Aivokuoren laajeneva vaimentuma

”Leão’s spreading depression”

Anna Honkanen, Seppo Alahuhta, Tatu Juvonen ja Ville Jäntti

Monet aivosähkötoiminnan ilmiöt ovat viime vuosina tulleet tärkeiksi anestesiologeille kliinisessä työssä sekä tehohoidossa että yleisanestesiassa. Tällaisia ovat uni-ilmiöt ja purske-vaimentuma, joihin perustuvat anestesian riittävyyden indeksit, sekä epileptiset ilmiöt, joiden merkitys tehohoidon ohjauksessa on nopeasti lisääntynyt. Syvässä anestesiassa GABAergisiä aineita käytettäessä aivokuoren toiminta vaimenee, ensin ajoittain purske-vaimentumassa, sitten jatkuvana vaimentumana. Tässä katsauksessa esittelemme toisentyyppisen aivokuoren toiminnan vaimenemisen, joka on tunnettu lähes yhtä kauan kuin purske-vaimentuma, mutta jonka merkityksestä ihmisillä on vasta vähitellen alettu saada näyttöä. Tämä ”spreading depression”, laajeneva vaimentuma, on keskushermoston harmaassa aineessa esiintyvä ilmiö, joka levitessään hermokudoksessa hetkellisesti vaimentaa sähköisen toiminnan valtaamaltaan alueelta.

Aivokuorta ärsytettäessä lähtee ärsytyskohdasta joka suuntaan hitaasti leviävä aktivaatioaalto, jota seuraavat aivokuoren toiminnan vaimeneminen ja verenkierron muutokset. Muutaman minuutin kuluttua tämän laajenevan vaimentuman alkamisesta aivojen toiminta palautuu normaaliksi. Spreading depression on havaittu lähes kaikkialla keskushermoston harmaassa aineessa, mutta toisilla alueilla se on yleisempi kuin toisilla. Herkin alue on ilmeisesti CA1-sektori hippokampuksessa, ja lähes yhtä helposti vaimentuminen käynnistyy etuaivokuoressa. Pikkuaivokuori, hajukäämit ja selkäydin ovat sille varsin vastustuskykyisiä [1]. Ilmiö tunnetaan myös nimillä ”Leão’s spreading depression” löytäjänsä mukaan, sekä aivokuoressa esiintyessään ”cortical spreading depression” (CSD). Suomenkielistä vakiintunutta termiä ilmiölle ei ole, mutta laajeneva vaimentuma kuvaa ilmiötä. Tässä katsauksessa ilmiöstä käytetään englanninkielisiä lyhenteitä SD ja CSD. Lyhenteet HSD (hypoxic spreading depression-like depolarization) ja PID (peri-infarct depolarization) ovat toistensa synonyymejä ja tarkoittavat iskeemiseltä aivoalueelta ympäröivään kudokseen spontaanisti leviävää CSD:n kaltaista depolarisaatiota.

Historia

Spreading depression -ilmiön kuvasi vuonna 1944 brasilialaissyntyinen Aristides Leão. Hän opiskeli tuolloin lääketiedettä Harvardissa ja aikoi alun perin tutkia kokeelliseen epilepsiaan liittyviä sähköisiä muutoksia rekisteröimällä EEG:tä aivokuoren pinnalta, elektrokortikografialla [2]. Sen sijaan, että olisi saanut aivokuorella aikaan epileptisen purkauksen, Leão havaitsikin nukutettujen kanien aivoissa sähköisen toiminnan odottamattoman hiljenemisen, joka eteni hitaasti elektrodiparien välillä. Brasiliaan palattuaan Leão nauhoitti EEG:tä aivokuoren pinnalta nauhagalvanometrilla, jolla pystyi rekisteröimään hyvin pitkäkestoisia jännitemuutoksia. Hän totesi SD:iin liittyvän negatiivisen hitaan jännitemuutoksen (”negative slow voltage variation”), ja iskemiaan liittyvän samanlaisen jännitemuutoksen, joka tapahtuu etuaivokuoressa muutaman minuutin viiveellä verenkierron lakkaamisesta. Ilmiötä on tutkittu sen löyty-

misen jälkeen jatkuvasti koe-eläinmalleilla[2], mutta sen esiintyminen ihmisillä on ollut epävarmaa. Viime vuosina kuitenkin tanskalaiset tutkijat ovat osoittaneet sen myös ihmisillä. Koska ilmiö liittyy iskeemiseen aivovaurioon ja aivovammoihin sekä luultavasti myös migreeniin, on se nopeasti tullut ajankohtaiseksi lääketieteessä, myös anestesiologiassa.

