

Janne Koskimäki, Melissa Rahi, Antti Sajanti, Juri Kivelev, Tomi Rantamäki ja Jaakko Rinne

Aivokavernooma – pitääkö olla huolissaan?

Aivokavernooma on laskimoepämuodostumasairaus, jonka nykyisiä hoitovaihtoehtoja ovat seuranta, leikkaus ja sädehoito. Aivokavernoomasta tunnetaan sporadinen ja familiaalinen muoto. Magneettikuvausten saatavuuden lisääntyttyä aivokavernoomia diagnosoidaan entistä enemmän, joten moni kliniko saattaa törmätä tähän tautiin. Sen luonnollinen kulku on yleensä hyvälaatuinen. Pelätyin tapahtuma, aivokavernooman vuoto, on harvinainen. Uusimpia tautiin liittyviä tutkimushavaintoja on tehty vuodon ennustamisesta sekä mikrobiomin osuudesta taudin synnystä ja kulussa. Tutkimustiedon lisääntymisen myötä uusia hoito- ja seurantamahdollisuuksia tulee kliiniseen käyttöön merkittävästi todennäköisesti jo lähivuosina. Aivokavernoomasta ei pidä olla huolissaan, mutta taudin erityispiirteiden vuoksi sen seurannasta ja hoidosta tulisi konsultoida yliopistosairaaloiden moniammatillista neurovaskulaarihoitotyöryhmää.

Vuonna 1863 Rudolf Virchow yritti ensimmäisenä määritellä aivoverisuonten epämuodostumia (1). Aivokavernoomien (cerebral cavernous malformation, CCM; cerebral angioma, CA) luokittelu oli vaikeaa, sillä niitä pidettiin aluksi verisuoniperäisinä kasvaimina tai kehityksellisinä epämuodostumina. Kun aivoverisuonten angiografiakuvaukset yleistyivät, jäivät aivokavernoomat muiden näissä kuvantamisissa paremmin esiin tulevien aivoverisuoniepämuodostumien aiheuttaman mielenkiinnon varjoon. Aivokavernoomia kutsuttiinkin kryptisiksi aivoverisuoniepämuodostumiksi, koska ne eivät visualisoidu angiografiassa. Aivojen magneettikuvauksen kehittyminen muutti aivokavernoomien diagnostiikkaa ja hoitoa merkittävästi.

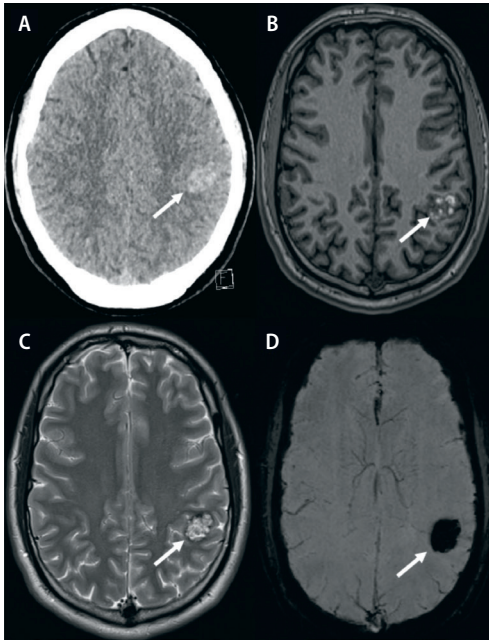
Synnyn syytä

Aivokavernoomat jaetaan sporadiseen ja familiaaliseen ryhmään, synnynnäisiä on noin puolet tapauksista (1). Sporadisessa muodossa todetaan tyyppillisesti vain yksi aivokavernooma tai pieni paikallinen rypäs, johon voi liittyä myös vaaraton kehityksellinen laskimoanomaliamuutos (developmental venous anomaly, DVA).

Sporadisten aivokavernoomien leikkausnäytteiden solutason tutkimukset ovat osoittaneet, että perinnölliset ituradan mutaatiot puuttuvat, mutta ne voivat aiheutua samojen geenien somaattisista mutaatioista, jotka tavanomaisesti yhdistetään myös perinnöllisiin aivokavernoomiin (2).

Familiaalisessa muodossa puolestaan todetaan useita aivokavernoomia aivojen tai selkäytimen alueella. Familiaalisen muodon kavernoomien kehittymisen katsotaan johtuvan ituradan heterotsygoottisesta mutaatiosta ja puuttuvasta toiminnasta (loss of function) yhdessä kolmesta geenistä: *CCM1/KRIT1*, *CCM2/Malcavernin* tai *CCM3/PDCD10* (3). Näiden mutaatioiden eroja on todettu eri kansoilla (3).

Familiaalisen aivokavernooman endoteelisoluiissa todetaan bialleeliset mutaatiot, ja tutkimushavainto on linjassa Knudsonin mekanismin kanssa, jossa homotsygoottinen loss of function- eli toiminnanvähennysmutaatio todetaan aivokavernooman endoteelisoluiissa, mutta heterotsygoottinen mutaatio kehon muissa soluissa (4,5). Aivokavernooma on histologisesti samanlainen riippumatta genotyypistään tai sporadisuudestaan (5).



