

Miina Kokkonen

MS-TAUDIN ESIINTYVYYS TAPATURMAISEN  
AIVOVAMMAN SAANEILLA POTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2020

Miina Kokkonen

MS-TAUDIN ESIINTYVYYS TAPATURMAISEN  
AIVOVAMMAN SAANEILLA POTILAILLA

Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Kliininen  
laitos, Kliiniset neurotieteet, neurokirurgia

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilö: Jussi Posti ja Ville Kytö

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

KOKKONEN, MIINA: MS-taudin esiintyvyys tapaturmaisen aivovamman saaneilla potilailla

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Neurokirurgia  
Marraskuu 2020

---

Tässä tutkimuksessa arvioitiin MS-taudin esiintyvyyttä sairaalahoitoon johtaneen tapaturmaisen aivovamman saaneilla potilailla suomalaisessa väestössä. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, onko MS-taudin esiintyvyys lisääntynyt tapaturmaisen aivovamman saaneiden potilaiden keskuudessa verrattuna esiintyvyyteen ennen aivovammaa.

Tapaturmaisen aivovamman saaneet potilaat haettiin Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen hoitoilmoitusjärjestelmästä. Haku sisälsi kaikki yli 18-vuotiaiden aivovamma diagnoosit vuosilta 2004–2014. MS-tautiin sairastuneet haettiin taudin hoitoon käytettävien lääkkeiden ATC-koodien tai Kelan myöntämän erityiskorvattavuuden perusteella Kelan tiedoista. Molemmat potilashaut sisälsivät NKIR-, KIR- ja TEHO-hoitojaksot.

Tässä potilasaineistossa MS-tauti-diagnoosien määrä ei ollut suurempi tapaturmaisen aivovamman jälkeen. Näiden tulosten perusteella aivovamma ei siis vaikuta lisäävän MS-taudin ilmaantuvuutta.

Avainsana: MS-tauti, tapaturmainen aivovamma, epidemiologia

## Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>JOHDANTO .....</b>	<b>2</b>
1.1	AIVOVAMMOJEN EPIDEMIOLOGIA .....	2
1.2	AIVOVAMMOJEN PATOFYSIOLOGIA.....	3
1.3	MS-TAUDIN EPIDEMIOLOGIA .....	4
1.4	MS-TAUDIN PATOFYSIOLOGIA.....	5
1.5	AIVOVAMMAN JA MS-TAUDIN VÄLINEN YHTEYS .....	6
<b>2</b>	<b>AINEISTOT JA MENETELMÄT .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>TULOKSET .....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>POHDINTA .....</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>JOHTOPÄÄTÖKSET .....</b>	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>LÄHTEET .....</b>	<b>12</b>

# 1 Johdanto

## 1.1 Aivovammojen epidemiologia

Tapaturmainen aivovamma (tästä eteenpäin aivovamma) on äkillisen ulkoisen voiman aiheuttama aivokudoksen vaurio tai häiriö aivojen toiminnassa.<sup>1</sup> Yleisimmät vammojen aiheuttajat ovat kaatuminen tai putoaminen ja liikenneonnettomuudet.

Aivovammojen maailmanlaajuinen ilmaantuvuus on 369/100 000 henkilövuotta. Todennäköisesti todellisuudessa ilmaantuvuus on arvioitua suurempaa, koska erityisesti lievät aivovammat jäävät ajoittain diagnosoimatta, koska kaikki potilaat eivät välttämättä hakeudu hoitoon lievien aivovammojen jälkeen. Maailmassa ilmaantuvuus on suurinta Keski- ja Itä-Euroopassa sekä Keski-Aasiassa. Ero kehittyviin maihin saattaa osittain selittyä selviytymisharhalla. Maissa, joissa raportoitu ilmaantuvuus on suurempaa, on parempi ensihoitojärjestelmä ja parempi pääsy terveydenhuoltoon.<sup>2</sup>

Aivovammojen ilmaantuvuudessa on kaksi ikähuippua, alle 14-vuotiaat ja yli 65-vuotiaat. Miehillä aivovammat ovat lähes kolme kertaa yleisempiä kuin naisilla.<sup>3</sup> Ero sukupuolten välisessä ilmaantuvuudessa tulee esille erityisesti nuoremmassa väestössä, iäkkäillä (yli 60 vuotta) ilmaantuvuus on samaa luokkaa. Aivovammat aiheuttavat 111/100 000 sairauden kanssa elettyä elinvuotta (YLDs = years lived. with disability).<sup>2</sup>

