

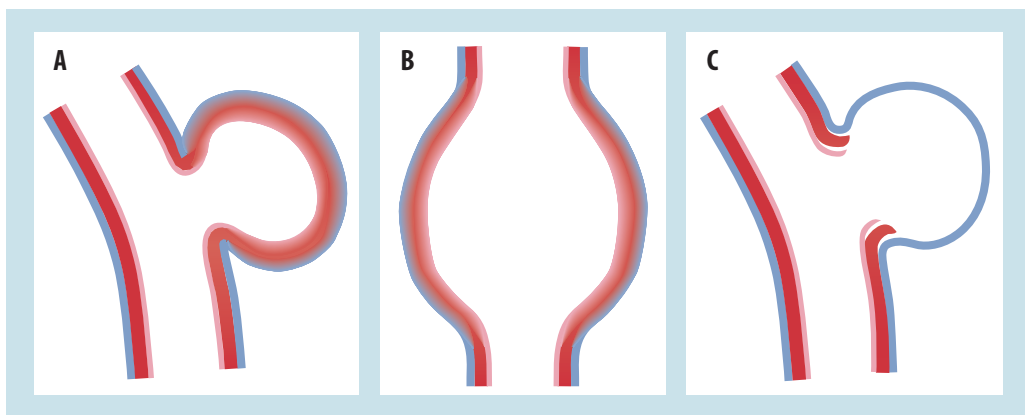
Riikka Tulamo, Mikko I. Mäyränpää ja Pekka Aho

Tulehdusreaktio ja aortta-aneurysman kehittyminen

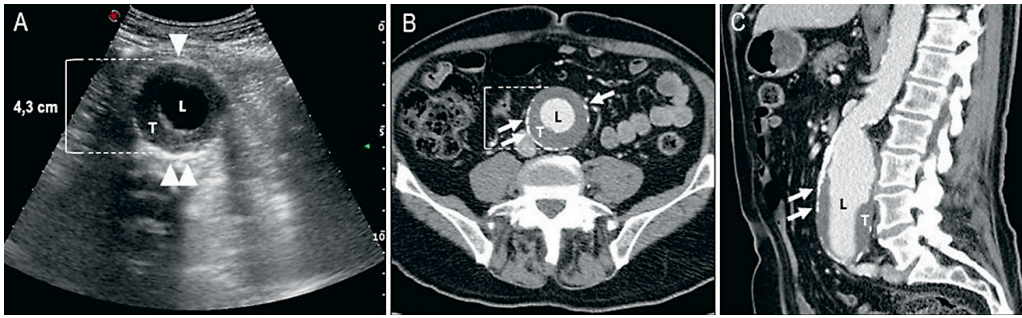
Aortta-aneurysman ja muiden kallonulkoisten aneurysmien syntymekanismeja ei tarkoin tunneta, mutta aneurysman seinämämuutosten taustalta on löydetty lukuisia tulehdusmekanismeja, jotka vähitellen johtavat verisuonen seinämän rakenteen hajoamiseen ja haurastumiseen sekä aneurysman kasvuun. Tutkimuksista huolimatta vielä ei ole kuitenkaan löydetty sellaista lääkettä tai toimenpidettä, jolla ihmisen aneurysman kehittymistä voitaisiin estää. Toistaiseksi aneurysmien kajoamattomat hoitomenetelmät rajoittuvatkin aneurysmiin liittyvien sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoitoon.

Aneurysma on valtimoverisuonen pullistuma, joka voi käytännössä syntyä minne tahansa valtimopuustoon (**KUVA 1**). Aneurysmat ovat erikokoisia, verkkokalvon alle millimetrin läpimittaisista mikroaneurysmista aina vatsa-aorttan jopa yli 10 cm:n läpimittaisiin aneurysmiin. Ylivoimaisesti yleisimpiä kallon ulkopuolisia aneurysmia ovat aortta-aneurys-

mat, joista vatsa-aorttan aneurysmia löydetään jopa 5–10 %:lta yli 70-vuotiaista miehistä (**KUVA 2**). Naisilla nämä aneurysmat ovat huomattavasti harvinaisempia. Muita, harvinaisempia aneurysmien tyyppipaikkoja ovat polvitaipevaltimot, lonkkavaltimot ja rinta-aortta sekä äärimmäisen harvinaisina sisäelinvaltimot ja kaulavaltimot.



KUVA 1. Aneurysman rakenne. Aneurysmat voidaan jakaa muotonsa perusteella sakkulaarisiin (**A**) ja fusiformisiin (**B**). Sakkulaarisessa aneurysmassa yksittäinen seinämäalue alkaa pussimaisesti pullistua ulospäin, fusiformisessa valtimosegmentin läpimitta taas on tasaisesti sukkulamaisesti laajentunut ja ylittää puolitoistakertaisesti normaalin valtimon läpimittaan. Aneurysmat syntyvät ja kehittyvät aktiivisen valtimoseinämän muovautumisen tuloksena, ja seinämämuutokset ulottuvat kaikkien seinämän kerrosten läpi siten, että aneurysmassa normaalin valtimoseinämän tunica intima (vaaleanpunainen), tunica media (tiilenpunainen) ja tunica adventitia (sininen) -kerrosten välinen raja on hämärtyntynyt. Valeaneurysma (**C**), jonka seinämässä ei ole kaikkia valtimon seinämäkerroksia, syntyy valtimoseinämän vaurioitumisen seurauksena, emmekä käsittele sitä tässä artikkelissa.