KUVA 1. Vuotaneen symptomaattisen aivokavernooman kuvauslöydökset aivojen tietokonetomografiassa (TT) ja magneettikuvauksessa. TT:ssä kuvauslöydös jää usein epäspesifiseksi. A. TT-leikkeessä vasemmalla frontoparietaalisella aivokuorella on noin 13 x 18 mm:n kokoinen hennosti hyperdensinen leesio, joka voisi olla esimerkiksi valtimo-laskimoepämuodostumaankin liittyvä pieni verenvuoto. Tarkemat selvittelyt tehdään magneettikuvauksella. Siinä todetaan TT-löydöstä vastaavasti tyypillinen aivokavernoomalöydös, jossa on hieman tuoretta verta ja eri-ikäisiä veren hajoamistuotteita. B. T1-painotteinen magneettikuvaukseksenssi. C. T2-painotteinen magneettikuvaukseksenssi. D. Magneetitoivuuskuvauksen (SWI) sekvenssi.

Diagnoosi perustuu magneettikuvantamiseen – näin helposti se käy!

Aivokavernooman tyypillisenä magneettikuvauuslöydöksenä nähdään popcornmainen rakenne, jonka monisignaalisuuden aiheuttaa erikäisesti organisoitunut veri, sekä ympäröivä hemosideriiniirengas (KUVA 1) (6). Hemosideriiniirengas visualisoituu hyvin T2*-painotteisissa magneettikuvissa.

Magneettikuvissa voidaan todeta aivokavernoomalle tyypillinen ”eläminen” eli eri-ikäisiä kavernooman sisäisiä mikroverenpurkauksia, jotka vaihtelevat eri ajanjaksojen kuvantamisissa. Mikroverenvuodot voivat jo itsessään

aiheuttaa potilaalle oireita aivokavernooman tilavuuden suurenemisen ja turvotuksen vuoksi. Aivokavernooman verenvuoto kapselin ulkopuolelle aiheuttaa usein välittömiä oireita.

Akuutti verenvuoto voi peittää aivokavernooman alleen ja vaikeuttaa diagnosointia, mutta veren poistuessa paljastuu kavernoomalle tyypillinen rakenne. Mikäli aivoverenvuoto herättää epäilyn epämuodostumaetiologiasta, on seurantakuvaus muistettava. Seurantakuvausten tarve ja aikataulu arvioidaan yliopistolaisen sairaalan neurokirurgisen yksikön neurovaskulaarityöryhmässä, johon kuvantamistutkimuksissa havaitut sattumalöydökset ja vuodon aiheuttaneet aivokavernoomaepäilyt lähetetään paikallinen hoidonporrastus ja -ohjeistus huomioiden.

Magneettikuvauksen SWI-sekvenssi (magneetitoivuuskuvauksena, susceptibility weighted imaging) on vielä herkempi kuin T2*-sekvenssi, mikä parantaa diagnostiikkaa (7). Familiaalisessa aivokavernoomataudissa magneettikuvantamisen SWI-sekvenssillä nähdään keskimäärin kaksi kertaa enemmän aivokavernoomia verrattuna T2*-sekvenssiin (7,8). Jotkin näistä SWI-sekvenssissä diagnosoiduista aivokavernoomista voivat kehittyä suuremmiksi ja aiheuttaa verenvuodon. Kliinisesti merkityksettömistä löydöksistä ei siis tässä tapauksessa ole kyse, vaikkakin kuvantaminen on suoritettu herkällä menetelmällä. On kuitenkin muistettava, että lisääntynyt herkkyys aiheuttaa diagnostisen haasteen erityisesti ikääntyneiden potilaiden osalta, sillä angiopatian aiheuttamat mikroverenvuodot voivat muistuttaa pieniä aivokavernoomia.

Tavanomaisiin T1- ja T2-sekvensseihin perustuva maailmalla käytetyin aivokavernoomien luokitteluasteikko on Zabramskin luokitus, jossa aivokavernoomat luokitellaan neljään eri luokkaan (9). Myös Suomessa on kehitetty aivokavernoomien luokitteluasteikko, joka soveltuu erityisen hyvin kotimaamme kantäväestöön käytettäväksi (10). Luokituksia kyetään käyttämään klinisen päätöksenteon tukena arvioitaessa taudin etenemistä ja vuotoriskiä.

QSM (quantitative susceptibility mapping) ja DCEQP (dynamic contrast enhanced quantitative perfusion) ovat vielä pääosin tutkimuksessa käytettyjä kuvantamissekvenssejä, jotka

on kehitetty aivokavernoomien rautapitoisuuden ja läpäisevyyden (permeabiliteetin) mittaamiseen (11). Näitä sekvenssejä tutkitaan merkkiaineina aivokavernoomien vuodon enustamisessa ja lääkehoidon vasteen arvioinnissa (12,13).

Aivokavernoomien kliininen kuva – lammas suden vaatteissa?

Usein aivokavernooma todetaan aivokuvantamisen sattumalöydöksenä, eikä suurella osalla aivokavernoomapotilaista ole mitään oireita. Aivokavernoomat voivat kuitenkin aiheuttaa moninaisia oireita, jotka ensi kerran ilmenevät useimmiten 20–50 vuoden iässä (14).