Aivovammojen ilmaantuvuus on nousussa. Korkean tulon maissa (high-income) tämä selittyy vanhusten kaatuilun lisääntymisenä ja keski- ja matalantulon maissa (middle and low income) liikenteen ja liikenneonnettomuuksien lisääntymisenä. Kolmasosa kaikista tapaturmaisista kuolemista maailmassa on aivovammojen aiheuttamia.<sup>4</sup>

Suomessa kuolemaan johtavia aivovammoja tapahtuu keskimäärin 22/100 000 henkilövuotta kohti. Miehillä 34,8/100 000 ja naisilla 12/100 000. Miehillä suhteellinen riski kuolla tapaturmaiseen aivovammaan on 3,5 kertaa suurempi kuin naisilla, ero kuitenkin pienenee iän myötä. Aivovammojen suhteellinen osuus kuoleman aiheuttajana on suurempi nuoremmalla väestöllä, mutta määrällisesti kuolemaan johtavia aivovammoja on enemmän iäkkäillä.<sup>5</sup>

Yli 70-vuotiailla sairaalahoidot aivovamman takia ovat lisääntyneet, tämä havaitaan erityisesti naisilla. Kuitenkin hoitajaksojen pituudet ja akuutit neurokirurgiset toimenpiteet ovat vähentyneet iäkkäillä koko väestöä tarkasteltaessa, mikä on tulkittavissa lievien aivovammojen suhteellisena lisääntymisenä.<sup>6</sup>

## 1.2 Aivovammojen patofysiologia

Aivovammat voidaan jakaa alkuvaiheessa Glasgow Coma Scale -asteikon (GCS) mukaan lieviin (GCS 13-15), keskivaikeisiin (9-12) ja vaikeisiin (GCS < 8). Suurin osa, noin 80% vammoista on lieviä.<sup>4</sup>

Aivovamman synnyssä voidaan erottaa kaksi vaihetta, primaarinen vaurio ja sekundaarinen eli viivästynyt vaurio. Primaarivaiheessa aivokudoksen solut vaurioituvat mekaanisen voiman seurauksena. Vaurio voi olla paikallinen verenvuoto, kontuusio eli aivoruhje tai hermosolujen venyttymisestä ja vaurioitumisesta johtuva diffuusi aksonivaurio. Aivokudoksen solujen vaurioitumisen seurauksena hermosolujen toiminta ja ionikanavien säätely häiriintyy. Aivovamman yhteydessä myös veri-aivoeste voi vaurioitua, jolloin sen läpäisevyys lisääntyy ja tulehdussoluja pääsee siirtymään verenkierrosta aivokudokseen, mikä pahentaa vauriota.<sup>7,8</sup>

Sekundaarinen vaurio syntyy, kun soluvaurion seurauksena aivoissa käynnistyy neuroinflammatorinen prosessi. Vaurioituneista soluista vapautuu sytokiineja ja muita tulehduksen välittäjäaineita. Tämä käynnistää inflammatorisen ketjureaktion, joka voi jatkua aivokudoksessa jopa vuosia.<sup>9</sup> Vaurioituneista soluista vapautuvat välittäjäaineet houkuttelevat paikalle lisää immuunijärjestelmän soluja. Ensimmäisenä aktivoituvat mikroglia-solut, jotka puolestaan aktivoivat astrosyyttejä, keskushermoston tukisoluja. Astrosyytien aktivaatio lisää arpikudoksen muodostumista keskushermostossa. Tulehdusreaktio aiheuttaa veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymistä. Veri-aivoesteen muodostavien solujen vaurioituessa solujen väliset tiiviit liitokset löystyvät ja aivoihin pääsee syntymään turvotusta. Turvotus nostaa kallonsisäistä painetta ja paineen noustessa verenkierto aivoissa heikkenee. Mikäli tilannetta ei saada kliinisesti hallintaan, aivojen heikentynyt perfuusio johtaa iskemiaan ja lisää solukuolemia. Tulehdusreaktion seurauksena primaaristi aivovamman tuhoamien solujen lisäksi menetetään myös tapaturman yhteydessä vaurioitumattomia soluja. Tulehdusreaktio ei

kuitenkaan ole pelkästään haitallinen, vaan se on osallisena myös vaurioituneen kudoksen korjaantumisessa.<sup>7,8</sup>

