

Seljaajusong ja hüdrotsefaalia: üldine ülevaade ning 30 aastat registriandmete kogumist Eestis

Liina Pappa¹, Andres Asser², Cristina Lõokene³, Kirsti Pedak⁴, Merle Poola⁵, Tiit Nikopensius¹, Andres Metspalu¹, Ann Paal⁵

Eesti Arst 2019;
98(11):636–644

Saabunud toimetusse:
19.09.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
18.10.2019
Avaldatud internetis:
20.12.2019

¹ Tartu Ülikooli genoomika instituudi Eesti geenivaramu,
² Põhja-Eesti Regionaalhaigla kirurgiakliinik,
³ Tallinna Lastehaigla pediaatriakliinik,
⁴ Tallinna Ülikooli loodus- ja terviseteaduste instituut,
⁵ Tallinna Lastehaigla kirurgiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Liina Pappa
liina.pappa@ut.ee

Võtmesõnad:
neuraalorudefektid, seljaajusong, hüdrotsefaalia, Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi register

Seljaajusong ja hüdrotsefaalia on kesknärvisüsteemi arenguhäired, mis tekivad lootel varajase embrüonaalse arengu käigus. Haiguste summaarne esinemissagedus on üle maailma keskmiselt 1–2 juhtu 1000 elussünni kohta. Teadaolevalt on neuraalorudefektidel valdavalt mitmeteguriline etioloogia, hõlmates nii geneetilisi variante kui ka keskkonnategureid. 1985. aastal Tallinna Lastehaigla lastekirurgia osakonna baasil loodud Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi register on võimaldanud saada ülevaate Eesti neuraalorudefektidega patsientidest. 2017. aasta alguse seisuga oli Eestis elus 127 seljaajusonga ja 234 hüdrotsefaaliaga haiget ning viimase 30 aasta registriandmete põhjal on leitud vastavad sünniprevalentsid. Siiani kogutud andmete analüüsimise ja eelkõige geneetiliste uuringutega sidumise põhjal tuleb rõhutada foolhappe profülaktilise tarvitamise vajadust. Registriandmed on aidanud laiendada ka teadmisi haigustega kaasnevatest probleemidest ning suunata tähelepanu lapseast täiskasvanuteks sirgunud haigete ravivõimaluste parendamise vajadusele. Lisaks uutele teadmistele neuraalorudefektide olukorrast Eestis on oluline laiendada teadmisi nende harvikaiguste suhtes ka rahvusvahelistes uuringutes.

Seljaajusong ehk *spina bifida* (SpB) (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) diagnoosikood Q05) ja kaasasündinud hüdrotsefaalia ehk vesipealisus (RHK-10 diagnoosikood Q03) on kesknärvisüsteemi arenguhäired, mis tekivad lootel varajase embrüonaalse arengu käigus (1). Seljaajusong ja hüdrotsefaalia kuuluvad neuraalorudefektide hulka, olles nende seas kõige sagedasemad vääringud, mille summaarne esinemissagedus on üle maailma keskmiselt 1–2 juhtu 1000 elussünni kohta (2).

Raseduse esimese 24 päeva jooksul formeerub tulevase kesknärvisüsteemi alge – neuraalor –, mille kraniaalsest osast kujuneb peaaju ja kaudaalsest osast seljaaju. Koos ajukoe diferentseerumisega moodustub esmasaju ümber ringjas luuline kate, mis areneb pea pool koljuluudeks ja selja osas lülisambaks. Kui neuraalor või seda katva luulise kesta areng häirub kas üksikute luude vääringute või luude omavahelise kokkupuute vea tõttu nii, et luukate jääb lõhestunuks, siis on tegu neuraalorudefektidega (*neural tube defects* (NTD)) (3).

Seljaajusonga ja hüdrotsefaalia kõiki tekkepõhjusti pole siiani lõplikult kindlaks tehtud. Teadaolevalt on mõlema haiguse tekkemehhanism mitmeteguriline, hõlmates nii geneetilisi variante kui ka keskkonnategureid (1). Haiguste geneetilist tausta on palju uuritud, kuid kõiki haiguse tekkes osalevaid kandidaatgeene pole registreeritud. Enamik neuraalorudefektide haigusjuhtudest on sporaadilised, kuid esinevad ka perekondlikud haigusjuhud, mille korral on lisandunud mitmetegurilisele taustale oligogeenne pärandumismuster. Praeguseks on jõutud arusaamani, et haigused on polügeense tekkega: nende tekkel osalevad sagedased, kuid nõrka mõju omavad mitmest metabolismirajast pärinevad geneetilised variandid, mis üksinda esinedes ei suuda põhjustada haiguse avaldumist. Uuringutes on täheldatud, et folaadi ja homotsüsteiini metabolismirajas (*one-carbon metabolism pathway*) või planaarraku polaarsuse signaalirajas osalevates geenides olevad geneetilised variandid suurendavad neuraalorudefektide tekke riski (1, 3, 4).

Piirkonniti on täheldatud neuraalorude defektide suuremat esinemissagedust Lõuna-Aasias, Ida-Aasias ja Ladina-Ameerikas, kus ei kasutata raseduse ajal foolhappe preparaate. Euroopas on tänu foolhappe preparaatide kasutamisele neuraalorude defektide esinemissagedus väiksem kui eelmainitud piirkondades (5).

SELJAAJUSONG

Seljaajusong märgib olukorda, kus kaasa-sündinud arengurikke tõttu on lülisamba üks või mitu lüliskaart jäänud normaalselt sulgumata (6). Seljaajusong on hüdrosefaaliaga võrreldes leebema kuluga sünnidefekt, mille avaldumus on Euroopas 0,5 juhtu 1000 elussünni kohta (7). Seljaajusonga peetakse harva esinevaks haiguseks, sest enamik närvisüsteemi varase staadiumi vääringuga seotud loodetest hukub varases embrüonaalses eas.