Syntymekanismi

Kokeellisesti SD aikaansaadaan yleensä kaliumin avulla joko suoraan injektoimalla tai lisäämällä mikrodialyysillä KCl:a aivokuoreen. SD voidaan laukaista myös sähköisellä tai mekaanisella ärsytyksellä, korkealla pH:lla, matalaosmolaarisella liuoksella ja useilla kemikaaleilla. SD etenee keskushermoston harmaassa aineessa noin 3 mm/min nopeudella. Äkillinen vakavasta hypoksiasta johtuva energian puute indusoi SD:ia muistuttavan vasteen, jolloin spontaanit depolarisaatioaallot leviävät iskeemisestä fokuksesta ympäröiviin aivoalueisiin [1].

SD alkaa kaliumionien ulosvirtauksella soluista tetraetyyliammonium- ja ATP-herkkiä kanavia pitkin, minkä seurauksena solunulkoinen kaliumpitoisuus nousee nopeasti. Tämä johtaa lyhytkestoiseen hermoärsytykseen, jota seuraavat depolarisaatio ja ohimenevä sähköinen hiljaisuus. Sen aikana etuaivokuoren harmaan aineen solunsisäinen potentiaali putoaa negatiiviseksi, kun se harmaan alla sijaitsevassa valkoisessa aineessa taas kääntyy positiiviseksi. Solunulkoinen natriumionipitoisuus laskee, koska näitä ioneja virtaa soluihin kaliumin tilalle. SD:n aikainen depolarisaatio johtuu pääasiassa natriumin sisäänvirtauksesta. Natriumin mukana soluihin kulkeutuu myös kloridioneja, ei kuitenkaan yhtä paljon kuin natriumia. Hieman kaliumin ulosvirtausta myöhemmin soluihin virtaa kalsiumia. Solunulkoinen kalsiumpitoisuus laskee normaalitasostaan (1,2–1,5 mM) alle 0,3 mM:n, mutta solun sisällä $[Ca^{2+}]_i$ nousee vain vähemmän kuin 0,2 μM. Ilmeisesti suuri osa solun sisään tulevasta kalsiumista puskuroidaan tai eristetään. Tutkimusten mukaan kalsium ei ole välttämätöntä SD:n synnylle tai aallon etenemiselle.

SD:n aikana solut turpoavat ja niiden välitila pienenee. Aiemmin luultiin kloridin sisäänvirtauksen aiheuttavan SD:iin liittyvän solujen turpoamisen, mutta sittemmin on todistettu solujen turpoavan myös kloridittomassa liuoksessa. Neuronien, etenkin dendriittien, NaCl-pitoisuus kasvaa sisäänvirtauksen takia. Gliasolut turpoavat koska ne ottavat sisään KCl:a kohonneesta solunulkoisesta kaliumpitoisuudesta johtuen. Solujen depolarisaatio aiheuttaa solunulkoisen potentiaalimuutoksen. SD:n leviämisen aikana solunulkoinen pH ensin nousee luultavasti ammoniumionien tuotannon takia, mutta kääntyy sitten happamaksi.

Gliasoluilla on passiivinen rooli SD:ssa. SD:n leviäminen tapahtuu erään teorian mukaan gliasolujen aukkoliittymien kautta. Gliasolujen lukumäärä ja solukalvon kuljetusjärjestelmien tila vaikuttaa suuresti SD-alttiuteen. Todennäköisesti gliasolut estävät SD:ia. Tätä olettamusta tukee se, että aukkoliittymiin vaikuttavat aineenvaihdunnan myrkyt fluoroasetaatti ja fluorositraatti, jotka lamauttavat gliasolut paljon nopeammin kuin neuronit, helpottavat SD:n käynnistymistä. Gliasolujen SD:lta suojaava vaikutus johtuu osin solunulkoisten ionitasojen, erityisesti $[K^+]_o$:n vakauttamisesta. Ionitasojen säätelyyn osallistuu myös kapillaarien endoteeli, joka muodostaa veri-aivoesteen. Astrosyytit lisäksi estävät välittäjäaineiden tulvimisen soluvälinesteeseen. SD:n aikana kaikki neuronit eivät depolarisoidu, mutta kaikki gliasolut depolarisoituvat [1].