KUVA 2. Vatsa-aortta-aneurysman diagnosointi ja seuranta onnistuu useimmiten kaikukuvauksella (A). Vatsa-aortan poikittaisessa kuvassa nähdään runsaskaikuisina aortan etuseinämä (nuolenpää) ja takaseinämä (kaksoisnuolenpää), ja näiden välissä aortta-aneurysman sisällä oleva niukkakaikuisempi rengasmainen trombimassa (T) sekä keskellä kaiuton avoin luumen (L). Vastaavat rakenteet on helppo hahmottaa saman potilaan varjoainetehosteisen tietokonetomografia (TT) -kuvan aksiaali- (B) sekä sagittaalileikkeessä (C), joissa seinämän kalkkiutuminen näkyy kirkkaan valkoisena (nuolet). Aneurysman poikittainen läpimitta (hakasulkeet) kaiku- (A) ja TT-kuvassa (B).

Aneurysmat itsessään ovat yleensä harmittomia, kunnes ne aiheuttavat oireita revetessään, tukkoon hyittyessään, ympäröiviä rakenteita painaessaan tai lähettäessään embolista materiaalia ääreisvaltimoihin. Syntymekanismi ja aneurysman sijainti vaikuttavat oireisiin, jotka voivat pahimmillaan olla henkeä uhkaava verenvuoto tai kohde-elimen iskemia (1,2). Valtaosaa havaituista, oireettomista aneurysmista voidaan rauhassa seurata. Oireetonta vatsa-aortan aneurysmaa voidaan yleensä seurata perusterveydenhuollossa 4,5 cm läpimittaiseksi saakka ennen erikoissairaanhoidon kiireetöntä konsultaatiota (KUVA 2) (1,3). Muiden oireettomien aneurysmien osalta suositellaan erikoissairaanhoidon kiireetöntä konsultaatiota. Oireita aiheuttavat aneurysmat vaativat yleensä päivystyksellisen arvon erikoissairaanhoidossa.

Aneurysmassa valtimon normaali seinämärakenne on rikkoontunut, median sileälihas-solujen määrä on vähentynyt ja seinämän mekaanista vahvuutta ylläpitävän soluväliaineen muodostumisen ja hajoamisen välillä vallitsee epätasapaino. Valtimoseinämän normaalin rakenteen hajoamisen ja haurastumisen myötä aneurysma on myös menettänyt normaalin seinämän suojaominaisuudet (KUVA 3) (4–6).

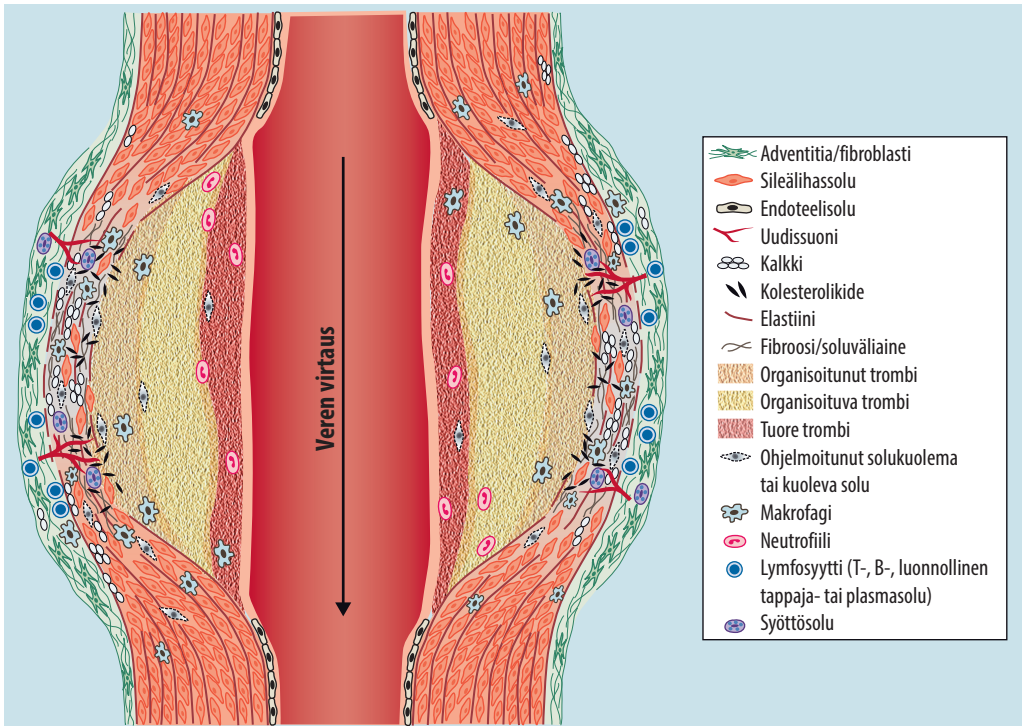
Ihmisen aneurysman syntymekanismia ei varmuudella tunneta, mutta tulehduksen osa aneurysman kasvussa ja kehityksessä on kiistatta keskeinen. Tätä tukevat lukuisat koe-eläinmallit, joissa aneurysman muodostuminen on pystytty estämään tai hidastamaan tulehduksen

eri komponentteja estämällä. Vaikka pieni osa aneurysmista syntyy vaskuliitin, perinnöllisen sidekudossairauden tai seinämäsolujen toimintahäiriön heikentämään valtimoon, valtaosa syntyy valtimoverisuonen ikääntymisen ja rappeutumisen seurauksena. Vahvimpia ateroskleroottisen aneurysmataudin riskitekijöitä ovat tupakointi ja kohonnut verenpaine, vatsa-aortta-aneurysman osalta myös suurentunut kolesterolipitoisuus ja miessukupuoli (7). Riskitekijöiden vaikutus aneurysmien synnyssä on vielä osin selvittämättä. Todennäköisesti mekanismit ovat ainakin osin yhteneviä ateroskleroosin tulehdusmekanismien kanssa (8).

Koska valtaosa kallon ulkopuolisia aneurysmia koskevasta tutkimustiedosta perustuu vatsa-aortan aneurysmiin, ovat ateroskleroottisen vatsa-aortta-aneurysman tulehdusmekanismit tässäkin katsauksessa keskeisiä.