Kuigi normaalse luulise ümbrise moodustumise häired võivad esineda terve selgroo ulatuses, kaasa arvatud pea ja kaela piirkonnas, on luude kokkukasvamise häired sagedasemad tulevase seljaaju alumistes piirkondades. Luulise katteta defektselt alalt võivad songataolise väljasopistusena eenduda pea piirkonnas peaaju ja selja piirkonnas seljaaju ajukestade või isegi ajukude. Pea piirkonnas esineb peaajusong (entsefalotseele) – mõiste tuleneb kreeka keelsest sõnadest *encephalon* (peaaju) ja *cele* (koti-laadne väljasopistus). Selja piirkonnas räägitakse seljaajusongast (*spina bifida*). Üldjuhul on ja jäävad vääringulise piirkonna kõik koed, sealhulgas ajukude, elukestvalt teatud moel normist erinevaks (8). Seega tähendab mõiste *spina bifida* laiemas mõttes varases looteas kujunenud kesknärvisüsteemiga seotud vääringulist kompleksi.

Seljaajusonga puhul peetakse üheks olulisemaks haiguse tekke põhjuseks raseduse aegset B₉-vitamiini ehk foolhappe defitsiiti. B₉-vitamiin on embrüonaalses arengus oluliseks rakkude paljunemise, diferentseerumise ja nendest elundisüsteemide moodustumise protsesside käivitajaks ning kontrollijaks (9). Geneetilisi defekte ning geeni-geeni interaktsioone folaadi ja homotsüsteiini metabolismiraja geenides nagu *MTHFR*, *MTRR*, *MTHFD1*, *CBS* ning planaarraku polaarsuse signaalirajaga seotud geenides nagu *CELSR1*, *VANGL1*, *VANGL2*, *FZD6*, *SCRIB1* ja *DVL2* on leitud kõige sagedamini erinevate neuraalorude defektide vormidega patsientidel ning

eelkõige just neid on seostatud spinaalse düsrafismi tekkega (4, 10, 11).

Spina bifida eri vormide kirjeldamiseks on mitmeid jaotusi. Teisel ülemaailmsel *spina bifida* teaduskongressil (*Second World Congress on Spina Bifida Research and Care*) 2012. aastal (12) USA-s Las Vegases soovitati kasutusele võtta haiguse klassifikatsioon, mis jaotub neljaks põhiosaks:

I. *Spina bifida occulta* ehk varjatud düsrafism on lülisamba lõhestumise kergeim vorm, mis võib nähtav olla vaid röntgen-uuringul. Varjatud düsrafismi puhul on neuroloogilised, skeletisüsteemi või uroloogilised kaebused minimaalsed, puuduvad üldse või arenevad välja alles hilisemas eas. Sellist luudevahelist kokkupuuteriket võib esineda ka pea piirkonnas. Sellesse rühma liigituvad *spina bifida* seisundiga otseselt või kaudselt seotud sündroomid nagu venitatud seljaaju sündroom (*tethered cord syndrome*), mille puhul on seljaaju liikuvus liidete tõttu häirunud, ning fikseeritud seljaajukoonuse sündroom (*fixed conus syndrome*), mille puhul on seljaaju lõpposa vääringu tõttu lülisamba põhjale fikseerunud nii, et kasvades võivad kujuneda seljaaju venitusest mitut laadi rasked kaebused.

Lisaks eelnevalt mainitud sündroomidele kuuluvad varjatud düsrafismide hulka veel seljaaju distaalse osa hüpoplaasia, seljaaju distaalse osaga seotud tsüstid jms probleemid, millele ei osatud kümnekonna aasta eest tähelepanu pöörata ja kaebuste ilmnedes neid ka ravida.

II. *Closed spina bifida* ehk tõeliselt nähtav kaetud seljaajusong, kus lisaks *spina bifida*'le kaasuvad samas piirkonnas rasvkoe, luude või seljaaju enda malformatsioon ning lülisamba defektselt alalt eendub pehmekeoline ajusong. Kuigi osal lastel võivad nähtava ajusonga puhul kaebused olla tagasihoidlikud, on need siiski eluaegsed ning sellega peab elukestvalt arvestama. Peamisteks kaebusteks on halvenenud kõnnivõimekus, soole- või põietöö häired ning iseärasused vaimses võimekuses.

III. *Meningocele* korral eenduvad lülisamba kanalist väljapoole üksnes seljaajukestade ilma närvikoe elementideta. See on suhteliselt harva esinev healoomuline ajusonga vorm, millega ei kaasne

enamasti raskeid neuroloogilisi ärajäämanähte.

IV. *Myelomeningocele* korral eenduvad defektselt alalt songalaadselt seljaaju katvad kestad koos seljaaju või seljaajust lähtuvate närvidega. Vahel kasutatakse ka mõistet *spina bifida cystica*, sest lisaks närvikoe elementidele võib song sisaldada ka moondunud rasv- ja sidekude. Visuaalselt võib song olla suuremahuline ebamoodustis. Muelomeningotseele on raskekujuline elukestvat invaliidsust põhjustav seisund. 80%-l juhtudest kaasneb selle vormiga ka hüdrotsefaalia, mis vajab sarnaselt ajusongaga alates vastsündinuest eriravi. Ajusonga piirkonna kudede vääramõõdu tõttu ei liigu ajast tulevad närviimpulsid kahjustuskohast allpool olevatesse keha piirkondadesse ja seljaajusongaga kaasnevad lihaste halvatusnähud, liigeste deformatsioonid, kudede tundlikkushäired, põie- ja sooletöö häired, suuremal või vähemal määral kõnnivõimetus, kasvuhäired ja muud nähud.

Lasteneurokirurgiliselt on oluline seljaajusongade jaotus lapse sünnimomendil, et hinnata haiguse raskusastet tervete või purunenud ajukestade järgi. Kahjustunud kestadest lähtub väga suur oht organismi üldiseks varaseks infitseerumiseks, kuna liikvor ehk ajuvedelik on väga hea sööde patogeensetele mikroobidele. Purunenud ajukestade kaudu pääseb liikvor väliskeskonda ja samas on see ka avatud värv nakkuste kesknärvisüsteemi pääsemiseks.