Yleisin aivokavernoomien aiheuttama ensioire on epileptinen kohtaus, joka ilmenee jopa 50 %:lle oireisista aivokavernoomapotilaista (14). Symptomaattinen vuoto todetaan kuvantamisessa neljänneksellä oireisista potilaista (14). Neurologinen puutosoire ilman radiologista vuotolöydöstä esiintyy neljänneksellä oireisista aivokavernoomapotilaista (14).

Aivojen magneettikuvauksen yleistyminen on todennäköisesti lisännyt oireettomien aivokavernoomien diagnosointia ja siten terveydenhuollon painetta seurantaan ja mahdollisesti jopa hoitoon. Aivokavernooma diagnosoidaan usein nuorella ja oireettomalla potilaalla, joten tutkimukselta kaivataan tukea mahdollisesti vuosienkin kestoisten magneettikuvausseurantojen järjestämisen tarpeellisuuden arviointiin. Seurantakäytännöt maailmalla ovat nykyisin kirjavia, mutta Suomessa sattumalta löydettäviä aivokavernoomia ei yleensä leikata.

Jos aivokavernooma aiheuttaa oireita myöhemmin, potilas hakeutuu uudelleen kuvantavaksi ja hoidon tarpeen arvioon. Järjestelmällisen seurannan vaikutus hoitopäätöksen tekoon onkin kyseenalaistettu sveitsiläistutkimuksessa ainakin perheellisten aivokavernoomien osalta (15). Huomionarvoista on myös, että sporadisen aivokavernooman oireettomien muutosten on todettu johtavan useammin leikkaushoitoon kuin perheellisen taudin oireettomien muutosten (16).

Aikaisemmissa aivokavernoomien luonnollisen kulun tutkimuksissa on raportoitu hyvin

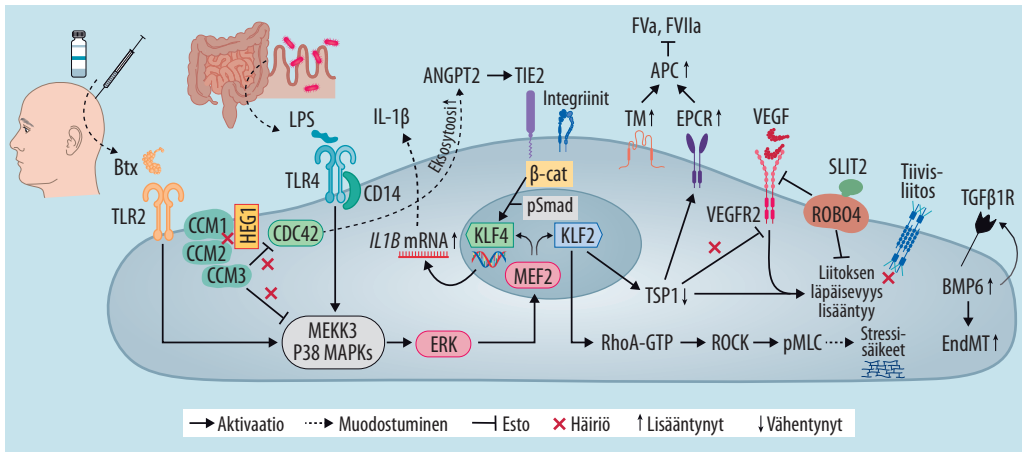
vaihtelevia vuototodennäköisyyksiä, mikä osaltaan johtuu vuodon erilaisista määritelmistä. Vuonna 2008 symptomaattisen aivokavernoomavuodon määritelmä standardoitiin. Symptomaattisen vuodon määritelmään sisältyy sekä aivojen magneettikuvantamisessa, patologisessa tai kirurgisessa tutkimuksessa todettavissa oleva aivokavernooman ulkopuolinen tai sisäpuolinen vuotokomponentti että akuutti tai subakuutti oireiden alku (3).

Ilman valintakriteerejä symptomaattisen vuodon riski on 0,08 % per vuosi potilailla, joilla on sattumalöydöksenä todettu aivokavernooma (14). Ensimmäisen symptomaattisen vuodon jälkeen uusintavuotoriski suurenee merkittävästi (14,17). Uusintavuodon riski on suurin heti vuodon jälkeen, mutta pysyy suurentuneena useita vuosia, viiden vuoden kuluessa riski on jopa 42 % (95 %:n luottamusväli 27–58 %) (14).

Aivorungossa sijaitsevien kavernoomien vuotoriski on suurempi niin ensimmäisen vuodon kuin uusintavuotoriskinkin osalta (14,17). Toisaalta pienikin vuoto herkällä aivorungon alueella aiheuttaa käytännössä aina oireita. Potilaiden, joilla on perheellisen muodon CCM3/PDCD10-mutaatio, vuotoriski on suurempi kuin sporadista tautia sairastavien (3). Tämä suurentunut riski kuitenkin vaikuttaa johtuvan enemmänkin aivokavernoomien suuresta määrästä kuin siitä, että yksittäisen aivokavernooman vuotoriski olisi suurempi. Taudinkulun tulkittamisen osalta huomionarvoista on, ettei suomalaisesta väestöpohjasta ole tarkkaa tutkimustietoa taudin ilmentymisen ja hoitamattoman taudin kulun osalta.

CCM-geenien toimintahäiriön seuraukset – avain uuteen hoitoon?