Mykoottinen ja vaskuliitti-aneurysma esimerkkinä tulehduksen voimasta

Tulehdusreaktion osuutta aneurysmien kehittämisessä on arveltu merkitykselliseksi jo 1800-luvulta lähtien, joskin vasta nykyaikaiset patologian tutkimusmenetelmät ovat valottaneet tarkemmin tulehdusprosessia ja sen mekanismeja. Äärimmäinen esimerkki tulehduksen osuudesta aneurysmien synnyssä ovat nykyisellä mikrobilääkkeiden kaudella harvinaistuneet



KUVA 3. Vatsa-aortta-aneurysman tärkeimmät histopatologiset muutokset. Aneurysmassa normaali valtimon seinämärakenne on hajonnut siten, että intima-, media- ja adventiakerrosten erottaminen ei enää onnistu luotettavasti. Lisäksi aneurysmalle tyypillistä on elastisten laminoiden rikkoutuminen erityisesti neutrofiilien erittämän elastaasin myötä. Aneurysman seinämässä normaalisti lineaarisesti järjestäytyvät sileälihassolut ovat epäjärjestyksessä tai kuolleet joko ohjelmoituneen (apoptoosi) tai hallitsemattoman (nekroosi) solukuoleman seurauksena, jolloin kudos on korvautunut sidekudoksella, fibroosilla. Lisäksi valtimoseinämiä normaalisti vahvistavat kollageenikimpot ovat haurastuneet tulehdus- ja seinämäsolu-

jen erittämien proteaasien vaikutuksesta. Useimmiten endoteeli on hävinnyt ja korvautunut eri ikäisellä, kerrostuneella trombimassalla, jonka määrä saattaa olla merkittävä. Aneurysman seinämän adventitiaaliselle puolelle, aina intiman lähelle asti, muodostuu uudissuonia, mikä viittaa trombin alla olevien seinämsolujen hapenpuutteeseen. Hauraisiin uudissuoniin saattaa liittyä myös seinämänsisäisiä verenvuotoja. Aneurysman seinämässä havaitaan tavallisesti myös kalkkiutumista ja kolesteroliikiteiden kertymistä. Tulehdussolut, kuten makrofagit, T-, B-, plasma- ja syöttösolut sekä B-solujen muodostamat tertiäariset lymfocyttikertymät tai pesäkkeet sijaitsevat tyypillisesti vatsa-aortta-aneurysman ulkoreunamilla (4–6).

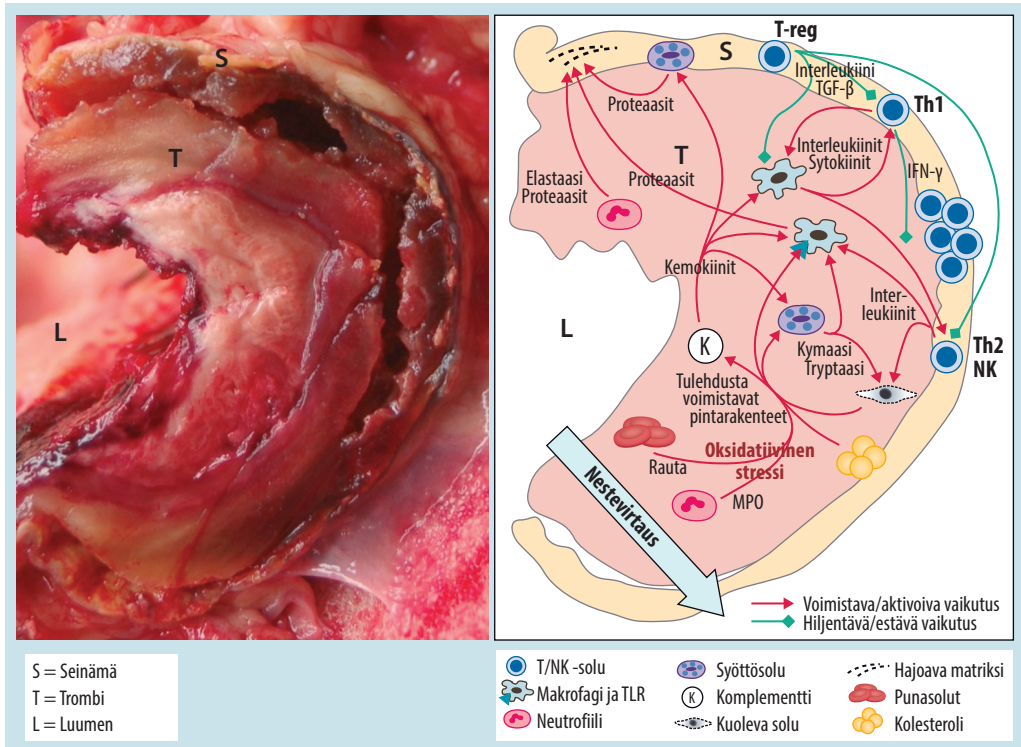
mykoottiset aneurysmat, joissa valtimon seinämään joko suoraan tai hematogeenisesti päätyneet bakteeri-infektio aiheuttaa rajun akuutin tulehdusreaktion ja tulehdussolujen kertymisen tulehduspaikalle. Näistä erityisesti neutrofiilien erittämä elastaasi ja monosyyttien tuottamat proteaasit haurastuttavat valtimon seinämälle mekaanista kestävyyttä antavan sidekudostukirakenteen, mikä johtaa paikalliseen aneurysma-muodostukseen (9).

