



# Aivosairauksien neuropatologiaa klinikkoille

16.-17.2.2007

Kuopio



**Hyvä neurokollega,**

*Järjestelykomitean puolesta toivotan teidät kaikki tervetulleiksi Kuopioon "Aivosairauksien neuropatologiaa klinikoille" koulutuspäiville, jotka ovat ensimmäiset laatuaan Suomessa.*

*Ajatuksena on kahden päivän aikana, yhdeksässä sessiossa integroida kliininen, kuvantamiseen liittyvä ja neuropatologinen tieto tiiviiksi tietopaketti. Lisäksi hahmotellaan lähitulevaisuuden näkymiä.*

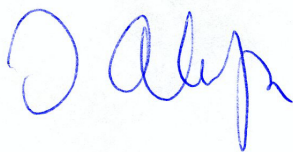
*Koulutuspäivien aikana teillä on oiva mahdollisuus myös tutustua neuroalan lääketeollisuuden tuotteisiin esittelytiloissa.*

*Luennoitsijat ovat suomalaisia asiantuntijoita, ja luennoilla käsitellään sekä kansainvälisiä että suomalaisia klinisiä käytäntöjä. Kannustamme kaikkia teitä ottamaan aktiivisesti osaa keskusteluun sessioiden lopussa olevan kyselytuokion aikana tai väliaikoina.*

*Koulutuspäivillä on myös sosiaalinen funktio - tavata tuttuja ja tutustua uusiin henkilöihin ja yhteistyökumppaneihin, onhan meitä peräti 170 osallistujaa. Toivotamme teidät kaikki myös tervetulleiksi perjantai-iltana järjestettävälle illalliselle Best Western Hotelli Savoniassa klo 19.30 alkaen.*

*Haluamme teiltä myös palautetta. Toivomme, että jokainen täyttää palautelomakkeen, jotta luennoitsijat ja järjestelykomitea voisivat kehittyä työssään ja toiminnassaan.*

*Vielä kerran, järjestelytoimikunnan puolesta toivotan teidät tervetulleiksi Kuopioon.*



*Irina Alafuzoff  
Koulutuspäivien johtaja*

*Aihe: AIVOSAIRAUKSIEN NEUROLOGIAA KLIINIKOILLE*

*Aika: 16.– 17. helmikuuta 2007*

*Paikka: Kuopion yliopistollinen sairaala, Auditorio*

Koulutuspäivät ovat ensimmäisiä laatuaan Suomessa. Tavoitteena on integroida kliininen, kuvantamiseen liittyvä ja neuropatologinen tieto tiiviiksi tietopaketti. Lisäksi hahmotellaan lähitulevaisuuden näkymiä.

Luennoitsijat ovat suomalaisia asiantuntijoita, ja luennoilla käsitellään suomalaisia klinisiä käytäntöjä. Koulutuspäivät on tarkoitettu aivosairauksia hoitaville klinikoille: neurologit, sisätautilääkärit, geriatri, neurokirurgit, neuro-onkologit, neuroradiologit, kl. neurofysiologit, patologit ja neuropatologit – sekä lääketieteen opiskelijat.

Kahden päivän aikana käydään läpi yleisimmät keskushermoston sairaudet: kasvaimet, inflammaatio, aivoverenkiertohäiriöt, rappeuttavat aivosairaudet ja epilepsia.

### **Järjestävä organisaatio**

KYS neuropatologia, neuroradiologia, neurologia, neurokirurgia

### **Järjestelykomitea**

Irina Alafuzoff dosentti, neuropatologia, koulutuspäivien johtaja

Ritva Vanninen professori, neuroradiologia

Pekka Jäkälä dosentti, neurologia

Päivi Hartikainen LT, neurologia

Hilkka Soininen professori, neurologia

Juha E. Jääskeläinen professori, neurokirurgia

### **Luennoitsijat**

**KYS/KY:** *Alafuzoff Irina, Hiltunen Mikko, Ikonen Aki, Jääskeläinen Juha, Koistinaho Jari, Kälviäinen Reetta, Mäkelä Teppo, Pitkänen Asla, Sivenius Juhani, Soininen Hilkka, Vanninen Ritva.*

**HYKS:** *Frösen Juhana, Haltia Matti, Kalimo Hannu, Lindsberg Perttu, Paetau Anders, Valanne Leena, Linnankivi Tarja*

**TAYS:** *Elovaara Irina, Haapasalo Hannu, Prasun Dastidar,*

**TYKS:** *Röyttä Matias*

**OYS:** *Herva Riitta*

### **Teoreettinen kurssimuotoinen koulutus**

Koulutuspäivät on hyväksytty teoreettiseksi koulutukseksi seuraavasti

15 tuntia - geriatria, kirurgian runkokoulutus, kliininen neurofysiologia, neurokirurgia, neurologia, oikeuslääketiede, patologia, psykiatria, psykiatrian runkokoulutus, radiologia

8 tuntia - yleislääketiede ja

6 tuntia - lastenneurologia.

## AIVOSAIRAUKSIEN NEUROPATHOLOGIAA KLIINIKOILLE

Aika: 16.– 17. helmikuuta 2007

Paikka: Kuopion yliopistollinen sairaala, Auditorio

	PERJANTAI 16 HELMIKUUTA	AIKA	LAUANTAI 17 HELMIKUUTA
9.20-9.30	Tervetuloa <i>Irina Alafuzoff</i>	8.30-10.10	AIVOVERENKIEROHÄIRIÖT <i>Juhani Sivenius</i> <i>Ritva Vanninen</i> <i>Hannu Kalimo</i> <i>Perttu Lindsberg</i>
9.30-11.10	KASVAIMET <i>Juha Jääskeläinen</i> <i>Aki Ikonen</i> <i>Anders Paetau</i> <i>Hannu Haapasalo</i>	10.10-10.40	KAHVI
11.10-11.40	KAHVI	10.40-12.20	AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT <i>Juha Jääskeläinen</i> <i>Teppo Mäkelä</i> <i>Hannu Kalimo</i> <i>Juhana Frösen</i>
11.40-13.20	INFLAMMAATIO <i>Irina Elovaara</i> <i>Prasun Dastidar</i> <i>Matias Röyttä</i> <i>Jari Koistinaho</i>	12.20-13.20	LOUNAS
13.20-14.20	LOUNAS	13.20-15.00	DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET <i>Hilkka Soininen</i> <i>Ritva Vanninen</i> <i>Irina Alafuzoff</i> <i>Mikko Hiltunen</i>
14.20-14.50	Neuropatologiaa Suomessa <i>Matti Haltia</i>	15.00-15.30	KAHVI
14.50-16.30	LASTENNEUROLOGIA <i>Riitta Herva</i> <i>Tarja Linnankivi</i> <i>Matti Haltia</i>	15.30-16.20	PRIONITAUDIT <i>Jussi Kovanen</i> <i>Matti Haltia</i>
16.30-17.00	KAHVI	16.20 -16.35	Aivokudoksen talteenotto/diagnostiikka,tutkimus <i>Irina Alafuzoff</i>
17.00-18.40	EPILEPSIA <i>Reetta Kälviäinen</i> <i>Leena Valanne</i> <i>Irina Alafuzoff</i> <i>Asla Pitkänen</i>	16.35-16.50	Neuropatologien koulutus <i>Hannu Kalimo</i>
		16.50-	Loppupuheenvuoro <i>Irina Alafuzoff</i>
19.30-.....	ILLALLINEN		

# OHJELMA

## AIVOSAIRAUKSIEN NEUROLOGIAA KLIINIKOILLE

Aika: 16 – 17. helmikuuta 2007

Paikka: Kuopion yliopistollinen sairaala, Auditorio

### PERJANTAI 16. HELMIKUUTA 2007

9.20 - 9.30	Tervetuloa	<i>Irina Alafuzoff</i>
<b>KASVAIMET</b>	Puheenjohtajat	<i>J Jääskeläinen/A Paetau</i>
9.30 - 9.50	Kliinikon näkökulma	<i>Juha Jääskeläinen</i>
9.50 - 10.10	Neuroradiologin näkökulma	<i>Aki Ikonen</i>
10.10- 10.40	Patologin näkökulma	<i>Anders Paetau</i>
10.40- 11.00	Molekyylipatologiasta täsmähoitoon	<i>Hannu Haapasalo</i>
11.00- 11.10	Kyselytuokio	
<b>11.10-11.40</b>	<b>KAHVI</b>	
<b>INFLAMMAATIO</b>	Puheenjohtajat	<i>M Röyttä /I Elovaara</i>
11.40 - 12.00	Kliinikon näkökulma	<i>Irina Elovaara</i>
12.00 - 12.20	Radiologin näkökulma	<i>Prasun Dastidar</i>
12.20 - 12.50	Patologin näkökulma	<i>Matias Röyttä</i>
12.50 - 13.10	Mitä on odotettavissa	<i>Jari Koistinaho</i>
13.10- 13.20	Kyselytuokio	
<b>13.20 - 14.20</b>	<b>LOUNAS</b>	
14.20 - 14.50	History of neuropathology and neurology in Finland: an outline	<i>Matti Haltia</i>
<b>LASTENNEUROLOGIA</b>	Puheenjohtajat	<i>R Herva/M Haltia</i>
14.50 - 15.20	Patologin näkökulma	<i>Riitta Herva</i>
15.20 - 15.50	Coats plus oireyhtymä	<i>Tarja Linnankivi</i>
15.50 - 16.20	Neuronal ceroid lipofuscinosis	<i>Matti Haltia</i>
16.20 - 16.30	Kyselytuokio	
<b>16.30 - 17.00</b>	<b>KAHVI</b>	
<b>EPILEPSIA</b>	Puheenjohtajat	<i>R Kälviäinen /A Pitkänen</i>
17.00 - 17.20	Kliinikon näkökulma	<i>Reetta Kälviäinen</i>
17.20 - 17.40	EP ja magneettikuvaus	<i>Leena Valanne</i>
17.40 - 18.10	Patologin näkökulma	<i>Irina Alafuzoff</i>
18.10 - 18.30	Mitä on odotettavissa	<i>Asla Pitkänen</i>
18.30 - 18.40	Kyselytuokio	
<b>19.30 -</b>	<b>ILLALLINEN (Best Western Hotelli Savonia)</b>	

## LAUANTAI 17. HELMIKUUTA 2007

### AIVOVERENKIERTOHAIRIÖT

	Puheenjohtajat	<i>Kalimo/J Sivenius</i>
8.30 - 8.50	Kliinikon näkökulma	<i>Juhani Sivenius</i>
8.50 - 9.10	Radiologin näkökulma	<i>Ritva Vanninen</i>
9.10 - 9.40	Patologin näkökulma	<i>Hannu Kalimo</i>
9.40 - 10.00	Mitä on odotettavissa	<i>Perttu Lindsberg</i>
10.00 - 10.10	Kyselytuokio	

### **10.10 - 10.40 KAHVI**

### AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT

	Puheenjohtajat	<i>J Jääskeläinen/ A Paetau</i>
10.40 - 11.00	Kliinikon näkökulma	<i>Juha Jääskeläinen</i>
11.00 - 11.20	Radiologin näkökulma	<i>Teppo Mäkelä</i>
11.20 - 11.50	Patologin näkökulma	<i>Hannu Kalimo</i>
11.50 - 12.10	Mitä on odotettavissa	<i>Juhana Frösen</i>
12.10 - 12.20	Kyselytuokio	

### **12.20 – 13.20 LOUNAS**

### DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET

	Puheenjohtajat	<i>H Soininen/I Alafuzoff</i>
13.20 - 13.40	Kliinikon näkökulma	<i>Hilkka Soininen</i>
13.40 - 14.00	Radiologin näkökulma	<i>Ritva Vanninen</i>
14.00 - 14.30	Patologin näkökulma	<i>Irina Alafuzoff</i>
14.30 - 14.50	Tulevaisuuden näkymät	<i>Mikko Hiltunen</i>
14.50 - 15.00	Kyselytuokio	

### **15.00 - 15.30 KAHVI**

### PRIONITAUDIT

	Puheenjohtaja	Hannu Kalimo
15.30 - 15.50	Kliinikon näkökulma	Jussi Kovanen
15.50 - 16.20	Patologin näkökulma	Matti Haltia
16.20 - 16.35	Aivokudoksen talteenotto	<i>Irina Alafuzoff</i>
16.35 - 16.50	NPn tulevaisuus Suomessa	Hannu Kalimo
16.50	Loppupuheenvuoro	<i>Irina Alafuzoff</i>

# **AIVOKASVAIMET / Kliinikon näkökulma**

*Juha Jääskeläinen*

## **AIVOKASVAIMET / Neuroradiologin näkökulma**

*Aki Ikonen*

Käyn esityksessäni lyhyesti läpi aivokasvainten kuvantamisen. Tarkoituksena ei ole käydä läpi kaikkia mahdollisia aivojen kasvaimia, vaan pyrin keskittäytymään yleisimpiin tuumoreihin.

Aivokasvaimet löytyvät lähes poikkeuksetta CT kuvauksessa. Varjoainetehostus CT:ssä annetaan esimerkiksi tuumori vai aneurysma tapauksissa ja silloin jos löydös jää naiivikuvauksessa epäselväksi. Rutiininomaisesti CT:ssä ei tarvitse käyttää varjoainetta, sillä aivokasvaimet kuvataan aina myös MRI:llä. CT on hyödyllinen lisätutkimus vuodon/kalkin differentiaatiassa, kuten myös luuinvaasion laajuuden määrittelyssä erityisesti kallonpohjassa.

"Tuumori rutiini" MRI KYS:ssä on T1 aks, T2 aks, Flair cor ja 3-D T 1 aks. Tapauskohtaisesti voivat ortogonaaliset suunnat vaihtua. Kuvausaika on noin 15 minuuttia, kuvauksen voisi tehdä viiteenkin minuuttiin, mutta pyrimme hyvään signaali/kohina – suhteeseen 0,7-1 mm in-plane resoluutiolla 3-5 mm leikepaksuudella tapauksesta riippuen. Kun MRI teknologia on kehittynyt vuosien saatossa, on kuvaussekvenssien määrä lisääntynyt rajusti, nyt käytettävissä on diffuusio, perfuusio, spektroskopia, tensorikuvantaminen, funktionaalinen MRI ja PET on myös käyttökelpoinen residiivituumorien toteamisessa.

Diffuusio painotteisesta MRI:sta hyötyä on solitaarin reunoiltaan lataava kystinen leesion etiologian selvittämisessä. Absessissa diffuusio on rajoittunutta, kun taas nekroottisessa muussa tuumorissa lisääntynyt. Abskessissa on runsaasti aminohappoja, toisin kuin esim. glioomissa eli spektroskopia on hyödyllinen absessi/gliooma tapauksissa, jos kliininen kuva on epäselvä. Perfuusiokuvantamista emme käytä KYS:llä tuumoreiden yhteydessä, mutta redidiivituumoria epäiltäessä perfuusiosta ja spektroskopiasta voisi olla hyötyä. Tensorikuvantaminen (DTI) luo kauniita kuvia aivoston hermoradoista ja syvissä tuumoreissa siitä voi olla jotakin hyötyä, mutta suuri varovaisuus on paikallaan DTI kuvien tulkinnassa. Funktionaalisella kuvantamisella voidaan määrittää toiminnallisesti tärkeiden aivoalueiden sijainti tuumoriin nähden.

Perinteinen angiografia on aivokasvainten diagnostiikassa ja hoidossa harvinaista. Kookkaita, runsaasti verisuonitettuja, tuumoreita esim. meningeoomia emboloidaan endovaskulaarisesti ja kaulavaltimoita voidaan joskus joutua okklusoimaan preoperatiivisesti.

Radiologin on hallittava ja tunnettava laitteet, joilla kuvantaminen tehdään ja radiologin tehtävä on valita optimaaliset kuvantamismetodit tapauskohtaisesti, niin että hoitava lääkäri saa riittävät tiedot hoidon suunnittelua varten.



## AIVOKASVAIMET / Patologin näkökulma

Anders Paetau

Edustavan kasvainkudoksenäytteen histologinen tutkimus on edelleen aivokasvaimen spesifisen ja tarkan diagnoosin perusta. Moelkyylipatologian voimakas kehitys ja sen myötä toistuvat kuumat uutiset uusista markkereista, joilla saattaisi olla myös hoidon ja seurannan kannalta merkitystä, luovat lisäksi paineita jatkuvasti kehittää histopatologian jatkeeksi lisätutkimuksia tältä kannalta. Yleensä vasta ajan myötä tietyt markerit vakiinnuttavat asemansa rutiinidiagnostiikassa.

Aivokasvainten diagnostiikassa voidaankin puhua pääosin kolmesta markerityypistä:

- a) **diagnostisista**,
- b) **prognostisista** ja
- c) **prediktiivisista** markkereista.

Esimerkkinä diagnostisesta markerista voidaan ottaa esim INI1 geenin mutaatio atyyppisessä teratoidi/rabdoidi PNET-tuumori-alatyypissä, prognostisia markkereita taas voisivat olla MIB-1 soluproliferaatio glioomassa ja esim c-erbB2 proteiinin expressio medulloblastomassa, prediktiivinen markeri puolestaan ennustaa miten tiettyyn hoitoon tuumori mahdollisesti respondoi (esim 1p19q-deleetio/LOH oligodendrogliomeissa). Tulevaisuuden mahdollisten täsmähoitojen kannalta onkin **edustava kudoksenäyte kasvaimesta, sisältäen myös tuorekudosta**, entistäkin tärkeämpi, varsinkin ajatellen prediktiivisten markkereiden tutkimista.

Tässä esityksessä esitetään lyhyesti nykyisin käytössä oleva WHO:n aivokasvainluokittelu kasvainesimerkkeineen. Pääosa esityksestä keskittyy gliomeihin niiden erityisaseman ja vaikeahoitoisuuden takia: gliomien sellulaariset ja histologiset erityispiirteet, neuropatologinen analyysi ja tällä hetkellä käytössä oleva immunohistokemia & molekyylipatologia. Edelleen esityksessä korostetaan spesifisten kasvaintyyppien tunnistamisen tärkeyttä, varsinkin joidenkin suhteellisen harvinaisten benignisti käyttäytyvien entiteettien osalta. Neuro-onkologinen team-työskentely on onnistuneen diagnostiikan, hoidon ja seurannan kulmakivi.

Aivokasvainten luokittelu (WHO; Kleihues & Cavenee 2000)

### NEUROEPITELIAALISET KASVAIMET

Astrozyttiset kasvaimet

- astrozytooma G2
- anaplastinen astrozytooma G3
- glioblastooma G4
- pilosityttinen astrozytooma G1
- pleomorfinen ksantoastrozytooma G2
- subependymaalinen jättisoluaastrozytooma G1

Oligodendrogliaaliset kasvaimet & sekaglioomat

- oligodendrogliooma G2
- oligoastrozytooma G2
- anaplastinen oligodendrogliooma G3
- anaplastinen oligoastrozytooma G3

Ependymaaliset kasvaimet

- ependymooma G2
- anaplastinen ependymooma G3
- myksopapillaarinen ependymooma G1
- subependymooma G1

Pleksus chorioideuksen kasvaimet

- pleksuspapilloma G1
- pleksuskarsinoma G3
- Glioomat joiden histogeneesi epäselvä
  - astroblastooma G?
  - gliomatoosi G3
  - kolmannen ventrikin kordoidi gliooma G2 (?)
- Neuronaaliset & neuronaaliset-gliaaliset kasvaimet
  - gangliosytooma & -gliooma G1-2
  - dysplastinen gangliosytooma G1
  - desmoplastinen infantilinen gangliogliooma & -astroosytooma G1
  - dysembryoplastinen neuroepiteelinen tuumori G1
  - sentraalinen neuroosytooma G1
  - parangliooma (filum terminalen) G1
- Pineaaliset kasvaimet
  - pineosytooma G1
  - pineoblastooma G4
  - pineaalinen parenkyymituumori, intermediaarinen G2-3
- Embryonaaliset kasvaimet
  - primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori G4
  - medulloblastooma & variantit G4
  - ependymoblastooma G4
  - atyyppinen teratoidinen/rabdoidinen tuumori G4
  - medulloepiteelioma G4

#### **AIVOHERMOJEN JA PERIFEERISTEN HERMOJEN KASVAIMET**

- scwannooma G1
- neurofibrooma G1
- maligni hermotupen kasvain G3-4

#### **AIVOKALVOJEN KASVAIMET**

- meningeooma G1 (1-3)
- hemangioperisytooma G2-3
- hemangioblastooma (epäselvä alkuperäsolu) G1

#### **LYMFOOMAT JA HEMATOPOIEETTISET KASVAIMET**

- primaarinen aivolymfooma G3-4

#### **ITUSOLUKASVAIMET**

- germinooma G4 (?)
- embryonaalinen karsinoma G4
- ruskuaispussituumori G4
- teratooma G?
- epäkypsä & maligni teratooma G3-4
- sekasoluisen itusolukasvain G3-4

#### **SELLAN SEUDUN KASVAIMET**

- hypofyysiadenooma G1
- kraniofaryngeooma G1
- granulaarisolukasvain G1

#### **METASTAATTISET KASVAIMET**

Kirjallisuus:

Kleihues P, Cavenee WK, toim. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC press, 2000.