Seljaajusonga jaotus esinemiskõrguse järgi on oluline, et võimalikult varakult, alates vastsündinuest, saaks patsiendile määrata ajusongast tingitud ärajäämanähtude õigeaegse toetusravi ja vajalikud abivahendid. Mida kõrgemal asub seljaaju kahjustus ehk seljaajusong, seda raskemad on neuroloogilised ärajäämanähud ning põie- ja sooletööhäired. Vaimses võimekuses esineb seljaajusongaga inimestel ealise normi keskmisest enam kas valikulist üliandekust või vähenenud vaimset võimekust. Kaasnevateks puueteks võivad olla kõnetakistused, psühholoogilised probleemid, suhtlemishirm, ärevushäired, keskendumisraskused, lineaarset tüüpi õpivõimekus (s.t võimetus jaotada tähelepanu mitmele asjale korraga), epilepsia, tavalisest kiirem väsimine nii vaimsel kui ka füüsilisel pingutusel, eale kohaste hooldusprobleemidega ise mitte

hakkamasaamine, lamatised, sagedased põletikulised haigused, lihasdüstooniast tingitud piiratud liikumisvõime ning sageli ka muude elundisüsteemide vääramõõdu.

HÜDROTSEFAALIA

Neuraalatoru kraniaalsel osal võib areneguhäirena esineda peaju arenematus (anentsefaalia) või peaju anatoomilise ehituse muu kõrvalekalle. Anentsefaaliaga sündinud lapsed hukuvad enamasti esimestel elukuudel. Kaasasündinud hüdrotsefaalia puhul on tasakaalutus liikvori tootmise ja imendumise kiiruste vahel.

Liikvorit hakatakse loote organismis tootma peaju vatsakeste ehk ventriikulate *plexus choroideus*'es katkematult juba kuuendal rasedusnädalal. Toodetud liikvor liigub lateraalselt kolmandas ja neljandas ajuvatsakeses. Päevas toodetakse liikvorit kokku 500–600 ml, kiirusega 0,4 ml/min. Seega võivad häired liikvori voolusuunas või liikumisteedes olevatest takistustest või peaju ehitumuse häired või imendumishäired põhjustada liikvori kuhjumist peaju vatsakeste süsteemi ehk teisisõnu hüdrotsefaalia kujunemist. Ajuvatsakeses tekib sinna kogunenud liikvorist kõrge rõhk, ja kuna laste koljuluud ei ole veel püsivalt kokku kasvanud, hakkab pea übermõõdu patoloogiliselt ruttu kasvama.

Haigusseisundit on kirjeldatud juba Vana-Kreeka aegadest: väiksed lapsed, kellel ebatavaliselt suur pea ja suures peas veetaoline vedelik. Mõiste „vesi peas“ ehk vesipea tuleneb kreekakeelsest haigunähu kirjeldusest sõnadest *hydros* (vesi) ja *encephalon* (peas); eesti oskuskeeles kasutatakse sageli ka mõistet hüdrotsefaalia (13).

Hüdrotsefaalia raviks kasutatakse tänapäeval kõige sagedamini šunteerivat operatsiooni, mille käigus paigaldatakse operatsiooni teel laiinenud ajuvatsakesesse silikoonist šunttoru, mille abil juhitakse ajuvatsakesesse kogunenud üleliigne ajuvedelik nahaaluse tunneli kaudu kõhuõõnde, harvem kägeveni, kus see hiljem kehasse imendub. Tänapäeva šundisüsteemid on varustatud kõrgtehnoloogiliste klappidega, mille läbilaset saab kehaväliselt reguleerida ja seeläbi mõjutada peast ärajuhitava liikvori hulka ning äravoolumiirust. Varasemate aegadega võrreldes on šuntide töökindlus järjest paranenud ja sellega ka haigete elukvaliteet ning üldine elulemus. 1990. aastate alguses peeti heaks operatsiooni-

järgseks tulemuseks elu pikenemist 5–6 aasta võrra. Aastate arv kasvas üsna kiiresti 10–12 eluaastale ning tänapäeval peetakse loomulikuks, kui patsient elab pensionieani. Selle eesmärgini aitavad jõuda väga paljud tegurid, mille väljaselgitamiseks tehakse teadusuuringuid ning analüüsitakse hoolikalt seniseid ravitulemusi.

Hüdrotsefaalia võib olla kongenitaalne ehk kaasasündinud või omandatud. Kaasasündinud hüdrotsefaalia geneetiline taust ei ole seljaajusongaga võrreldes nii selge. Praeguseks on haiguse mendeliaarset ehk perekondlikult päranduvat vormi seostatud X-kromosoomis asuvate *LICAM* ja *AP1S2* geenides olevate variantidega ja kahe autosomaalse geeni, *CCDC88C* ja *MPDZ*, retsessiivselt päranduvate geenivariantidega (13–15).

EESTI SELJAAJUSONGA JA VESIPEAHAIGETE SELTSI REGISTER EESTIS

1980. aastatel olid väärarenguliste sünnidefektidega laste ravimisel kindlad valikulised piirid, mida hoolega järgiti. Seljaajusonga ja hüdrotsefaaliaga lapsed vaatas esimese elunädala jooksul üle neurokirurg, kelle konsultatsioonist selgus, kas last hakatakse ravima või seda ei tehta. Laps, keda ei hakatud ravima, jäeti sünnitusmajja ning vanematel soovitati lapsest loobuda. Alla 7 päeva vanuses surnud lapsed registreeriti lootesurmadena. Paljud lapsed, kes jäid elama, saadeti sünnitusmajast lastekodusse.

1979. aastal tõusis Tallinnas Mustamäel valminud uue lastehaigla kirurgiaosakonna patsiendite seas esile lastekodukasvandike suur osakaal. Valdavalt olid need seljaajusonga diagnoosiga lapsed, kes „ei kuulunud ravimisele“. Lastehaiglasse saatmise peamiseks põhjusteks olid lastel esinenud lamatised, palavikud ja kuseteedenakkused. Enamik haigetest saabus haiglaravile korduvalt, sealhulgas suurenes ka selliste „ravile mittekuuluvaks tunnistatud laste“ arv, kes tulid haiglaravile kodust. Selline olukord tingis vajaduse tegeleda tavapärastest lastekirurgilistest patsientidest eri käsitlust vajavate haigete probleemidega. Raviprobleemide lahendamiseks ja üleüldise tegevuse aluseks oli vaja ülevaatlikku andmebaasi.