Myös immunologisella mekanismilla syntyviin verisuonen tai sen vieruskudoksen tulehdustiloihin, kuten vaskuliitteihin (jättisoluarteriitti, Takayasun tauti, granulomatoottinen

polyangiitti, Kawasakin tauti, Behçetin tauti ja polyarteritis nodosa eli valtimoiden kyhmytulehdus) sekä IgG4-tautiin liittyy aneurysmien muodostumista vastaavalla tulehdussoluvälitteisellä mekanismilla (9–11).

Lievän tulehduksen noidankehä ylläpitää aneurysmaa

Normaalisti tulehdusreaktio toimii elimistön korjausmekanismina paikallisen mikro- tai makrotasoisen kudonvaurion yhteydessä, ja se ohjaa kudoksen muovautumista ja palautumista. Tulehdus voi kuitenkin kroonistua tilantees-



KUVA 4. Tromboituneen vatsa-aortta-aneurysman tulehdusmekanismit. Tavanomaisimpia signaalireittejä aortta-aneurysman tulehdussolujen, makrofagien, neutrofiilien, auttaja-T-solujen (Th1 ja Th2), säätelijä-T-solujen (T-reg), luonnollisten tappajasolujen (NK) ja syöttösolujen välillä. Tärkeimmät tulehduksen välittäjäaineet aneurysmassa ovat tulehdusta aiheuttavat interleukiinit (IL) 1, 4, 5, 6 ja 17, tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α) sekä gammainterferoni (IFN- γ). Tärkeimmät tulehdusta hillitsevät välittäjäaineet puolestaan ovat IL-10 ja transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- β). Aneurysmasäkin sisäpuolisessa luminaalisessa trombissa sekä seinämän sisäisissä mikroverenvuodoissa hajoavat punasolut vapauttavat rautaa ja neutrofiilit erittävät myeloperoksidaasia (MPO), joiden aiheuttama hapettuminen lisää aneurysmassa tulehdusreaktiota voimistavien pintarakenteiden, vaurioistokuvioiden (DAMP) ja patogeenoistokuvioiden (PAMP), muodostumista. Nämä rakenteet puolestaan aktivoi-

vat komplementtia ja tulehdussoluja Tollin kaltaisten reseptorensa (TLR) aktivoitumisen kautta. Aktivoituneen komplementtijärjestelmän pilkkoutumistuotteet, anafylatoksiinit ja kemokiinit kuten C3a ja C5a, toimivat tulehdusreaktion välittäjinä. Aneurysmaseinämän läpi kulkeva, paine-erojen aiheuttama nestevirtaus saa aikaan trombiperäisten komponenttien huuhtoutumista syvemmälle aneurysman seinämään. Luonnollisten tappajasolujen erittämät sytokiinit lisäävät osaltaan aneurysmaseinämän sileälihassolujen vaurioita ja yhdessä lisääntyneen hapettumisen kautta vaurio- ja patogeenoistokuvioiden muodostusta. Elastolyttiset ja proteolyttiset entsyymit pilkkovat elastiinia, kollageeneja ja muita soluväliaineen komponentteja, ja syöttösolujen erittämät kymaasi ja tryptaasi lisäävät näiden entsyymien aktiivisuutta. Lisäksi syöttösolut vapauttavat tulehdusta voimistavia välittäjäaineita, kuten IL-6:tta ja gammainterferonia (4,8,12).

sa, jossa sitä ylläpitävä mekaaninen tai kemiallinen ärsyke on jatkuvasti läsnä.

Aneurysman seinämässä on lievä tulehdus, jossa tulehdussolujen erittämät proteasit sekä solunulkoista matriksia normaalisti tuottavien seinämäsolujen tuhoutuminen aiheuttavat aneurysman seinämän haurastumista sekä rappeutumista ja jossa aneurysman seinämään kerääntyvät kolesteroli, luminaalisen trombin

hajoamistuotteet ja muut kuona-aineet puolestaan ylläpitävät jatkuvaa tulehdusta (KUVA 4) (4,8,12). Tulehdus vaikuttaa aneurysmaan lukuisilla eri mekanismeilla, ja toisaalta tulehdusta säätelevät aneurysmaan liittyvät tekijät, kuten verenvirtaus, tromboosi ja endoteelin toiminta tai toimimattomuus (4). Vastaavat mekanismit vaikuttavat tietävästi myös aivovaltimoiden aneurysmissa (13).

Luontainen ja hankinnainen immunitetti osallistuvat aneurysmaseinämän tulehdukseen

Aikakauskirjassa on aiemmin julkaistu perusteellinen katsaus luontaisen immunitetin osuudesta tulehduksen säätelyssä (14). Luontaisella immunitetilla tarkoitetaan niitä elimistön immunitetin osia (komplementtijärjestelmä, luontaiset vasta-aineet, inflammasomit, solujen Tollin kaltaiset reseptorit eli TLR:t), jotka pystyvät tunnistamaan patogeeneille tai kudosaivuriolle tyypillisiä pintarakenteita eli patogeenoitostokuvioita (pathogen associated molecular patterns, PAMP) ja vaurioitostokuvioita (damage associated molecular patterns, DAMP) ja edelleen aktivoimaan soluvälitteisen immuunijärjestelmän tai solukuoleman (15). Hankinnainen immunitetti puolestaan perustuu B-lymfosyyttien vasta-ainetuotantoon, T-lymfosyyttien sytokiinituotantoon ja tappovaikutukseen sekä tulehdussolujen keskinäisiin säätelymekanismeihin.

Tulehdussolut tuottavat happiradikaaleja, jotka voivat hapettaa aneurysman seinämä-rakenteita muistuttamaan PAMP:tä ja DAMP:tä, mikä aiheuttaa epätarkoituksenmukaisen luontaisen immuunivasteen näitä rakenteita kohtaan (16). Tähän viittaa sekin, että aneurysmistä on löydetty vasta-aineita ja komplementin komponentteja; koe-eläinmallissa vasta-ainevälitteisen komplementtiaktivaation sammuttaminen pysäyttää aneurysman kehittymisen (17). Tulehdusta edistävien sytokiinien sekä matriksia hajottavien metalloproteiinaasien synteesiä lisäävistä TLR:istä erityisesti TLR4 on nostettu viime vuosien tutkimustulosten perusteella keskeiseksi aneurysman kehittymistä säätäväksi tekijäksi (17).