Lievän aivovamman saaneet potilaat toipuvat yleensä oireettomiksi viimeistään muutamassa kuukaudessa. Osa potilaista toipuu hitaammin, mutta ennuste on tilastollisesti silti hyvä. Osalle potilaista jää kuitenkin pitkäaikaisia tai jopa pysyviä neurologisia tai kognitiivisia ongelmia.<sup>10</sup> Toipumisen kannalta asteittainen töihin paluu on suositeltavaa, sillä jäljelle jäävät oireet tulevat esille vasta rasituksen yhteydessä. Tyypillisiä lievän aivovamman jälkitilan oireita ovat päänsärky, unihäiriöt ja kognitiivisten toimintojen hidastuminen. Keskipaikeasta vammasta jää usein pitkittyneitä tai pysyviä toimintakykyä ja arkeen palaamista haittaavia oireita, kuten kognitiivisia oireita sekä käytöksellisiä ja tunne-elämän häiriöitä, myös unihäiriöt ovat yleisiä. Vaikean aivovamman saaneet kärsivät usein laaja-alaisista oireista ja tarvitsevat pitkäaikaista kuntoutusta ja monenlaisia tukitoimia.<sup>11,12</sup>

### 1.3 MS-taudin epidemiologia

Multippeli skleroosi eli MS-tauti on keskushermoston myeliiniä tuhoava tulehduksellinen autoimmuunitauti. Taudin myöhemmässä vaiheessa esiintyy myös kroonista aksonikatoa.<sup>13</sup> Taudin etenemisessä on erotettavissa aaltomainen (relapsing remitting = RRMS) ja primaaristi etenevä (primary progressive = PPMS) tautimuoto. RRMS-muodossa esiintyy neurologisten oireiden pahenemisvaiheita, joiden välillä tapahtuu lähes täydellinen toipuminen. Vuosien sairastamisen jälkeen aaltomainen tautimuoto yleensä muuntuu toissijaisesti eteneväksi (secondary progressive = SPMS). PPMS-tautimuodossa toimintakyky heikkenee pikkuhiljaa ilman selkeitä pahenemisvaiheita.<sup>14</sup>

Oireet riippuvat siitä, mihin keskushermoston osaan tulehduspesäkkeet sijoittuvat.<sup>15</sup> Pitkälle edenneessä taudissa oirekuvaa hallitsevat kävelykyvyn heikkeneminen, rakon hallinnan ongelmat ja kognitiivisten kykyjen heikkeneminen.<sup>16</sup> MS-tauti lyhentää odotettavissa olevaa elinikää 5-10 vuodella.<sup>13</sup>

Taudin diagnoosi perustuu McDonaldin kriteereihin. Diagnoosi voidaan asettaa jo ensimmäisen kliinisen pahenemisvaiheen jälkeen, mikäli tyypillisten oireiden lisäksi todetaan tautiin sopivat

löydökset magneettikuvassa ja/tai likvortutkimuksessa. Primaaristi etenevä muoto voidaan diagnosoida, kun kliinistä taudin etenemistä on todettu vuoden ajan.<sup>16</sup>

Maailmanlaajuisesti MS-taudin ilmaantuvuudeksi on arvioitu 2,5/100 000 henkilövuotta. Ilmaantuvuus kuitenkin vaihtelee suuresti alueittain. Eurooppa, Lähi-Itä ja Pohjois-Amerikka ovat suuren ilmaantuvuuden alueita. MS-tauti on naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä.<sup>17</sup> Naisten osuus MS-potilaista on kasvamassa. Miehillä tauti kuitenkin yleensä etenee aggressiivisemmin kuin naisilla.<sup>18</sup> Keskimääräinen ikä taudin puhkeamiselle on 29,2 vuotta.<sup>17</sup>

Euroopassa arvio ilmaantuvuudesta vaihtelee välillä 1-10/100 000 henkilövuotta. Suuren ilmaantuvuuden alueita ovat Pohjoismaat, Sisilia, Pohjois-Irlanti ja Skotlanti.<sup>19</sup> MS-taudin ilmaantuvuus vaihtelee runsaasti myös maiden sisällä. Suomessa Lounais-Suomen alueella ilmaantuvuudeksi on raportoitu 12,1/100 000 ja Pohjois-Karjalassa 8,6/100 000 henkilövuotta.