Spreading depression ihmisellä

Useiden eläinlajien keskushermosto kykenee tuottamaan SD:n. Tällä perusteella voidaan olettaa ilmiön olevan jollakin tavalla hyödyllinen. Toisaalta SD voi olla epileptisten kohtausten tapaan haitallinen toimintahäiriö.

SD:n oletetaan liittyvän ihmisellä neljään ilmiöön: migreeniin, epileptisen kohtauksen jälkeiseen eli postiktaaliseen vaimentumaan, aivotärähdykseen ja iskemiaan [1]. Lisäksi se voi liittyä ohimenevään muistihäiriökohtauksen (TGA). Pitkään kuitenkin oli epävarmaa, esiintyykö SD kädellisillä ja etenkin ihmisellä. Apinan aivot vaikuttivat ilmiölle vastustuskykyisiltä. Tämä johtuu nykykäsityksen mukaan niiden rakenteen mutkikkuudesta verrattuna rotan ja kanin kohtuullisen sileään aivokuoreen. Kädellisillä gliasoluja on paljon suhteessa neuroneihin ja aivot ovat hyvin poimuttuneet. Myös kissan aivoissa SD on hankalampi käynnistää, koska nekin ovat verrattain mutkikkaat. Vuonna 1977 onnistuttiin nauhoittamaan SD:n kaltaisia potentiaalisiirtymiä ihmisen hippokampuksessa ja häntätumakkeessa stereotaktisen leikkauksen aikana [1,3]. Yritykset käynnistää kortikaalinen SD ihmisellä in vivo ovat viime vuosiin asti epäonnistuneet, mikä voi johtua vääränlaisesta anestesias-

ta tai muista teknisistä vaikeuksista. Kokeellinen CSD sen sijaan on onnistuttu käynnistämään ihmisen aivokudoksessa in vitro. Tällä vuosikymmenellä aivovammapotilaiden elektrokortikografisia menetelmiä on kehitetty paremmin SD:n rekisteröintiin sopivaksi. Kehityksen ansiosta on lopulta onnistuttu saamaan elektrofysiologisia todisteita CSD:n ja HSD:n esiintymisestä ihmisellä [3,4].

SD ja migreeni

Jo Leão oletti SD:n ja migreeniauran liittyvän toisiinsa, mikä vasta viime aikoina on voitu ihmisellä vahvistaa. Ennen migreenikohtausta noin 15 % migreenipotilaista kokee auraoireita, joista yleisimpiä ovat erilaiset näköhäiriöt. SD:n arvellaan olevan erään tällaisen auraoireen, kirkasreunaisen pälvisokeuden eli välkepälven (scotoma scintillans) takana. Välkepälven oireet viittaavat siihen, että eksitaatioaalto primaarisessa näköaivokuoressa etenee sama vauhtia kuin SD ja sitä seuraa pitempiaikainen neuronien hiljeneminen. Yleensä visuaalinen migreeniaura alkaa alue 17:stä eli aivoalueelta, jossa neuronitiheys on ihmisellä korkein. Tämä sopii havaintoon, että CSD on helpompi aikaansaada sellaisilla eläimillä, joiden aivoissa gliasoluja on vähän suhteessa neuroneihin [5].

Erään mallin mukaan migreenikohtauksen alussa CSD alkaa takaraivolta ja etenee anteriorisesti depolarisoiden hermosolut. Tällöin auran aikainen säkenöintiaistimus johtuisi depolarisaatiosta, ja hermosolujen alentunut aktiivisuus CSD:n jälkeen aiheuttaisi välkepälven [5].

Visuaalisen auran muodostumisen kanssa samanaikaisesti on magneettikuvauksessa havaittu muutoksia BOLD (blood oxygen level dependent) signaalissa. Aivojen veren virtaus muuttuu migreenikohtauksessa. Migreenikohtauksen alussa veren virtaus laskee aivojen takaosassa. Sen jälkeen veren vähyydestä kärsivä alue leviää päälaki- ja ohimolohkoihin 2–3 mm/min vauhdilla. Suurimmillaan lasku voi olla 30–40 %. Oligeemisen alueen verenkierron autoregulaatio säilyy, mutta CO_2-reaktiivisuus laskee ja verenkierron yhteys neuronitoimintaan vähenee [5].