1985. aastal otsustati luua seljaajusonga haigete kohta register, mille esmane

eesmärk oli saada ülevaade haiglasse tulnud seljaajusongaga lastest ning nende kaebustest. Esialgu raviti seljaajusongaga lapsi nn konservatiivsel teel peamiselt lastehaigla kirurgiaosakonnas ja hüdrotsefaaliaga lapsi väikelaste osakonnas. 1986. aastal võetigi registrisse ka esimene hüdrotsefaaliaga laps. Peagi laienes haiglasse tulnute registreerimine diagnooside ja ravi ülestähendusele ning haigete dispanseerisele järelevalvele.

Uue lastekirurgilise patsiendite probleemide lahendamiseks, mis eeldas mitmete erialade koostööd, asutati 1991. aastal Eesti esimene tervishoiusuunitlusega mitmetulundusühing (MTÜ) Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Selts. See võimaldas eirata nõukogudeaegseid keelde haigete ravimisel ning MTÜ olemasoluga oli võimalik säilitada senine meditsiiniline register ja jätkata selle laiendamist. Algne lihtne register, mis oli mõeldud haigetest ülevaate saamiseks, on nüüdseks muutunud enamikku Eesti seljaajusonga ja hüdrotsefaalia haigeid hõlmavaks andmebaasiks, mis vastab kõikidele tänapäeva andmekaitse nõuetele ja on seotud suures osas ka Tartu Ülikooli Eesti geenivaramuga.

2002. aastal astus Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Selts ülemaailmse seljaajusonga ja vesipea haigete katusorganisatsiooni *International Federation of Spina bifida and Hydrocephalus* (IF SpBH) ametlikuks liikmeks. Selle ühendusega on liitunud üle maailma enam kui 60 riiki. IF SpBH üks suur eesmärk on anda ülemaailmne ülevaade *spina bifida* ja hüdrotsefaalia haigetest, toetada nende kesknärvisüsteemi kaasasündinud väärarengute tekkepõhjuste ja ravi uuringuid ning olla toeks haigetele, nende peredele ja haigetega tegelevatele arstidele ja teistele spetsialistidele koolitus-, õppe- ja teadustöös. 2005. aastast alates ei pea Maailma Terviseorganisatsioon *spina bifida*’t enam raseduse katkestamise näidustuseks. Kõik üsasiseselt diagnoositud ajusonga ja vesipeaga lapsed peaksid sündima keisrilõike abil.

Tallinna Lastehaigla baasil tegutseva Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi registris oli 01.01.2017. aasta seisuga 127 *spina bifida* ja 234 hüdrotsefaaliaga haiget. Kui algul oli fookuses haiglaravil olemise ja diagnooside registreerimine, siis praegu on eesmärk võimalikult laialdase infobaasi hoidmine ja täiendamine uue teabega iga haige kohta, sh geeniuringute ja tänapäeval

võimalike neurofüsioloogiliste uuringute tulemustega. Jooksvalt on andmebaasi täiendatud andmetega varasemate haigusjuhtude ja ka üksikute patsientide kohta, kes ei ole varem lastehaiglaga seotud olnud. Praeguse seisuga puudub Eestis riiklik harvikaiguste register, mis ühilduks automaatselt sünni- ja surmaregistriga.

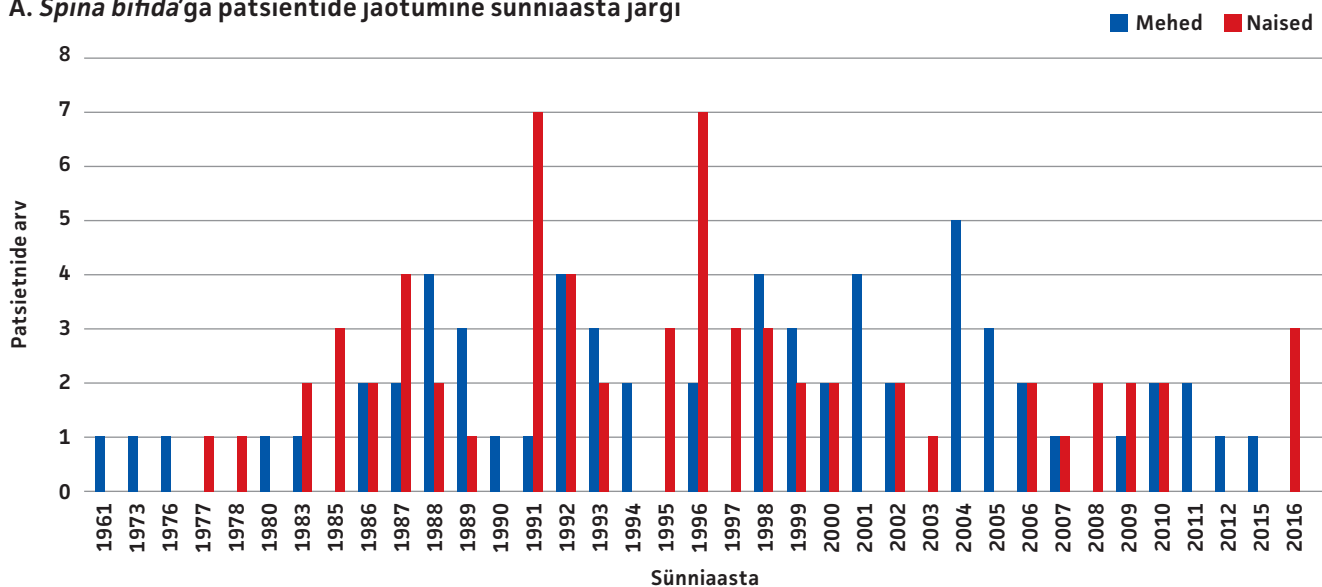
Samuti ei ole Eesti ega enamik Ida-Euroopa riike ühinenud EUROCAT (www.eurocat-network.eu) registriga, mis registreeriks jooksvalt kaasündinud väärarenguid Euroopas. Viimastel aastatel on Euroopas

ja kogu maailmas hoogustunud harvikaiguste uuringuprogrammid, sealhulgas on käivitumas *European Joint Programme RARE DISEASES (EJP RD)*, milles koostööpartnerina osalemiseks on Eesti seljaaju-sonoga ja hüdrotsefaalia haigete register heaks praktilise kasutuse suunitlusega alusmaterjaliks.