<sup>20</sup> MS-taudin ilmaantuvuus näyttäisi olevan nousussa, erityisesti naisilla.<sup>21</sup>

#### 1.4 MS-taudin patofysiologia

MS-taudin riskitekijöiksi on tunnistettu veren matala D-vitamiinipitoisuus, tupakointi ja ylipaino. Varhaislapsuudessa liian vähäisen altistumisen mikrobeille on todettu altistavan allergioiden ja autoimmuunisairauksien kehittymiselle. Toisaalta nuorena aikuisena sairastetun EBV-infektion on todettu lisäävän riskiä sairastua MS-tautiin. Myös perinnöllisillä tekijöillä on merkitystä taudin puhkeamisessa. MS-tautia sairastavien ensimmäisen asteen sukulaisilla on noin 20 kertaa suurempi riski sairastua (todellinen riski 3%).<sup>13</sup> Yli 200 geenialleelia on yhdistetty riskiin sairastua.<sup>15</sup> Näistä parhaiten tunnetut liittyvät HLA II -geeneihin, jotka liittyvät T-lymfosyyttien antigeenin tunnistukseen.<sup>22</sup>

Taudin patogeenisen prosessin käynnistymisestä on esitetty kaksi eri mallia. Sisäisessä mallissa ensimmäinen vaihe tapahtuu keskushermostossa, kun jostain syystä vaurioituneiden keskushermoston myeliiniä muodostavien solujen (oligodendrosyyttien) antigeenejä pääsee perifeerisiin imusolmukkeisiin. Mekanismi, jolla kulkeutuminen periferiaan tapahtuisi on avoin. Imusolmukkeissa kehittyy autoantigeenejä tunnistavia T-soluja, jotka hakeutuvat takaisin keskushermostoon käynnistäen autoinflammatorisen reaktion.



Ulkoisessa mallissa keskushermoston ulkoinen antigeeni (esim. mikrobi, inflammatorinen reaktio) käynnistää poikkeavan immuunireaktion keskushermoston antigeeniä vastaan. Tässäkin mallissa autoreaktiivisten T-solujen kypsyminen tapahtuu perifeerisessä imusolmukkeessa, josta ne hakeutuvat keskushermostoon.<sup>15,22</sup> Mitään tiettyä T-solujen tunnistamaa antigeeniä ei ole kuitenkaan löydetty.<sup>22</sup>

Aivokudoksessa autoreaktiiviset lymfosyytit vapauttavat tulehdusvälittäjäaineita, mikä aktivoi keskushermoston luonnolliseen puolustukseen kuuluvia mikroglia-soluja ja astrocyyttejä. Näin muodostuu taudille tyypillisiä tulehduspesäkkeitä, joissa tulehdussolut alkavat tuhota myeliiniä ja aksoneita.<sup>22</sup> Tämä käynnistää noidankehän, jossa inflammaatio keskushermostossa vapauttaa periferiaan lisää antigeenejä ja tulehduksen välittäjäaineita, mikä puolestaan houkuttelee paikalle lisää autoreaktiivisia lymfosyyttejä, jotka tehostavat fagosyyttien toimintaa.<sup>22</sup> Taudin edetessä myeliini ja aksonivauriot eivät ole enää korjattavissa, mikä johtaa lopulta neuronien tuhoutumiseen.<sup>15</sup> Tästä seuraa aivokudoksen harveneminen ja toimintakyvyn palautumaton heikkeneminen.

Edenneessä taudissa ja primaaristi etenevässä tautimuodossa mikroglia-solujen aktiivisuus tuhoaa aksoneita myös pahenemisvaiheiden ulkopuolella.<sup>22</sup> Tuoreessa tutkimuksessa aivojen normaalin valkean aineen mikroglia-solujen aktiivisuus onkin yhdistetty MS-taudin nopeampaan etenemiseen relapsien määrästä riippumatta.<sup>23</sup>

Suurin osa MS-taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä keskittyy relapsien estoon.<sup>15</sup> Toistaiseksi vain yhden lääkkeen, rituksimabin, on todettu hidastavan taudin progressiivista etenemistä. Akuutteja pahenemisvaiheita hoidetaan suuriannoksella kortisonilla. Kortisoni nopeuttaa relapsin paranemista, mutta sillä ei ole vaikutusta taudin etenemisnopeuteen.<sup>15</sup>

## 1.5 Aivovamman ja MS-taudin välinen yhteys

Tapaturmaisen aivovamman ja MS-taudin välisestä yhteydestä on vain vähän tutkimustietoa, ja tulokset ovat ristiriitaisia. Suurin osa tehdyistä tutkimuksista on tapaus-tutkimuksia tai pieniä tapaus-verrokkitutkimuksia.<sup>24</sup>