Vatsa-aortan aneurysmissa on myös T-soluja, adventitiaalisia, granuloomia muistuttavia B-lymfosyyttivoittoisia lymfossyyttimuodostelmia (adventitial tertiary lymphoid organ) sekä vasta-aineita tuottavia, B-lymfosyyteistä erilaistuneita plasmasoluja, mikä viittaa aktiiviseen immuunivasteeseen jotakin aneurysman komponenttia kohtaan (4). Aneurysmista onkin aktiivisesti haettu ja löydetty muun muassa *Chlamydia pneumoniae* sekä yleisen hampai-

siin liittyvän taudinaiheuttajan, *Porphyrromonas gingivaliksen*, DNA:ta (4,18,19). Näiden taudinaiheuttajien mahdollinen osuus ja mekanismit aneurysmatulehduksen ylläpitäjinä vaativat kuitenkin lisätutkimuksia.

Makrofagit tuhoavat matriksia sekä osallistuvat krooniseen tulehdukseen ja aneurysman seinämän rappeuttamiseen

Makrofageilla on aneurysmassa sekä haitallisia että suojaavia toimintoja. Ne osallistuvat esimerkiksi soluväliaineen muovautumisen säätelyyn erittämällä proteaaseja ja kasvutekijöitä ja indusoimalla fibroosia. Makrofagit säätelevät tulehdusta erittämällä tulehduksen välittäjäaineita, kuten interleukiini 6 (IL-6)- ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α)-sytokiineja ja olemalla vuorovaikutuksessa muiden tulehdussolujen kanssa. Lisäksi makrofagit poistavat trombin ja aneurysmaseinämän sisäisten pienten verenpurkaumien hajonneista punasoluista peräisin olevaa hapettamiskykyistä punasolurautaa sekä hapettuneita molekyyliä, vaikka tuottavat samalla itsekin happiradikaaleja.

Aneurysmapotilaiden veressä kiertävien makrofagien esiasteiden, monosyyttien, proteiinien ja geenien ilmentymisprofiilissa on yliedustettuna matriksin muovautumiseen ja tulehdukseen liittyviä tekijöitä. Vastaava ilmiö on havaittu koe-eläinmalleissa (5).

Syöttösolut edistävät matriksin hajottamista ja voimistavat tulehdusta

Aktivoituneet syöttösolut vapauttavat muun muassa kymaasia ja tryptaasia, jotka muuntavat muiden solujen tuottamia proteaaseja aktiiviseen muotoon ja siten edistävät matriksin hajoamista, rikkovat muiden solujen kiinnittymisproteiineja sekä aktivoivat reniini-angiotensiinijärjestelmää. Lisäksi syöttösolut erittävät makrofagien ohella kasvutekijöitä, sytokiineja ja leukotrieeneja, jotka osaltaan voimistavat tulehdusta (12).

Syöttösolujen määrän on havaittu liittyvän aneurysman suurempaan kokoon, luminaali-

seen tromboosiin sekä adventitian ja median uudissuonten muodostumiseen (20). Aortta-aneurysmissa on myös raportoitu suurentuneita leukotrieenipitoisuuksia, ja kokeellisissa aneurysmamalleissa leukotrieenireseptorin salppaajien on todettu estävän aneurysmien kehittymistä (21).

Tulehdusreaktion polarisoitumisen merkitys vielä epäselvä

Eri tulehdussoluista on tunnistettu tulehdusta edistäviä ja hillitseviä alatyyppejä, joista auttaja-T-solujen (Th1/2), B-solujen (B1/2) ja makrofagien (M1/2) soluvasteiden tasapainolla uskotaan olevan merkitystä aneurysmatulehduksen säätelyssä ja aneurysman kehittämisessä (4,17).

Tulehdusta edistävien M1-makrofagien osuuden epäillään olevan merkittävämpi aneurysman synnyssä ja tulehdusta ehkäisevien M2-makrofagien osuuden puolestaan aneurysman myöhemmässä kehittämisessä. Koe-eläinmalleissa tulehdusta ehkäisevien, gammainterferonia tuottavien Th1-solujen ja tulehdusta edistävien, matriksin hajoamista lisäävien Th2-solujen sekä B-solujen polarisaation roolista aneurysman kehittämisessä on kuitenkin tehty ristiriitaisia havaintoja (17).

Aneurysman sisäinen trombi degeneraatiomoottorina

Trombin fibriniiniverkkoon kiinnittyy verihiu-taleita, punasoluja ja tulehdussoluja, pääosin neutrofiileja. Näiden solujen vähitellen hajotessa niiden sisältö vapautuu trombiin ja tekee siitä biologisesti aktiivisen (6). Teorian mukaan trombin läpi kulkee paine-erojen ylläpitämä nestevirtaus (centrifugal mass transport), joka huuhtelee trombiin vapautuneita aineita varsinaiseen aneurysman seinämään (KUVA 4) (4,6). Trombimassassa hajoavien punasolujen ja verihiu-taleiden kalvorakenteiden kolesteroli kiteytyy ja aktivoi inflammasomivälitteisesti tulehdusta (15,22).