SD ja aivotärähdys

SD on mahdollista herättää paljastetuissa aivoissa tai eristetyssä kudoksessa myös mekaanisella ärsytyksellä. Tältä pohjalta voisi ajatella, että päähän kohdistuva isku käynnistäisi SD:n monilla alueilla aivoissa, esimerkiksi subkortikaalisissa tumakkeissa, ja tämä aiheuttaisi tajuttomuuden. Mikäli isku ei aiheuta rakenteellista vikaa tai verenvuotoa, aivojen toiminta palaa normaaliksi suunnilleen samassa ajassa kuin mikä kestää SD:sta palautumisessa. Aivotärähdyksestä toipumisen elektrofysiologista mekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta [1].

SD ja postiktaalinen vaimentuma

SD voi seurata epileptistä toonis-kloonista tajuttomuuskohtausta. Tämä on johtanut oletukseen, että postiktaalinen EEG-vaimentuma voi johtua SD:n kaltaisesta depolarisaatiosta. Yleensä neuronit kuitenkin hyperpolarisoituvat, eivät depolarisoidu, toonis-kloonisen purkauksen jälkeen. Solunulkoinen kaliumpitoisuus määrittää SD:n alkamisen; mikäli se ylittää kattotason eli noin 8–12 mM, SD käynnistyy. Tämä on erittäin todennäköistä status epilepticuksessa, jossa toistuvien intensiivisten kouristusten välillä on lihasrelaksaation ja alentuneen tajunnan jaksoja. Tätä olettamusta ei toistaiseksi ole kokeellisesti testattu [1].

SD ja iskemia

Iskemian aikana äkillinen energiavaje indusoi SD:n kaltaisen vasteen, HSD:n (tunnetaan myös lyhenteellä PID). Se eroaa kuitenkin monin tavoin SD:sta. HSD:ssa hermojen ärtyvyys palautuu vain, jos kudos saa happea pian depolarisaation alkamisen jälkeen. Oksidatiivista energiaa tarvitaan ionigradienttien palauttamiseen. HSD:n aikana solut vapauttavat epäorgaanista fosfaattia, minkä ajatellaan aiheutuvan happivajetta seuraavasta korkeaenergisten fosfaattien hajottamisesta. Ennen HSD:n alkua hypoksisissa aivoissa alkaa maitohaposta johtuva asidoosi. SD:ssa synapsit toimivat siihen asti, kunnes depolarisaatio inaktivoi ionikanavat, kun taas hypoksisissa aivoissa synapsitoiminta häiriintyy useita minuutteja ennen HSD:n alkamista.

HSD-aaltojen lukumäärän ja iskeemisen infarktialueen koon välillä on lineaarinen riippuvuussuhde. Jokainen iskeemisestä fokuksesta ympäröivään kudokseen leviävä aalto lisää infarktialueen kokoa noin 23 % [6].

SD:n estäminen

Törmätessään valkeaan aineeseen, kuten aiempien leikkausten glia-syy-arpiin, SD-aallon leviäminen pysähtyy. Tuore leikkausjälki ei pysäytä aaltoa, mikäli se ei lävistä kaikkia aivokuoren kerroksia. Aiemmin on luultu CSD:n etenemisen pysähtyvän kokonaan aaltorintaman törmätessä aivouurteeseen. Tutkimukset sioilla ovat osoittaneet, että CSD pystyy etenemään myös uurteessa, tosin

hitaammin kuin aivopoimun harjanteella. Ilmeisesti deaktivaatioaalto voi liikkua uurteita myöten myös ihmisen aivoissa. Tähän viittaa se, että CSD pystyy etenemään kahden vierekkäisen, aivouurteen toisistaan erottaman elektrodin välillä, joskin paljon hitaammin kuin elektrodien suora välimatka antaisi odottaa [3].

Vastasyntyneissä eläimissä SD:ia ei pystytä indusoimaan. Tämä johtuu mahdollisesti vastasyntyneiden suhteellisen suuresta soluvälitilavuudesta, minkä takia soluista vapautuneet kaliumionit ja glutamaatti laimentuvat nuorilla eläimillä soluvälinesteessä enemmän. Toinen selitys on hermovälittäjäsysteemien kypsymättömyys. Ikähavainto on ristiriidassa sen kanssa, että aukkoliittymillä näyttäisi olevan keskeinen osa SD:n leviämisessä, sillä vastasyntyneillä eläimillä on neuroneissa paljon enemmän aukkoliittymiä kuin aikuisilla. Ihmisilläkin CSD:n ja HSD:n esiintyminen osoitti mahdollista riippuvuutta iästä. Nuoret aikuiset vaikuttavat olevan alttiimpia CSD:lle kuin yli 30-vuotiaat [3].