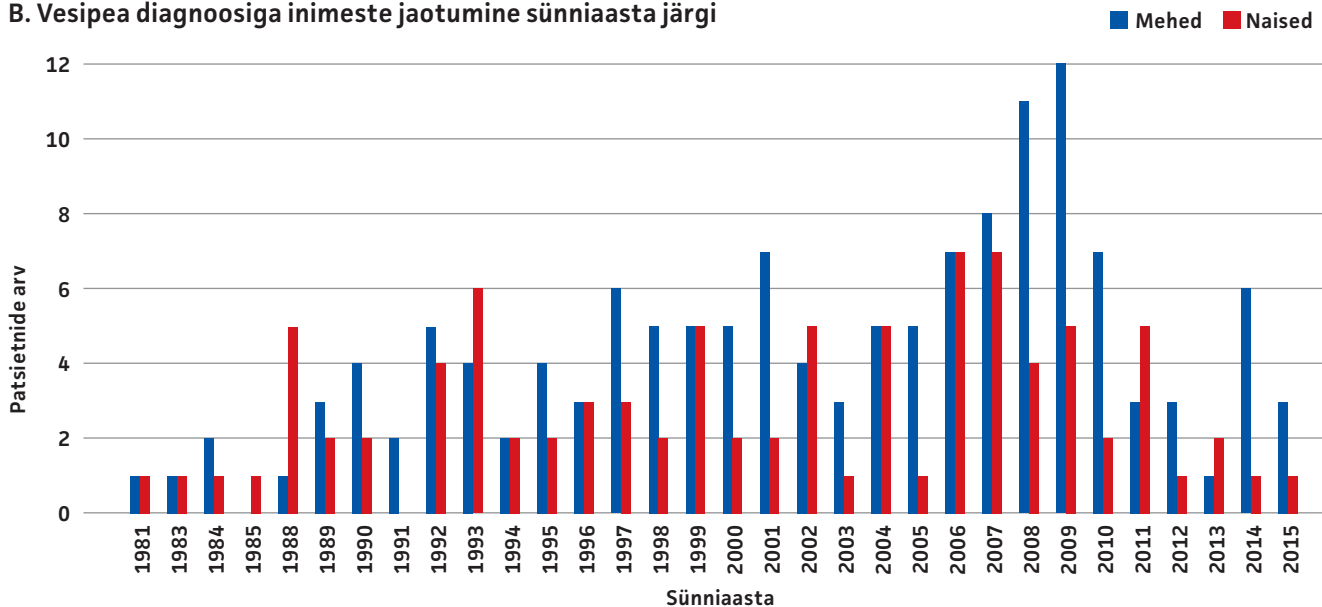
REGISTRI ANDMED

Alljärgnevalt on tutvustatud Tallinna Laste- ja hüdrotsefaalia haigete registri andmed. Elukohast tulenevalt ei pruugi Tartu Ülikooli

A. *Spina bifida*'ga patsientide jaotumine sünniaasta järgi



B. Vesipea diagnoosiga inimeste jaotumine sünniaasta järgi



Joonis 1. Elus olevate *spina bifida* ja hüdrotsefaalia diagnoosiga patsientide jaotumine sünniaasta järgi.

Kliinikumis ravitavad patsiendid olla registris kajastatud.

Jooniselt 1 A tuleb esile, et aastatel 1991 ja 1996 olid *spina bifida* diagnoosiga laste sündide arvukuse tipud, seda just tütarlaste arvelt. Jooniselt 1 B vesipeahaigete jaotumuse kohta nähtub, et aastatel 2006–2009 sündinutest on oluliselt enam hüdrosefaalia haigusjuhtumeid poiste seas.

Joonisel 2 toodud elukohajärgse paiknemise andmetel on enamik Eesti seljaajusonga ja hüdrosefaalia patsientidest koondunud Harjumaale koos Tallinnaga (50,4% seljaajusonga patsientidest ja 67,6% hüdrosefaalia patsientidest). Teistest maakondadest rohkem esineb seljaajusonga veel Pärnumaal ja Läänemaal. Patsientide elukoha koondumine Harjumaale võib olla põhjendatud viimase 20 aasta riigisisese rahvastikurändega (eelkõige Ida-Virumaalt), piirkondliku tööjaotuse ning parema meditsiinilise abi lähedusega.