Punasoluperäinen hemirautaa ja neutrofiilien myeloperoksidaasi ovat voimakkaita oksidantteja. Hapettumisen myötä aneurysman seinämän rakenteet voivat muuttua erityisesti luon-

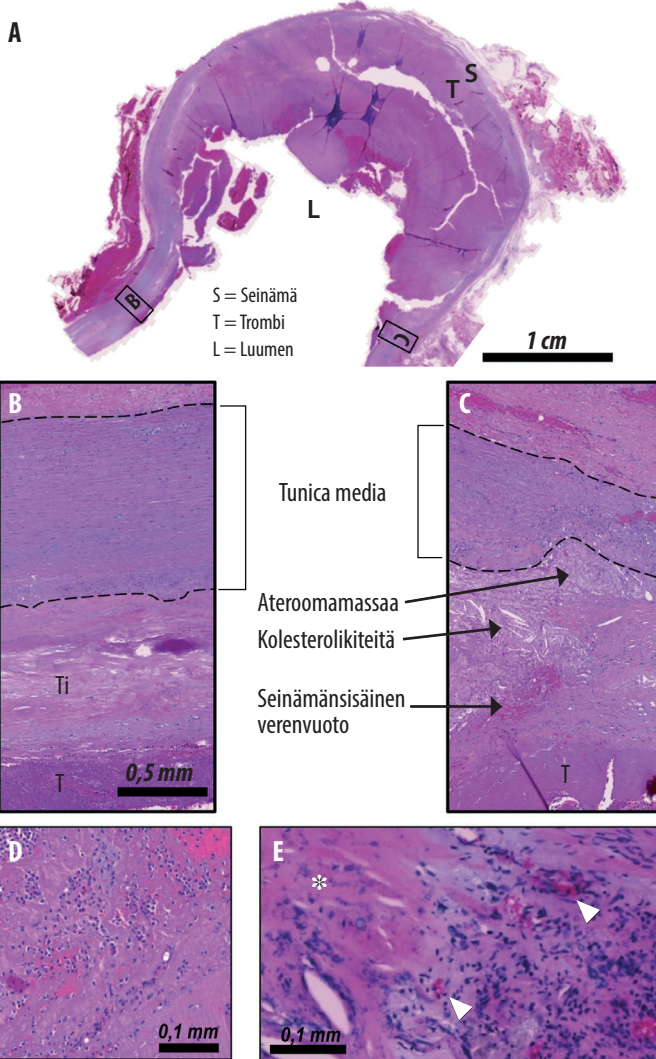
taista immunitteettia aktivoiviksi. Neutrofiili-elastaasin ja katepsiini G:n arvioidaan vaikuttavan valtimoseinämän kestävytyteen keskeisten elastiinisäikeiden hajoamisen ja tätä seuraavan aneurysman kasvun osalta. Lisäksi trombissa on lukuisia muita tulehdussolujen entsyymejä, kuten gransyymia ja fosfolipaaseja, sekä trombiiperäisiä proteaaseja, esimerkiksi trombiinia ja plasmiinia (4,23).

Trombista vapautuva trombiini voimistaa tulehdusta proteaasien aktivoimien reseptorien (protease activated receptor, PAR) välittämien mekanismien kautta (24). Neutrofiilit ovat lyhytikäisiä ja muodostavat hajotessaan lähinnä DNA-rihmasta koostuvia verkkoja, neutrofiilien solunulkoisia loukkuja (neutrophil extracellular trap, NET), joiden on koe-eläinmallissa havaittu edistävän aneurysman kasvua (17).

Aneurysma ja ateroskleroosi

Tyypillisessä aneurysmassa on useita vastaavia histologisia piirteitä ja aktivoituneita valtimoseinämän muuttumista sääteleviä solutason mekanismeja kuin ateroskleroosissa (8). Kuvantamistutkimuksissa aneurysman seinämässä nähdään usein kalkkiumia ja histologisessa tutkimuksessa ateroskleroosille ominaisia piirteitä, kuten rasva- ja kolesterolikertymiä, uudissuonitusta sekä tulehdussoluja (KUVA 2 ja 5). Aneurysman kehittämiselle merkitykselliset tulehduskomponentit ja signaalireititkin ovat suurelta osin samoja, jotka säätelevät myös ateroskleroosin kehittymistä (KUVA 4).

Aneurysmapotilaiden riski kuolla muihin sydän- ja verisuonitauteihin on suurentunut, ja aneurysman ja ateroskleroosin tärkeimmät riskitekijät ovat samoja lukuun ottamatta aneurysmalta suojaavaa diabetesta (1,2). Yhteisistä patologisista mekanismeista huolimatta nykytiedon perusteella ei osata vielä selittää, miksi ateroskleroosisessa valtimossa verisuonen seinämämuutokset rajoittuvat pääasiassa intimaan, kun taas aneurysmassa tulehdusmuutoksia on myös mediakerroksessa sekä adventitiasa (8). Ahtauttavan ateroskleroosimuutoksen tai valtimoa laajentavan aneurysmamuutoksen syntyminen perimmäistä syytä ei tunneta.



KUVA 5. Vatsa-aortan aneurysma patologin silmin. Hematoksyliini-eosiinivärjäys. Vatsa-aortta-aneurysmassa (A) aortan seinämän (S) rakenne muuttuu vähitellen paksumasta ja normaalia aorttaa muistuttavasta (B) ohueksi ja rakenteeltaan muuttuneeksi (C). Rappeutumisen myötä seinämäkerros (tunica media, hakasulkeet) ohenee ja haurastuu sekä aneurysman sisällä olevan trombinmassan (T) osuus suurenee. Aneurysman seinämään kertyy aterosomassaa. Trombissa nähdään myös voimakkaita tulehdussolukertymiä, tässä neutrofiileja (D, lähes kaikki tumat), joiden tuottamat proteaasit haurastuttavat aneurysman seinämää. Aneurysman seinään muodostuu uudissuonitusta (E, nuolenpäät), joka saa alkunsa adventitian puolelta ja saattaa tunkeutua pitkälle trombiin. Seinämänsisäiset verenvuodot (C) liittyvät uudissuoniin. Aneurysmaan kertynyt kolesterolimuuttuu kiteiseksi (C ja E) ja jättää ominaiset reiät histologiseen leikkeseen. Seinämään muodostuu myös kalkkiumia (E, tähti). Kolesterolikiteet voimistavat aneurysman tulehdusreaktiota. Tällä potilaalla aneurysmasäkin viereisessä aortassa (B) nähdään normaalia paksumpi tunica intima-kerros (Ti) sekä ohut kerros seinämämyötäistä trombia (T).

