän väitöskirjan tavoitteena oli selvittää asetyylikoliinijärjestelmän rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivovamman jälkeen. Tutkimus selvitti sekä positroniemissiotomografia (PET) että magneettiresonanssi (MRI) kuvantamismenetelmin kolinergisen järjestelmän mahdollista vauriota aivovamman jälkitiloissa sekä mahdollisen vaurion yhteyttä vasteeseen asetyylikoliinitoimintaa lisäävälle rivastigmiini lääkitykselle ja edelleen kognitiiviseen toipumiseen. Lisäksi kyselytutkimuksella selvitettiin tupakointihistorian yhteyttä aivovamman toipumisennusteseen, sillä tiedetään, että pitkäaikainen nikotiinialtistus muuttaa kolinergistä järjestelmää.

PET työssä verrattiin vähintään keskivaikean aivovamman saaneita potilaita terveisiin verrokkeihin käyttämällä merkkiaineena [<sup>11</sup>C]MP4A:ta, joka on asetyylikoliinia hajottavan entsyymin, asetyylikoliiniesteraasin (AChE), kohdeaine. Jatkoanalyysissä verrattiin toisiinsa kahta aivovammapotilasryhmää,

jotka oli jaettu ryhmiin rivastigmiinista saadun lääkitysvasteen mukaan, käyttäen edellä mainittua PET merkkiainetta. Tutkimus osoitti, että vammaan kroonisessa vaiheessa AChE-aktiivisuus oli laaja-alaisesti, mutta erityisesti päälaki- ja takaraivolohkon alueella, alentunut verrattuna terveisiin verrokkeihin. Lisäksi PET-menetelmällä voitiin osoittaa, että potilailla, jotka olivat hyötynneet rivastigmiini lääkityksestä, AChE-aktiivisuus oli alentunut otsalohkon kuorikerroksen alueella. Kuitenkin rivastigmiinin AChE-aktiivisuutta alentava vaikutus oli ryhmien välillä samanlainen, eikä AChE-aktiivisuudessa voitu osoittaa enää eroa lääkityksen kanssa tehdyssä kuvauksessa.

Automaattisella MRI-segmentaatiomenetelmällä selvitettiin kolinergisten aivorakenteiden tilavuusmuutosta 6 kk vammaan jälkeen ja tämän muutoksen yhteyttä neuropsykologisten testien tuloksiin, jotka testasivat huomion suuntaamista ja keskittymiskykyä. MRI-tilavuusanalyysissä todettiin, että otsalohkon kuorikerroksen suurempi kuduskato oli yhteydessä heikompaan selviytymiseen keskittymiskykyä testaavissa neuropsykologisissa testeissä. Kyselytutkimus ei tuonut esiin yhteyttä tupakointihistorian ja aivovamman toipumistuloksen välillä.

Tulosten perusteella voidaan todeta, että kolinergisessä järjestelmässä näyttää tapahtuvan pitkäaikaisia rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia aivovamman seurauksena, jotka myös näyttävät olevan yhteydessä vasteeseen kolinergiselle lääkitykselle. Myös otsalohkon kuorikerroksen, jota pidetään kolinergiselle järjestelmälle keskeisenä alueena, atrofia vaikuttaa olevan yhteydessä selviytymi-

seen keskittymiskykyä vaativissa tehtävissä. AChE on keskeinen kolinergisen järjestelmän entsyymi ja näin ollen sen aktiivisuuden alenemaa voidaan pitää merkinä kolinergisen järjestelmän rakenteellisesta tai toiminnallisesta ongel- masta. Tarkka mekanismi ei kuitenkaan ole pääteltävissä PET-kuvauksen perusteella. Aivovamman jälkeisistä välittäjäainejärjestelmien muutoksista on kliinisistä tutkimuksista hyvin vähän tietoa. Näin ollen löydöstä kolinergisen järjestelmän toiminnan pitkäaikaisesta muutoksesta aivovamman jälkeen voidaan pitää uutena ja merkittävänä. Tällä hetkellä Suomessa yhdelläkään lääkkeellä ei ole indikaatiota aivovamman kognitiiviseen jälkioireistoon. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöiden hoitoon käytettävästä metyyliifenidaatista on heikkoa näyttöä vireystilan parantamiseen. Serotoniinin takaisinoton estäjistä taas näyttäisi olevan hyötyä mielialaoireisiin, mutta kognitiiviseen oirekuvaan niillä ei ole vaikutusta. Aikaisemmat tutkimukset asetyylikoliiniesteraasin estäjistä ovat antaneet lähinnä vain viitteellisiä tuloksia. Tutkimusten potilasryhmät ovat olleet pääosin pieniä ja ryhmien kokoonpanot hyvin vaihtelevia, ja näin ollen näyttö on jäänyt heikoksi. Toisaalta on ollut viitettä siitä, että osa aivovammapotilaista voisi hyötyä tästä lääkityksestä. On mahdollista, että jatkossa edistynein kuvantamisen keinoin on mahdollisesti löydettävissä ne potilaat, jotka voisivat hyötyä asetyylikoliinijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä. Lisäksi tuloksista voi tulevaisuudessa olla hyötyä kehitettäessä lääkkeitä aivovamman jälkitilan kognitiivisiin oireisiin.

Östberg A. Cholinergic system in sequelae of traumatic brain injury. Painosalama Oy, Turku, Finland 2019  
Väitöskirja on ladattavissa osoitteessa <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-7707-9>