Jääskeläinen J et al. Keskushermoston kasvaimet. Syöpätaudit, 3. painos (toim. Joensuu H et al.), Duodecim, 2007.

## **AIVOKASVAIMET / Mitä gliomien diagnostiikassa ja hoidossa on odotettavissa molekyylipatologiasta täsmähoitoon**

*Hannu Haapasalo*

Cell-lehdessä (2000;100:57-70) tutkijat Weinberg ja Hanahan kuvasivat, kuinka syöpäsolun geenimuutokset liittyvät kuuden poikkeavan ominaisuuden hankintaan (alla kohdat I-VI *kursiivilla*). Seuraavaan on koottu esimerkeiksi tavallisimpien gliomien, astrozytoomien pahanlaatuistumista koskevia havaintoja, jotka kattavat näitä syövän synnyn keskeisiä osa-alueita ja edustavat mahdollisuutta syövän täsmähoitoon.

*Weinbergin ja Hanahanin mukaan terveen solun muuttuminen syöpäsoluksi on seurausta siitä, että*

**I. syöpäsolu kykenee jakautumaan ilman ulkoisten kasvusignaalien tukea.** Kaikkein pahanlaatuisimmissa astrozytoomissa, glioblastoomissa epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) geenimonistumia esiintyy n. 40 % tapauksista. Lisääntynyt EGFR-ekspressio kytkeytyy astrozytoomien lisääntyneeseen soluproliferaatioon. Myös muita tyrosiinikinaasi-reseptorimolekyylien, kuten esim. PDGFR perheen, c-kit:n, merkitystä malignien gliomien synnyssä tutkitaan. Näiden tutkimusten perusteella potilaalle räätälöityjen molekulaaristen hoitojen suunnittelu esim. EGFR-antagonisteilla saattaa lähiaikoina edistyä.

**II. syöpäsolu hankkii vastustuskyvyn kasvua estäville signaaleille.** Soluproliferaatiota keskeisesti säätelevän *retinoblastoomaproteiinin* säätelyleitin (esim. p16/p15/CDK4/CDK6/Rb-säätelyleitti) katkaisu tekee syöpäsolut vastustuskykyisiksi kasvua estäville tekijöille. Esimerkiksi astrozytoomien edetessä matalan maligniteettiasteen tuumoreista korkeampiin pahanlaatuisuusasteisiin kasvunrajoitegeeni p16-geenin ekspressio vähenee samalla kun soluproliferaatio lisääntyy. p16 säätelyleittiin kuuluvien proteiinien inhibointi on yksi täsmähoidon mahdollisuus.

**III. syöpäsolu kykenee väistämään apoptoosin.** Normaalissa solussa p53-geeni DNA-vaurion ilmaantuessa pysäyttää solusyklin DNA-korjausta varten tai sen epäonnistuessa lisää apoptoosia. Kuitenkin lähes puolessa diffuuseja astrozytoomia esiintyy p53-mutaatiota, jolloin kyseinen intaktin p53:n vaurion tunnistusfunktio puuttuu. Näissä tuumoreissa poikkeava p53-ekspressio liittyykin lisääntyneeseen soluproliferaatioon ja apoptoosiin. Samalla tapaa toimivaa proteasomia voidaan inhiboida täsmälääke bortetsomibillä.

**IV. syöpäsolu kykenee ohittamaan solun ”jakautumislaskurin”.** Kromosomien telomeeripään lyheneminen toistuvissa peräkkäisissä solunjakautumisissa johtavat lopulta solun kuolemaan. Syöpäsolut kykenevät ylläpitämään telomeereja lisäämällä telomeraasi-entsyymien aktiiviteettia. Myös astrozytoomien korkea telomeraasi-ekspressio liittyy voimakkaaseen soluproliferaatioon. Syöpälääkityksen kehitystyö myös telomeraasin estossa on menneillään.

**V. syöpäsolu käynnistää angiogeneesin ja myös ylläpitää sen.** Vaskulaarinen endoteliaalinen kasvutekijä (VEGF) on keskeinen angiogeneesin säätelijä. Glioblastoomissa kasvainsolujen VEGF-ekspressio on 10-kertainen verrattuna normaaliin aivokudokseen. Niiden erittämä VEGF sitoutuu endoteelisolujen VEGF-reseptoreihin ja

aiheuttaa kasvaimissa vilkkaan angiogeneesiä. Antiangiogeneesi-lääkityksestä tavoitellaan tulevaisuuden syövänhoitomuotoa.

**VI. syöpäsolu kykenee kudosisinvaasioon ja metastasointiin.** Diffuusien astrozytoomien huono vaste leikkaushoidolle ja heikko ennuste perustuu kasvainsolujen aggressiiviseen invaasiotaipumukseen. Useiden geenien, mm. SPARC - geenin aktivoituminen ja yliexpressio liittyy astrozytoomien invasiiviseen kasvuun. Kuitenkaan aivokasvaimet eivät juuri koskaan metastasoi keskushermoston ulkopuolelle, mikä johtuu ainakin osittain veriaivoesteestä. Invaasion estolääkitys lienee suurin syövän täsmälääkityksen haaste. Molekyylipatologian kehitys tulevaisuudessa on todennäköisesti realistisin tie kehittää vähitellen paremmin toimivia hoitomuotoja parantamaan malignien gliomien edelleen varsin synkkää prognoosia. Tämä edellyttää myös syöpädiagnostiikalta valmiutta kokonaisvaltaiseen syöpäsolujen molekyylitason profilointiin. Kirurgia lienee jatkossakin gliomien tärkein hoitomenetelmä. Yksittäisellä lääkkeellä tapahtuvan täsmähoidon ("*taikaluodin*") sijasta gliomien hoidossa tarvittaneen lisäksi useamman täsmälääkkeen yhdistelmää ("*taikahaulikko*"), jonka kokoonpano perustuu kasvaimen yksilöllisten piirteiden tunnistamiseen.

## **INFLAMMAATIO / Kliinikon näkökulma**

*Irina Elovaara*

Neuroinflammatoriset (NI) sairaudet ilmenevät immuunijärjestelmän hermostoon kohdentuvan toiminnan seurauksena

NI sairauksien kirjo lisääntymässä primaarinen immuunijärjestelmän häiriö, esim. multippeleskleroosi sekundaarinen NI, esim. Alzheimerin tauti, aivoinfarkti

### **Keskushermoston immuunivasteen erityispiirteitä**

Veri-aivoeste

- endoteelisolujen tiiviit liitokset

Konventionaalisen lymfaattisen järjestelmän puuttuminen

Antigeenia esitteleviä soluja vähän

- makrofagit, mikroglia, astrosyytit, endoteeli?

### **Tulehduksellista kudsvauriota välittävät solut ja kemialliset välittäjä-aineet**

Valkosolut

- CD4+ lymfosyytit
- CD8+ lymfosyytit
- makrofagit
- B-lymfosyytit/plasmasolut
  - vasta-aineet

Kemialliset välittäjä-aineet

- sytokiinit, kemokiinit, adheesiomolekyylit

Komplementti

### **Neuroinflammatorisia sairauksia**

Keskushermosto

- MS-tauti
- ADEM
- neuromyelitis optica
- SLE
- polyarteritis nodosa
- Sjögrenin sdr
- SLE
- fosfolipidivasta-aine sdr
- paraneoplastiset enkefalomyelopatiat
- Behcetin tauti
- Granulomatoottiset taudit
  - neurosarkoidoosi ym.

Ääreishermosto

- Guillain-Barre sdr
- CIDP
- MMN
- Paraneoplastiset neuropatiat
- muut immunivälitteiset neuropatiat.

### **Kokeellinen autoimmuuni enkefalomyeliitti**

MS-taudin kokeellinen malli

- hiiren immunisaatio myeliinin emäksisellä proteiinilla (MBP)
- adoptiiviset siirtokokeet
- MBP-spesifiset T-solulinjat siirsivät sairauden sairaalta eläimeltä terveelle
- Th-1 tyypin CD4+ T-solut välittävät tautia

### **Demyelinoivat inflammatoriset sairaudet**

Multippeleskleroosi (MS-tauti)

- n. 7000 potilasta Suomessa
- Akuutti disseminoitu enkefalomyeliitti (ADEM)
- 0.8/100 000
  - 2/3 potilaista yksivaiheinen sairaus
- Neuromyelitis optica (Devicin tauti)
- yksivaiheinen/uusiutuva näköhermon ja selkäytimen tulehdus (myeliitti)
- Balon konsentrisen skleroosi
- fataali, etenee nopeasti
- Marburgin tauti
- MS-taudin akuutti muoto

### **MS-tauti**

- Esiintyvyys: 100/100 000
- Ilmaantuvuus: 5/100 000
- Naisilla yleisempi kuin miehillä (2:1)
- Alkaa aaltomaisesti ja etenee krooniseen progressioon (toissijainen eteneminen)
- Primaarisprogressiivinen MS (10%)

### **Diagnostiikka**

- kliininen kuva
- magneettikuvaus
  - T1- gliottiset muutokset,
  - T1-tehostuvat muutokset liittyvät relapsiin
  - T2- inflammaatio, ödeemi, demyelinaatio, aksonikato, Wallerin degeneraatio
- selkäydinneste
  - valkosolut, intratekaalisen IgG:n tuotanto
- biologiset merkkiaineet
  - vielä eivät kliinisessä käytössä
- herätevastetutkimukset
- biopsia

### **MS-taudin hoito**

- Konventionaaliset immunomodulantit
  - beetainterferoni
  - glatirameeriasetaatti
- Immunosuppressantit
  - mitoksantroni
  - atsatiopriini
- Selektiiviset adheesiomolekyylien estävät
  - natalitsumabi
- Yhdistelmähoidot
- beetainterferoni ja statiini

### **Tulevaisuuden hoitomuodot**

- Immunologiset täsmähoidot
  - T-solujen salpaus
  - Valkosolujen transmigraation esto (adheesiomolekyylit, kemokiinit, sytokiinit)
  - Yksilölliset täsmähoidot
- Neuroprotektio
- Regeneraation edistäminen
- Hermosolusiirteet

## **NEUROINFLAMMAATIO / Neuroradiologin näkökulma**

*Prasun Dastidar*

Neuroinflammationin diagnoosissa kuvantamismenetelmillä on erittäin näkyvä ja tärkeä rooli. Kuvantamismenetelmien avulla voidaan määrittää spesifinen diagnoosi, differentiaali diagnostiikka, taudin status, hoitostrategia, hoidon vaikutukset ja prognoosi. Yleisimmät neuroinflammatoriset taudit, jotka tulevat radiologin arvioitavaksi ovat, erilaiset vaskuliitit, meningoencephaliitit, hermoston immuunivälitteiset sairaudet kuten MS, ADEM, NeuroBechetin syndrooma, iskemia etc., neurodegeneraationsairaudet kuten Alzheimerin tauti, Parkinsonismi ja muu dementia, aivoabskessit ja niin edelleen. Niiden komplikaationa voi tulla valtimotukoksia ja iskemia, hemmorrhagia ja jopa aneurysmia. ja sinusthromboosia

CT on erittäin hyvä hyvin akuuttivaiheessa vuodon ja hydrocephaluksen poissulkua varten. CT angiografia voidaan yhdistää primaari vaiheen CT kuvaukseen, MRI ja siellä uudet sekvenssit ja tekniikat ovat mullistaneet neuroinflammationin diagnostiikkaa. MRI:n avulla voidaan tutkia neuroinflammationiin liittyviä: 1) erilaisia aivoödeemeja (isotroopisella diffusiokuvauksella) 2) taudin aktiivisuutta blood barrier breakdown (gadoliniumilla ja muilla "blood pooling" varjoaineilla) 3) postiskeemisia solutason inflammaatioita USPIO (rautaoksiidi) varjoaineiden avulla 4) metabolismin lopputuloksena metaboliittien nousua ja laskua MR spektroskopian avulla 5) valkeanaineen ratojen integraatiota (diffusio tensor kuvauksella) 6) aivoperfuusio häiriöitä MR perfuusiokuvauksella 6) hyvin pieniä hemmorrhagisia muutoksia ja hyvin varhaisvaiheen leesioita susceptibiliteetti painotteisella kuvauksella ja dynamisella susceptibiliteettikuvauksella 6) suurten ja keskikokoisten suonten patologiasta. MR angiografian avulla 7) pitkälle edenneen taudin prognoosin arviointia .fMRI:n avulla

DS angiografian avulla saadaan joskus varmennettua vaikeat tapaukset, joissa muut kuvantamismenetelmät eivät ole olleet avuksi. PET:in ja SPECT:in avulla saadaan hypo- ja hypermetabolismin merkkejä kuvattua. MRI on tällä hetkellä ylivoimainen tekniikka tutkittaessa aivoinflammaatiota.

## INFLAMMAATIO / Neuropatologin näkökulma

Matias Røyttä

Aikaisemmin Multippli Skleroosin (MS-tauti) lopullisen diagnoosin selvittämiseksi suositeltiin neuropatologista tutkimusta. Nykyisin kliininen kuva yhdessä neuroradiologisten tutkimusten kanssa antaa, ainakin valtaosassa tapauksista, varman diagnoosin. Kuitenkin poikkeavat MS-taudin muodot voivat jäädä ilman kliinistä diagnoosia ja tauti voidaan todeta vasta neuropatologisessa tutkimuksessa.

Aivojen tulehdusmuutoksia aiheuttavat sekä infektiot että inflammatoriset taudit. Viimeksi mainittuun ryhmään kuuluvat ns. autoimmuuniperusteiset inflammatoriset taudit.

Koska infektiosta (meningiitti, serebriitti, aivoabskessi) löytyy runsaasti kirjallisuutta ja oppikirjamateriaalia niin nämä jäävät pääosin tämän esityksen ulkopuolelle. Tässä esityksessä tullaan painottumaan neuroinflammatioon eli lähinnä MS-taudin neuropatologiaan ja osin myös immunologiaan muutoksiin.

MS-taudin neuropatologia on ollut pääosiltaan tunnettu jo n. 150 vuotta. Määritelmänä oli pitkään, että klassinen MS:n taudin muutos oli plakki, missä oli todettavissa myeliinin puutus eli demyelinaatio, mutta aksonit olivat säilyneitä. Edelleenkin MS taudissa esiintyviä muutoksia voidaan todeta perinteisillä histologisilla tutkimuksilla, joilla voidaan todeta demyelinaatio, aksonimuutokset sekä tulehdusreaktio. Neuroimmunologian kehittyessä väitettiin, että vain soluvälitteinen immunitetti kuuluu MS-taudin patogeneesiin. Nyt on kuitenkin viimeisen 20 vuoden aikana todettu, että *aksonituho* on yksi, oleellinen muutos MS-taudissa ja että vasta-ainevälitteinen immunitetti on osa MS-muutoksen etiopatologiaa.

MS-muutoksia on pyritty jakamaan monella eri tapaa, mutta perinteisin ja ehkä luonnollisin tapa luokitella MS leesiot on niiden iän ja aktiviteetin perusteella. Tyypillisenä MS-leesiona on pidetty *plakkia* eli tarkkarajaista, kiinteää muutosta. Tämä kuitenkin yleensä kuvastaa jo vanhaa MS-muutosta. MS:ssa voidaan todeta *aktiivia (akuuttia) muutosta*, missä on tulehdussoluja ja makrofaageja. Makrofagit suorittavat myeliinin fagosytoosia ja seurauksena on *demyelinaatio* eli aksonien ympärillä oleva eristekerros (myeliini) puuttuu. Myös myeliiniä muodostavien oligodendrogliaosolujen määrä on vähentynyt. Muutos on tässäkin fokaalinen, mutta reunoiltaan epätarkkarajainen. *Krooninen muutos* voidaan jakaa *krooniseen aktiiviseen ja krooniseen inaktiiviseen* muutokseen (loppuun palanut muutos). Kroonisessa aktiivisessa muutoksessa (plakissa) tulehdussoluja on niukemmin, mutta perivaskulaarisia tulehdussolukertymiä voi esiintyä. Muutoksen keskellä todetaan paljaita aksoneita ja *oligodendrogliaosolujen määrä* on vähentynyt. Tilalle on tullut astrosyyttien muodostamaa gliosia. Reunoilla on aktiivista valkean aineen tuhoa, mutta täällä voidaan nähdä myös myeliinin uudismuodostumista (*remyelinaatiota*) ja oligodendrogliaosolujen määrän lisääntymistä. Kroonisessa, loppuun palaneessa plakissa todetaan demyelinoituneita aksoneita ja gliosia (kovia eli perinteisiä plakkeja).

Oligodendrogliaosoluja ei plakin alueella juurikaan tavata ja aksonien määrä on vähentynyt. Edellisen jaotuksen lisäksi MS-leesiota on pyritty jakamaan immunohistokemiallisin tutkimuksin neljään eri ryhmään riippuen siitä onko muutoksen alueella todettavissa immunologisia muutoksia vai onko kysymyksessä oligodendrogliaosolujen apoptoosi. Tämä on tuonut esiin oligodendrogliaosolujen merkityksen taudin alkuvaiheessa ja tätä myös viimeaikaiset tutkimukset tukevat. On kuitenkin todettu, että MS-muutoksissa voi esiintyä sekä tulehdusta että oligodendrogliaosolujen apoptoosia. Täten MS-muutosten jako on yhä työn alla. MS tautia pidettiin aikaisemmin melko puhtaana demyelinoivana tautina, missä aksonit säilyivät. Kuitenkin viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että MS taudissa tapahtuu selvää *aksonituhoa* ja valkean aineen katoa. MS taudissa voidaan todeta diffuuseja plakkeja (*shadow plaques*). Näissä todetaan osittaista remyelinaatiota. *Balon*



*konsentrisessa skleroosissa* voidaan todeta maalityyppejä vyöhykkeitä, joissa vuorottelevat demyelinoituneet ja remyelinoituneet alueet.

**INFLAMMAATIO / Tulevaisuuden näkymät**  
*Jari Koistinaho*

## **HISTORY OF NEUROPATHOLOGY AND NEUROLOGY IN FINLAND: AN OUTLINE**

*Matti Haltia*

Academic medicine has been taught in Finland since the establishment of the Royal Academy in Turku in 1640, but medical studies gained popularity first in the 18th century. Johan Haartman (1725-1787), a pupil of Linnaeus, founded an academic teaching hospital in 1759, and wrote an extensive treatise on cerebral apoplexy.

However, independent research in neurosciences began only after the transfer of the university to Helsinki in 1828 with studies in comparative neuroanatomy by Evert J. Bonsdorff, a pupil of Anders Retzius. Bonsdorff's disciple, Otto E.A. Hjelt, since 1857 professor of pathological anatomy in Helsinki, wrote his professorial thesis on "The regeneration of peripheral nerves after excision". This experimental neuropathological study was proposed and supervised by his teacher and life-long friend, Rudolf Virchow, Father of modern cell biology and pathology. Following the example of Virchow at la Charité in Berlin, Hjelt managed to attach a small clinical ward to his new Department of Pathology in Helsinki. This clinical unit at the Helsinki General Hospital was destined to become the cradle of Finnish neurology when Hjelt was succeeded by Ernst A. Homén (1851-1926).

After graduating from the University of Helsinki in 1879 Homén studied in Leipzig with Julius Cohnheim, the pioneer of experimental pathology, and with the neuropathologist Carl Friedländer in Berlin. Homén's stays in Paris in 1882-1883 and again in 1886 were, however, of the most decisive importance for his future career. At the Paris University and Collège de France he carried out experimental studies of secondary spinal tract degeneration under the guidance of Vulpian and Ranvier. At Hopital de la Salpêtrière he enjoyed the clinical teaching of Jean Martin Charcot, since 1881 the first professor of neurology in the world, and was also in touch with Louis Pasteur. Appointed professor of pathological anatomy at the University of Helsinki in 1886, Homén immediately started an intense activity in the fields of experimental and clinical neuropathology. Simultaneously, he transformed the clinical ward attached to his department into a specialized clinical unit devoted to the study and treatment of diseases of the nervous system and musculature. He investigated the effects of the newly discovered bacteria and their toxins on the nervous system and the effects of axonal transection on neuronal perikarya. However, his best known contribution is his original clinical and pathological description of hepatolenticular degeneration.

Homén trained a series of gifted pupils, including Christian Sibelius (1869-1922), the first full professor of psychiatry, and Jarl Hagelstam (1860-1935), the holder of the first personal professorship in neurology at the University of Helsinki. Important early work was also performed in sensory and neurophysiology by Robert Tigerstedt (1853-1923) and the Nobel laureate Ragnar Granit, both professors of physiology at the University of Helsinki. The clinical neurological activity initiated by Homén and his school continued and expanded gradually within the frame of internal medicine and neuropsychiatry. Finally, in 1961, an independent chair and department of neurology were established at the University of Helsinki and, later, at the four other medical schools of Finland, followed by chairs in clinical neurophysiology, pediatric neurology, and neuropathology. This academic diversification was paralleled by a rapid expansion of the neurological services offered to the public all over the country, a development which has continued to the present day.