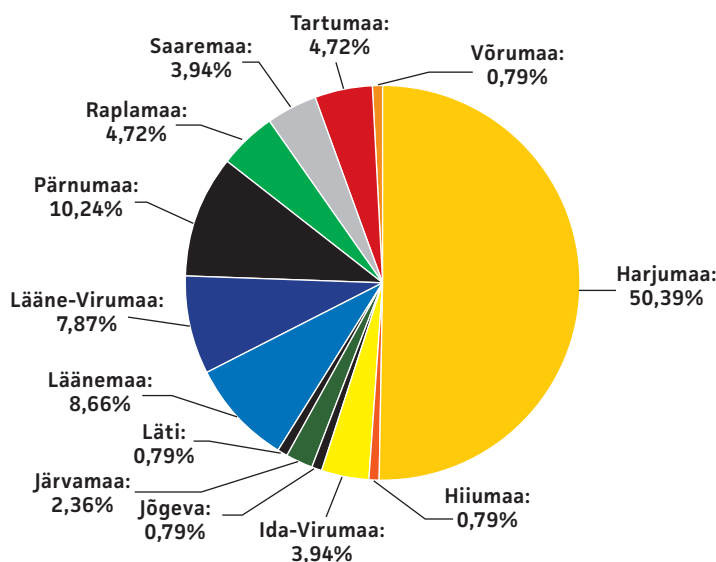
SPINA BIFIDA EESTIS

Eesti seljaajusonga ja hüdrosefaalia haigete registris oli 01.01.2017. aasta seisuga 127 elus olevat seljaajusongaga patsienti, kellest 78 on lapsed ja 49 täiskasvanud (18aastased ja vanemad). Patsientidest on 49,6% mehed ja 50,4% on naised. *Spina bifida* diagnoosiga patsientidest kasutab liikumiseks ratastooli 29,9%, neist 78,9% on täisealised ja 21,1% alaealised. Ainult ratastooli kasutajate seljaajusongast tingitud kahjustuse kõrgus jääb torakaal-lumbaalsesse piirkonda. Ratastooli ei vaja igapäevaselt 70,1% kõigist patsientidest.

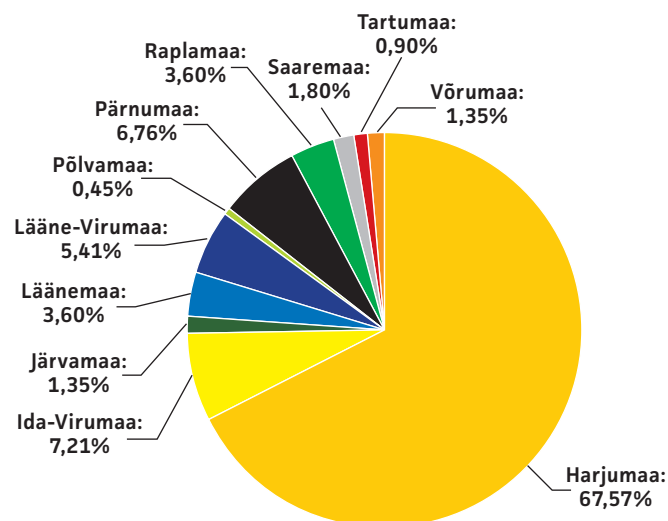
Uriinipidamatuse probleemi lahendamiseks hakati 1993. aastal kasutama põie regulaarset isekateteriseerimist. Nüüd kasutab uriinipidamatuse kontrolli all hoidmiseks ja neerude heaolu tagamiseks igapäevaselt põie isekateteriseerimist 44,1% *spina bifida* patsientidest ning 55,9% seda ei vaja, aga on neurogeense põie arengudünaamika suhtes jälgimisel. Põie isekateteriseerimise algusest ei ole ükski haigetest surnud neerupuudulikkuse tõttu. Vaatamata hulgi probleemidele on ainult ligikaudu 9% *spina bifida*'ga haigetest sügava arengulise mahajäämusega, s.t ööpäevaringset abi ja jälgimist vajavad hooldushaiged.

Registripõhiste andmete järgi oli ajavahemikul 1981–2000 *spina bifida* sündiprevalents Eestis 0,22 sündi 1000 elussünni

A. *Spina bifida* diagnoosiga patsientide paiknemine



B. Vesipea diagnoosiga patsientide paiknemine



Joonis 2. Seljaajusonga ja hüdrosefaalia patsientide jaotumine elukoha järgi.

kohta ning 0,15 sündi elussünni kohta ajavahemikul 2001–2016 (vt tabel 1).

HÜDROTSEFAALIA EESTIS

Registris oli 01.01.2017. aasta seisuga 234 elus olevat hüdrosefaalia diagnoosiga patsienti, kellest 152 on alaealised ja 82 täiskasvanud. Hüdrosefaaliaga patsientidest olid sel ajal 60,3% mehed ja 39,7% naised. Registri andmetel on 53%-le patsientidest tehtud šunteeriv operatsioon ja 47%-le ei ole seda tehtud.

Tallinna Lastehaigla hüdrosefaalia haiguslugude põhjal analüüsiti täpsemalt

Tabel 1. Neuraaltorudefektiga laste sündide levimused

Ajavahemik	Elussündide arv*	Neuraaltoru-defektidega laste sündide levimus**	Hüdrotsefaaliaga laste sündide levimus**	<i>Spina bifida</i> 'ga laste sündide levimus**
1981–2000	382 825	0,457	0,269	0,222
2001–2020	257 207	0,669	0,517	0,152

* Andmed on võetud 28. augustil 2019 kell 09.54 statistika andmebaasist.

** Sündide levimus on arvatatud 1000 elussünni kohta.

ajavahemikku 2010–2018, mil opereeritud 165 patsiendist oli hüdrotsefaalia põhjuseks 14%-l juhtudest meningomüelotseele, 23%-l kaasasündinud hüdrotsefaalia ning 24%-l muud põhjused. Opereeritud patsientidele pole siiski kõigile tehtud šunteerivat operatsiooni, vaid patsientide aitamiseks on leitud ka muid lahendusi nagu ajutise intraventrikulaarse reservuaarklapi implanteerimine kolju kõrgeenenud siserõhu normaliseerimiseks, ventrikuloskoopia kaudu oklusiivse hüdrotsefaalia ravi ja ajuvedeliku välisdrenaaž. Kõigist šunteerimata patsientidest on vaid 30% täiskasvanud ja 70% lapsed. Vaatamata hüdrotsefaalia haigusseisundi ravimeetodite uuenumisele, järjest paremate ning töökindlamate šuntide olemasolule ja kasutamisele, näitas registri analüüs, et koguni 25% isoleeritud hüdrotsefaalia haigetest – neist 38% täiskasvanud ja 62% lapsed – on jääva sügava puudega.

Hüdrotsefaalia sünniprevalents ajavahemikul 1981–2000 oli 0,27 sündi 1000 elussünni kohta ning ajavahemikul 2001–2016 oli see 0,52 sündi 1000 elussünni kohta. Enne 1980. aastat puudub piisav info hüdrotsefaalia diagnoosiga sündinud patsientide kohta.