Kaikki kolme CCM-geeniä ovat tärkeitä alkionkehityksessä. Homotsygoottinen poisto yhdessäkin näistä geneista johtaa hiirialkioissa letaaliin sydämen kehityshäiriöön (18). Aikaisessa alkionkehityksessä tämä säätely tapahtuu MEKK3-KLF2/4-signaalireitin välityksellä (19). Aivokavernoomat muodostuvat tämän saman lisääntyvän signaaloinnin kautta, mutta letaalisuutta ei tapahdu, jos sydämen kriittinen



KUVA 2. Aivokavernooman patofysiologiset muutokset solutasolla. CCM-proteiinikompleksin toimintahäiriö aiheuttaa MEK3-KLF2/4 signaloinnin lisääntymisen endoteelisoluissa, mikä johtaa aivokavernooman syntyyn. MEK3-KLF2/4-signaloinnin häiriintyminen johtaa myös soluväliliitosten läpäisevyyden lisääntymiseen. VEGF-välitteinen signaali ja ANGPT2-eksosytoosi lisääntyvät ja lisää näiden kasvutekijöiden vaikutusta. Aivokavernooman vuotoherkkyyteen vaikuttavan mikroympäristön on osoitettu muodostuvan TSP1:n, EPCR:n ja TM:n välityksellä. Gramnegatiivisten bakteerien tuottama LPS lisää MEK3-KLF2/4-signalointia TLR4:n välityksellä ja kiihdyttää kavernoomien muodostumista.

ANGPT2 = angiopoietiini, APC = aktivoitu proteiini C, β-cat = beetakateniini, BMP6 = luun morfogeneettinen proteiini 6, Btx = botuliinitoksiini A, CDC42 = cell division control protein 42, EndMT = endoteeli-mesenykiymitransitio, EPCR = endoteeliproteiini C -reseptori, ERK = extracellular signal-regulated kinase, FVa = hyytymistekijä Va, FVIIa = hyytymistekijä VIIa, HEG1 = heart of glass, IL-1β = interleukiini 1β, KLF = Krüppelin kaltainen transkriptiotekijä, LPS = lipopolysakkaridi, MEF2 = myocyte enhancer factor, pMLC = fosforyloitunut myosiiniketju, pSmad = transformoivaa kasvutekijä beetaa signaloiva proteiini 1, RhoA = ras homolog gene family member A, ROBO4 = roundabout guidance -reseptori, ROCK = rho-associated protein kinase, SLIT2 = slit guidance ligand, TIE2 = TEK receptor tyrosine kinase, TGFβ1R = transformoiva kasvutekijä beeta 1 -reseptori, TLR = Tollin kaltainen reseptori, TM = trombomoduliini, TSP1 = trombospondiini 1, VEGFA = endoteelikasvutekijä A, VEGFR2 = endoteelikasvutekijäreseptori 2

kehitysvaihe on jo ohitettu (19). Lisääntynyt signaali johtaa moniin eri solusignaloinnin muutoksiin (KUVA 2).

Yksi tutkituimmista signaaliomuutoksista on RhoA-guanosiinitrifosfaatin aktiivisuuden lisääntyminen, joka johtaa verisuonten endoteelisolujen sekä suoliston epiteelisolujen soluväliliitosten toimintahäiriöihin ja lisää solujen läpäisevyyttä (18,20). RhoA-guanosiinitrifosfaatin säätelemän kinaasin (rho-associated protein kinase, ROCK) toiminnan estäminen farmakologisesti estää aivokavernoomien muodostumista ja niiden vuotoa eläinmalleissa (21). Toinen solusignaloinnin muutos CCM-geenin toimintahäiriöissä on endoteeli-mesenykiymitransitio, joka myös lisää läpäisevyyttä (22).

Merkittävät tutkimushavainnot trombospondiini 1 (TSP1) -signaloinnin vähentymisestä ja TSP1-välitteisen paikallisen antikoagulanttisen domeenin muodostumisesta ovat valottaneet,

kuinka vuotoherkkyyttä lisäävä mikroympäristö muodostuu aivokavernoomissa (23,24). Tulehduksen lisääntyminen ja oksidatiivinen stressi ovat osoitettuja tekijöitä aivokavernoomien synnyn ja vuodon taustalla (25,26).

Vuonna 2017 julkaistiin mielenkiintoinen tutkimushavainto, jossa gramnegatiivisten bakteerien lipopolysakkaridien todettiin aktivoivan aivoverisuonten endoteelisolujen Tollin kaltaista reseptoria 4 (TLR4), mikä johti aivokavernoomien merkittävään lisääntymiseen koe-eläimillä (27). Viimeisimpien tutkimusten valossa näyttää siltä, että suoliston mikrobifloora vaikuttaa ihmistenkin aivokavernoomien kliiniseen kulkuun (28). Lisäksi CCM-geenin spesifinen toimintahäiriö gliasoluissa aiheuttaa aivokavernoomien muodostumista (29).

Edellä kuvatut havainnot tukevat ajatusta, että kyseessä on laajempi aivoverisuoniyksikön sairaus, johon vaikuttavat myös ei-paikalliset

tekijät kuten tulehdukset ja jopa suoliston mikrobiomi.