Ruotsalaisessa tutkimuksessa potilailla, jotka olivat nuoruudessaan (11–20 -vuotiaat) saaneet hyvin lievän tai lievän aivovamman oli suurempi riski sairastua MS-tautiin kuin verrokeilla. Yhden aivovamman saaneilla odds ratio oli 1,22. Riski oli vielä suurempi, jos aivovammoja oli kaksi tai enemmän, odds ratio 2,33. Myös aivovamman vaikeusaste korreloi riskiin sairastua. Pidempään sairaalassa olleilla oli suurempi riski. Tutkimuksessa laskettiin myös riski saada MS-tauti raajan luun murtuman jälkeen. Tämä tulos ei poikennut verrokeista.<sup>25</sup>

Myös taiwanilaisessa potilaskohortissa saatiin samansuuntaisia tuloksia. Tutkimus oli kansalliseen potilasrekisteriin perustuva pitkittäistutkimus, jonka seuranta-aika oli kuusi vuotta. Aivovamman takia sairaalahoitossa olleilla potilailla riski sairastua MS-tautiin oli 1,97 (hazard ratio) kertaa suurempi kuin verrokeilla. Avohoidossa hoidetuilla aivovammapotilailla MS-taudin riski ei ollut kohonnut verrokkeihin nähden. Tässäkin tutkimuksessa aivovamman vaikeusaste siis korreloi sairastumisriskin kanssa. Aivovamman jälkeen keskimääräinen aika MS-taudin diagnoosin saamiseen oli 1,5 vuotta (563 päivää).<sup>26</sup>

Toisessa taiwanilaisessa potilaskohortissa tehdyssä pitkittäisessä seurantatutkimuksessa MS-taudin ilmaantuvuus oli suurempi selkäydinvamman saaneilla potilailla kuin verrokeilla. Selkäydinvamman saaneilla oli tutkimuksen seuranta-aikana 8,33 (hazard ratio) kertaa suurempi riski sairastua MS-tautiin. Mediaani seuranta-aika oli 2,5 vuotta (30,6 kk).<sup>27</sup>

Tanskalaisessa potilaskohortissa aivovamman ja MS-tautiin sairastumisen välillä ei havaittu yhteyttä. Keskimääräinen seuranta-aika oli 14 vuotta.<sup>28</sup>

Aiheesta on julkaistu meta-analyysi 2014. Tutkimuksessa oli mukana 40 julkaisua vuosilta 1965-2013, joista 36 oli tapaus-verrokkitutkimuksia ja 4 kohortti tutkimuksia. tapaus-verrokkitutkimusten meta-analyysissä aivovamman saaneilla oli tilastollisesti merkittävästi kohonnut riski sairastua MS-tautiin. Kohortti tutkimuksissa vastaavaa ei havaittu.<sup>24</sup>

Hypoteesit siitä, miten aivovamma edesauttaisi MS-taudin puhkeamista liittyvät veri-aivoesteen vaurioitumiseen ja aivovamman jälkeiseen neuroinflammaatioon. Tämän seurauksena keskushermoston antigeenit pääsisivät kosketuksiin perifeerisen immuunisysteemin kanssa ja autoimmuunireaktio pääsisi käynnistymään.<sup>24–26</sup>

On myös esitetty argumentti, että tutkimuksissa havaittu yhteys aivovamman ja MS-taudin välillä olisikin päinvastainen. Diagnosoimaton MS-tauti saattaisikin altistaa kaatumiselle ja

onnettomuuksille, minkä takia MS-tauti näyttää olevan yleisempi aivovamman saaneilla. Todellisuudessa aivovamma johtuisikin vielä diagnosoimattoman MS-taudin oireista.<sup>29</sup>

Koska MS-taudin ilmaantuvuus vaihtelee maittain ja alueittain, aihepiiriä on perusteltua tutkia maassamme. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia väestöpohjaisesti koko Suomen tasolla MS-tautidiagnoosien määrää sairaalahoitoon johtaneen aivovamman jälkeen.

## 2 Aineistot ja menetelmät

Aineistona käytettiin valtakunnallista Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) ylläpitämää Hoitoilmoitusjärjestelmää (Hilmo). Hilmoon kerätään tiedot kaikista julkisen sektorin erikoissairaanhoidon poliklinikkakäynneistä sekä päättyneistä sosiaali- ja terveydenhuollon hoitojaksoista.

Aineistosta haettiin kaikki tapaturmaisen aivovamman diagnoosin (ICD-10 S06.\*) sisältävät hoitotapahtumat aikaväliltä 1. tammikuuta 2004 – 31. joulukuuta 2014. Haku sisälsi kaikki yli 18-vuotiaat potilaat. Tilastolliseen analyysiin otettiin mukaan vain sairaalasta hengissä uloskirjatut potilaat.