## LASTENNEUROLOGIA / PEDIATRINEN NEUROPATHOLOGIA

### Nykytila ja haasteet

*Riitta Herva*

Maailman patologeista noin 4 % on neuropatologeja ja noin 1 % lastenpatologeja. Pediatria neuropatologeja on noin 30 – 50. Virallista erikoisalaa ei ole olemassa. Ellison et al Neuropathology v. 2004 käsittelee kuudessa luvussa lapsille tyypillisiä sairauksia.

Ne ovat:

fetal and neonatal hypoxic-ischemic lesions

malformations

hydrocephalus

disorders that primarily affect white matter

neurodegenerative disorders of grey matter in childhood

miscellaneous pediatric disorders (vascular, epilepsy)

Edellisistä hypoksis-iskeemiset muutokset ovat tulleet lapsi- ja sikiö-obduktioaineistossa vuosi vuodelta harvinaisemmiksi, kun raskauksia seurataan hyvin ja keskosten kuolleisuus on vähentynyt. Synnynnäisiä epämuodostumia esiintyy ja niiden määrään ei paljoakaan voida vaikuttaa. Tavallisimpia ovat neuraaliputken sulkeutumishäiriöt. Vaikeat rakenteelliset poikkeavuudet diagnosoidaan sikiökaudella ja monet raskaudet keskeytetään.

Hydrokefalus (vesipää) on yksi yleisimpiä ongelmia ja se voi johtua harvoin liiasta aivoselkäydinnesteen tuotosta ja useammin IV aivokammion ulosvirtausaukon tukoksesta, synnynnäisestä kehityshäiriöstä tai joskus infektion aiheuttamasta likvorkierron estymisestä. Valkean aineen taudit ja harmaan aivoaineen degeneraatiot ovat harvinaisia yhden tai muutaman perheen tauteja. Nämä näyttävät siirtyvän yksi kerrallaan mitokondriotauteihin kuten esimerkiksi Alpers-Huttenlocher syndrooma.

Lisäksi lapsilla esiintyy samoja sairauksia kuin aikuisilla. Tällaisia ovat infektiot, metaboliset ja nutritionaaliset taudit, aivokasvaimet, lihastaudit ja osittain verenkiertohäiriöt. Näissäkin tautien kirjo ja muutokset ovat lapsilla erilaisia kuin aikuisilla.

Suomessa erityispiirre ovat suomalaisen tautiperinnön taudit. Hydroletalus oireyhtymä ja letaali kontraktuura oireyhtymä ovat peittyvästi periytyviä tauteja, joissa keskushermoston kehityksen häiriö on merkittävä. Molempien ilmaantuvuus on suunnilleen 1: 20.000.

Hydroletalus- oireyhtymä (OMIM 236680) löytyi -70 luvulla ja julkaistiin 1981. Sen nimi tulee keskeisistä oireista, jotka ovat vesipää (hydrokefalus), letaliteetti ja polyhydramnion. Kysymyksessä on vaikea moniepämuodostuma oireyhtymä, jossa usein on ylimääräisiä sormia ja varpaita. Keskiviivan rakenteiden ja elinten poikkeavuudet ovat tyypillisiä ja avainoire on kallonpohjan "avaimenreikä puutos". Aivolöydös on vaihdellut anenkefaliasta ja hydranenkefaliasta muuhun vaikeaan rakenteen häiriöön. Yleisin muutos on ollut, että isojen aivojen takaraivo- ja ohimolohkot ja keskirakenteet puuttuvat ja aivoselkäydinnestettä on kallon sisällä runsaasti. Taudin geeni on HYL51 kromosomissa 1q24,2. Geenin vaikutustapaa yritetään selvittää.

Letaalin kontraktuura oireyhtymän eli Hervan taudin (OMIM 253310) ilmiasu johtuu sikiön liikkumattomuudesta. Tyypillisiä piirteitä ovat vaikeat raajojen virheasennot, pieni leuka ja intrauteriininen kuolema sikiökaudella. Sikiödiagnostiikka on mahdollista ultraäänilöydöksen perusteella jo 13. viikolta lähtien, sillä sikiö on aivan liikkumaton ja tyypillinen asento ja vaikea turvotus ovat nähtävissä. Neuropatologinen löydös on selkäytimen etusarven motoristen neuronien degeneraatio, pyramidaaliradan degeneraatio ja vaikea lihasatrofia. Geeni on kromosomissa 9q34. Se on ennestään tunnettu geeni, joka on ilmeisesti kehityksen kannalta merkittävä, sillä geeni löytyy leivinhoivastakin ja on niin sanottu "highly conserved" geeni.

Tulevaisuuden haasteita on, että neonataaliset hypoksis-iskeemiset vauriot tutkitaan silloin kun siihen on mahdollisuus eli jos hapenpuutteesta kärsinyt sikiö tai lapsi kuolee. Saatua tietoa voidaan hyödyntää keskosten hoidossa. Toinen tärkeä asia on kaikkien poikkeavien aivojen tutkiminen. Täsmällinen kliinis-patologisen fenotyypin joka perustuu monialaiseen ryhmätyöhön on apuna molekyyli-geeneettisiä ja muita tutkimuksia suunniteltaessa.

## LASTENNEUROLOGIA / PEDIATRINEN NEUROPATHOLOGIA

### Coats plus-oireyhtymä/ Kerebroretinaalinen mikroangiopatia + aivokalkit ja kystat

Tarja Linnankivi

Coats plus-oireyhtymä on harvinainen, aivoja, retinaa, luustoa, suolistoa sekä vertamuodostavia elimiä affisioiva sairaus. Suomalaisia potilaita on diagnosoitu 2/07 mennessä 15, muualla maailmassa tauti on ilmeisesti harvinaisempi. Samankaltaisesta taudista ilman silmälöydöksiä on käytetty myös nimityksiä Labrunen tauti tai LCC (Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts). Todennäköisesti ne edustavat saman syndrooman oirespektriä.

Taudin oireet alkavat yleensä imeväis- tai leikki-iässä, mutta joskus vasta murrosiässä. Tyypillisesti lapset ovat olleet syntyessään pienikokoisia raskauden keston nähden. Tavallisia ensioireita ovat kouristuskohtaukset, hemipareesi ja ataksia. Osan potilaista tuo tutkimuksiin akuutti kipu silmässä, näön heikentuminen tai karsastus. Retinan pienissä suonissa voidaan todeta angiomia ja/tai telangiectasioita ja lipidieksudaatiota, yleensä bilateraalisesti. Nämä muutokset saattavat johtaa verkkokalvon irtoamiseen ja silmän sokeutumiseen. Periferinen retina on suoneton. Sekundaarisesti voi kehittyä glaukooma tai kaihi. Nuoruusiässä alkaneissa tapauksissa ei silmämuutoksia ole todettu. Noin 1/3:lla potilaista esiintyy hematologisia ongelmia: sekamuotoista anemiaa- jossa on sekä raudanpuutekomponentti että makrosytoosia-, trombopeniaa ja lievää leukopeniaa. 1/3:lla suomalaisista potilaista on ollut suolistoverenvuotoja. Luustossa on todettavissa (kouluiästä lähtien) osteopeniaa ja ja metafysialueilla skleroosia. Luubiopsiassa on todettu sekä osteoblastien että osteoklastien alentunut aktiivisuus. Tauti on etenevä ja johtaa vuosien kuluessa vaikeaan liikuntavammaan ja kognitiivisen tason laskuun. Aivojen TT- ja MRI-tutkimus paljastavat laajoja kalkkeutumia joita on talamuksissa, basaaliganglioissa ja nukleus kaudatuksissa, mutta myös valkeassa aineessa sekä iso- että pikkuaivojen puolella. Aivojen valkean aineen on signaaliltaan poikkeavaa, erityisesti periventrikulaarisesti, joskus laajemmin, subkortikaaliselle alueelle ulottuen. Aivokystia voi olla jo taudin alussa, tai ne voivat ilmaantua vasta usean vuoden jälkeen. Ne sijaitsevat tyypillisimmin talamuksen tienoilla, aivorungossa ja pikkuaivoissa, ja voivat aiheuttaa likvorkierron häiriön.

Neuropatologisissa tutkimuksissa on paljastunut mikroangiopatiaan sopivia löydöksiä: aivojen pienet suonet ovat ahtautuneet ja niiden seinämissä on kalkkeutumia. Vaikeasti vaurioituneilla alueilla suonet ovat angiomatoottisesti lisääntyneet. Laajoja kalkkikertymiä on subkortikaalisessa valkeassa aineessa, talamuksissa, basaaliganglioissa, ponsissa ja nukleus dentatuksissa. Vaurioituneilla alueilla on myös kystistä degeneraatiota sekä valkean aineen harvenemaa.

Kyseessä on todennäköisesti autosomissa resessiivisesti periytyvä sairaus. Taudin etiopatogeneesi on toistaiseksi tuntematon.

#### Kirjallisuutta:

- Labrune P et al. Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts: A new progressive disorder due to diffuse cerebral microangiopathy. *Neurology* 1996;46:1297-1301
- Crow YJ et al. Coats' plus: A progressive familial syndrome of bilateral Coats' disease, characteristic cerebral calcification, leukoencephalopathy, slow pre- and postnatal linear growth and defects of bone marrow and integument. *Neuropediatrics* 2004;35:10-19.
- Linnankivi T et al. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *Neurology* 2006;67:1437-43.

## **LASTENNEUROLOGIA / PEDIATRINEN NEUROPATHOLOGIA**

### **Neuronaaliset seroidi-lipofuskinoosit**

*Matti Haltia*

Neuronaaliset seroid-lipofuskinoosit (NCL-taudit) ovat periytyviä lysosomaalisia kertymäsairauksia, jotka kokonaisuutena muodostavat merkittävimmän lasten etenevien aivosairauksien ryhmän. NCL-taudit voivat ilmetä varhaislapsuudessa, leikki- tai kouluiässä, joskus vasta aikuisiässäkin. Useimpia NCL-tauteja luonnehtii kliinisesti nopeasti etenevä näön sekä henkisten ja motoristen toimintojen heikkeneminen, epileptiset kohtaukset ja ennenaikainen kuolema. Harvinaisissa aikuismuodoissa pääoireena on dementia. Huolimatta alkamisiän ja kliinisen kuvan vaihtelusta kaikkien NCL-tautien neuropatologiset löydökset ovat pitkälti yhdenmukaiset. Useimpien hermosolujen sytoplasmassa todetaan rakeista kertymäainetta, joka on ultravioletissa valossa autofluoressoivaa, kestää rasvaliuottimia, ja on PAS- ja Sudan Black B-positiivista. Osmiofiilisen kertymäaineen hienorakenne voi olla tautityypistä riippuen hienorakeinen, kurvilineaarinen, rektilineaarinen tai sormenjälkikuviainen. Lisäksi todetaan selektiivistä ja eräissä tautimuodoissa lähes täydellistä iso- ja pikkuaivokuoren ja verkkokalvon neuronien katoa ja voimakasta astrosyyttien proliferaatiota ja hypertrofiaa. NCL-tauteja pidettiin pitkään Tay-Sachs taudin tapaan "amauroottisina idiotioina" ja lipidooseina, kunnes vasta 1980-90-luvuilla osoitettiin kertymäaineen koostuvan pääosin kahdesta proteiinista, joko mitokondriaalisen ATP-syntaasin c-alayksiköstä tai saposiineista. Vuodesta 1995-lähtien on NCL-tautien eri muodoissa tunnistettu yhteensä 8 eri tautigeeniä, joista osa ennen tuntemattomia, ja yhteensä yli 150 mutaatiota. Molekyylogeneettisten löydösten perusteella NCL-taudit luokitellaan tällä hetkellä kymmeneen eri muotoon CLN1-CLN10. Vaikka sen enempää kertymäprosessin kuin selektiivisen neuronikadonkaan mekanismeja ei edelleenkään ymmärretä, uudet molekyylogeneettiset havainnot luovat pohjaa sekä NCL-tautien että yleisemminkin neurodegeneraation molekulaarisen patogeneesin selvittämiseksi.

## **EPILEPSIA / Kliinikon näkökulma**

*Reetta Kälviäinen*

Jatkuvaa epilepsialääkitystä Suomessa tarvitsee 36 000 henkilöä (n. 0,7 % väestöstä) ja vaikeahoitoista epilepsiaa sairastaa 9000 henkilöä (n. 20 – 25% kaikista epilepsiaa sairastavista). Vuosittain epilepsialääkitys aloitetaan noin 3000 henkilölle, joista 800 on alle 15-vuotiaita. Epilepsia on ilmenemiseltään ja etiologialtaan monimuotoinen ryhmä pitkäaikaissairauksia, joiden lääkehoito jatkuu usein läpi elämän. Noin 5 % potilaista hyötyy epilepsiakirurgisista leikkauksista.

### **Diagnostiikka**

(viite <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/index.cfm>)

#### **1. Taso - Kohtausoireet**

Tärkeintä kohtausoireiden ja epilepsian selvittelyssä on mahdollisimman tarkka kuvaus erityisesti silminnäköjältä kohtaukseen liittyvistä oireista ja niiden ilmaantumisjärjestyksestä.

#### **2. Taso - Kohtaustyyppit**

Kohtausoireen kuvauksen perusteella määritetään kohtaustyyppi tai -tyypit. Kohtaustyyppit voidaan jakaa paikallisalkuisiin ja yleistyneisiin. Kohtausten jako eri tyypeihin antaa viitteitä epilepsian syystä ja myös sopivimmasta lääkehoidosta.

#### **3. Taso - Oireyhtymät**

Oireyhtymä-diagnoosi perustuu kuvattujen epilepsiaoireyhtymien tunnistamiseen. Yhteistä oireyhtymille on, että niissä epilepsiaan liittyvät oireet esiintyvät samankaltaisina eri potilailla epilepsian syystä riippumatta. Keskeisimpiä tekijöitä oireyhtymän määrittämisessä ovat kohtaustyyppi tai -tyyppien yhdistelmä, oireiden alkamisikä ja EEG-löydös.

#### **4. Taso - Epilepsian syy (etiologia)**

Epilepsian syy (etiologia) pyritään määrittelemään aina silloin, kun se on mahdollista. Pääosa yleistyvistä epilepsiaoireyhtymistä alkaa jo lapsuus- tai nuoruusiällä ja osa niistä loppuu aikuisikään mennessä. Näistä yleistyvistä epilepsioista käytetään myös nimitystä idiopaattinen eli itsesyntyinen epilepsia. Idiopaattisen epilepsian taustalla on todennäköisesti perinnöllinen taipumus, ellei tutkimustulosten perusteella ole todettavissa muuta syytä epilepsialle. Aivojen vaurioituminen voi sen sijaan johtaa paikallisalkuisen epilepsian syntyyn missä iässä tahansa. Jos epilepsiaoireen aiheuttanut syy saadaan selville, epilepsiaa kutsutaan symptomaattiseksi. Epilepsiaa kutsutaan todennäköisesti symptomaattiseksi niissä tapauksissa, joissa tutkimusmenetelmämme eivät vielä ole riittäviä syyn selvittämiseen. Tärkein etiologinen tutkimus on korkealaatuinen aivojen kuvantaminen. Joskus epilepsiaoireyhtymän takana olevan epilepsiasairauden voi varmentaa geenitestillä. Neuropatologinen tutkimus tulee kyseeseen neurokirurgisissa ja epilepsiakirurgisissa resektiivisissä operaatioissa,



selvitettäessä aivoleesion etiologiaa diagnostisella aivobiopsialla ja epilepsiapotilaiden obduktioiden yhteydessä.

### **5. Taso - Toimintakyky**

Epilepsian diagnostiikkaan kuuluu kuvata myös henkilön toimintakyky ja sen mahdolliset ongelmat sekä epilepsian aiheuttama tai siihen liittyvä haitta päivittäisissä toiminnoissa.

## **EPILEPSIA / Neuroradiologin näkökulma**

*Leena Valanne*

Epilepsia on ryhmä kroonisia neurologisia sairauksia, joille ovat tyypillisiä aivojen sähköiset häiriöpurkaukset joko kliinisiin kohtausoireisiin liittyvinä tai myös ilman niitä. Aikaisemmin terveen ihmisen akuutti epileptiforminen kohtaus ei siis ole epilepsiaa, ennen kuin muut mahdolliset syyt, esim. neoplasmit tai infektiosairaudet on suljettu pois.

### **EPILEPSIAKIRURGIA**

Epilepsiakirurgian ajattelumalli poikkeaa tuumorikirurgiasta. Poikkeava alue poistetaan vain, jos sen on todettu vastaavan kliinisissä tutkimuksissa varmistunutta epileptogeenista fokusta. Radiologin tehtävänä on löytää kyseinen muutos ja esittää mahdollisimman tarkka käsitys sen luonteesta. Jos löydöksenä on neoplastinen prosessi, potilas siirtyy epilepsiakirurgian piiristä yleisen neurokirurgian piiriin.

Operaatiotyyppejä ovat lesionektomia, temporaalilohkon resektio, callosotomia, hemisferotomia ja subpiaalinen transsektio. Kaksi ensimmäistä ovat ideaalitapauksessa kuratiivisia, loput palliatiivisia toimenpiteitä. Subpiaalisen transsektion tarkoituksena on katkaista kohtaukseen osallistuvia hermoratoja pieneltä alueelta niissä tapauksissa, joissa resektiota ei voi tehdä.

Epilepsiakirurgiseen työryhmään kuuluvat epileptologi ja tarvittaessa kliininen neurofysiologi, neurokirurgi, neuroradiologi, kliininen neuropsykologi ja neuropatologi. Tutkimusvälineitä ovat radiologian lisäksi video-EEG-tutkimukset, SPECT- ja PET-kuvaukset sekä MEG. Isotooppikuvauksia en tässä luennossa käsittele.

### **MITEN EPILEPSIAPOTILAITA KUVATAAN?**

Korkeatasoinen, vahvakenttälaitteella tehty kuvaus on välttämätön. 3 Teslan magneettikuvauslaite on osoittautunut lupaavaksi pienten muutosten löytämisessä. Kliininen oirekuva on lähtökohta, temporaaliepilepsiassa kuvausprotokolla on erilainen kuin frontaalilohkoepilepsiassa tai infanttiilispasmeissa. Kliinikon ja radiologin yhteistyö on välttämätön, jota kuvaus onnistuisi mahdollisimman hyvin. Potilaista voi myös olla olemassa jokin aikaisempi neuroradiologinen tutkimus, joka voi auttaa kuvauksen suunnittelussa. Anatomisen kuvauksen lisäksi voidaan käyttää magneettispektroskopiaa (MRS) esimerkiksi lateralisoimaan epilepsiafokusta epäselvissä tapauksissa. Intra-arteriaalista amytaalitestiä eli ns. Wada-testiä käytetään edelleen hemisfääridominanssin määrittelyyn, joskin funktionaalinen magneettikuvaus (fMRI) saattaa jatkossa haastaa sen tapauksissa, joissa leesio sijaitsee lähellä motorista aivokuorta tai puhekeskusta. Operaation yhteydessä voidaan käyttää neuronavigaattoria, joka helpottaa huonosti näkyvien ja erittäin pienten muutosten paikallistamista. Tähän pohjaksi tarvitaan 3D-kuvia sekä pintarekonstruktioita, joiden päälle voidaan projisoida muiden kuvantamismenetelmien tuloksia (MEG, fMRI, SPECT, PET).

### **TEMPORAALILOHKOEPILEPSIA**

Temporaaliepilepsian yleisin syy on mesiaalinen temporaaliskleroosi (MTS), temporaalilohkon mediaalipinnalla sijaitsevan hippokampuksen vaurioon liittyvä tyypillinen oirekuva ja magneettikuvauslöydös, jossa kirurginen hoito on erittäin tuloksellista. Mesiaalinen temporaaliskleroosi on hippokampuksen ja sen ympäristön prosessi, johon liittyy progressiivinen neuronikato ja gliosisi. Magneettikuvauslöydöksenä on tyypillisessä

tapauksessa kutistunut, T2-painotteisissa kuvissa runsassignaalin hippokampus, jonka sisäinen rakenne ei erotu normaaliin tapaan. Tähän liittyy usein temporaalilohkon etuosan poikkeavuus, jossa valkean ja harmaan aineen rajautuvuus on huono. Vm.ilmio on havaittavissa lapsilla usein jopa ennen hippokampuksen skleroosia, mutta sitä nähdään myös aikuisilla, jotka ovat sairastaneet epilepsiaa lapsesta saakka. Syytä on spekuloitu laajalti: temporaalilohkon kehityshäiriö, myelinaation ja muun kypsymisen häiriintyminen ja gliottinen prosessi jatkuvan epileptisen häiriötoiminnan seurauksena ovat kaikki mahdollisia selityksiä.

MTS voi olla myös seuraus muualla temporaalilohkossa tai jopa temporaalilohkon ulkopuolella sijaitsevasta epileptisestä prosessista (dual pathology). Tämän vuoksi koko aivojen huolellinen kuvantaminen on erittäin tärkeää.