ARUTELU

Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi register on registreerinud enamiku Eestis teadaolevaid seljaajusonga ja lapsee hüdrotsefaalia juhtumeid ning jätkuvalt toimub lapseeast välja kasvanud noorte täiskasvanute seire. Neuraaltorudefektidega täiskasvanud haigetest on praegu üle 35aastaseid elus alla 10. Maailma mastaabis on praegu väga suur tähelepanu suunatud neuraaltorudefektidega seotud eluaegset invaliidsust põhjustavate vääraarengute ennetusele, raviprogrammide täiustamisele ja haiguse tekkepõhjuste väljaselgitamisele. Fookus on nihkumas üle 35 aasta vanuste neuraaltorudefektiga haigete probleemidele – eelkõige põhjusel, et vastasündinute

ja lapsee ravimeetodid on piisavalt hästi arenenud.

Registriandmete põhjal on võimalik analüüsida harvikaigusteks liigituvate neuraaltorudefektidega patsientide esinemissagedust, ravi tulemuslikkust, haigete elus hakkamasaamise määra ja nendega seotud ühiskonna sotsiaalse koormatuse osa. Tänu sellele on õnnestunud parandada patsientidele vajalikke ravimeetodeid, korraldada haigetele abivahendite piisavat kättesaadavust ja vajalikke rehabilitatsiooniteenuseid.

Seljaajusong on seotud mitmesuguste kogu elu kestvate halvatusprobleemidega, millel puudub küll tervistav ravi, kuid nüüdisaegsete toetavate ravimeetodite ning abivahendite varal on võimalik haiguse sümptomeid leevendada oluliselt soodsamalt kui hüdrotsefaalia korral. Võimalikult heas tervises seisundis ja töövõimelisuses püsimiseks vajavad seljaajusongaga patsiendid elukestvalt arstiabi mitmete erialade meditsiinitöötajatelt ja rehabilitatsiooniteenuseid ning puudelisust kompenseerivaid erinevaid abivahendeid ilma tavajärjekorras ootamiseta. Tallinna Lastehaigla kogemus näitab, et on palju erisusi, millega mitteametamine toob lisapingeid haigetele, nende peredele ja ka haigete raviga seotud süsteemile.

Seljaajusonga ja hüdrotsefaaliaga patsientide igapäevaelus hakkamasaamine ja tervislik heaolu sõltub eelkõige haiguse sügavusastmest ja järgmiste sekundaarsete terviseprobleemide hulgast:

- liikumis- ja mootorikaprobleemid, sealhulgas füüsiline jõudlus, ratastooli ja ortooside vajadus, vajaliku (inva)transpordi olemasolu, mobiilne juurdepääs;
- suhtlemisvõime ja vaimne areng;
- toimetulek, sealhulgas kontroll soole- ja põietöö üle;
- kõrvalabi vajadus ja/või selle puudumine;
- sage või harv haigestumine (muud haigused), lisaanomaaliat olemasolu;

- toetava tugisüsteemi suutlikkus ja olemasolu, patsiendi majanduslik võimekus.

Üheks suurimaks probleemiks on heade ravitulemustega eriravi pidev kallinemine, millest on tingitud uued eetilist laadi probleemid nagu väärarenguliste haigete kallihinnalise eriravi kestus. Kuigi seljaajusonga ja hüdrotsefaalia diagnoosiga patsiendid on majanduslikult meditsiini- ja sotsiaalsüsteemile kulukad ja koormavad, on oluliselt parem ennetada haigusest tulevaid tüsistusi, sest ravimatus suurendab majanduslikku koormust tervishoiu- ja sotsiaalsüsteemile enam kui kulutused õigeaegsele ravile ja tüsistuste profülaktikale. Registri analüüsiandmed näitavad, et nooreks täiskasvanuks sirgunud hüdrotsefaalia ja seljaajusongaga patsiente toetavaid ravi- ja abimeetmeid tuleks rakendada ka täiskasvanueas. Praegu ei ole need mitmete spetsialistide abi vajavad noored täiskasvanud leidnud kohta täiskasvanute tavameditsiini süsteemis. Idee tasemel on luua Tallinna Lastehaigla ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla baasil krooniliste haigete polikliinik harvikaigustega patsientidele koos regulaarse eri spetsialistide arstiabi järelevalve ja vajaliku jätkuravi korraldamisega.

Loodud haigete register on kirjeldanud ka *spina bifida* ja hüdrotsefaalia epidemioloogilist olukorda Eestis, näidates, et neuraalorudefektide diagnoosiga sündide arvukus on viimase 20 aasta jooksul püsinud suhteliselt stabiilne. Neuraalorudefektiga haigete käsitlus on ajas suuresti paranenud tänu piltdiagnostika (ultraheli, kompuutertomograafia ja magnetresonantstomograafia) ja elektromagnetiliste uuringute võimaluste arengule. 2010. aastast alates on märgata haigete arvus teatavat langustrendi – võimalik, et sügavalt enneaegsete vastsündinute ajusiseste verevalumite esinemise vähenemise arvelt ja/või tänu mikropediaatrilise ravi edukuse suurenemisele.

Nüüdseks on koostöös günekoloogidega jõutud selleni, et raseduse ajal on võimalik diagnoosida lootel väärareng ja arstid koos tulevaste lapsevanematega määravad ühiselt tulevasele lapsele raviplaani enne sündi. Lisaks eeltoodule alustati Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi eestvõttel 2011. aastal Eestis foolhappe profülaktika kampaaniaga. Valikuliselt on läbi viidud registris olevate patsientide geeniuringuid,

mis on laiendanud teadmisi neuraalorudefektide etioloogiast ning kinnitanud raseduse ajal foolhappe manustamise vajalikkust nende defektide profülaktikas.