MS-tautiin sairastuneet haettiin taudin hoitoon käytettävien lääkkeiden ATC-koodien tai Kelan myöntämän erityiskorvattavuuden perusteella Kelan tiedoista. Haussa käytetyt ATC-koodit olivat L03AB07 (interferonibeeta-1a), L03AB08 (interferonibeeta-1b), L03AB13 (peginterferonibeeta-1b), L03AX13 (glatirameeriasetaatti), L04AA31 (teriflunomidi), N07XX09 ja L04AX07 (dimetyylifumaraatti), L04AA27 (fingolimodi), L04AA23 (natalitsumabi), L04AA34 ja L01XC04 (alemtutsumabi). Molemmat potilashaut sisälsivät NKIR-, KIR- ja TEHO-hoitojaksot.

### 3 Tulokset

Tapaturmaisen aivovamman saaneita yli 18-vuotiaita potilaita löytyi yhteensä 41 895. Heistä MS-taudin lääkitys oli ennestään käytössä 39:llä (0,09%). Kaikkiaan sairaalasta ulos selvisi 39 802 potilasta, joilla ei ollut MS-taudin lääkitystä tai korvattavuutta ennen aivovammaa.

Kumulatiivinen riski MS-tautiin sairastumiseen aivovamman jälkeen oli 0,08% (n=13). Seuranta-ajan mediaani oli 5,3 vuotta ja pisin seuranta-aika 13 vuotta.

Tulos ei ollut poikkeava verrattaessa potilaita, joille tehtiin kallon sisäinen toimenpide niihin, joille ei tehty toimenpiteitä.

MS-tautii sairastuneiden keski-ikä oli 37 vuotta (SD 8,7) ja ei-sairastuneiden 59 vuotta (SD 21). Naisten osuus MS-tautiin sairastuneista oli 69% ja ei-sairastuneiden ryhmässä 31%.

### 4 Pohdinta

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia MS-taudin ilmaantuvuutta tapaturmaisen aivovamman jälkeen suomalaisessa väestössä. Tulosten mukaan aivovamma ei lisännyt MS-tautiin sairastumista. Tämän tutkimuksen potilasaineisto oli pienempi kuin aiemmissa vastaavissa tutkimuksissa, mikä johtuu maamme väestön koosta. Seuranta-ajan pituus oli kuitenkin kaikissa tutkimuksissa samaa luokkaa.<sup>25-28</sup>

Aivovammat ovat yleisimpiä alle 18-vuotiailla ja yli 65-vuotiailla. Lisäksi erityisesti nuorilla miehillä aivovammat ovat yleisempiä kuin nuorilla naisilla.<sup>3</sup> Alle 18-vuotiaat eivät olleet mukana tässä aineistossa, minkä vuoksi suuri potilasryhmä jäi tutkimuksen ulkopuolelle. MS-tauti taas puhkeaa keskimäärin noin 30-vuotiaana ja se on yleisempi naisilla.<sup>17</sup> Toinen aivovammojen ilmaantumishuippu on siis reilusti yli MS-taudin tyypillisen puhkeamisiän, jolloin autoimmuunitaudille alttiit potilaat ovat jo ehtineet sairastua ennen aivovammaa, tai aivovamman käynnistämä autoimmuuniprosessi ei ehdi tulla esille potilaan elinaikana.

Aiemmissä tutkimuksissa MS-taudin esiintyvyys on suomalaisessa väestössä todettu olevan 168–280/100 000.<sup>20</sup> Tämän tutkimuksen mukaan esiintyvyys on vain 93/100 000, jos oletetaan, että aivovammojen ilmaantuvuus on MS-tautia sairastavilla sama kuin muulla väestöllä. Toisaalta voisi ajatella, että MS-potilailla on motoriikkaan ja tasapainoon osallistuvien aivoalueiden vaurioiden sekä spastisuuden vuoksi suurempi riski kaatua ja saada aivovamma, jolloin aivovamman saaneiden joukossa pitäisi olla jopa enemmän MS-potilaita kuin muussa väestössä.<sup>29</sup> On myös mahdollista, että kaikki MS-potilaat eivät tulleet tutkimuksen hakukriteereillä mukaan tähän potilasaineistoon ja tilastolliseen analyysiin.

Tutkimuksen seuranta-aikana MS-tautiin sairastuneiden keski-ikä oli 37 vuotta, mikä vastaa hyvin tyypillistä MS-taudin sairastumisikää.<sup>17</sup> Niiden potilaiden, jotka eivät saaneet MS-tautidiagnoosia, keski-ikä oli huomattavasti korkeampi. Tämä tukee ajatusta siitä, että nimenomaan nuorena saatu aivovamma olisi MS-taudille altistava tekijä.