#### Kuvaussuositus:

- T2- ja FLAIR-aksiaalisarjat mielellään alle 5 mm leikkein ja kattaen koko aivoston
- T2- tai FLAIR-koronaalikuvat koko aivojen alueelta
- tarkkapiirtoinen T2-koronaalisarja kipattuna kohtisuoraan hippokampusta vastaan (kork. 3mm, 512 matriisi)
- T1-painotteinen 3D-sarja koronaali- tai sagittaalisuuntaisena
- 2D MRS tarvittaessa

Silmämääräinen arvio hippokampusten koosta riittää kliinisiin tarkoituksiin, volumetria vaatii laajan konekohtaisen normaalimateriaalin ja pitää sisällään valtavan työmäärän. Sairaalla puolella myös muut limbisen järjestelmän osat, kuten fornix ja corpus mamillare voivat olla vastapuolta pienemmät, tämä voi tukea diagnoosia. Valkean ja harmaan aineen rajautuminen on arvioitava huolellisesti T2-painotteisista kuvista. Valkean aineen signaalilisa sairaalla puolella on aina tärkeä diagnostinen havainto. Sairas hippokampus voi olla myös suurempi kuin terveen puolen hippokampus. Tällöin kyseessä voi olla äskettäisen rajun kohtauksen aiheuttama turvotus tai täysin muu patologia kuin MTS, esim. enkefaliitti, kehityshäiriö tai neoplasmi. Hippokampuksen koon ja muodon poikkeavuutta esiintyy myös normaalivariaationa. Molemminpuolinen MTS on erityinen haaste radiologille.

Spektroskopiassa NAA-lasku sairaalla puolella auttaa lateralisoimaan taudin epäselvissä tapauksissa. Pitkäaikaisessa temporaalielepilepsiassa kuitenkin myös terve puoli saattaa osoittaa lievää poikkeavuutta.

#### EXTRATEMPORAALIEPILEPSIAT

Extratemporaalielepsioiden oirekuva on erittäin vaihteleva ja löydösten kirjo kattaa suuren joukon aivosairauksia. Iskemian, trauman ja infektion jälkitilat, vaskulaariset malformaatiot (kavernooma, AVM), tuumorit ja fakomatoosit (Sturge-Weber, tuberoosi skleroosi) voivat olla epileptisen oireilun taustalla. Näiden erotusdiagnostiikka ei mahdu tämän luennon puitteisiin.

Isoaivokorteksin kehityshäiriöt ovat yleinen epilepsian syy. Kortikaaliset dysgenesiat jaetaan kolmeen päätyyppiin, proliferaatiohäiriöihin, migraatiohäiriöihin ja organisaatiohäiriöihin, joita kaikkia esiintyy sekä yleisinä että paikallisina.

Proliferaatiohäiriöiden joukkoon kuuluvat mm. tuberoosi skleroosi (TS) kortikaaliset tuberit, niitä histologialtaan muistuttava Taylorin dysgenesia, sekä dysembryoplastinen

neuroepiteliaalinen tuumori (DNT). Migraatiohäiriöitä ovat lissenkefaliat, kaksoiskorteks, subependymaaliset ja nodulaariset heterotopiat. Organisaatiohäiriöt tarkoittavat korteksin sisäisen järjestyntymisen ja synaptogeneesin poikkeavuuksia. Käsittelen seuraavassa ensisijaisesti sellaisia kehityshäiriöitä, joiden tärkein oire on epilepsia.

DNT on intrakortikaalinen tuumori, johon liittyy dysplastista korteksia tuumorialueen ympäristössä.. DNT on T2-kuvissa runsassignaalininen, T1-kuvissa niukkasignaalininen, ja se voi esiintyy kaikkialla aivoston alueella, useimmin ehkä temporaalilohkoissa. Se ei yleensä tehostu varjoaineella eikä seurannassa juurikaan osoita kasvun merkkejä. Kroonisen leesion tunnusmerkit, esim. kallon sisäpinnan muovautuminen, ovat usein todettavissa. MRS voi auttaa erotusdiagnostiikassa, DNT:ssä koliinin nousu on varsin vähäistä, vaikka NAA saattaa olla madaltunut.

Fokaaliset kortikaaliset dysgenesiat (FCD) ovat yleinen epilepsian syy ja monissa tapauksissa myös kiitollinen epilepsiakirurgian kohde. Ne luokitellaan neljään ryhmään histologisen kuvan perusteella (ns. Palminin luokitus). Magneettikuvauslöydös on useissa tapauksissa kullekin ryhmälle tyypillinen.

1A= arkitekturaalinen dysgenesia, korteksin laminaatio- ja kolumnisaatiohäiriö, neuronit rakenteellisesti normaaleja.

1B= sytoarkitekturaalinen dysgenesia, kuten 1A, paitsi että rakenteellisesti poikkeavia neuroneita saattaa esiintyä.

-T2-kuvissa valkean ja harmaan aineen raja ei piirry tarkkana

-FLAIR-kuvissa ei ole poikkeavaa.

-korteks on normaalin näköinen

-kirjallisuudessa temporaalilohko on yleisin esiintymispaikka, oman kokemuksen mukaan frontaalilohko

-magneettikuvaus näyttää vain osan dysgenesiaista, minkä vuoksi grid-tutkimus ja/tai intraoperatiivinen kortikografia ovat välttämättömät

2A= Taylorin dysgenesia ilman balloon-soluja, koko solulinja kammion seinämästä korteksille poikkeava

-T2- ja FLAIR-kuvissa runsassignaalininen, usein juostemainen signaalilisa aivan korteksin alla, sen muotoa seuraten

-päällä oleva gyrus saattaa olla poikkeavan muotoinen

-usein muodoltaan kolmiomainen, kärki suuntautuu kammion seinämään, pienissä leesioissa kuitenkin vaikea havaita

-rajautuu yleensä tarkasti normaaliin kudokseen, resektiotulos yleensä hyvä jos koko näkyvä leesio saadaan poistetuksi

2B= Taylorin dysgenesia, jossa balloon-soluja

-kuvantamislöydös kuten edellisellä, paitsi että FLAIR-signaali vielä voimakkaampi, lisäksi saattaa esiintyä kalkkeutumiseen viittaavia signaalipuutosalueita

Multifokaaliset 2-tyyppin dysgenesiat viittaavat vahvasti tuberoosi skleroosiin.

Polymikrogyria= PMG, korteksin laminaatio on täysin häiriintynyt, histologia voi vaihdella

-korteks lievästi paksuuntunut, valkean ja harmaan aineen raja tarkka, mutta nodulaarinen, myös korteksin pinta nodulaarinen

- gyrukset epämuotoisia, sulkusten anatomia poikkeava
- usein laaja-alaisia tai multippeleita
- T1-3D-sarjat hyödylliset

Erityisesti pienet FCD:t ovat diagnostisesti haastavia. Kaikki keinot on syytä käyttää hyväksi, esim. 3 Teslan laitteet antavat mahdollisuuden erittäin ohuisiin leikkeisiin, jotka lisäävät tarkkuutta. Pienillä lapsilla 2-tyypin leesiot voivat näkyä paremmin ennen myelinaatiota kuin sen jälkeen. Myelinaation epäsymmetria on tärkeä viite poikkeavuudesta, 1-tyypin dysgenesiat voivat näkyä vasta myelinaation valmistuttua. Toistetut kuvaukset saattavat siis olla tarpeen.

Kuvausprotokolla:

- T2- ja FLAIR-kuvat tarvittaessa useassa suunnassa mahdollisimman ohuin leikkein (3T!), mikä vaatii ennakkokäsityksen leesion sijainnista
- 3D-kuvat ja monen suunnan rekonstruktiot
- IR-kuvat eri suunnissa
- 3D-MRS
- diffuusiotensorikuvaus (DTI)?
- radiologi paikalla ohjaamassa tutkimusta

#### PREOPERATIIVINEN KUVANKÄSITTELY

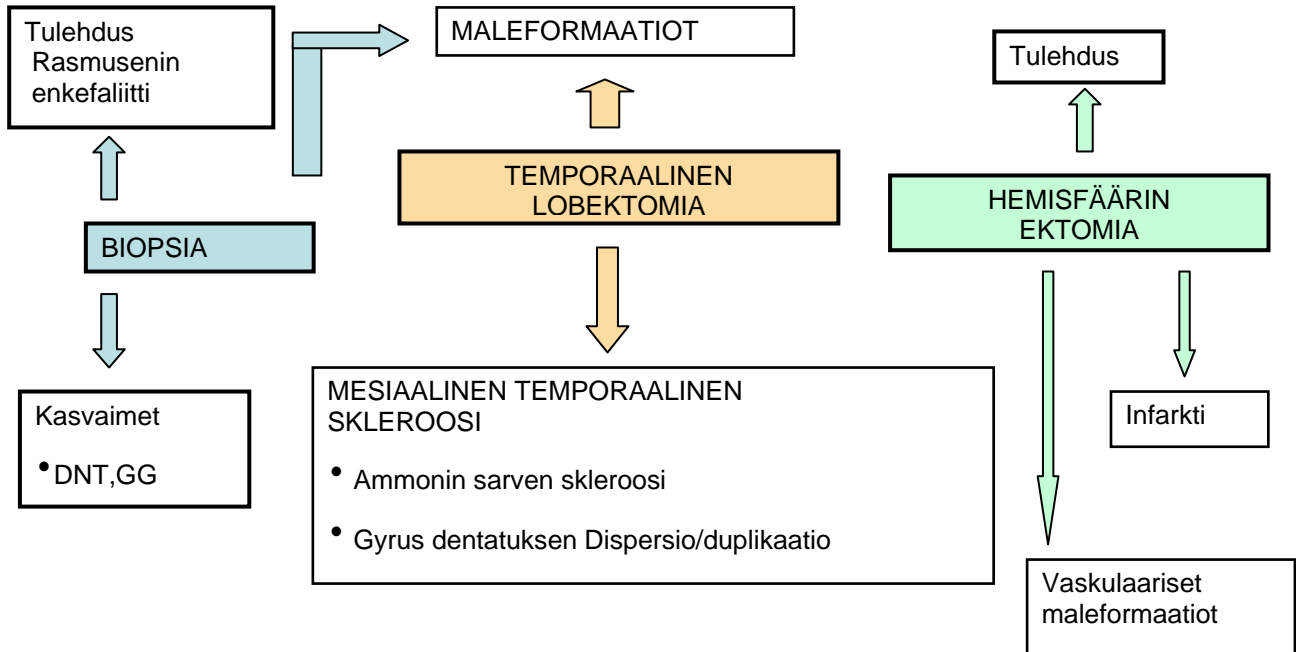
Kaikkien kuvausmenetelmien, mm. MRS:n, SPECT:n ja PET:n löydökset voidaan kuvafuusion avulla siirtää magneettikuvasarjan päälle. Neuronavigaattoria varten tarvitaan T1-painotteinen 3D-kuvasarja, johon operoitava leesio merkitään. Koska FCD:t näkyvät paremmin T2- kuin T1-kuvissa, T2- kuvissa näkyvä muutos täytyy siirtää kuvasarjasta toiseen. Pinnalliset laskimot saadaan näkyviin varjoainesarjassa, josta tehdään pintarekonstruktiot kirurgin avuksi.

Grid-elektrodien paikat voidaan varmistaa joko MK:lla tai ohutleike-tietokonetomografialla. Tällöin aksiaalisuunnassa kerätty tieto fuusioidaan 3D-kuvasarjaan.

## EPILEPSIA / Neuropatologin näkökulma

Irina Alafuzoff

Epileptiseen kohtaukseen voivat johtaa hyvin moninaiset tekijät kuten infektiot, metaboliset ja toksiset sairaudet, vuodot ja kasvaimet. Lisäksi esiintyy epilepsiaa aiheuttavia aivomuutoksia (kaavio alla) joita tänään hoidetaan operatiivisesti ja näin myös epilepsiaan liittyvän patologian arvioimisesta on tullut osa neuropatologin arkea.



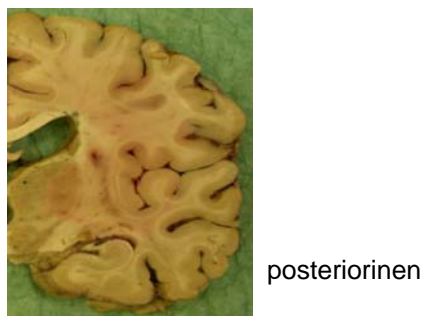
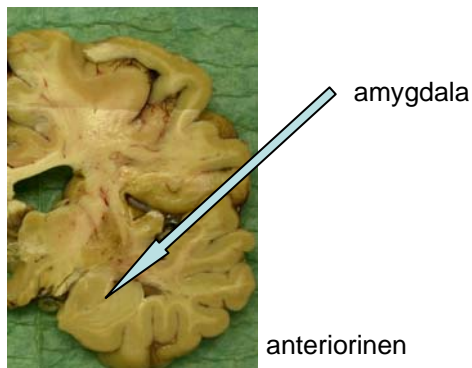
Yksi syy lapsella/nuorella esiintyvään epilepsiaan ovat erilaiset maleformaatiot. Muutosten definitiot ja "nimet" harmonisoi vuonna 2004 Palmiini kollegoineen (Palmiini et al Neurology 2004:62:S2-S8) ja muutosten etiologiaan liittyviä aspekteja on kuvannut vuonna 1996 Barkovich kollegoineen (Barkovich et al 1996:27:59-63).

Maleformaatioiden arvioiminen perustuu aivokudoksen rakenteen ja yksittäisten solujen arvioimiseen ja apuna käytetään tänään myös immunohistokemiallisia menetelmiä. Muutoksen luokitus ei sellaisenaan ole ongelmallista, ongelmia saattaa tuottaa resektio-reunojen arviointi. Lisäksi muitten "reaktiivisiksi" muutoksiksi luokiteltavien löydösten merkitys on vielä avoin.

Palmiini et al Neurology 2004

mild MCD Malformation due to abnormal Cortical Development	type I	with ectopically placed neurons in or adjacent to layer I		
	type II	with microscopic neuronal heterotopia outside layer I		
FCD Focal Cortical Dysplasia	type I	no dysmorphic neurons no ballooned cells	A	dyslamination
			B	dyslamination giant/immature cells
	type II =Taylor	+ dysmorphic neurons +/- ballooned cells	A	+ dysmorphic neurons
			B	+ balloon cells

Arvioitavaksi saadun leikkausnäytteen yleisin muutos on hippokampaalinen skleroosi (HS) jonka yhteydessä nähdään merkittävä neuronien kato CA1 alueella. Tälle alueelle sijoittuvat pyramidaalisolut ovat hyvin herkkiä iskemialle ja tuhoutuvat siis helposti. HSa pidetään epilepsian sekundaarisena muutoksena mutta HS nähdään myös usein alkoholisteilla ja vainajille sydäninfarktin jälkeen. Alla olevassa kuvassa hippokampuksen anatominen rakenne on selvyuden vuoksi esitetty hyödyntämällä Alzheimerin taudissa esiintyvää hyperfosforyloitunutta tau proteiini värjäystä. rengastetulla alueella nähdään Ammonin sarvi rakenne ja nuolien välissä CA1 alue missä vaurioitumiselle herkät neuronit.



# **EPILEPSIA / Tulevaisuuden näkymät**

*Asla Pitkänen*



## **AIVOVERENKIERTOHAIRIÖT / Kliinikon näkökulma**

*Juhani Sivenius*

### **Aivoverenkiertohäiriö – kliinikon näkökulma**

Aivoverenkierron häiriöihin (AVH) sairastuu maassamme n. 14.000 henkilöä vuosittain. AVH:n ylivoimaisesti yleisin muoto on aivoinfarkti (n. 70-80%), muita syitä tunnetusti ovat aivojen sisäinen verenvuoto (10-15%) ja lukinkalvon alainen verenvuoto (10%). Aivoverenvuodoille yhteiset vaikutettavat riskitekijät ovat kohonnut verenpaine ja tupakoiminen. Kliinikon näkökulmasta on tärkeää, miten toimii nyt ja tulevaisuudessa aivoinfarktin hoitoketju. Ketjun alkupäässä on preventio, joka on toistaiseksi ketjun tärkein lenkki. Seuraavana on akuutin vaiheen hoito, liuotushoito ja hoito aivohalvausyksikössä. Sekundaaripreventioon tarkoitettu lääkehoito on tärkeä, mutta ehkä vielä merkityksellisempi on hyvin toteutettu kuntoutus. Sen varassa on aivoinfarktipotilaan toipuminen, jos akuutti hoito ei ole onnistunut.

### **Riskitekijät ja preventio**

Viimeiset kolme vuosikymmentä ovat osoittaneet, että aivohalvaus on estettävissä. Aivoinfarktin riskitekijät ovat jo hyvin tiedossa toisin kuin useimmissa muissa kansantaudeissa. Hyvin dokumentoituja ja muutettavissa olevia riskitekijöitä AVH:lle ovat hypertensio, altistuminen tupakan savulle, diabetes, eteisvärinä ja eräät muut sydänsairaudet, dyslipidemia, kaulavaltimoahtaus, postmenopausaalinen hormoniterapia, huono ruokavalio, vähäinen liikunta ja obeseetti. Huonommin dokumentoituja ehkäistäviä riskitekijöitä ovat metabolinen oireyhtymä, alkoholin liikakäyttö, oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö, uniapnea, migreeni, kohonnut homokysteiinipitoisuus, inflammatio ja infektio.

Verenpaineen normaali taso on <120/80, lukemista 140/90 lähtien kyse on hypertensiosta. Kohonnut verenpaine on edelleen maassamme valtava kansanterveysongelma. Tupakoijan riski saada aivoinfarkti on kaksikertainen, SAV:n riski kolminkertaistuu. Lopettaminen pienentää riskin vuosien varrella polttamattoman tasolle. Diabetespotilaiden verenpaine on erityinen huolenaihe, hoitotavoite on <130/80. On olemassa kiistaton näyttö siitä, että diabeetikon on erityisesti syytä käyttää veren rasvoja alentavaa lääkitystä. Lihavuus ja ylipaino lisää AVH-riskiä. Painon alentaminen normaaliksi on suositeltavaa, koska siten samalla voidaan ehkäistä diabetesta ja madaltaa verenpainetta. Liikunta vähentää sydänverisuonisairauksia mukaan lukien aivoverenkiertohäiriöitä. Se vaikuttaa useisiin aivoverenkierron perinteisiin vaaratekijöihin, mutta on myös ilmeisesti itsenäinen suojatekijä.

Viimeiset kaksi vuosikymmentä ovat olleet valtimosairauksien prevention voittokulkua. Kuitenkin suuri kysymysmerkki on tällä hetkellä valtimotautien ennalta ehkäisyn tulevaisuus. Näyttää siltä, että suotuisa kehitys on pysähtynyt, ja suuri uhka on tulossa uusista riskitekijöistä. Kukaan ei voi vielä tietää, minkälaisen ongelman aiheuttavat tulevaisuudessa metabolinen oireyhtymä ja diabetes.

### **Akuutin vaiheen hoito**

Liuotushoito on akuutin aivoinfarktin tehokkain hoito ja sitä tehokkaampi, mitä nopeammin oireiden alettua se annetaan. Se tulee antaa kolmen tunnin kuluessa oireiden alusta, kun aivoverenvuoto on suljettu pois luotettavasti. Tämä vaatii aina pään tietokonekuvauksen tai magneettikuvauksen. Hoidon vasta-aiheet liittyvät aktiiviseen vuotoon ja

lisääntyneeseen vuotoalttiuteen. Vertebrobasilaarialueen liuotushoidosta ei ole satunnaistettuja tutkimuksia, mutta kallonpohjavaltimon tukoksessa onnistunut liuotushoito pelastaa kuolemalta tai vaikealta vammautumiselta. Hyvin toimiva aivohalvausyksikkö parantaa monin tavoin potilaiden ennustetta. Tulevaisuudessa hoitojärjestelmä valtakunnassa varmasti edelleen tehostuu. Kuitenkin tarvitaan vielä toimivampia liuotushoitovalmisteita, joilla on pienempi verenvuodon riski ja mahdollisesti pitempi aikaikkuna. Mekaaniset tukoksen poiston menetelmät ovat myös näköpiirissä.

### **Sekundaaripreventio**

Antitromboottinen lääkehoito tulee aloittaa heti, kun ohimenevän iskeemisen kohtauksen tai aivoinfarktin diagnoosi on tehty. Ensisijainen vaihtoehto on ASAn ja dipyridamolin (DP) yhdistelmä. Muita vaihtoehtoja ovat edellä mainitut yksinään käytettyinä ja klopidogreeli. Vaikkakin edellä mainittu ASA:n ja dipyridamolin yhdistelmä on tehokkain vaihtoehto, on sen suhteellinen riskin vähenemä lumeeseen verrattuna n. 37%. On selvää, että vielä tehokkaampia lääkkeitä on tulevaisuudessa syytä odottaa.

### **Kuntoutus**

Aivotutkimuksen viime vuosien merkittäviä havaintoja on hermojärjestelmän uudelleen organisoituminen aivotrauman seurauksena keskushermoston muovautumiskyvyn ansiosta. Erityisesti plastisuutta on tutkittu aivoinfarktin yhteydessä, mutta sen periaatteet sopivat myös muihin aivojen vammautumista aiheuttaviin sairauksiin. Tutkimuksen avulla on tullut selväksi, että kuntoutuksella voidaan vaikuttaa aivojen toimintaan. Aivojen plastisuus tekee mahdolliseksi niiden uudelleen muovautumisen terveillä, mutta myös sairastumisen jälkeen. Kun aivoja harjoitetaan, kuten tapahtuu erityisesti monipuolisen ja riittävän intensiivisen kuntoutuksen yhteydessä, hermoverkostot kehittyvät, syntyy uusia synapseja ja ratayhteyksiä.