Sidekudossairauxsiin liittyvien ja muiden aneurysmien erityispiirteitä

Perinnöllisiin sidekudossairauxsiin, kuten Marfanin, Loeys–Dietzin ja tyypin IV Ehlers–Danlosin oireyhtymiin, liittyvä valtimoseinämän mekaaninen hauraus altistaa potilaat saamaan herkemmin aneurysmia (25). Näitä aneurysmia leimaavat poikkeuksellisen vähäiset seinämän ateroskleroottiset muutokset, kuten kalkkiutumisen, sekä vain vähäinen tai kokonaan puuttuva aneurysmasäkin sisäinen trombi.

Tulehduselliset prosessit liittyvät sidekudossairauxsien aneurysmien patologiseen kokonaisuuteen vähemmän kuin muiden aneu-

rysmien. Rinta-aortan aneurysmistä merkittävän osan taustalla on puolestaan häiriö aortan sileälihassolujen kasvutekijäriippuvaisessa (transmorfoiva kasvutekijä beeta, TGF- β) signaalinnissa (25). Näissäkin aneurysmissa tulehdus osallistuu seinämän muovaantumiseen.

Konservatiiviset hoitokeinot aneurysman kasvun hidastajina

Toistaiseksi erityistä aneurysman kasvua pysäyttävää lääkehoitoa ei ole onnistuttu löytämään, vaikka koe-eläimälleissä aneurysma muodostus onkin saatu vähenemään yksittäisiä tulehduskomponentteja sammuttamalla

Ydinasiat

- ▶ Aneurysman perimmäisiä syntymekanismeja ei tunneta.
- ▶ Tulehduksen osuus aneurysman kehitymisessä on merkittävä.
- ▶ Toistaiseksi aneurysmien konservatiivisen hoidon keinot rajoittuvat sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoitoon.

(17,26). Kliinisesti on kokeiltu niin doksisykliiniä, beetasalpaajia, ACE:n estäjiä kuin statiinejakin ilman selvää näyttöä tehosta (26). Aneurysmien konservatiivinen hoito rajoittuu edelleen riskitekijöiden hoitoon eli tupakoinnin lopettamiseen, verenpaineen hoitoon sekä kolesterolilääkityksen ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihappolääkityksen käyttöön. Näistä tupakoinnin lopettaminen hidastaa aneurysman kasvua. Muiden riskitekijöiden hoidolla voidaan pienentää vatsa-aortta-aneurysmapotilaiden kuolemanriskiä, sillä vuosittain 3 % heistä kuolee muihin sydän- ja verisuonitauteihin (2).

Tupakointi on voimakas aneurysmataudin riskitekijä, sillä kerroinsuhde (odds ratio, OR) on yli 3 (2). Aneurysmapotilaan tulisikin lopettaa tupakointi. Nikotiini itsessään indusoi aneurysman seinämäsolut sekä tulehdussolut tuottamaan soluväliainetta hajottavia metalloproteinaaseja, ja tämä nikotiinin vaikutus on osoitettu aneurysman synnyn kannalta merkittäväksi myös koe-eläinmallissa (27). On myös todennäköistä, että tupakoinnin myötä elimistön kulkeutuu nikotiinin ohella muitakin tulehdusta ja aneurysmataudin etenemistä edistäviä ainesosia.

Verenpaineella ei ole suoria tulehdukseen liittyviä vaikutusmekanismeja, mutta todennäköisesti sen hyvä hoito vähentää aneurysmaan kohdistuvia biomekaanisia voimia, mikä vaikuttaa kollageenin- ja proteaasintuotantoon valtimoseinämän sileälihassoluista ja siten aneurysman seinämän muovautumiseen (28).

Aneurysman seinämään kertyneet kolesteroli ja lipoproteiinit hapettuvat, mikä muuttaa ne tulehdusta aiheuttaviksi ja toksisiksi. Veren kolesterolipitoisuuden pienentäminen todennäköisesti vähentää aneurysman seinämään päätyvän kolesterolin määrää. Vaikka kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet statiinilääkityksen merkittävästi hillitsevän aneurysman kasvua, on statiineilla kuitenkin lukuisia hyödyllisiä, rasva-aineenvaihdunnasta riippumattomia oheisvaikutuksia, jotka lienevät suotuisia myös aneurysman tulehduksen hillitsemisessä (2,29).

Asetyylisalisyylihapon tulehdusta hillitsevä teho perustuu prostaglandiinisyntetaasin estoon ja hyytymistä vähentävä teho puolestaan tromboksaani A:n tuotannon vähentämiseen. Nämä mekanismit saattavat hillitä aneurysman seinämän tulehdusta (30).

Lopuksi

Aneurysman synty- ja kasvumekanismeja tutkitaan aktiivisesti. Kasvumekanismien parempi ymmärtäminen mahdollistaisi kasvua hillitsevien lääkehoitojen kehittämisen siten, että aiempaa pienempi osa aneurysmista ehtisi vaatia kajoavaa avokirurgista tai suonensisäistä hoitoa potilaan eliniän aikana. Tutkimusten perusteella tulehduksella on merkittävä rooli aneurysmaseinämän patologiassa.