Myös nais- ja miespotilaiden määrä vastasi aivovamman jälkeen sairastuneiden ryhmässä hyvin MS-taudille tyypillistä sukupuolijakaumaa. Naisilla MS-tauti on kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä<sup>17</sup> ja tässä tutkimuksessa sairastuneista naisia oli 69 %. Niiden aivovamman saaneiden potilaiden joukossa, jotka eivät sairastuneet MS-tautiin, naisia oli vain 31%. Kaksi kolmasosa aivovamman saaneista oli miehiä, mikä vastaa aiempaa tutkimustietoa aivovammojen esiintyvyydestä erityisesti nuorella väestöllä.<sup>3</sup> Tästä voinee siis päätellä, että aivovamma ei ole niin suuri MS-taudille altistava tekijä, että aivovamman saaneiden joukossa MS-taudin suhteellinen esiintyvyys nousisi miehillä naisiin verrattuna. Toisaalta naisten immuunijärjestelmä on herkempi reagoimaan kuin miesten, ja naisilla autoimmuunisairaudet ovat tyypillisesti yleisempiä kuin miehillä<sup>18</sup>, mikä voi selittää naisten suurempaa sairastuvuutta aivovamman jälkeen.

Tässä tutkimuksessa aivovamman vaikeusasteella ei ollut vaikutusta MS-taudin ilmaantumiseen. Toisaalta aivovamman vaikeusaste oli jaoteltu vain sen perusteella, edellyttikö aivovamma kallonsisäistä toimenpidettä vai ei. Jaottelu oli siis hyvin karkea. Noin 25% keskivaikean tai vaikean aivovamman saaneista tarvitsee neurokirurgista hoitoa.<sup>6</sup> Vaikeusastetta voisi arvioida myös trauman jälkeisen tajuttomuuden keston tai GCS-pisteytyksen perusteella.<sup>4</sup> Tutkimuksissa, joissa aivovamman vaikeusasteen on todettu vaikuttavan MS-taudin riskiin, vaikeusaste on luokiteltu sairaalahoidon keston perusteella<sup>25</sup> tai sen mukaan onko potilas hoidettu avohoidossa vai sairaalassa<sup>30</sup>. Koska avohoidon potilaat eivät olleet mukana tässä tutkimuksessa, aineistosta rajautui pois hyvin lievät aivovammatapaukset,

jotka eivät vaatineet sairaalahoitoa. Useamman kuin yhden aivovamman saaneiden potilaiden riskiä sairastua MS-tautiin ei myöskään arvioitu tässä tutkimuksessa, mutta toistuvan aivovamman on kuitenkin eräässä aiemmassa tutkimuksessa todettu lisäävän riskiä<sup>31</sup>.

Aivovamma käynnistää aivokudoksessa inflammatorisen prosessin, mikä saattaisi hyvinkin toimia MS-taudin laukaisevana tekijänä. Tämä sopisi teoriaan, jonka mukaan aivokudoksesta perifeerisiin kudoksiin joutuneet antigeenit käynnistävät autoimmunireaktion aivokudoksen antigeenejä vastaan.

Jos MS-tauti onkin lähtökohtaisesti jonkin ulkoisen tekijän käynnistämä prosessi, aivovamma ei vaikuta tämän väestöpohjaisen tutkimuksen perusteella toimivan taudin laukaisevana tekijänä.<sup>22</sup> Aivovamma saattaa tällöin kuitenkin teoreettisesti nopeuttaa taudin etenemistä aiheuttaessaan aksonivaurioita<sup>7</sup> ja käynnistäessään inflammatorisen reaktion<sup>9</sup>.

MS-taudissa tulehdusreaktio käynnistyy T-lymfosyyttien aktivaatiolla, joka aiheuttaa keskushermostossa mikroglIASolujen myeliiniä tuhoavan toiminnan käynnistymisen.<sup>22</sup> Aivovamman jälkeen mikroglIASolut ja astrosyytit aktivoituvat suoraan kudosaaurion seurauksena, ilman lymfositien apua<sup>7,8</sup>. Tulehdusreaktio käynnistyy näissä tautitiloissa siis eri mekanismilla. On kuitenkin osoitettu, että mikroglIASolujen aktiivisuus on yhteydessä MS-taudin nopeampaan etenemiseen relapsivaiheiden ulkopuolella.<sup>23</sup> Näin ollen aivovamma saattaisi hyvinkin nopeuttaa MS-taudin etenemistä.