Kuntoutuksen keskeiset periaatteet, jotka on saatava hoitokäytännöksi koko maahan, on lueteltu seuraavassa. Tehokas kuntoutus aloitetaan riittävän varhain, heti kun potilaan tila on akuutin vaiheen jälkeen vakaantunut. Jokaiselle potilaalle tulee tehdä kuntoutustarpeen arviointi. Jokainen soveltuva potilas tulee hoitaa moniammatillisessa kuntoutusyksikössä. Potilaan kotiutus valmistellaan hyvin. Lopulta on vielä huolehdittava yhtenäisellä tavalla potilaan jatkohoidosta ja seurannasta.

### **Yhteenveto**

Aivoinfarkti on Suomessa tärkein aikuisiässä vammaisuutta aiheuttava sairaus. Sairastuvuus aivoinfarktiin on Suomessa vähentynyt toisin kuin naapurimaissamme tehostuneen ehkäisyn ja parantuneen hoidon seurauksena. Kuitenkin väestön ikääntyessä uusien sairaustapausten määrä todennäköisesti pyrkii kasvamaan. Aivoinfarktin parasta hoitoa on ennalta ehkäisy. Akuutin vaiheen hoidon tehostuminen ja liuotushoito on antanut ja tulee antamaan tulevaisuudessa uuden mahdollisuuden useille, joiden kohdalla ehkäisevä hoito ei ole ollut tehokasta tai riittävää. Kuitenkin valtaosalle aivoinfarktiin sairastuneista jää merkittävä haitta. Tätä haittaa voidaan oleellisesti vähentää kuntoutuksella. Kuntoutuksen olisi kuitenkin oltava oikea-aikaista ja riittävän intensiivistä sekä monipuolista.

## **AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖT /Radiologin näkökulma**

*Ritva Vanninen*

### **Taustaa**

Aivoverenkiertohäiriöt ovat kolmanneksi yleisin kuolinsyy teollistuneissa maissa, ne ovat tärkein syy pitkäaikaiselle vammautumiselle ja aiheuttavat näin ollen merkittävää kuormitusta sairaanhoitojärjestelmällemme. Iskeemiset häiriöt muodostavat valtaosan aivoverenkiertohäiriöistä. Akuutin aivoiskemian hoitoon on käytössä trombolyyssihoito rT-PA, joka on kansainvälisissä monikeskustutkimuksissa osoittautunut tehokkaaksi kolmen tunnin aikaikkunassa käytettäessä. Koska trombolyyssihoitoon liittyy riski aivoverenvuotokomplikaatiosta, on hoidettavat potilaat valittava tiettyjen kriteerien mukaisesti, ja kuvantamistutkimuksilla on tärkeä rooli potilasvalinnassa.

Toisaalta tiedetään, että ohimeneviin aivoverenkiertohäiriöihin ja lieviin aivohalvauksiin liittyy lisääntynyt riski uudesta iskeemisestä aivotapahtumasta. Mikäli thromboembolisen aivoverenkiertohäiriön taustalta löytyy merkittävä ahtauma kervikokraniaalisissa valtimoissa, voidaan ahtauman kirurgisella tai endovaskulaarisella hoidolla merkittävällä osalla potilaista ehkäistä uuden, mahdollisesti vaikeamman infarktin kehittyminen. Ahtaumamuutosten luotettava kuvantaminen on siis tärkeää. Kehittyvät endovaskulaariset hoitomuodot voivat soveltua potilaille, joille kirurginen hoito ei ole mahdollinen.

### **Akuutin aivoverenkiertohäiriöpotilaan kuvantaminen**

Kun potilaalla on akuuttiin aivoiskemiaan sopiva oirekuva, on tärkeää, että kaikki tutkimukset tehdään mahdollisimman nopeasti, jotta trombolyyssihoidon aikaikkuna ei menisi ohi. Aivojen ensisijainen kuvantamismenetelmä on useimmiten tietokonetomografia TT. Kuvista poissuljetaan trombolyyssihoidon vasta-aiheet eli tuore vuoto ja jo laaja-alaisena näkyvä iskeeminen harventuma (>1/3 a cerebri median suonitusalueesta). Monissa sairaaloissa hoitopäätös tehdään kliinisen oirekuvan ja natiivi-TT-tutkimuksen perusteella. Mikäli käytössä on monileike-TT-laite voidaan lisätutkimuksena tehdä aivojen CT-perfuusiotutkimus ja kervikokraniaalivaltimoiden TT-angiografia. Perfuusiotutkimuksella saadaan lisätietoa mahdollisen palautettavissa olevan iskeemisen alueen olemassaolosta ja laajuudesta. Monissa nykylaitteissa perfuusiokuvaus onnistuu vain kahden leikkeen tasolta, mutta uusissa laitteissa on jo kokoavoperfuusion kuvaamiseen soveltuva ohjelmisto ja analyysipaketti.

Magneettikuvaus antaa tarkkaa tietoa akuutista aivoiskemiasta, mutta se ei usein ole yhtä joustavasti saatavissa kuin TT. Diffuusiosekvenssi näyttää varhain jo palautumattoman infarktin laajuuden, ja perfuusiotutkimus näyttää TT-perfuusion tapaan hypoksia-alueen, jota vertaamalla diffuusiolöydökseen voidaan arvioida ns. penumbra-alueen olemassaolo. Sekä magneettiangiografialla että TT-angiografialla saadaan myös tietoa infarktin aiheuttajasta. Tavallisin syy on carotiskierron alueen ateroskleroottinen merkittävä ahtauma, mutta etenkin nuorilla potilailla myös muut syyt, kuten dissekaatio ovat mahdollisia ja voivat vaikuttaa hoitoon.

## **Kuvantamistutkimukset aivoverenkiertohäiriöiden sekundaaripreventiossa**

Kervikokraniaalivaltimoiden kuvantamiseen on käytävissä useita non-invasiivisia kuvantamismenetelmiä (ultraäänitutkimus, TT-angiografia ja magneettiangiografia), joita täydentämään usein tarvitaan invasiivista DSA-angiografiaa. Käytettävän kuvantamismenetelmän valinta riippuu kunkin sairaalan kapasiteetista ja kokemuksesta. Doppler-ua-tutkimuksen rajoituksena on näkyvyyden rajoittuminen kaulan alueelle ja tekijäspesifisyys, TT-angiografiaan liittyy kohtalainen säderasitus, ja magneettiangiografian saatavuus voi olla rajoitettu. Tarkimman erotuskyvyn ahtauma-asteesta ja aivoverenkierron dynamiikasta sekä kollateraalkierron toimivuudesta saa edelleenkin DSA-angiografialla, mutta katetrointiin liittyy noin 0.5 % komplikaatoriski. Plakkikarakterisaatio on jossain määrin mahdollista kaikilla noninvasiivisilla menetelmillä. Erityisesti TT-angiografia voi antaa tietoa myös aortan kaaren mahdollisista ateroomamuutoksista.

## **Aivoverenkiertohäiriöt ja toimenpideradiologia**

Stenttaushoito on merkittävä oireisen carotisstenoosin hoitovaihtoehto niillä potilailla, joilla endarterektomiaan liittyy lisääntynyt riski (kontralateraalinen okluusio tai tiukka stenoosi, sädehoidon tai leikkauksen jälkitila, korkea anestesiaariski jne) tai joilla hoidettava leesio sijaitsee leikkaushoidon ulottumattomissa esim lähellä kallonpohjaa. Stenttaukseen liittyvää toimenpideriskiä on pystytty merkittävästi vähentämään uusilla suojalaitteilla, filtereillä. KYSissä on tehty noin 100 filterisuojausta carotisstenttausta. Carotisstenttaukset tulisi jatkossakin keskittää kokeneisiin käsiin.

Akuutin aivoinfarkin toimenpideradiologinen hoito voi olla indisoitu anteriorisen kierron alueella silloin, kun iv-trombolyysille on joku vasta-aihe, esim. tuore sydänleikkaus. Tromboosin laajuudesta riippuen voi vaihtoehtoina olla selektiivinen trombolyysi, trombin mekaaninen hajotus ja aspiraatiotekniikat, mutta tulokset ovat usein huonoja etenkin sydänperäisessä, kiinteässä trombissa. Basilaristromboosin ia-trombolyysiä voidaan yrittää pidemmällä aikaikkunalla kuin anteriorisen kierron tukoksissa.

# AIVOVERENKIERTOHAIRIÖT / Neuropatologin näkökulma

Hannu Kalimo

**Aivoverenkiertohäiriöistä** (strokes) 15-25% on vuotoja ja 85-75% on infarkteja.

## **Aivoverenvuodot:**

- 1. Parenkymatoottiset aivoverenvuodot (PAV, parenchymal brain hemorrhages, PBH eli intracerebral hemorrhages, ICH)** muodostavat n. 10% kaikista strokeista. Noin puolet ovat edelleen verenpainetaudin aiheuttamia. Nämä yleensä syviä vuotoja aivokudokseen penetroivista **valtimoista**: Massiivi vuoto voi purkautua aivokammioihin, mitkä vuodot ovat yleensä fataaleja. Aivojen ulommissa osissa olevien *lobaaristen* vuotojen taustalla on yleensä jokin valtimoiden tauti, esim. amyloidi angiopatia, infektiivinen aneurysma tai vaskuliitti. Vuodoista supratentorialleja n. 80%, näistä n. 50% syviä tyvitumakkeiden läheisyydessä ja n. 30% lobaarisia. Infratentorialleja n. 20%, näistä n. 70% pikkuaivoissa ja 30% aivorungossa.
- 2. Subaraknoidaaliset vuodot (SAV).** Insidenssi 10-12/100 000, 5-7% kaikista strokeista. Yleisin syy **valtimo**aneurysman repeäminen, näistä 2/3 kuolee tai invalidisoituu. Vuoto useimmiten likvorin täyttämään SA-tilaan, leviten koko likvoritilaan. Uusintavuodon riski suuri. Jos aneurysman kärki on aivokudoksen sisällä voi aiheuttaa PBH:n. Muita syitä mm. arteriovenoosit malformaatiot (AVM). Ateroskleroosin pohjalla syntyvät fusiformiset aneurysmat harvemmin vuotavat, tromboosin riski.
- 3. Subduraaliset vuodot (SDV):** Usein syynä trauma, joka voi olla varsin lieväkin. **Siltalaskimot** vuotavat, subduraalitiila olemassa kapeana rakona araknoidean ja duran välissä, joten hematoma leviää hemisfäärin päälle "kakuksi". Tämän ympäri araknoidaa vastaan olevalle pinnalle muodostuu kalvo ja hematoomaan kasvaa verisuonet. Uusintavuodon riski. Akuutti < 2vrk, subakuutti 2-14 vrk, krooninen > 14 vrk jopa kuukausia traumasta.
- 4. Epi/ekstraduraaliset vuodot (EDV):** Kallon ja duran väliin, repii duran irti kallonluusta edellyttäen yleensä kallonmurtumaa. Tavallisimmin vuoto **meningica media -valtimosta**.

## **Iskeemiset aivoverenkierron häiriöt.**

### **Patogeneettistä epidemiologiaa:**

Muodostavat noin 75-85% strokeista. Perusjaot: (A) suurten suonien tauti ja (B) pienten suonien tauti. Toisaalta (A) globaali (sydänpysähdys tai vakava shokki) ja (B) fokaali aivoiskemia (valtimon selektiivinen tukos). Kolmanneksi etiologisesti jaetaan: (A) Ateroskleroosi, suuren arterian thromboosi (n. 9% infarkteista), (B) Ateroskleroosi, arteriasta arteriaan embolia (n. 5.5%), (C) Sydänperäinen embolia, (n. 20%), (D) Lakunaarinen (26.5%) ja (E) Määrittämätön syy (n. 40%). Neljänneksi: (A) arterielli ja (B) venoosi. Viidenneksi: (A) aneeminen, (B) hemorraaginen, syynä tavallisesti resirkulaatio iskeemiselle alueelle (esim. embolian luonnollinen tai trombin/embolian iatrogeeninen trombolyysi) tai kyseessä venoosi infarkti.

**Solumuutokset:**

Solut selektiivisesti herkkiä: hermosolut > oligodendrosyytit > astroosyytit > verisuonien solut. Iskeemisten hermosolumuutoksien ilmaantuminen edellyttää resirkulaatiota tai pidempään jatkunutta iskemiaa. Mikro: Hermosolut kutistuvat ja sytoplasma eosinofiiliseksi n. 4-6 t. Ympäröivä kudos ödeemistä, perisellulaarinen ja perivaskulaarinen vakuolisaatio (astroosyytit turpoavat). Makro: 12-24 tuntia. Fiksaatio paljastaa infarktoituneen kudoksen, joka säilyy pehmeänä (velvety touch). Neutrofiilit paikalle n. 15-24 t. Makrofagit ilmestyvät paikalle 1.5-2 vrk. Neurofiilit häviävät n. 5 vrk. Astroosyyttien proliferaatio n. 1 viikko. Neovaskularisaatio alkaa n. 5 vrk jälkeen.

**AIVOVERENKIERTOHAIRIÖT / Tulevaisuuden näkymät**  
*Perttu Lindsberg*

**AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT / Kliinikon näkökulma**  
*Juha Jääskeläinen*



## **AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT / Neuroradiologin näkökulma**

*Teppo Mäkelä*

Aivoverisuoniepämuodostumat syntyvät suonten embryonaalisen häiriön aiheuttaman alttiuden pohjalta, joka jonkin laukaisevan tekijän pohjalta aikaansaa malformaation muodostumisen jossain elämän vaiheessa. Malformaatio voi olla oireeton sivulöydös tai löytyä päänsäryn, kouristusten tai joskus neurologisen fokaalioireen taustalta, mutta usein ne todetaan aivoverenvuodon yhteydessä. Neljä klassista tyyppiä ovat arteriovenöosit malformaatiot (AVM), venöosit angiomat, kapillaariset teleangiektasiat ja kavernööttiset angiomat (kavernomat). Näiden lisäksi on harvinaisempia malformaatioita, joita tässä ei erikseen käsitellä. Neuroradiologisten tutkimusten tarkoituksena on todeta tai poissulkea malformaatiot, ja luoda perusta hoitopäätöksille.

**Venöösi angioma** on yleisin aivosuonissa esiintyvä poikkeavuus (autopsioissa 3%), jotka ovat oireettomia sattumalöydöksiä, joilla ei katsota olevan vuotoriskiä. Angiomat ovat anatomista variaatiota eli kehitysanomalioita eivätkö ole todellisia malformaatioita. Laajentuneet valkean aineen puumaisesti haarautuvat laskimot tyhjentyvät yhdyslaskimon kautta pinnallisesti (70%) tai syväälle. Yleensä ne ovat yksittäisiä, assosioituvat usein kavernomiin (23%), joskus migraatiohäiriöihin. Supratentoriaalisesti 65%, yleisin otsalohkossa etusarvien läheisyydessä, 35% infratentoriaalisesti pikkuaivohemisfääreillä tai IV-ventrikelin vierellä. Ne näkyvät varjoaine-CT/MRI:ssä tyypillisenä tehostuvana ventrikelin viereisessä normaalisignaalissa aivokudoksessa säteettäisesti haarautuvana puustona, josta muodostuu hiukan kookkaampi kerääjälaskimo, joka voi näkyä natiivi-MRI:ssä. Digitaalisubtraktioangiografiassa (DSA) tulee esiin venavaiheessa 'medusan pää' ja laskuvena.

**Kavernööttiset angiomat eli kavernomat** edustavat 8-15% CNS-suonimalformaatioista, niitä 0,5-7%:lla väestöstä. 30-50% on perinnellisiä, jolloin ne valtaosin multippeleita, sporadisista 90% on yksittäisiä. Vuotoriski on AV-malformaatioita pienempi, 2-3%, suvuttaisissa jopa 6,5%. Valtaosa on isoivoissa, loput pikkuaivoissa ja etenkin ponsin alueella. Kavernomat ovat verisuonten hamartomia, jotka koostuvat ohutseinäisistä sinusoideista. Ne sisältävät fibroottisia septoja, hidasta virtausta ja tromboosia sekä pistemäisiä eri-ikäisiä vuotoja. Kavernomat ovat hidasvirtauksisia eivätkä näy DSA:ssa. CT:ssä osa näkyy hyperdenseinä tai kalkkisina tiivistyminä, tehostuma on vaihtelevaa. MRI:ssä klassinen löydös on tumman hemosideriinikehän ympäröimä popcorn-muutos, jossa vaihtelevasti niukka- ja kirkassignaalisia T1- ja T2-muutoksia. Tarkkarajaisen muutoksen ympärillä voi olla gliottista signaalilisää, mutta ödema tai massaefektiä ei ole. Näkyviä syöttösuonia ei erotu ja tehostuma voi olla vähäistä. Pienet muutokset voivat näkyä heikosti T1- ja T2-kuvissa, mutta gradientti T2\*- ja uusissa SWI (susceptibiliteetti-painotteisissa) -kuvissa rautapitoiset verenhajoamistuotteet tulevat korostuneina näkyviin ja kavernomia voi löytyä moninkertainen määrä.

**Kapillaariset teleangiektasiat** ovat rypälemäisiä laajentuneiden kapillaarien keräymiä, joissa seinämistä puuttuu sileä lihas- ja elastiset säie-rakenteet. Ne ovat toiseksi yleisin aivosuonissa esiintyvä epämuodostuma, joita kaikkialla CNS:ssa, mutta tyypillisiä ponsissa, ydinjatkoksessa ja selkäytimessä, aina multippeleina. Ne sisältävät normaalia aivoa ja tihkuvuodonjälkeisiä muutoksia. Suuri osa oireettomia, mutta voivat vuotaa, etenkin kavernomiin assosioituneet. Ne eivät yleensä näy DSA:ssa tai natiivi-CT:ssä, vaikkakin angiossa hentoa blush-lataumaa ja CT:n hyperdensiteettiä voi olla, usein

havaittavissa vähäistä tehostumaa varjoaine-CT/MRI:ssä. MRI:ssä multifokaalisia T2-signaalialentumia, etenkin T2\*/SWI, ilman ödema tai massaefektiä.

**Arteriovenöosit malformaatiot (AVM)** voidaan jakaa parenkymaalisiin (pialisiin) malformaatioihin (AVM) ja duraalisiin malformaatioihin ja fisteleihin (DAVM/DAVF). Sekamuotoisia pial-dural –muotoja on kookkaissa AVM:ssa, jotka keräävät suonitusta myös kovakalvolta. AVM koostuu paksuuntuneista syöttö-valtimoista, niduksesta ja paksuuntuneista tyhjentävistä laskimoista. Nidus koostuu paksuseinäisistä shunttaavista arterioleista, joiden kautta oikovirtaus ohutseinäisiin laskimokanaviin tapahtuu, välistä puuttuu kapillaariverkko. Niduksen sisäistä aivokudosta ei ole, intranidaalisia aneurysmia 60%:ssa. Erittäin voimakkaan oikovirtauksen syynä voi olla kookkaampi reikä, suora fisteli, suonten välillä. Dreeneeraavat laskimot tyhjentyvät laajentuneisiin pinnallisiin kortikaalisiin tai syviin laskimoihin, joissa voi olla kookkaita varikoottisia dilataatioita tai stenooseja. Viereisessä aivostossa voi olla vuodonjälkeisiä muutoksia, dystrofista kalkkeumaa ja iskeemista atrofiaa. AVM:sta 80-85% on hemisfäreillä, 10-15% takakuopassa. Serpentiinimäisesti suonista muodostuva malformaatio tyypillisimmillään on kartio- tai kiilamainen kärki ventrikkelpinnasta korteksin suuntaan leventyen. Suurentunut vuotoriski liittyy intranidaalisiin aneurysmiin, laskimoahtauksiin, lokalisaatioon takakuopassa, peri- tai intraventrikulaarisesti tai muualla syvässä aivoaineessa sekä jos tyhjentymisen tapahtuu vain syviin venoihin sekä aiempiin vuotoihin. Mikro-AVM:t (nidus alle 1 cm) näkyvät vain angiografiassa, joka diagnostiikan kulmakivi. Makro-AVM:t näkyvät myös CT:ssä iso- tai hiukan hyperdenseinä tiivistyminä tai suonirakenteina, joissa yhtenäinen voimakas tehostuminen. 25-30%:ssa on kalkkeumia, sekundaarimuutoksina massaefekti, vuoto tai atrofia. MRI:ssä tyypillisesti näkyvät vaihtelevat virtaussignaalit tiiviissä niduksessa, jossa ei ole tavallista parenkymia sisällä, vähäinen massaefekti ilman ödema ja korostuneet laskimorakenteet. Ympäristössä mahd. vanhoihin tai tuoreisiin vuotoihin liittyvät muutokset, gliosia tai atrofiaa. CT-angiografialla saadaan jo kohtalainen käsitys morfologiasta, niduksen koosta ja suonista, mutta virtausdynamiikka jää puuttumaan. MRI- ja DSA-kuvausten rinnakkainen analyysi lisää käsitystä AVM:n luonteesta ja anatomisesta suhteesta tärkeisiin rakenteisiin ja luo perustaa kirurgisen ja/tai endovaskulaarisen hoidon suunnittelulle.