Vaikka koe-eläintutkimuksissa on pystytty osoittamaan useita aneurysman kehittymisen kannalta merkittäviä mekanismeja, ihmisen aneurysmat vaikuttavat patologisesti monimuotoisemmilta. Tulokset koe-eläintutkimuksissa vaikuttaviksi osoittautuneista lääkeshoidoista ovat jääneet lumekontrolloiduissa ihmistutkimuksissa laihoiksi (17,26). Toivoaksemme tulevaisuudessa on mahdollista löytää uusia hoitoja, joilla aneurysman tulehdusta ja seinämän rappeutumista saadaan jarrutetuksi ja elimistön omia kudosaaurion paranismekanismeja vahvistetuksi siten, että aneurysman kasvu pystyttäisiin luotettavasti pysäyttämään ja repeämisriski minimoimaan. ■

KIRJALLISUUTTA

- Ihlberg L, Kantonen I. Aortan aneurysmat ja dissekoituma. Kirjassa: Jousimaa J, Alenius H, Atula S, ym, toim. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017, s. 320–2.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, ym. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8–93.
- Venermo M, Suominen V. Vatsa-aortan aneurysman seuranta ja hoidon ajoitus. Kirjassa: Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P, toim. Kirurgia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 594–5.
- Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, ym. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res* 2011;90:18–27.
- Raffort J, Lareyre F, Clément M, ym. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14:457–71.
- Tong J, Holzapfel GA. Structure, mechanics, and histology of intraluminal thrombi in abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng* 2015;43:1488–501.
- Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, ym. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994–2001. *Circulation* 2009; 119:2202–8.
- Peshkova IO, Schaefer G, Koltsova EK. Atherosclerosis and aortic aneurysm – is inflammation a common denominator? *FEBS J* 2016;283:1636–52.
- Deipolyi AR, Czaplicki CD, Oklu R. Inflammatory and infectious aortic diseases. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(Suppl 1):S61–70.
- Pettersson T. IgG4:ään liittyvä sairaus – monen näennäisesti yhden elimen tauti-tilan yhteinen nimittäjä. *Duodecim* 2014; 130:209–18.
- Cinar I, Wang H, Stone JR. Clinically isolated aortitis: pitfalls, progress, and possibilities. *Cardiovasc Pathol* 2017;29:23–32.
- Kritikou E, Kuiper J, Kovanen PT, ym. The impact of mast cells on cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2016;778:103–15.
- Tulamo R, Frösen J, Laaksamo E, ym. Miksi aivovaltimoaneurysma puhkeaa? *Duodecim* 2011;127:244–52.
- Hänninen A. Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. *Duodecim* 2011; 127:1679–87.
- Junttila I, Meri S, Rämetsä M. Inflammation – tulehdusreaktion keskeinen säätelijä. *Duodecim* 2013;129:705–11.
- Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF, ym. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity. *J Intern Med* 2008;263:479–88.
- Li H, Bai S, Ao Q, ym. Modulation of immune-inflammatory responses in abdominal aortic aneurysm: emerging molecular targets. *J Immunol Res* 2018;2018:7213760.
- Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:453–63.
- Wada K, Kamisaki Y. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases – from molecular mechanisms to clinical cases: involvement of Porphyromonas gingivalis in the development of human aortic aneurysm. *J Pharmacol Sci* 2010;113:115–9.
- Mäyränpää M, Trosien JA, Fontaine V, ym. Mast cells associate with neovessels in the media and adventitia of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2009;50:388–95.
- Di Gennaro A, Araújo AC, Busch A, ym. Cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonism prevents experimental abdominal aortic aneurysm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:1907–12.
- Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni KO, ym. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;5:e11765. DOI: 10.1371/journal.pone.0011765.
- McCormick ML, Gavrila D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:461–9.
- Posma JJ, Posthuma JJ, Spronk HM. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1908–16.
- Li CJ, Lin CY, Stitzel NO. Genetics of the extracellular matrix in aortic aneurysmal diseases. *Matrix Biol* 2018;71–72:128–43.
- Kokje VB, Hamming JF, Lindeman JH. Editor's choice – pharmaceutical management of small abdominal aortic aneurysms: a systematic review of the clinical evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:702–13.
- Li ZZ, Dai QY. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: role of nicotine and nicotinic acetylcholine receptors. *Mediators Inflamm* 2012;2012:103120.
- Bäck M, Gasser TC, Michel JB, ym. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. *Cardiovasc Res* 2013;99:232–41.
- Palomäki A. Statiinien oheisvaikutukset. *Duodecim* 2004;120:411–8.
- Cameron SJ, Russell H, Owens AP 3rd. Antithrombotic therapy in abdominal aortic aneurysm: beneficial or detrimental? *Blood* 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-08-743237.

RIIKKA TULAMO, LKT, dosentti, verisuonikirurgi
HUS Vatsakeskus, verisuonikirurgia

MIKKO I. MÄYRÄNPÄÄ, LT, dosentti, patologi
Helsingin yliopisto ja HUSLAB

PEKKA AHO, LKT, dosentti, verisuonikirurgi
HUS Vatsakeskus, verisuonikirurgia

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Riikka Tulamo: Palkkio (Aplagon Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Cook Medical)

Mikko Mäyränpää: Palkkio (HUSLAB), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Takeda, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Roche, Bristol-Myers Squibb, MSD), muut sidonnaisuudet (Orion Oyj osakeomistus)

Pekka Aho: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Inflammation in extracranial aneurysm formation

The mechanisms of extracranial aneurysm formation are largely unknown. Several inflammatory mechanisms contribute to the degenerative and remodeling changes in the aneurysm wall, leading to destruction of the normal structure of the vascular wall and ultimately growth of aneurysm. Despite active research, there is no pharmaceutical compound or other treatment method that could attenuate the development of human aneurysm. Accordingly, the current preventive and conservative treatment methods are limited to treatment of cardiovascular risk factors in general.