KOKKUVÕTE

Seljaajusong ja hüdrotsefaalia tekivad lootel varajase embrüonaalse arengu käigus. Neuraalorudefektidel on valdavalt mitmeteguriline etioloogia ja põhjuseks on nii geneetilised kui ka keskkonnategurid. Tallinna Lastehaigla lastekirurgia osakonna baasil loodud Eesti Seljaajusonga ja Vesipeahaigete Seltsi register on võimaldanud saada ülevaate Eesti neuraalorudefektidega patsientidest. Siiani kogutud andmete analüüsimise ja eelkõige geneetiliste uuringutega sidumise alusel tuleb rõhutada foolhappe profülaktilise tarbimise vajadust. Registriandmed on aidanud laiendada ka teadmisi haigustega kaasnevatest probleemidest ning viitavad ravivõimaluste parendamise vajadusele täiskasvanuikka jõudnutel. Lisaks uutele teadmistele neuraalorudefektide olukorrast Eestis on oluline laiendada teadmisi nende harvikaiguste suhtes ka rahvusvahelistes uuringutes.

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Spina bifida and hydrocephalus: general overview and 30 years of collecting register data

Liina Pappa¹, Andres Asser², Cristina Lõokene³, Kirsti Pedak⁴, Merle Poola⁵, Tiit Nikopensius¹, Andres Metspalu¹, Ann Paal⁵

Neural tube defects (NTDs), including *Spina bifida* and hydrocephalus, are congenital birth defects of the nervous system which occur during early embryonic development. The worldwide incidence of NTDs is on average 1-2 per 1000 live births. NTDs have multifactorial etiology with associated effects of genetic variants and environmental factors. The registry of patients with NTDs was established in 1985 on the basis of the paediatric surgical department of Tallinn Children's Hospital. The data from the registry allowed to present an overview of NTD patients in Estonia. In 2017 there

¹ Institute of Genomics, University of Tartu, Tartu, Estonia; Estonian Gene Bank, Tartu, Estonia, ² Surgery Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ³ Pediatric Clinic, Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia, ⁴ School of Natural Sciences and Health, Tallinn University, Tallinn, Estonia, ⁵ Surgery Clinic, Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Liina Pappa
liina.pappa@ut.ee

Keywords: neural tube defects, *spina bifida*, hydrocephalus, Estonian Register of the Society for spina bifida and hydrocephalus, overview

were 127 alive patients with *Spina bifida* and 234 patients with hydrocephalus. The data for the past 30 years were used to calculate the birth prevalence of NTDs in Estonia. Data analysis, combined with genetic studies, has emphasized prophylactic consumption of folic acid. The data have also broadened our knowledge of the epidemiology of NTDs in Estonia and have addressed the need for improvement in the healthcare of young adult patients. It is also important to gain more thorough knowledge of NTDs from international studies.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Greene NDE, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:221–42.
- Greene NDE, Copp AJ. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;135C:31–41.
- Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina Bifida. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15007
- Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects – recent advances, unsolved questions and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:799–810.
- Blencowe H, Kancherla V, Moorhtie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1414:31–46.
- <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spina-bifida>
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=823
- <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spina-bifida>
- Moussa HN, Nasab SH, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA* 2016;2: FS0116.
- Mohd-Zin SW, Marwan AI, Chaar MKA, Ahmad-Annuar A, Abdul-Aziz NM. Spina bifida: pathogenesis, mechanisms, and genes in mice and humans. *Scientifica (Cairo)* 2017;2017:5364827.
- Pappa L, Kals M, Kivistik PA, Metspalu A, Paal A, Nikopousis T. Exome analysis in an Estonian multiplex family with neural tube defects—a case report. *Child's Nervous System* 2017;33:1575–81.
- <https://www.spinabifidaassociation.org>
- Zhang J, Williams MA, Rigamonti D. Genetics of human hydrocephalus. *J Neurol* 2006;253:1255–66. 12.
- Kousi M, Katsanis N. The genetic basis of hydrocephalus. *Annu Rev Neurosci* 2016;39:409–35.
- Shaheen R, Sebail MA, Patel N, et al. The genetic landscape of familial congenital hydrocephalus. *Ann Neurol* 2017;81:890–7.

Vähetuntud parasomnia vorm

Üheks vähetuntud parasomnia vormiks on seksparasomnia, mis on mitte-REM-une (sügav, unenägu deta uni) ajal esinev tahtmatu ebatüüpiline seksuaalkäitumine, millest jääb püsiv amneesia. Selle ilmingud võivad olla masturbeerimine, spontaanne orgasm, oigamine, rääkimine seksist ja soovist seksida, teisele isikule füüsiline lähenemine eesmärgiga astuda seksuaalvahekorda, seksuaalvahekorda astumine jms. Kaasuda võivad ka teised mitte-REM-parasomniale iseloomulikud ilmingud –

unes kõndimine, unes söömine –, mida isik hiljem ei mäleta.

Esimesed seksparasomnia juhtude kirjeldused avaldati eelmise sajandi kaheksakümnendatel aastatel. Praeguseks on kirjanduses seksparasomniat esitatud peamiselt haigusjuhtude kirjeldustena. Usaldusväärseid andmeid häire levimuse kohta ei ole. On viidatud, et seksparasomnia võib teatud juhtudel saada juriidiliseks probleemiks ja tuua kaasa seksuaalse ahistamise või väärkohtlemise süüdistuse.

Seksparasomnia nähud esinevad peamiselt noortel, nii meestel kui ka naistel. Riskite-

guritena on kirjeldatud sõltuvushäireid, pikaajalist stressi, uinutite toimet. Kirjeldatud nähud esinevad sagedamini isikutel, kel esineb obstruktiivne uneapnoe või rahutute jalgade sündroom. Kirjeldatud on klonasepaami ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorite soodsat toimet seksparasomnia episoodide sageduse vähendamisele või ärahoidmisele.

REFEREERITUD

- Martynowicz H, Smardz J, Wiecek T, et al. The co-occurrence of sexomnia, sleep bruxism and other sleep disorders. *Clin Med* 2018;7:233–44.
- Ahlgren-Rimpiläinen A, Partonen T. Seksi parasomnia ja siihen liittyviä oikeudellisia näkökohtia. *Lääkärilehti* 2019;74:2577–80.

LÜHIDALT