**Duraalisia AV-fisteleitä** pidetään hankittuina ja ne usein liittyvät duraalisten sinusten tromboosiin, okklusioon tai rekanalisaatioon, ne edustavat 10-15% CNS-suonimalformaatioista. Niiden oikovirtaus tapahtuu sinuksen seinämän verkkomaisten mikrofisteleiden kautta duraalisista tai leptomeningeaalisisista (ei piaalisista) syöttösuonista. Dreenerautuminen tapahtuu sinuksiin, kortikaalisiin laskimoihin tai molempiin. Tyypillisin paikka transversus-sigmoideus –sinukset, joskus sinus cavernosus, etukuopan pohja tai tentorium. Oireina mm. pulsatiili tinnitus, silmäoireet tai dementia. Tyhjentymisen syviin laskimoihin tai retrogradisesti kortikaalivenoihin lisää vuotoriskiä, joka yleensä pienempi AVM:n verrattuna. CT ja MRI ovat usein normaalit, mutta MRI:ssä kallonulkoiset korostuneet takaraivovaltimot, korostuneet kortikaalilaskimot ilman nidusta ja takakuopan luun läpäisevät verisuonikanavat voivat olla viitteellisiä, samoin sinustromboosin tai rekanalisaation merkit. Valtimo-MRA:ssa esiin tuleva sinus-signaali kertoo voimakkaasta oikovirtauksesta ja on varma merkki fistelistä.

**Endovaskulaarinen hoito** on usein ensimmäinen toteutettava hoito verisuoniepämuodostumissa. Suonensisäisellä hoidolla voidaan saavuttaa kohteita, joihin kirurgisesti ei voida puuttua. Täydelliseen malformaation tukkimiseen päästään vain 10-30%:ssa, mutta embolisaation tarkoituksena on pienentää malformaatiota kirurgiaan tai

stereotaktiseen sädehoitoon soveltuvaksi. Tähän usein tarvitaan sarja toimenpiteitä 1-3 kk väliajoin. Useimmiten täysi okklusio saavutetaan alle 3 cm läpimittaisissa AVM:ssa, joissa syöttöarterioita on vain yksi kpl tai suorissa fisteleissä. Välineiden ja työskentelytekniikan parantumisen ja tekijöiden kokemuksen myötä tulokset ovat parantuneet.

Virtausohjautuvat mikrokateetrit viedään syöttösuonissa mahdollisimman lähelle nidusta, jota tukitaan intranidaalisesti kudosliimalla (NBCA) tai ONYX-liimalla. Ensimmäiset hoidot kohdistetaan todennäköisiin heikkoihin kohtiin, pseudoaneurysmiin tai fisteleihin.

Fisteleissä voidaan käyttää apuna sähkökoileja virtauksen hidastamiseen ennen liimaamista. DAVF:ssä ovat myös laskimosuonten kautta tehdyt tmp:t mahdollisia.

#### Lähteet:

Aneurysms, vascular malformations and other vascular lesions. In Handbook of neuroradiology: Brain and skull. Second ed. A.G Osborn, K.A Tong; Mosby 1996.

M. Bode, T. Tikkakoski, S. Tuisku: Aivojen kavernomat. Lääkärilehti 2002; 57(25-26): 2757-2760.

Cerebral vascular malformations. In Surgical Neuroangiography 2.2, second ed. A. Berenstein, P.Lasjaunias, K.G ter Brugge; Springer 2004.

J.H Choi, J.P Mohr: Brain arteriovenous malformation in adults. Review. Lancet Neurol 2005;4:299-308.

# AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT / Neuropatologin näkökulma

Hannu Kalimo

## 1. Aneurysmat.

1.1. *Sakkulaariset aneurysmat (SA)*. N. 2–5%:lla oireettomana obduktioliöydöksenä. Esiintyvyys lisääntyy iän myötä, usein multippeleita. Riski suurempi henkilöillä, jotka polttavat tai käyttävät runsaasti alkoholia tai joilla on verenpainetauti, arteriovenoosi malformaatio (AVM), fibromuskulaarinen dysplasia tai moya-moya syndrooma. SAV-potilaan sisaruksella on 6 x ja muilla 1. asteen sukulaisilla on 3-9 x riski sairastua. Yksittäistä geenivirhettä ei vielä ole osoitettu, mutta assosiaatioita on löydetty mm. liittyen seuraaviin sairauksiin: polykystinen munuaissairaus (mutaatiot *PKD1* tai *PKD2* geneissä), Marfanin syndrooma (mutaatio fibrilliini1-geeniissä), Ehlers-Danlos syndrome IV: (*COL3A1* geeni). Lisäksi on löydetty valtimoseinämän degradaatiota edistäviä entsyymeistä geenivirheitä, mm. elastaasi, -1-antitrypsiini ja matrix metalloproteiinaasi 9 (MMP-9). SA:t sijaitsevat ensisijaisesti basaalisten suurten arterioiden haarautumiskohdissa. SA:ien koko vaihtelee milleistä useiden senttien jättianeurysmiin. Näytteitä neuropatologeille tulee yleensä vain obduktioita. Löydös yleensä selvä makroskooppisesti, mikroskopiolla voidaan nähdä seinämän ohentuminen, elastisten säikeiden ja sileiden lihassolujen väheneminen sekä sidekudoksen lisääntyminen.

1.2. *Infektiiviset aneurysmat*. N. 5-6% intrakranielleista aneurysmista. Sijaitsevat melko pienissä suonissa, distaalisesti *circulus Willisista*. Tavallinen etiologia bakteerit tai sienet, useimmiten hematogeeninen, joskus paikallinen meningiitin seurauksena. Seinämä tulehtuu ja ratkeaa johtaen useimmiten parenkymivuotoon, joskus SAV:oon. Diagnoosi perustuu paljolti myös anamneesiin, koska usein sairas verisuonen osa tuhoutuu vuodon yhteydessä, mikroskooppista näyttöä ei välttämättä saada, joskin hematooman reunan näytteissä vaskuliitti (esim. sienet) voi tulla esille.

1.3. *Dolichoectasiat ja fusiformiset aneurysmat (FA)*: Dolichoectasia tarkoittaa yleensä ateroskleroottisten arterioiden laajentumista (halkaisija yli 4,5 mm), pidentymistä ja mutkistumista, joka voi johtaa FA:an. Tavallisimmat suonet ovat a. basilaris ja distaalinen a. carotis interna. Edellä mainitut SA:ien syntymiseen vaikuttavat geneettiset taudit ovat myös FA:ien riskitekijöitä. FA:t harvoin vuotavat, mutta voivat trombotisoitua tai niiden seinämän trombeista lähtee embolioita aiheuttaen iskeemisiä infarkteja, vaarallisimpia basilariksen FA:n tromboosista aiheutuva usein fataali aivorunkoinfarkti.

1.4. *Miliaariset eli mikroaneurysmat. (MA; Charcot–Bouchard)*. Kontroversiellit pienet penetroivien valtimoiden aneurysmat, joiden taustalla yleensä verenpainetauti. Osa pitää kuvannettuja laajentumia vain pieninä valtimosykeröinä. Aiheuttavat PBH:ita, vuoto tuhoaa MA:n, joten hankala osoittaa makro- tai mikroskooppisesti.

## 2. Arteriovenoosit malformaatiot.

Prevalenssi n. 18 ja insidenssi n. 1,2 per per 100 000. Synnynnäisiä malformaatioita, joissa kapillaaristen suonten kehittymättä jääminen aikaan saa suoran yhteyden valtimoista laskimoihin. Ovat kooltaan pienistä kryptisistä AVM:ista suuren osan hemisfääriä valtaaviin. AVM:t muodostuvat vaihtelevan kokoisten valtimo- ja laskimosuonien konglomeraatista, missä

suonten välissä nähdään gliottista aivokudosta sekä usein pieniä verenvuotoja ja siderofageja. Erityisesti laskimot ovat laajentuneet ja niiden seinämä paksuuntunut, puhutaan arterialisaatiosta, mutta seinämissä ei ole sileitä lihassoluja, vain sidekudosta. AVM:t sijaitsevat yleensä melko lähellä aivojen pintaa ja voivat aiheuttaa toistuvia SAV:ja, useimmiten 15-40 vuotiailla.

### **3. Laskimoperäiset malformaatiot.**

3.1. Laskimoangiomat ovat rykelmä laajentuneita laskimoita, jotka voivat aiheuttaa epilepsiaa. Ne vuotavat varsin harvoin, tulevat tavallisesti esiin kuvantamisen (tai obduktion) sivulöydöksenä ja harvoin vaativat toimenpiteitä..

3.2. Kavernoottiset malformaatiot/hemangioomat, ovat kompakteja, joskus multippelaita ad useiden cm kokoisia suonimuuutoksia, joita esiintyy periaatteessa missä tahansa aivojen ja pehmeiden aivokalvojen alueella. Suonet ovat tiiviisti pakkautuneet, aivokudosta niiden välillä on niukalti tai ei ollenkaan. Suonet ovat tavallisesti ohutseinäisiä, muodostuen endoteelistä ja kollageenisesta adventitiasta. Muutosta usein reunustavat siderofagit antaen tyypillisen MRI-löydöksen. Joskus muutos kalkkeutuu tai jopa luutuu. Insidenssi 0.56 per 100,000.

### **4. Arteriovenoosit fistelit (AVF).**

Fisteli valtimoiden ja laskimoiden välille voi syntyä intrakraniaalisesti, mutta merkittävämpi lienee selkäytimen alueella todettavat, duraaliset AVF:t. Siinä veri oikovirtaa laskimoihin ja paine aiheuttaa laskimoiden laajenemisen ja mutkistumisen. Fisteli on hankittu ja sen on ehdotettu muodostuvan trauman seurauksena. Kohonnut laskimopaine johtaa selkäytimen iskemiaan ja sen seurauksena progressiviseen pareesiin/plegiaan, jonka taso riippuu AVF:n paikasta (Foix-Alajounainen syndrooma). AVF:t harvoin vuotavat. Aikaisemmin vaikea diagnoosi on nykyisin ”helposti” tehtävissä MRI:n avulla. Pitää vain osata epäillä. Hoito endovaskulaarisesti ja/tai leikkauksella.

## **AIVOVERISUONIEPÄMUODOSTUMAT / Tulevaisuuden näkymät**

*Juhana Frösen*

Taustaa: Useisiin aivoverisuonistossa ilmeneviin epämuodostumiin liittyy vuotoriski, ja osassa poikkeamista vuotoon liittyy merkittävä mortaliteetti ja morbiditeetti. Näistä poikkeamista kliinisesti tärkeimpiä ovat 1) aivovaltimoaneurysmat (prevalenssi n.2%, vuotoriski n. 1% per vuosi), 2) arteriovenöosit malformaatiot (AVM, prevalenssi n.0.1-0.2%, vuotoriski n.2-4%), 3) duraaliset AV-fistelit (prevalenssi n. 0.1-1.5%, vuotoriski epäselvä), sekä 4) kavernoomat (prevalenssi 0.5%, vuotoriski n. 2.5-3.5%). Vaikka aivoverisuoniepämuodostumiin liittyy vuotoriski, suuri osa niistä ei koskaan vuoda. Koska vuodon ehkäiseminen vaatii useinmiten vaativaa ja riskialtista mikrokirurgiaa tai endovaskulaarisia toimenpiteitä, on vuotoriskin omaavien epämuodostumien tunnistaminen kliinisesti merkittävä ongelma. Kliinisten tutkimusten perusteella tunnetaan lukuisia vuodon riskitekijöitä useissa eri aivoverisuoniepämuodostumissa, mutta ei kuitenkaan pystytä riittävän hyvin tunnistamaan milloin epämuodostuma on vuotoaltis.

Tavoite ja menetelmät: Aivoverisuoniepämuodostumien biologisen tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa solu- ja molekyylitason tapahtumia jotka liittyvät tai johtavat vuotoon, ja joita voitaisiin hyödyntää 1) vuotoriskiä ennustavissa diagnostisissa testeissä tai 2) vuotoa ehkäisevän lääkehoidon / muun biologisen hoidon perustana. HYKS Neurokirurgian klinikan Biomedicumissa toimiva tutkimusryhmä on luonut maailmassa ainutlaatuisen kudoksenäytepankin, johon kerätään molekyylibiologista tutkimusta varten näytteitä HYKS Neurokirurgian klinikassa leikattavista aneurysmista, AVM:istä, duraalisista AV-fisteleistä, sekä kavernoomista.

Tähän astiset tulokset: HYKS Neurokirurgian tutkimusryhmä on toistaiseksi keskittynyt aivovaltimoaneurysman seinämän solu- ja molekyylibiologiaan. Aneurysman vuotoon liittyy lisääntynyt seinämän solukuolema ja seinämän rappeutuminen, sekä seinämän inflammaatio. Aneurysman seinämään kertyy oksidoitua LDL kolesterolia, joka myös aiheuttaa vuotoon liittyvän immunisoitumisen osalla aneurysmien kantajista. Aneurysmaan kertyvä oksidoitu LDL saattaa olla seinämän rappeutumisen ja inflammaation laukaiseva tekijä, ja oksidoidulle LDL:lle immunisoitumisen aiheuttamia plasman vasta-aineita mittaamalla saatetaan jatkossa pystyä tunnistamaan vuotoriskissä olevia aneurysmia. Muiden aivoverisuoniepämuodostumien taustalla tiedetään olevan angiogeneesin ja etenkin angiogeneettisten kasvutekijöiden ilmentymisen säätelyn häiriöitä. Niiden vuotoon johtavat solu- ja molekyylitason tapahtumat ovat toistaiseksi huonosti tunnettuja, mutta vaikuttavat osittain liittyvän myös lisääntyneeseen inflammaatioon.

Tulevaisuuden näkymät: Aivoverisuoniepämuodostumien solu- ja molekyylibiologia selvitetään pystytään kehittämään vuotoriskiä ennakoivia uusia serologisia / muita diagnostisia testejä sekä molekulaarisen kuvantamisen menetelmiä. Mahdollisesti löydetään myös kohteita vuotoriskiä vähentäville lääkehoidoille tai muulle biologiselle, mikrokirurgiaa tai endovaskulaarista hoitoa vähemmän riskialttiille terapialle.

## DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET / Kliinikon näkökulma

Hilkka Soininen

### Dementian syitä

- Alzheimerin tauti 50-60%
- Vaskulaarinen dementia 20-30%
- Lewyn kappale –dementia
- PD+dementia
- Parkinson + syndroomat
- Frontotemporaalidegeneraatiot 2-8%
- Prionitaudit
- Hoidettavat: hypotyreoosi, NPH, depressio...

### Oikea ja varhainen diagnoosi on hyvän hoidon kulmakivi

- Perusterveydenhuoto avainasemassa dementian havaitsemisessa
  - Anamneesi, yleis- ja neurologinen status
  - Kognitio, ADL, sosiaalinen toimintakyky
  - Peruslab: pvk, S-Na/K, Ca/Pi, ALAT, krea, b-gluk, TSH, B-12 vit, E-folaatti, EKG
- Työvälineitä varhaiseen havaitsemiseen FIN-CERAD testistö ja toimintakykymittarit

### Muistihäiriöpotilaan jatkotutkimukset

- Neurologin tutkimus
- Neuropsykologiset tutkimukset
- Aivojen kuvantaminen, CT, MK
- Erityistapauksissa
  - Neurofysiologiset tutkimukset, EEG – CJD, FLD
  - SPECT (PET)
  - Selkäydinnesteen tutkimus, beta-amyloidi, tau, fosfo-tau, 14-3-3
  - Geenitestit: AD, Huntington, Prionitaudit...
  - Biopsiat (aivo, tonsilla), neuropatologinen tutkimus
  - Muut tutkimukset ja konsultaatiot

### Viite harvinaisemmasta dementiasta, kun varhaisvaiheessa

- Käytätymismuutokset
- Vapina – rigiditeetti – hypokinesia
- Dysfasia
- Apraksia
- Ataksia
- Asymmetriset taudinkuvat
- Muisti suhteellisesti säilynyt

## Lewyn kappale -dementia (McKeith et al 1996)

Kognitiivinen heikentyminen ja 2 seuraavista:

- Flukтуаatio kognitiossa, tarkkaavuudessa ja vireystilassa
- Tarkat visuaaliset hallusinaatiot
- Parkinsonismi

Diagnoosia tukevat: kaatumiset, tajunnanmenetykset, herkkyys neurolepteille, systemaattiset deluusiot ja muut kuin visuaaliset hallusinaatiot

- Uusimmissa kriteereissä REM-unen aikaiset käytösoireet
  - vilkkaita, pelottavia unia joiden aikana potilas äänтелеe ja liikehtii voimakkaasti nukkuessaan

## Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria 1998

Kolme kliinistä syndroomaa:

### 1. Frontotemporaalinen dementia

- bilateraalinen frontaalinen atrofia

### 2. Progressiivinen nonfluentti afasia

- ekspressiivinen puhehäiriö
- vasen frontotemporaalien atrofia

### 3. Semanttinen afasia

- reseptiivinen puhehäiriö, nimeämisen ja sanojen ymmärtämisen vaikeus
- bilateraalinen, selvimmin anteriorinen temporaali atrofia

## Vaskulaarinen dementia

- NINCDS-AIREN (Roman et al 1993), ICD10, DSMIV
- Dementia, äkillinen alku, portaittainen kulku
- Paikalliset oireet ja löydökset
- Paikalliset kognitiiviset muutokset
- Personallisuus ja sairautentunto paremmin säilyneet
- Depressio, ahdistuneisuus, emotionaalinen labiliteetti
- Kardiovaskulaariset riskitekijät
- CT/MK, infarktut, valkean aineen muutokset

## Dementian epidemiologia ja erotusdiagnoosiikka - yhteenveto

- Muista tavalliset taudit, mutta huomaa oudot taudinkuvat
- Kliininen neurologinen ja neuropsykologinen tutkimus ja aivojen kuvantaminen (TT, MK) ovat perusta oikealle diagnoosille
- Erityistapauksissa SPECT, EEG, likvori, geneettinen analytiikka tulevat kyseeseen
- Joskus vasta neuropatologinen tutkimus selvittää diagnoosin



## **DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET /Neuroradiologin näkökulma**

*Ritva Vanninen*

### **Tausta**

Degeneratiiviset aivosairaudet ovat heterogeeninen ryhmä sairauksia, joissa merkittävässä osassa dementia on hallitsevana piirteenä, osassa taas kliinistä oirekuvaa hallitsevat ei-kognitiiviset ongelmat. Yleisin dementiaa aiheuttavista sairauksista on Alzheimerin tauti, jonka diagnoosia voi edeltää vuosienkin mittainen lieväästeisempi muistihäiriövaihe, mild cognitive impairment MCI. Muita tärkeimpiä dementoivia sairauksia ovat vaskulaarinen dementia, Lewynkappaletauti ja frontotemporaalidegeneraatio. Ikääntymisen myötä yhä suurempi osa väestöstä sairastuu edellä mainittuihin sairauksiin. Viime vuosina on kehitetty useita Alzheimerin taudin oireita lievittäviä ja etenemistä hidastavia lääkkeitä, ja edellä mainitut seikat yhdessä ovat johtaneet siihen, että kliinisesti todettu muistihäiriö on yhä yleisempi indikaatio aivojen kuvantamistutkimuksille.

### **Kuvantamismenetelmät**

Magneettikuvaus (MRI) on ensisijainen kuvantamismenetelmä neurodegeneratiivisten sairauksien selvittelyssä. Kuitenkin tutkimusten saatavuudesta johtuen käytetään edelleen paljon myös tietokonetomografiaa (TT), joka on riittävän tarkka menetelmä poissulkemaan mahdolliset muut oireita aiheuttavat, hoidettavissa olevat sairaudet. TT näyttää myös varsin herkästi mahdolliset vanhat kontuusiojäljet, hematooman jäljet tai kortikaaliset infarktimuutokset, joiden osoittaminen voi tukea epäilyä vaskulaarisesta dementiasta, toisaalta valkean aineen kroonisten vaskulaarimuutosten osoittamisessa MRI on parempi. Tietokonetomografia on myös yleensä riittävä osoittamaan kortikaalisen atrofian asteen ja lokalisaation, mutta temporomesiaalirakenteiden atrofian osoittamisessa se ei ole yhtä tarkka kuin adekvaatisti suoritettu MRI-tutkimus. Levottomilla potilailla monileike-TT on hyvä perustutkimus lyhyen kuvausajan vuoksi.