Eräässä tapausselostuksessa aivokavernoomapotilas sai useita symptomaattisia vuotoja migreenin vuoksi annetun botuliinitoksiinihoidon aikana (30). Kausaalisuutta tässä tutkimuksessa ei tietenkään voitu osoittaa, mutta aikaisemmin on havaittu botuliinitoksiinin aktivoivan TLR2-reseptoria, jonka solunsisäinen signaalireitti risteää TLR4-reseptorin kanssa, mikä aktivoi MEKK3-KLF2/4-signaalireittiä ja saattaa lisätä aivokavernoomien syntyä tai vuotoriskiä (30).

Aivokavernoomien merkkiaineet – vuotaako vai eikö vuoda?

Aivokavernooman endoteelisolujen läpäisevyyden lisääntyminen on yksi oleellisimmista patofysiologisista muutoksista, joka aiheuttaa kavernooman vuotamisen ja raudan kertymisen ympäröivään aivokudokseen. Rautapitoisuuden kvantitatiivinen mittaaminen aivokavernoomista onnistuu QSM-kvantamis-sekvenssillä, jonka on osoitettu olevan validi massaspektrometrimittauksissa (31). Lisäksi aivokavernooman läpäisevyyttä voidaan mitata DCEQP-sekvenssillä (11).

Molemmat sekvenssit on osoitettu toimiviksi pitkittäisissä seurantatutkimuksissa, korreloiden symptomaattisen vuodon todennäköisyyteen (32). Näiden validointi on käynnissä monikeskustutkimuksessa (NCT03652181) (12). Kyseisiä sekvenssejä käytetään myös monitoroivina merkkiaineina sokkoutetussa vaiheen I–IIa tutkimuksessa, jossa tutkitaan atorvastatiinin vaikutusta symptomaattisen vuodon esiintymiseen (NCT02603328) (13).

Polymorfismit tulehdusta lisäävissä geeneissä lisäävät aivokavernoomataudin aktiivisuutta, ja seerumin pieni D-vitamiinipitoisuus liittyy taudinkuvan vaikeutumiseen (33,34). Aivokavernoomapotilaiden elimistön tulehdustilan on osoitettu liittyvän suurentuneeseen riskiin saada epileptinen kohtaus (35). Merkittävänä löydöksenä on osoitettu interleukiinien I β ja 6 sekä ROBO4-molekyylien pitoisuuksien suurenemisen ja plasman pienen endoteelikasvutekijä (VEGF) -pitoisuuden ennustavan vuotoa seuraavan vuoden aikana (yhdistelmämerkki-

Ydinasiat

- ▶ Aivokavernooma löytyy usein sattumalta, ja taudin kulku on monesti hyvänlaatuisen.
- ▶ Yliopistosairaalan moniammatillinen neurovaskulaaritiimi arvioi potilaiden seurannan ja hoidon yksilöllisesti.
- ▶ Merkkiainetutkimuksessa ollaan jo pitkällä vuodon prognostisen mallin kehittämisessä, ja se edesauttaisi potilasvalintaa kirurgiseen hoitoon.
- ▶ Aivokavernooman seinämän läpäisevyyteen vaikuttavia lääkkeitä tutkitaan kiivaasti, tavoitteena stabiloida aivokavernooma ja estää sen vuotaminen.
- ▶ Suoliston mikrobiomi ja muut immuunipuolustusta aktivoivat tekijät vaikuttavat aivokavernoomien taudinkulkuun.

aineen herkkyys 86 % ja tarkkuus 88 %) (36). Tulos on myös varmistettu erillisessä kohorttitutkimuksessa.

Tällaiseen prognostiikkaan ei ole kyetty muiden aivoverisuonisairauksien osalta. Verenvuodon ennustettavuuden parantuminen vaikuttaa tulevaisuudessa merkittävästi aivokavernooman seuranta- ja hoitopäätöksiin.

Koe-eläinmalleissa on osoitettu, että gramnegatiivisten bakteerien lipopolysakkaridien sekä suoliston homeostaasin toiminnan häiriintymisellä on osuutensa aivokavernoomien syntymisessä ja vuotoriskissä (20,27).

Äskettäin on julkaistu mielenkiitoinen kliininen tutkimus mikrobiomin ja bakteeritistuksen yhteyksistä aivokavernoomiin (28). Siinä todettiin verrokkien ja aivokavernoomapotilaiden mikrobiomissa eroja, jotka yhdistyivät taudin kliiniseen kulkuun. Tutkimuksessa vahvistui, että aivokavernoomapotilaiden lipopolysakkaridien synteesi oli lisääntynyt ja että gramnegatiiviset *Odoribacter splanchnicus* -bakteerilajit olivat heillä yleisempiä. Lisäksi havaittiin, että osa *Bacteroides*-bakteerilajeista suojaasi aggressiiviselta taudinkululta.

Tulokset viittaavat siihen, että mikrobiomin

TAULUKKO. Aivokavernoomien terapeuttiset kohteet (1,13,19,21–28,34,39).