Ionikanavien estäjät

Monissa eläinmalleissa useat N-metyyli-D-aspartaatti- (NMDA) antagonistit estävät CSD:n. Rotan hippokampuksessa NMDA-antagonistit ja alhainen [Ca^{2+}] hidastavat SD:n käynnistymistä, mutta eivät kokonaan estä sitä [7]. NMDA-reseptoriantagonisteja voidaan kenties tulevaisuudessa käyttää hoitona estämään iskeemisen infarktialueen leviämistä aivokudoksessa. Koska CSD/HSD on ihmisaivoissa yleensä usean peräkkäisen toistuvan depolarisaation sarja, NMDA-antagonisteja voitaisiin antaa potilaalle ensimmäisen havaitun CSD:n jälkeen. Kaikilla aivovammapotilailla CSD:ia tai HSD:ta ei ole havaittu, joten NMDA-antagonistihoidosta mahdollisesti hyötyvien potilaiden erottamista varten olisi kehitettävä kliiniseen käyttöön soveltuvia CSD:n tunnistamismenetelmiä [3].

Anesteetit

Aukkoliittymiä sulkevat lääkkeet, kuten heptanoli, oktanoli ja halotaani, estävät SD:n leviämisen eristetyllä verkkokalvolla, hippokampaalisessa soluviljelmässä ja aivokudoksessa [1]. Myös kudoksen asidoosi sulkee aukkoliittymiä ja estää näin SD:n. Halotaani estää CSD:n syntymistä ja etenemistä kissoilla, mutta rotilla tehdyissä kokeissa samaa vaikutusta ei ole havaittu. Tämän arvellaan johtuvan siitä, että rotan pienempi gliasolujen määrä suhteessa neuroneihin altistaa niitä korkeilla kaliumpitoisuuksilla aikaansaadun CSD:n synnylle. Osansa lienee myös rotan aivojen suhteellisella yksinkertaisuudella verrattuna kissan aivoihin. Halotaani ja happamuus eivät vaikuta ainoastaan aukkoliittymiin, vaan moniin erilaisiin membraanin toimintoihin. Propofolin tiedetään tukkivan aukkoliittymiä in vitro, ja siksi sen oletetaan estävän CSD:ia. Toisaalta propofolia on käytetty tutkittaessa CSD:ia aivovammapotilailla [3,4].

Yhteenveto

Spreading depression on pitkään tunnettu aivojen toimintahäiriö, jonka merkitys ihmisellä on vasta viime aikoina vahvistunut. Siihen vaikuttamalla voidaan ehkä vähentää aivovammojen pysyviä seurauksia. Se voi selittää akuutteihin aivovammoihin liittyvän tajuttomuuden. Anestesiologeille ilmiön tutkimus voi tuoda uusia hoitomenetelmiä niin ensihoidossa kuin teho-osastoillakin. ❐

Kirjallisuusluettelo

1. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. Physiol Rev 2001;81:1065–1086.
2. Somjen GG. Aristides Leão's discovery of cortical spreading depression. J Neurophysiol 2005;94:2–4.
3. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, ym. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. Brain 2005 Dec 19; [Epub ahead of print]
4. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, ym. Spreading and synchronous depression of cortical activity in acutely injured human brain. Stroke 2002;33:2738–2743.
5. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia 2001;21:757–760.
6. Dahlem YA, Hanke W. Intrinsic optical signal of retinal spreading depression: second phase depends on energy metabolism and nitric oxide. Brain Res 2005;1049: 15–24.
7. James MF, Smith JM, Boniface SJ, ym. Cortical spreading depression and migraine: new insights from imaging? Trends Neurosci 2001;24:266–271.

Anna Honkanen
biologian ylioppilas
Oulun yliopisto

Seppo Alahuhta
professori
Anestesiologian klinikka
Oulun yliopisto

Tatu Juvonen
professori
Kirurgian klinikka, Oulun yliopisto

Ville Jäntti
Kliinisen neurofysiologian dosentti
Oulun yliopisto, kliinisen neurofysiologian laboratorio
Tampereen yliopistollinen sairaala