Magneettikuvausprotokolla suunnitellaan käytännön työssä siten, että rutiiniprotokolla on lyhyt, mutta riittävä tavallisimpien dementiaa aiheuttavien sairauksien löydöksen diagnosoimiseksi. Vaskulaaristen muutosten ja mahdollisten muiden aivokudoksen fokaalimuutosten kuten tuumorien osoittamiseksi/poissulkemiseksi tarvitaan T2-painotteinen kuvasarja ja mielellään FLAIR-sekvenssi. Uusissa MRI-laitteissa on käytettävissä liikeartefaktoja reaaliaikaisesti korjaavia kuvaussekvenssejä, kuten BLADE, jotka nopeuttavat kokonaiskuvausaikaa ja parantavat kuvanlaatua oleellisesti. T1-painotteinen kuvasarja kannattaa tehdä kolmedimensionaalisella sekvenssillä, jossa saadaan ohuita leikkeitä mahdollista työasemalla tehtävää jälkirekonstruointia varten. PACS-työasemalla radiologi voi tarvittaessa jälkikäteen rekonstruoida kohtisuoraan hippocampuksia vastaan olevia ohuita leikkeitä, joista entorhinaalicortexin, hippocampusten ja amygdalan atrofian luokittelu on mahdollista. Halutessa voidaan esim. tutkimusprojeteissa tehdä 3D-sekvenssistä myös volymetrisia mittauksia ja käyttää dataa ryhmäanalyysissä.

Magneettikuvausprotokollaa voidaan täydentää lähetetietojen tai kuvassa näkyvien löydösten tarkemmaksi karakterisoinniksi. Diffuusisekvenssi on avuksi mahdollisten tuoreiden vaskulaarimuutosten osoittamiseksi. Diffuusiotensorikuvaus on uusi menetelmä,

jonka avulla voidaan regionaalisilla mittauksilla ryhmätasolla osoittaa eroja potilasryhmien välillä eri aivoalueilla, mutta käytännön rutiiniossa sitä ei vielä käytetä. Varjoainetta voidaan käyttää tuumorin tai tulehduksellisen muutoksen tarkemmassa arvioinnissa. Poikkeustilanteissa voidaan käyttää myös magneettiperfuusiotutkimusta. Susceptibiliteetikuvaus ja T2\*-painotteinen kuvaus voivat osoittaa esim. mikrovuotoja, trauman jälkeisiä valkean aineen muutoksia tai poikkeavia muita rautakertymiä aivoissa.

PET- ja SPECT-kuvaukset voivat tietyissä neurodegeneratiivisissa sairauksissa näyttää poikkeavan perfuusion tai metabolian jo paljon aikaisemmin kuin magneettikuvauksiin kehittyä muutoksia. Koe-eläintöissä on kehitteillä on uusia magneettikuvaustekniikoita, joiden avulla toivotaan päästävän neurodegeneratiivisten sairauksien entistä varhaisempaan diagnostiikkaan.

## **Lopuksi**

Neurodegeneratiivisen sairauden epäily on tärkeä indikaatioryhmä neuroradiologisessa käytännön ja tieteellisessä työssä. Kuvantamistutkimus tulisi räätälöidä riittävän lyhyeksi mutta kuitenkin oleellisiin löydöksiin riittäväksi. Varhaisvaiheessa todettavat muutokset voivat olla lieviä ja samankaltaisia löydöksiä tavataan myös normaaliin ikääntymiseen liittyen, eli kuvantamislöydösten yksiselitteinen tulkinta ei aina ole mahdollista.

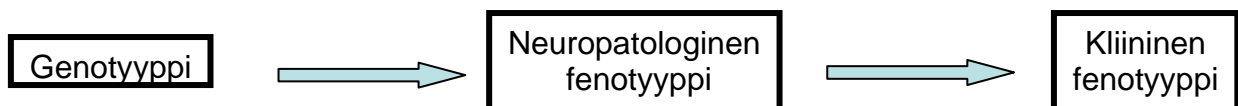
## DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET / Neuropatologin näkökulma

Irina Alafuzoff

Degeneratiivisiin aivosairauksiin perusominaisuuksiin kuuluu hermosolujen ja/tai astrosyyttien/oligodendrosyyttien etenevä rappeutuminen ja kuolema. Erilaiset solumuutokset/proteiiniesiintymät ja niiden alueellinen esiintyvyys on perustana ajankohtaiselle rappeuttavien aivosairauksien neuropatologiselle luokitukselle, neuropatologisen fenotyypin tunnistamiselle.

Vielä muutama vuosi sitten rappeuttavat aivosairaudet ryhmitettiin ensisijaisesti kliinisen kuvan perusteella ja sairaudet ryhmiteltiin esim **Kortikaalisiksi** (Alzheimerin tauti, Pickin tauti, Levyn kappale dementia) ja **Subkortikaaliset** ( Parkinsonin tauti, Progressiivinen supranukleääri paralyysi, Kortikobasaalinen degeneraatio, Multiple system atrofia, Huntingtonin tauti).

Tänään puhutaan kliinisestä fenotyypistä, neuropatologisesta fenotyypistä ja genotyypistä.



Neuropatologisen fenotyypin arvioinnin pohjana on erilaisten solumuutosten/proteiiniesiintymien määrällinen ja alueellinen esiintyminen.

### Tauopatit

Alzheimerin tauti **35-40%**

Frontotemporaalinen lobaarinen degeneraatio

Pickin tauti

Kortikobasaalinen degeneraatio

Progressiivinen supranukleaarinen halvaus

### Synukelinopatit

Parkinsonin tauti

Lewyn kappale-dementia **20%**

Monisysteemiatrofia

### Ubikitiinopatit

Frontotemporaalinen lobaarinen degeneraatio jossa ubikitiini inklusioita **5-10%**

Frontotemporaalinen lobaarinen degeneraatio /ALS

### Muut proteiinit

Huntingtonin tauti (huntingtiini)

Amytrooffinen lateraaliskleroosi (SOD)

### Yleisimmät muuntuneet proteiinit

#### Beta-amyloidi (A $\beta$ )

Amyloidi prekursori proteiini (APP) on solukalvon glykoproteiini. Sen rakenteeseen perustuen sillä oletetaan olevan merkitystä solujen välisessä viestinnässä. APP geeni on kromosomilla 21 ja proteiinia syntetisoivat hermosolut, astrosyytit ja verisuonten lihas solut. APP esiintyy runsaasti myös solulimassa ja solukalvon APP pilkkoutuu  $\alpha$ - ja  $\gamma$ -

sekretaaseilla liukoiksi osioiksi. Vaihtoehtoisesti APP voi pilkkoutua ensin  $\beta$ -sekretaasilla, jonka tuloksena syntyy isompi liukoinen osa ja kalvoissa oleva osa, joka pilkkoutuessaan  $\gamma$ -sekretaasilla muodostaa vähemmän liukoisen 4 kD, beta-amyloidi ( $A\beta$ ) osan. 39/40  $A\beta$  muoto kertyy verisuonten seinämiin ja 42/43  $A\beta$  kertyy aivokudokseen muodostaen ekstrasellulaarisia proteiinikertymiä. Useita APP geenin mutaatioita tunnetaan ja mutaatiota kantavilla henkilöillä  $A\beta$  proteiinin kertymiä on runsaasti sekä verisuonten seinämissä että aivokudoksessa.

#### Hyperfosfotyloituunut tau-proteiini (HF-tau)

Keskushermostossa esiintyy runsaasti liukoista tau-fosfoproteiinia joka on solunsisäinen mikrotubuluksia vakauttava rakenneproteiini. Proteiinin geeni sijoittuu kromosomille 17. Tau-proteiinin välittäjä RNAta nähdään hermosolujen lisäksi astrozyyteissä ja oligodendrosyyteissä. Tau-proteiinia esiintyy ensisijaisesti neuronien aksoneissa. Tau-proteiinin hyperfosforylaatio (HF-tau) muuntaa proteiinin liukoisuusominaisuuksia ja mahdollistaa solunsisäisten filamenttien muodostumisen. Filamentit muodostavat aggregoituessaan solunsisäisiä inklusioita, neurofibrillivyyhtejä (NFV).

#### Alfa-synukleiini ( $\alpha S$ )

Presynaptista  $\alpha$ -synukleiinia ( $\alpha S$ ) esiintyy runsaasti aivokudoksessa 140 aminohapon muodostamana isoformina.  $\alpha S$  proteiinia esiintyy kalvorakenteisiin sitoutuneena ja vapaana solulimassa ja sen geeni sijoittuu kromosomille 4.  $\alpha S$  toiminta on epäselvä mutta sen katsotaan osin liittyvän dopamiinin kuljetukseen. Tuntemattomista syistä hermosoluissa ja/tai oligodendrosyyteissä muodostuu solulimaan sijoittuvia kappaleita, inklusiota, joissa esiintyy  $\alpha S$ .

Muut tiedossa olevat muuntuneet proteiinit ja/tai entsyymit

Edellä mainitun kolmen proteiinin muuntuminen selittää osan aikuisväestöllä esiintyvistä rappeuttavista aivosairauksista. Muista tunnetuista muuntuneista proteiineista mainittakoon huntingtini (geeni kromosomille 4) jonka normaali toiminta on edelleen epäselvä. Geneettisesti muuntuneista entsyymeistä mainittakoon superoksididismutaasi (SOD) jonka geeni sijoittuu kromosomille 21. Muuntuneen SODin oletetaan johtavan motoristen hermosolujen kuolemaan, liikeratakovettumatautiin /motorneuronitautiin.

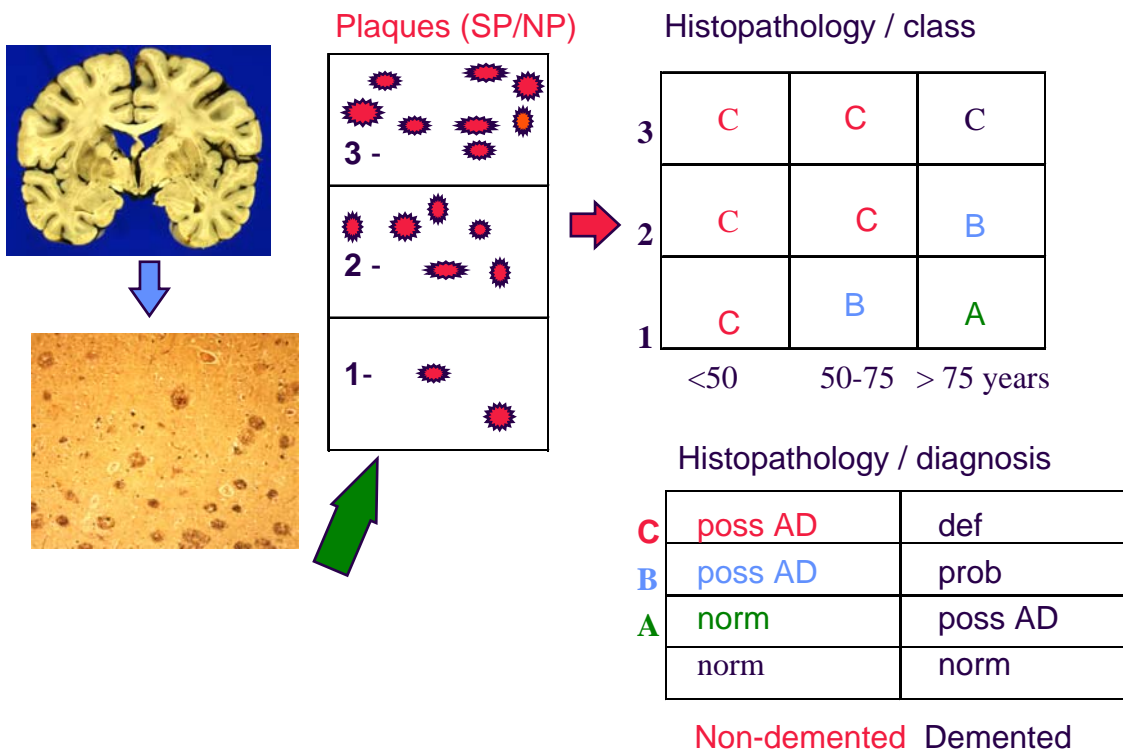
Muuntunut proteiini	Esiintyy
Beeta-amyloidi	Ikääntyminen Alzheimerin tauti Lewynkappale dementia Frontotemporaalinen degeneraatio Lewyn kappale-dementia
Hyperfosforyloituunut Tau	Ikääntyminen Alzheimerin tauti Pickin tauti Progressiivinen supranukleaarinen halvaus Kortikobasaalinen degeneraatio Frontotemporaalinen lobaarinen degeneraatio
Alfa-synukleiini	Ikääntyminen Parkinsonin tauti Lewyn kappale-dementia Monisysteemiatrofia
Ubikitiini	Ikääntyminen Frontotemporaalinen lobaarinen degeneraatio-U

Neuropatologinen diagnoosi asetetaan aina sen perusteella mitä patologiaa (muuntuneet proteiinit) esiintyy ja millä aivoalueilla sitä esiintyy. *HUOM! Näin syntyy tilanteita missä neuropatologinen tutkimustulos viittaa määrättyyn rappeuttavaan aivosairauteen mutta kliinisesti selviä oireita ei potilaalla esiintynyt.*

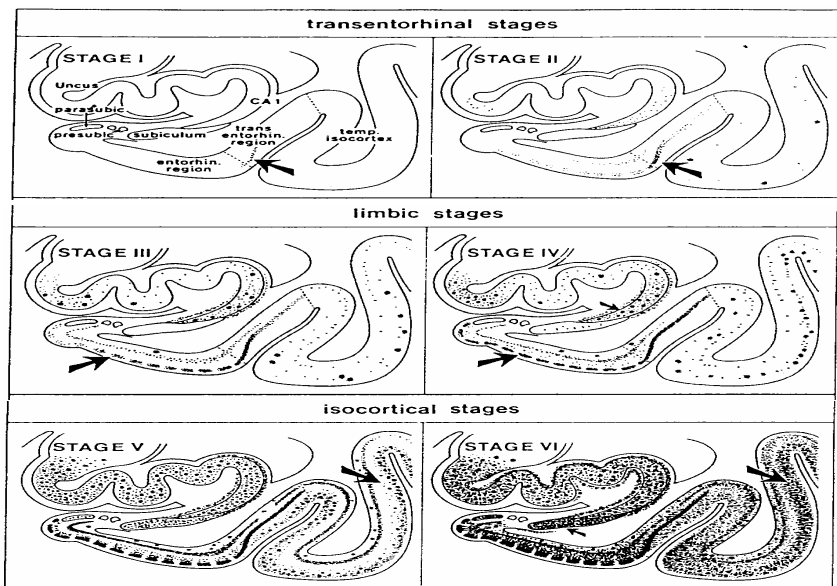
Alzheimerin taudissa yleisin tällä hetkellä käytössä olevista diagnostisista konsensuskriteereistä on vuodelta 1997 (The National Institute of Aging and Regan Institute Working Group = NIA-R).

CERAD		Braak & Braak	NIA-R
Definite AD	&	Braak V-VI	High likelihood
Probable AD	&	Braak III.IV	Intermediate likelihood
Possible AD	&	Braak I-II	Low likelihood
None	&	Braak O	None

NIA-R rakentuu osin vuonna 1991 julkaistuun CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) luokitukseen



ja osin vuonna 1991 julkaistuun Braak & Braak kuvaamaan luokitukseen.



Parkinsonin taudissa ja Lewyn kappale-dementiassa esiintyy muuntunutta  $\alpha$ S proteiinia. Nykyiset luokitukset ovat vuonna 2000, Braak & Braak kuvaama  $\alpha$ S oletettu säännönmukainen neuroanatominen esiintyminen

Stage	dmX	LC	Raphe/RF	SN	CA2	Meso-cx	Neo-cx
0							
1	≥ +						
2	≥ +	≥ +					
3	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +			
4	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	
5	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +
6	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ +	≥ ++

Toinen kohtalaisen yleinen diagnostinen konsensuskriteeri on vuodelta 1996 ja 2005 (McKeith et al) jossa histologisesti identifioidujen  $\alpha$ S sisältävien inklusioiden määrällistä esiintyvyyttä on painotettu.

	Brainstem predominant	Limbic/transitional	Diffuse neocortical
X/X	1 – 3	1 – 3	1 – 3
LC	1 – 3	1 – 3	1 – 3
SN	1 – 3	1 – 3	1 – 3
Brainstem			
nbM	0 – 2	2 – 3	2 – 3
Amygdala	0 – 2	2 – 3	3 – 4
Transentorhinal	0 – 1	1 – 3	2 – 4
cingulate	0 – 1	1 – 3	2 – 4
Basal forebrain			
Temporal	0	0 – 2	2 – 3
Frontal	0	0 – 1	1 – 3
parietal	0	0	0 – 2
Cortical regions			

## **DEGENERATIIVISET AIVOSAIRAUDET / Tulevaisuuden näkymät**

*Mikko Hiltunen*

Degeneratiivisten aivosairauksien kansanterveydellinen sekä kansantaloudellinen merkitys tulee entisestään lisääntymään tulevaisuudessa väestön kasvavan ikääntymisen myötä. Näin ollen tautiin liittyvien geneettisten tekijöiden löytäminen on ensiarvoisen tärkeää selvitettäessä taudin syntymekanismeja sekä etsittäessä keinoja sairauksien ennaltaehkäisemiseksi. Molekyyligenetiikka on oleellinen osa degeneratiivisten aivosairauksien tutkimusta ja viimeaikaiset geneettiset löydökset Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin ja frontotemporaalisen dementia osalta ovat tuottaneet runsaasti tietoa tautia aiheuttavista uusista geenimuutoksista ja tätä kautta myös mahdollisista syntymekanismeista. Esimerkkeinä voidaan mainita kromosomi 17 kytkeytyneet tau-negatiiviset frontotemporaalidementia perheet, joista hiljattain löydettiin progranuliini geenistä useita tautia aiheuttavia geenimutaatioita sekä APP geenin duplikaatiotapaukset varhaisiän Alzheimerin taudin yhteydessä.

Degeneratiivisten aivosairauksien geneettisen tutkimuksen keskeisimpiä haasteita tulevaisuudessa on löytää ratkaisu kysymykseen miten identifioida tauteihin assosioituvia riskigeenejä, joiden riskivaikutus on alhainen ( $OR < 2$ ). Tämä ongelmatilanne on tiedostettu Alzheimerin taudissa, jonka osalta toteuttamisvaiheessa on useita koko genomia kattavia SNP-array (single nucleotide polymorphism) tutkimuksia. Tehtyjen voimalaskujen perusteella on arvioitu, että 600 potilaan sekä vastaavan kontrollipopulaation genotyypaus 500000 SNP:llä mahdollistaa tautiin altistavien geneettisten riskitekijäalueiden identifioinnin siinä tapauksessa, että geenin aiheuttama riski on luokkaa 1.5-2. On myös oletettavaa, että merkittävästi assosioituneiden geenialueiden määrä tulee olemaan suuri alustavan genotyypauksen jälkeen. Täten on välttämätöntä suorittaa geenialuekohtaiset jatkotutkimukset käyttäen "räätälöityä SNP analytiikkaa", jossa lupaavasti assosioituneet geenialueet tutkitaan yksityiskohtaisesti 1500-25000 SNP:llä joko käyttäen alkuperäistä tutkimuspopulaatiota tai huomattavasti laajennettua populaatiota. Edellä mainitut geneettiset lähestymistavat eivät kuitenkaan tuo tietoa riskigeenien biologisesta merkityksestä sairauksien yhteydessä ja näin ollen kandidaattigeenien funktionaaliset tutkimukset ovat välttämättömiä syntymekanismien selvittämiseksi.