Toimintamekanismi	Lääkeaine	Näyttö	Viite
RhoA:n tai ROCK:n esto	Atorvastatiini	Prekliininen tai kliininen ensimmäisen tai toisen vaiheen tutkimus	(13,21)
	Fasudiili	Prekliininen	(21)
	BA-1049 (ROCK2:n spesifinen estäjä)	Prekliininen	(39)
Tulehdus- ja immuunivaste	BR3-antivasta-aine (B-solusalpaaja)	Prekliininen	(25)
Angiogeneesi ja VEGF:n esto	Propranololi	Tapausselostuksia (avoin kliininen tutkimus)	(1,40)
	Bevasitsumabi, semaksanibi (VEGF:n esto)	Prekliininen	(1)
Reaktiiviset happiradikaalit (ROS)	D3-vitamiini	Prekliininen (kliininen korrelaatio ihmisillä)	(1,34)
	Tempol	Prekliininen (kliininen ensimmäisen vaiheen tutkimus)	(1,26)
Mikrobiomi	–	Prekliininen tai kliininen tutkimus	(27,28)
MEKK2/ERK/KLF2–4	TLR4:n estäjä	Prekliininen	(27)
	BIX02189 (anti-MEK5)	Prekliininen	(19)
	XMD17-109 (anti-ERK5)	Prekliininen	(19)
Autofagian palautus (mTOR-ULK1)	mTOR:n estäjät	Prekliininen	(1)
Endoteeli-mesenyymitransitio (TGF-β signalointi)	SB431542, LY364947	Prekliininen	(22)
	Sulindaakki (beetakateniini)	Prekliininen	(22)
	DMH1 (BMP6)	Prekliininen	(22)
Trombospondiini 1 (TSP1)	TSP1:n korvaus (TSR3)	Prekliininen (kliininen korrelaatio ihmisillä)	(23)
Trombomoduliini (TM) ja EPCR	TM:n ja EPCR:n estäjät	Prekliininen (kliininen korrelaatio ihmisillä)	(24)
Delta-Notch	Sorafenibi (monikinaasin estäjä)	Prekliininen	(1)

BMP = luun morfogeneettinen proteiini, DMH1 = dorsomorphin homolog 1, EPCR = endoteliaalinen proteiini C -reseptori, ERK = extracellular signal-regulated kinase, KLF = Krüppelin kaltainen transkriptiotekijä, MEK5 = mitogeneaktivoitu proteiinikinaasikinaasi 5, MEKK2 = mitogeneaktivoitu proetiinikinaasikinaasikinaasi 2, mTOR = sirolimuusin mekaaninen kohde; RhoA = ras homolog gene family member A, ROCK = rho-associated protein kinase, TGF-β = transformoiva kasvutekijä beeta, TSR3 = antiangiogeeninen TSP1-fragmentti, ULK1 = unc-51:n kaltainen autofagiaa aktivoiva kinaasi 1, VEGF = endoteelikasvutekijä

vaikutus on paljon moninainen kuin prekliinisten tutkimusten valossa on oletettu. Suojaavien bakteerikantojen olemassaolo voi olla hyvinkin merkittävä.

Tarvitaanko hoitoon jatkossakin kirurgia?

Aivokavernooman hoitovaihtoehtoja ovat seuranta, mikroneurokirurginen leikkaus ja sädehoito. Taudin seurantarave suunnitellaan yksilöllisesti, tavanomainen kuvantamistajuus on 1–5 vuotta (1). Kuvantamistiheyteen ja kirurgiseen hoitoon vaikuttavat muun muassa mahdollinen aivokavernooman symptomaattinen vuoto, oireeton vuoto ja sijainti (1,16).

Symptomaattisen potilaan standardihoito on aivokavernooman mikrokirurginen poisto, johon liittyy aina omat riskinsä, jotka suurenevät, jos aivokavernooma sijaitsee kirurgisesti vaativalla aivoalueella syvässä tai muuten toiminnallisesti erityisen tärkeissä osissa. Maailmalla sädehoitoa harkitaan joskus tilanteissa, joissa kavernooman turvallinen kirurginen poisto katsotaan vaikeaksi. Tulokset ovat olleet vaihtelevia ja hoitovasteet yksilöllisiä sekä vaikeasti todennettavia.

Huomionarvoista on, että tutkimusnäyttö sädehoidon hyödyistä on hyvin hataraa, eikä sitä siksi ole Suomessa suosittu. Hiljattain julkaistussa systemoidussa katsauksessa sädehoidon hyötyä ei kyetty osoittamaan lainkaan

(37). Kirurgista ja muuta hoitoa vertailevia sokkoutettuja tutkimuksia ei ole tehty. Kirurgialla saavutettavia hyötyjä ei voida siten pitää itsestäänselvyytenä. Nykyinen mikroneurokirurgia on mini-invasiivista ja spesialistin käsissä turvallinen hoitomuoto, kun kavernooma sijaitsee mikrokirurgiaan sopivalla aivoalueella.

Hoitoon liittyvät riskit onkin erittäin tärkeää punnita kliinisen tilanteen ja aivokavernooman sijainnin mukaan suhteessa saavutettavaan hyötyyn eli uusintavuodon tai oireiden estoon. Esimerkiksi syvässä aivorakenteissa sijaitsevan kavernooman kirurgiseen poistoon liittyvä kuolleisuus on pienimilläänkin jopa 2 %, ja eriasteisista morbiditeeteista kärsii lähes viidennes (5–18 %) leikatuista potilasta (38). Vähemmän kajoavien hoitomahdollisuuksien tarve on siis hyvinkin merkittävä.