## 5 Johtopäätökset

MS-tauti-diagnoosien määrä ei ollut suurempi tapaturmaisen aivovamman jälkeen. Tämän väestöpohjaisen tutkimuksen perusteella sairaalahoitoa vaatinut tapaturmainen aivovamma ei siis näytä lisäävän MS-tautiin sairastumista suomalaisessa väestössä.

## 6 Läheteet

1. Menon, David K., Schwab, Karen, Wright, David W., Maas AI. Position statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Elsevier Enhanced Read*. 2010;91:1637-1640.
2. James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):56-87. doi:10.1016/S1474-4422(18)30415-0
3. Gardner AJ, Zafonte R. *Neuroepidemiology of Traumatic Brain Injury*. Vol 138. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4
4. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):987-1048. doi:10.1016/S1474-4422(17)30371-X
5. Posti JP, Sankinen M, Sipilä JOT, et al. Fatal traumatic brain injuries during 13 years of successive alcohol tax increases in Finland – a nationwide population-based registry study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8. doi:10.1038/s41598-019-41913-8
6. Jussi P. Posti , Jussi O.T. Sipilä , Teemu M. Luoto , Päivi Rautava VK. A decade of geriatric traumatic brain injuries in Finland: population-based trends. 2020.
7. Pearn ML, Niesman IR, Egawa J, et al. Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(4):571-585. doi:10.1007/s10571-016-0400-1
8. Kumar A, Loane DJ. Neuroinflammation after traumatic brain injury: Opportunities for therapeutic intervention. *Brain Behav Immun*. 2012;26(8):1191-1201. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.008
9. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013;136(1):28-42. doi:10.1093/brain/aws322
10. McMahon P, Hricik A, Yue JK, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: Results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*. 2014;31(1):26-33. doi:10.1089/neu.2013.2984
11. Duodecim S lääkäri-seura. *Konsensuslausuma – Äkillisten Aivovaurioiden Jälkeinen Kuntoutus*.; 2008.

12. Finnanger TG, Olsen A, Skandsen T, et al. Life after Adolescent and Adult Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Self-Reported Executive, Emotional, and Behavioural Function 2-5 Years after Injury. *Behav Neurol*. 2015;2015:2-5. doi:10.1155/2015/329241
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
15. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
17. World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. *WHO Press 2008*. 2008.
18. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):347-369. doi:10.1016/j.yfrne.2014.04.004
19. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13. doi:10.1186/1471-2377-13-128
20. Pirttisalo AL, Soilu-Hänninen M, Sipilä JOT. Multiple sclerosis epidemiology in Finland: Regional differences and high incidence. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(4):353-359. doi:10.1111/ane.13057
21. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-532. doi:10.1016/S1474-4422(10)70064-8
22. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406-419. doi:10.1016/S1474-4422(14)70305-9
23. Sucksdorff M, Matilainen M, Tuisku J, et al. Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis. 2020:1-13. doi:10.1093/brain/awaa275
24. Lunny CA, Fraser SN, Knopp-Sihota JA. Physical trauma and risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies.



- 2014;336(13-23).
25. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, Alfredsson L, Bahmanyar S, Olsson T. Concussion in adolescence and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;82(4):554-561. doi:10.1002/ana.25036
  26. Kang J-H, Lin H-C. Kang 2012 - Increased Risk of Multiple Sclerosis after Traumatic Brain Injury: A Nationwide Population-Based Study. :90-95. doi:10.1089/neu.2011.1936
  27. Lin CW, Huang YP, Pan SL. Spinal Cord Injury Is Related to an Increased Risk of Multiple Sclerosis: A Population-Based, Propensity Score-Matched, Longitudinal Follow-Up Study. *J Neurotrauma*. 2015;32(9):655-659. doi:10.1089/neu.2014.3723
  28. Pflieger CCH, Koch-Henriksen N, Stenager E, Flachs EM, Johansen C. Head injury is not a risk factor for multiple sclerosis: A prospective cohort study. *Mult Scler*. 2009;15(3):294-298. doi:10.1177/1352458508099475
  29. Wijnands JMA, Tremlett H. Concussion May Not Cause Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;82(4):651-652. doi:DOI: 10.1002/ana.25061
  30. Kang JH, Lin HC. Increased risk of multiple sclerosis after traumatic brain injury: A nationwide population-based study. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):90-95. doi:10.1089/neu.2011.1936
  31. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, Alfredsson L, Bahmanyar S, Olsson T. Concussion in adolescence and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;82(4):554-561. doi:10.1002/ana.25036