**PRIONITAUDIT / Kliinikon näkökulma**

*Jussi Kovanen*



## **PRIONITAUDIT / Neuropatologin näkökulma**

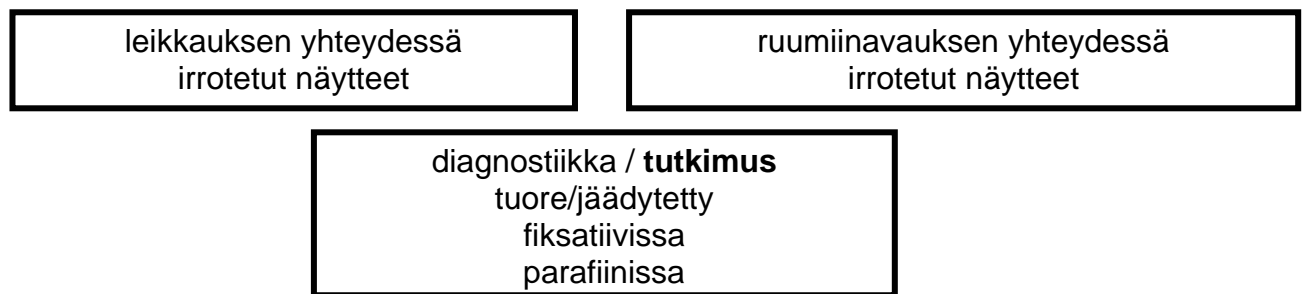
*Matti Haltia*

Prionitaudit ovat ryhmä hermostoa rappeuttavia sairauksia, joiden syyksi oletetaan prionit, kaikista aikaisemmin tunnetuista poikkeavat taudinaiheuttajat. Vallitsevan käsityksen mukaan prionit eivät sisällä nukleiinihappoja, vaan koostuvat joko yksinomaan tai ainakin pääosin solujen tuottaman normaalin valkuaisaineen, prioniproteiinin muuntuneista muodoista. Poikkeavaan kolmiulotteiseen muotoon "vinksahtanut" prioniproteiini ei siirry oikealle paikalleen solussa, vaan alkaa polymerisoitua ja sakkautua. Prionitaudit ovat tappavia, mutta niitä luonnehtivat pitkät, yleensä vuosia tai jopa vuosikymmeniä kestävät itämisajat ja immuunivasteen ja tulehdusreaktion puuttuminen. Eräät prionitaudit voivat olla samanaikaisesti paitsi tarttuvia myös periytyviä. Niiden aiheuttamat kudosuutokset rajoittuvat lähes yksinomaan keskushermostoon, jossa todetaan tyypillisesti aivojen harmaan aineen mikroskooppista rakkulamuodostusta, tähtisolujen muodostamaa arpikudosta ja hermosolujen katoa. Aivokudokseen saostuu muuntunutta prioniproteiinia, joka muodostaa ns. amyloidisäikeitä ja niiden kasautumia, amyloidiplakkeja. Tärkeimmät prionitaudit ovat ihmisen Creutzfeldt-Jakobin tauti satunnaisena, periytyvänä tai hankittuna muotona, lampaiden ja vuohien skrapin ja v. 1986 Britanniassa havaittu naudan spongiforminen enkefalopatia (BSE, "hullun lehmän tauti"). Vaikka kaikki ihmisen toistaiseksi tunnetut prionitaudit ovat harvinaisia, ne ovat joutuneet poikkeuksellisen mielenkiinnon kohteiksi sen jälkeen, kun havaittiin todennäköinen yhteys BSE:n ja v. 1996 Britanniasta nuorilla, jopa teini-ikäisillä potilailla raportoidun Creutzfeldt-Jakobin taudin muunnoksen (vCJD) välillä. BSE- ja sitä seurannut vCJD-epidemia ovat pakottaneet laajamittaisiin muutoksiin mm. karjataloudessa ja rehu- ja elintarviketeollisuudessa. Prionitautien leviämisen ehkäiseminen on jouduttu myös huomioimaan lääketieteellisissä toimenpiteissä, mm. veripalvelutoiminnoissa.

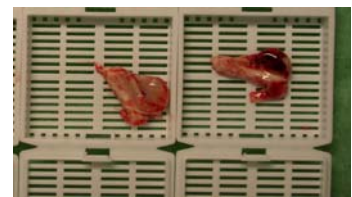
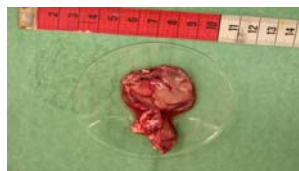
## AIVOKUDOKSEN TALTEENOTTO

Irina Alafuzoff

Ihmisestä irrotetun kudoksen käsittelyä säätelevät lait ja niitä on noudatettava.



### Leikkausnäytteet



Molekyyligenetiikka



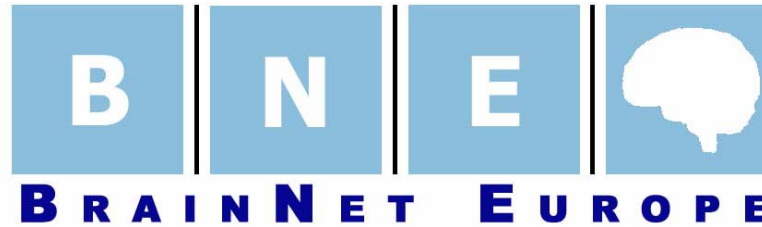
Perusvärjäykset  
Immunohistokemia

Half of the brain or at least a sample from frontal cortex measuring 2x2x2 cm should be stored frozen.

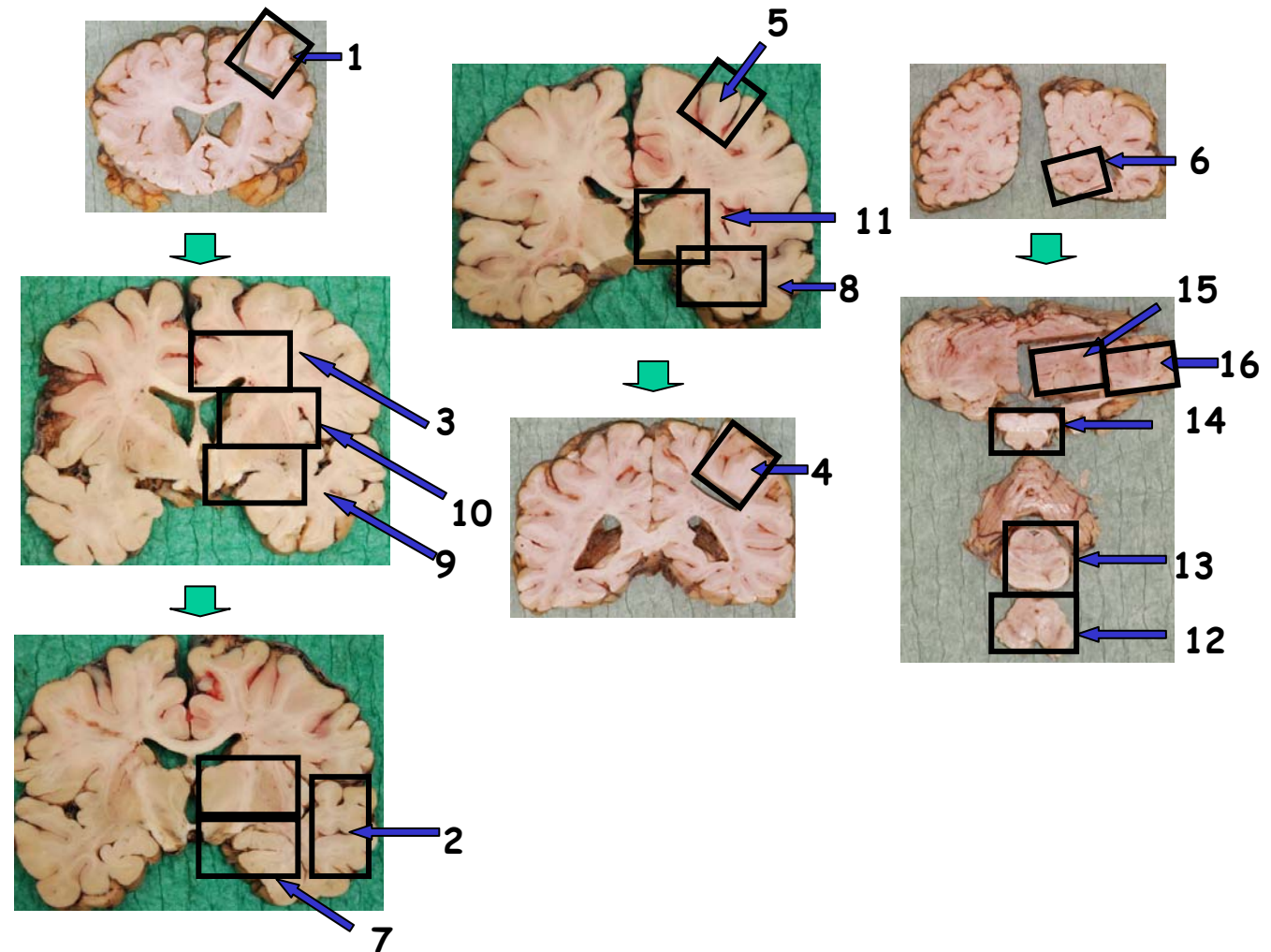
The sampling of tissue should be carried out within 30 fixation days

The regions listed below should always be retained and stored for analysis

1. Frontal cortex
2. Temporal cortex
3. Gyrus cinguli
4. Parietal cortex
5. Pre- postcentral gyrus
6. Occipital cortex
7. Hippocampus anterior
8. Hippocampus posterior
9. Basal forebrain
10. Striatum
11. Thalamus
12. Midbrain
13. Pons
14. Medulla
15. Vermis
16. Cerebellum



## Sampling of brain regions



# AIVOSAIRAUKSIEN NEUROPATHOLOGIAA KLIINIKOILLE-KOULUTUSPÄIVÄT 16 - 17.2.2007, Kuopio

## **Osallistujalista**

### **Luennoitsijat:**

1	Alafuzoff Irina	Kuopio
2	Elovaara Irina	Tampere
3	Frösen Juhana	Helsinki
4	Haapasalo Hannu	Tampere
5	Haltia Matti	Helsinki
6	Herva Riitta	Oulu
7	Hiltunen Mikko	Kuopio
8	Ikonen Aki	Kuopio
9	Jääskeläinen Juha	Kuopio
10	Kalimo Hannu	Helsinki
11	Koistinaho Jari	Kuopio
12	Kovanen Jussi	Helsinki
13	Kälviäinen Reetta	Kuopio
14	Lindsberg Perttu	Helsinki
15	Linnankivi Tarja	Helsinki
16	Mäkelä Teppo	Kuopio
17	Paetau Anders	Helsinki
18	Pitkänen Asla	Kuopio
19	Prasun Dastidar	Tampere
20	Röyttä Matias	Turku
21	Sivenius Juhani	Kuopio
22	Soininen Hilikka	Kuopio
23	Valanne Leena	Helsinki
24	Vanninen Ritva	Kuopio

### **Osallistajat:**

25	Aamer Teet	Helsinki
26	Aho Leena	Kuopio
27	Airaksinen Katja	Helsinki
28	Auvinen Satu	Jyväskylä
29	Bendel Paula	Kuopio
30	Eerola Annukka	Lahti
31	Eriksson Gun	Helsinki
32	Eriksson Kai	Tampere
33	Erkinjuntti Timo	Helsinki
34	Erilä Terttu	Tampere
35	Forss Nina	Helsinki
36	Gretschová Monika	Kokkola
37	Gröhn Riitta	Jyväskylä
38	Haajanen Markku	Kuopio
39	Hakumäki Juhana	Kuopio

40	Hall Outi	Pälkäne
41	Hallikainen Merja	Kuopio
42	Hannikainen Petri	Mikkeli
43	Hartikainen Päivi	Kuopio
44	Helén Pauli	Tampere
45	Helisalmi Seppo	Kuopio
46	Herrgård Eila	Kuopio
47	Heula Anna-Leena	Oulu
48	Hiltunen Asta	Joensuu
49	Hiltunen Essi	Kuopio
50	Hiltunen Mikko	Kuopio
51	Huovinen Sanna	Tampere
52	Häkkinen Tomi	Kuopio
53	Hänninen Ritva	Jyväskylä
54	Jokelainen Matti	Lahti
55	Jolkkonen Jukka	Kuopio
56	Joutsiniemi Sirkka-Liisa	Helsinki
57	Julin Lillemor	Pietarsaari
58	Jäkälä Pekka	Kuopio
59	Kantanen Anne-Mari	Kuopio
60	Kantanen Tiina	Kotka
61	Karhunen Heli	Kuopio
62	Kauppinen Tarja	Kuopio
63	Kaustio Ulla	Joensuu
64	Kemppainen Samuli	Iisalmi
65	Kemppinen Juha	Lappeenranta
66	Ketola Riku	Pori
67	Kettunen Albina	Joensuu
68	Kholová Ivana	Kuopio
69	Kirjavainen Jarkko	Jyväskylä
70	Koivisto Esa	Kuopio
71	Koponen Susanna	Kuopio
72	Korhonen Pauliina	Kuopio
73	Korolainen Minna	Kuopio
74	Koskela Anna	Kuopio
75	Koskenkorva Päivi	Kuopio
76	Kukkamaa Sari	Oulu
77	Kuopio Anne-Maria	Jyväskylä
78	Kuusisto Erkki	Kuopio
79	Lalu Kaisa	Helsinki
80	Lehtimäki Antti	Kuopio
81	Lehtonen Mervi	Oulu
82	Linden Pekka	Seinäjoki
83	Liuha Sanna	Jyväskylä
84	Lohioja Tarja	Kuopio
85	Löppönen Tuija	Kuopio
86	Martikainen Paula	Kuopio
87	Merivuori Hannele	Mikkeli
88	Mervaala Esa	Kuopio
89	Miettinen Marjo	Helsinki
90	Miettinen Pekka	Kuopio
91	Murros Kari	Helsinki
92	Mäkelä Helena	Kuopio
93	Nikkanen Matti	

94	Niskakangas Tero	Tampere
95	Nurminen Mikko	Kuopio
96	Nuutinen Juho	Kuopio
97	Näpänkangas Juha	Oulu
98	Ojala Johanna	Kuopio
99	Ojala Tuula	Kuopio
100	Oksala Anni	Tampere
101	Oun Andre	Kuopio
102	Paajanen Teemu	Jyväskylä
103	Palmio Johanna	Tampere
104	Palomäki Maarit	Helsinki
105	Palviainen Sari	Kuopio
106	Papinaho Sari	Vaasa
107	Parkkinen Laura	Helsinki
108	Parviainen Anita	Kuopio
109	Passov Arie	
110	Pekki Minna-Riitta	
111	Piironen Katja	Helsinki
112	Pikkarainen Maria	Kuopio
113	Pirttilä Tuula	Kuopio
114	Pohja Marjatta	Helsinki
115	Pusa Ilkka	Kuopio
116	Pyysalo Liisa	Tampere
117	Pääkkönen Leena	Kuopio
118	Rauramaa Tuomas	Jyväskylä
119	Riikonen Raili	Kuopio
120	Rinne Riitta	Masku
121	Rissanen Aimo	Jyväskylä
122	Rosental Merit	Lappeenranta
123	Rummukainen Jaana	Kuopio
124	Rusanen Minna	Kuopio
125	Ruuskanen Anitta	Lahti
126	Salminen Antero	Kuopio
127	Sandell Kaisa	Kuopio
128	Sarasoja Taneli	Jyväskylä
129	Saukkonen Anna Maija	Joensuu
130	Savenius Kaija	Kuopio
131	Savolainen Taru	Tampere
132	Seppänen Allan	Kuopio
133	Seppänen Katriina	Tampere
134	Silvennoinen Heli	Helsinki
135	Sokka Arja	Kuopio
136	Stolberg Alexandr	Tampere
137	Strien Leena	Helsinki
138	Sundström Jari	Turku
139	Tarkka Ina	Kuopio
140	Tiainen Erkki	Helsinki
141	Tuisku Seppo	Kokkola
142	Tynninen Olli	Helsinki
143	Vaahtera Katariina	Helsinki
144	Verkkoniemi Auli	Helsinki
145	Vepsäläinen Saira	Kuopio
146	Westerén-Punnonen Susanna	Kuopio

## **Näytteilleasettajien edustajat:**

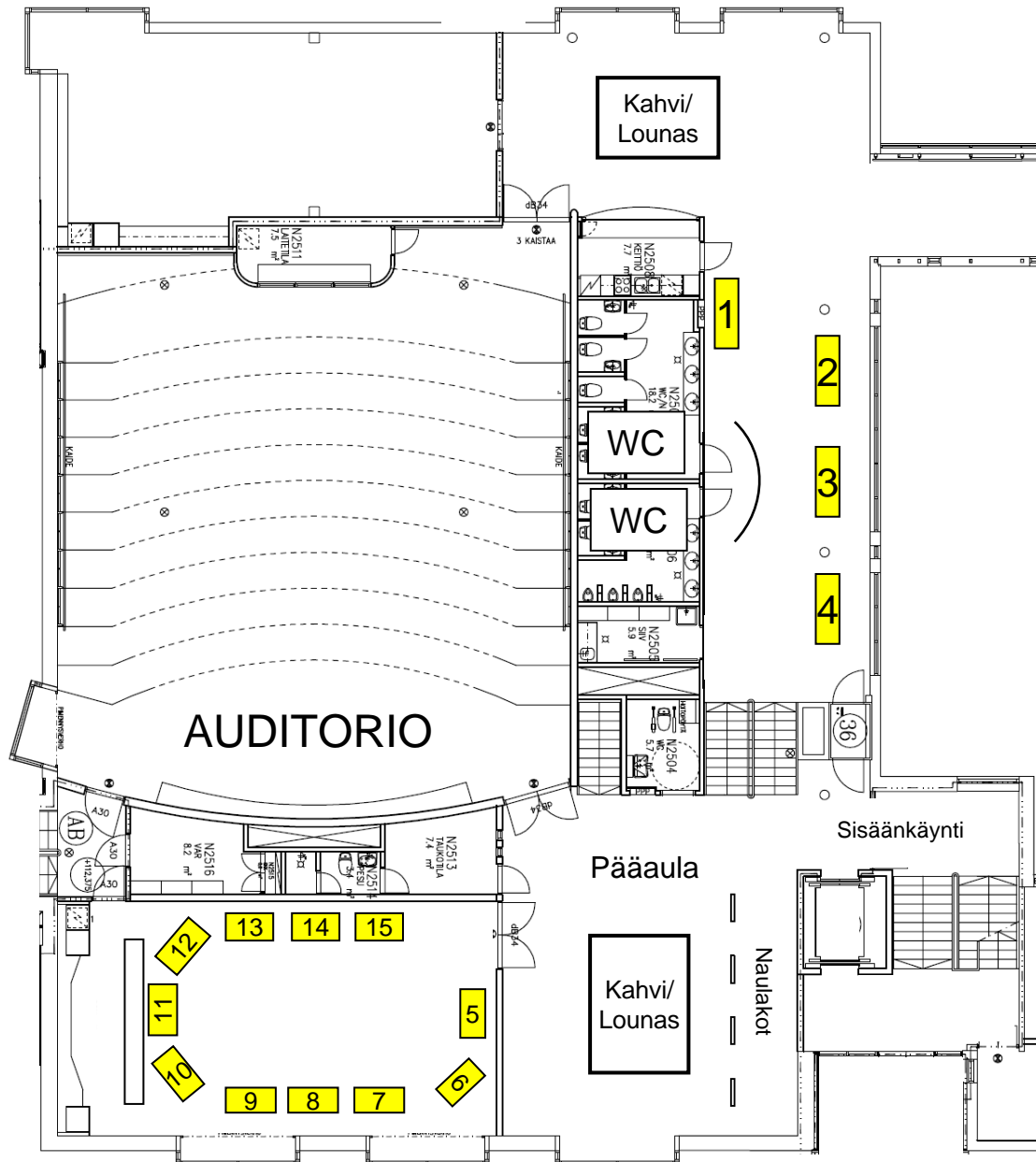
147	Aaltonen Tuula	Immuno Diagnostic Oy	Hämeenlinna
148	Auvinen Timo	Schwarz Pharma Oy	Vantaa
149	Guldogan Murat	GlaxoSmithKline Oy	Helsinki
150	Heinonen Sari	Baxter Oy	Helsinki
151	Kastinen Rainer	Pfizer Oy	Helsinki
152	Kataja Pasi	Immuno Diagnostic Oy	Hämeenlinna
153	Keinonen Marja-Riitta	GlaxoSmithKline Oy	Helsinki
154	Kettunen Jari	Sanofi-aventis Oy	Helsinki
155	Korhonen Petteri	GlaxoSmithKline Oy	Helsinki
156	Kovalainen Anne	Schering Oy	Espoo
157	Kurppa Tomi	Boehringer Ingelheim Finland Oy	Helsinki
158	Martikainen Antti	Orion Pharma	Espoo
159	Mikkonen Jouni	Boehringer Ingelheim	Helsinki
160	Murro Alpo	Novartis Finland Oy	Espoo
161	Nuutinen Marja	Schering Oy	Espoo
162	Nyström Pentti	Orion Pharma	Espoo
163	Pietilä Anu	Merck Serono	Vantaa
164	Ranta-aho Leena	UCB Pharma Oy Finland	Helsinki
165	Reinikainen Kari	GlaxoSmithKline Oy	Helsinki
166	Tiittanen Harri	Oy H. Lundbeck Ab	Turku
167	Törmälä Timo	UCB Pharma Oy Finland	Helsinki
168	Uusi-Esko Riitta	Janssen-Cilag Oy	Espoo
169	Vartiainen Anne	Pfizer Oy	Helsinki
170	Virkkunen Kai	Boehringer Ingelheim Finland Oy	Helsinki
171	Örn Mari	Oy. H. Lundbeck Ab	Turku

# Sponsorit

Schering Oy  
Oy H. Lundbeck Ab  
GlaxoSmithKline Oy  
Sanofi-aventis Oy  
Merck Serono  
Novartis Finland Oy  
Orion Pharma  
Schwarz Pharma Oy  
Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Baxter Oy  
Pfizer Oy  
UCB Pharma Oy Finland  
Janssen-Cilag Oy  
Immuno Diagnostic Oy  
Leica Nilomark Oy



# Näytteilleasettajat



1. Schering Oy
2. Oy H. Lundbeck Ab
3. GlaxoSmithKline Oy
4. Sanofi-aventis Oy
5. Merck Serono
6. Orion Pharma
7. UCB Pharma Oy Finland
8. Schwarz Pharma Oy
9. Boehringer Ingelheim Finland Ky
10. Leica Nilomark Oy
11. Pfizer Oy
12. Immuno Diagnostic Oy
13. Janssen-Cilag Oy
14. Baxter Oy
15. Novartis Finland Oy