Aktiivisen perustutkimuksen myötä uusia terapeuttisia kohteita on tutkittu paljon viime vuosina. ROCK:n estäjien tutkimuksissa ollaan pisimmällä, sokkoutettu vaiheiden I ja IIa tutkimus on käynnissä (NCT02603328) (**TAULUKKO**) (13). Tuloksia tästä tutkimuksesta voitaneen odottaa vuonna 2022. Spesifisestä ROCK2:n estäjästä on juuri julkaistu lupaava prekliininen tutkimus (39).

Propranololia on käytetty infantiilin hemanigooman hoitoon, ja sen käytöstä myös aivokavernoomapotilaiden hoidossa on julkaistu tapausselostuksia. Propranololin toimintamekanismi liittyy sen kykyyn vähentää VEGF-välitteistä signaalointia. Propranololin hyödyistä on juuri saatu prekliininen tutkimusnäyttö, ja

Italiassa on käynnissä avoin kliininen tutkimus (NCT03589014).

Mikrobiomi terapeuttisena kohteena on hyvin mielenkiintoinen, mutta ymmärryksemme sen vaikutuksista taudinkulussa on vielä vähäistä. Puoltavan tutkimustiedon karttuessa voitaisiin esimerkiksi ulosteensiirrolla lisätä elimistöön mikrobiomi, joka suojaisi aivokavernooman aggressiiviselta taudinkululta. Kattavissa ihmis- ja eläinmallitutkimuksissa on saatu tutkijoiden ulottuville suuri määrä uusia signaalireittejä, ja jatkossa niistä voi löytyä uusia terapeuttisia kohteita (41).

Lopuksi

Entistä enemmän aivokavernoomia diagnosoidaan eri syistä tehtävissä magneettikuvauksissa. Usein taudin ennuste on hyvänlaatuinen. Vervuotoa pelätään, mutta se on onneksi harvinainen tapahtuma. Hoito kohdistetaan symptomaattisiin kavernoomiin, mutta potilaiden, joiden kavernooma on todettu sattumalöydöksenä, mahdollisen seurantakuvausten tarve pohditaan aina yliopistollisen sairaalan neurokirurgisen yksikön neurovaskulaarityöryhmässä paikalliset hoitosuosittukset huomioiden.

Aivokavernooman mikroneurokirurginen hoito on vaikuttavin ja yleisesti spesialistin käsissä turvallinen. Ymmärrys taudin patofysiologiasta on lisääntynyt viime vuosina merkittävästi. Tulevina vuosina voitaneen odottaa uusia hoitomahdollisuuksia kirurgisen hoidon rinnalle. ■

JANNE KOSKIMÄKI, LT, erikoistuva lääkäri, tutkimusryhmän johtaja

Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto, neurotoimialue, neurokirurgian klinikka
Chicagon yliopisto, neurokirurgian klinikka, aivoverisuonikirurgian koulutusohjelma

MELISSA RAHI, LT, vastuualuejohtaja

ANTTI SAJANTI, LL, väitöskirjatutkija

JURI KIVELEV, LT, dosentti, erikoislääkäri

Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto, neurotoimialue, neurokirurgian klinikka

TOMI RANTAMÄKI, FaT, dosentti, apulaisprofessori

Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta, farmakologian ja lääkehoidon osasto

JAAKKO RINNE, LT, professori, toimialuejohtaja

Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto, neurotoimialue, neurokirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Janne Koskimäki: Ei sidonnaisuuksia

Melissa Rahi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (B. Braun Medical 2019)

Antti Sajanti: Ei sidonnaisuuksia

Juri Kivelev: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Innosurge OY)

Tomi Rantamäki: Luottamustoimet (Suomen aivot, Suomen aivotutkimusseura)

Jaakko Rinne: Luottamustoimet (Potilasvakuutuskeskus, Potilasvahinkolautakunta, Maire Taposen säätiö), muut sidonnaisuudet (Orion Oyj)

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

KIRJALLISUUTTA

1. Awad IA, Polster SP. Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease. *J Neurosurg* 2019;131:1–13.
2. McDonald DA, Shi C, Shenkar R, ym. Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2014;23:4357–70.
3. Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad IA, ym. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel. *Neurosurgery* 2017;80:665–80.
4. Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, ym. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2009;18:919–30.
5. Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, ym. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. *Hum Mol Genet* 2009;18:911–8.
6. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC, ym. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:154–8.
7. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC Jr, ym. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:154–8.
8. de Champfleure NM, Langlois C, Ankenbrandt WJ, ym. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral cavernous malformations with susceptibility-weighted imaging. *Neurosurgery* 2011;68:641–7.
9. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, ym. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994;80:422–32.
10. Kivelev J, Laakso A, Niemelä M, ym. A proposed grading system of brain and spinal cavernomas. *Neurosurgery* 2011;69:807–13.
11. Mikati AG, Tan H, Shenkar R, ym. Dynamic permeability and quantitative susceptibility: related imaging biomarkers in cerebral cavernous malformations. *Stroke* 2014;45:598–601.
12. Polster SP, Cao Y, Carroll T, ym. Trial readiness in cavernous angiomas with symptomatic hemorrhage (CASH). *Neurosurgery* 2019;84:954–64.
13. Polster SP, Stadnik A, Akers AL, ym. Atorvastatin treatment of cavernous angiomas with symptomatic hemorrhage exploratory proof of concept (AT CASH EPOC) trial. *Neurosurgery* 2019;85:843–53.
14. Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, ym. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:217–24.
15. Velz J, Stienen MN, Neidert MC, ym. Routinely performed serial follow-up imaging in asymptomatic patients with multiple cerebral cavernous malformations has no influence on surgical decision making. *Front Neurol* 2018;9:848.
16. Carrión-Penagos J, Zeineddine HA, Polster SP, ym. Subclinical imaging changes in cerebral cavernous angiomas during prospective surveillance. *J Neurosurg, julkaistu verkossa 3.4.2020*. DOI: 10.3171/2020.1.JNS193479.
17. Horne MA, Flemming KD, Su IC, ym. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2016;15:166–73.
18. Whitehead KJ, Chan AC, Navankasattusas S, ym. The cerebral cavernous malformation signaling pathway promotes vascular integrity via Rho GTPases. *Nat Med* 2009;15:177–84.
19. Zhou Z, Tang AT, Wong WY, ym. Cerebral cavernous malformations arise from endothelial gain of MEKK3-KLF2/4 signaling. *Nature* 2016;532:122–6.
20. Tang AT, Sullivan KR, Hong CC, ym. Distinct cellular roles for PDCCD10 define a gut-brain axis in cerebral cavernous malformation. *Sci Transl Med* 2019;11:eaaw3521.
21. Shenkar R, Peiper A, Pardo H, ym. Rho kinase inhibition blunts lesion development and hemorrhage in murine models of aggressive Pcd10/Ccm3 disease. *Stroke* 2019;50:738–44.
22. Maddaluno L, Rudini N, Cuttano R, ym. EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations. *Nature* 2013;498:492–6.
23. Lopez-Ramirez MA, Fonseca G, Zeineddine HA, ym. Thrombospondin1 (TSP1) replacement prevents cerebral cavernous malformations. *J Exp Med* 2017;214:3331–46.
24. Lopez-Ramirez MA, Pham A, Girard R, ym. Cerebral cavernous malformations form an anticoagulant vascular domain in humans and mice. *Blood* 2019;133:193–204.
25. Shi C, Shenkar R, Du H, ym. Immune response in human cerebral cavernous malformations. *Stroke* 2009;40:1659–65.
26. Rojas A, Figueroa H, Re L, ym. Oxidative stress at the vascular wall. Mechanistic and pharmacological aspects. *Arch Med Res* 2006;37:436–48.
27. Tang AT, Choi JP, Kotzin JJ, ym. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature* 2017;545:305–10.
28. Polster SP, Sharma A, Tanes C, ym. Permissive microbiome characterizes human subjects with a neurovascular disease cavernous angioma. *Nat Commun* 2020;11:2659.
29. Louvi A, Chen L, Two AM, ym. Loss of cerebral cavernous malformation 3 (Ccm3) in neuroglia leads to CCM and vascular pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3737–42.
30. Koskimäki J, Zhang D, Carrión-Penagos J, ym. Symptomatic brain hemorrhages from cavernous angioma after botulinum toxin injections, a role of TLR/MEKK3 mechanism? Case report and review of the literature. *World Neurosurg* 2020;136:7–11.
31. Tan H, Liu T, Wu Y, ym. Evaluation of iron content in human cerebral cavernous malformation using quantitative susceptibility mapping. *Invest Radiol* 2014;49:498–504.
32. Girard R, Fam MD, Zeineddine HA, ym. Vascular permeability and iron deposition biomarkers in longitudinal follow-up of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 2017;127:102–10.
33. Choquet H, Pawlikowska L, Nelson J, ym. Polymorphisms in inflammatory and immune response genes associated with cerebral cavernous malformation type 1 severity. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:433–40.
34. Girard R, Khanna O, Shenkar R, ym. Peripheral plasma vitamin D and non-HDL cholesterol reflect the severity of cerebral cavernous malformation disease. *Biomark Med* 2016;10:255–64.
35. Girard R, Zeineddine HA, Fam MD, ym. Plasma biomarkers of inflammation reflect seizures and hemorrhagic activity of cerebral cavernous malformations. *Transl Stroke Res* 2018;9:34–43.
36. Girard R, Zeineddine HA, Koskimäki J, ym. Plasma biomarkers of inflammation and angiogenesis predict cerebral cavernous malformation symptomatic hemorrhage or lesional growth. *Circ Res* 2018;122:1716–21.
37. Poorthuis MHF, Rinkel LA, Lammy S, ym. Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurology* 2019;93:e1971–9.
38. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, ym. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* 2009;65:7–18.
39. McKerracher L, Shenkar R, Abbinanti M, ym. A brain-targeted orally available ROCK2 inhibitor benefits mild and aggressive cavernous angioma disease. *Transl Stroke Res* 2020;11:365–76.
40. PMID: 33301422
41. Koskimäki J, Girard R, Li Y, ym. Comprehensive transcriptome analysis of cerebral cavernous malformation across multiple species and genotypes. *JCI Insight* 2019;4:e126167.