

Naisen multipeliskleroosi

Irina Elovaara ja Hanna Kuusisto

Multipeliskleroosi eli MS-tauti on naisilla kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä. Taudinkulku on naisilla useimmiten aaltomainen, ja miehillä on suurempi alttius sairastua alusta lähtien tasaisesti etenevään MS-tautiin, jonka ennuste on huonompi. Sukupuolten väliset erot selittyvät suurelta osin estrogeenien ja progестиinien vaikutuksilla. MS-tauti ei vaikuta hedelmällisyyteen, raskauden kulkuun, synnytykseen tai vastasyntyneen terveydentilaan. Raskauden viimeisen kolmanneksen suuret estrogeenipitoisuudet rauhoittavat MS-tautia, mutta synnytyksen jälkeen pahanemisvaiheiden määrä ja vaikeus voivat ohimenevästi lisääntyä. Raskaus ei kuitenkaan huononna MS-taudin pitkäaikaisennustetta. Raskauden aikana esiintyviä vaikeita MS-taudin pahanemisvaiheita hoidetaan laskimoon annettavalla metyyliiprednisolonilla. MS-taudin immunomodulaatiohoito lopetetaan raskautta suunniteltaessa, eikä sitä anneta raskauden ja imetyksen aikana. Uusimpien tutkimustulosten mukaan estriolihoito saattaa hillitä MS-tautia.

Multipeliskleroosi (eli MS-tauti) on neurologinen sairaus, joka saa alkunsa, kun veren autoreaktiiviset Th1-solut aktivoituvat jonkin ulkoisen tekijän – esimerkiksi virus-tulehduksen – vaikutuksesta, kulkeutuvat keskushermostoon ja aiheuttavat siellä autoimmunotulehduksen. MS-taudin esiintyvyys on Suomessa maailman suurimpia: noin 80–100 potilasta sataatuhatta asukasta kohden. Naisilla tauti on noin kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä. MS-taudin puhkeaminen ajoittuu naisilla useimmiten hedelmälliseen ikään ja keski-ikä sairastuessa on 30 vuotta. Naisilla sairaus puhkeaa useammin aaltomaisena. Miehet ovat alttiimpia sairastumaan tasaisesti etenevään (primaaristi kroonis-progressiiviseen) MS-tautiin noin 30–40-vuotiaana (Voskuhl 2002). MS on harvinainen ennen puberteettia, ja se lisääntyy naisilla selvästi vasta 12 ikävuoden jälkeen, kun munasarjoista alkaa erittyä estrogeenia ja progesteronia. Myös muut tilat, joihin liittyy hor-

monituotannon muutoksia, kuten raskaus, kuukautiskierto ja vaihdevuodet, vaikuttavat MS-taudin aktiivisuuteen. Aktiivisuus liitetään tulehduksellisten Th1-sytokiinien tuotannon lisääntymiseen. Estrogeeni ja progестиinit muuntavat immuunivastetta ja erityisesti Th1-Th2-sytokiiniprofiilia. Koska hermosto, immuunijärjestelmä ja hormonit ovat vuorovaikutuksessa keskenään, ovat hormonaaliset vaikutukset MS-taudissa tulleet vilkkaan tutkimuksen kohteeksi.

Hormonaalinen säätely naisella

Estrogeeneja ja progестиineja erittyy munasarjoista ja istukasta. Nämä hormonit säätävät lisääntymistä, kuukautiskiertoa, raskautta ja seksuaalitoimintoja (taulukko 1). Hermostossa ne edistävät aksonien kasvua, myeliinin muodostumista ja synaptogeneesiä (Coyle 2001, Voskuhl 2002). Estrogeenien ja progesteronin

Taulukko 1. Sukupuolihormonien vaikutuksia naisen elintoi-
mintoihin (Coyle 2001).

Lisääntyminen
kuukautiset
raskaus
menopausi
seksuaalitoiminnot
Hermosto
aksonien kasvun edistäminen
signaalinvälitys
synaptogeneesi
motoriikka
kognitio
Immuunijärjestelmä
estrogeeni heikentää soluvälitteistä ja voimistaa vasta- ainevälitteistä immuunivastetta

eritys vaihtelee kuukautisrytmin mukaan, ja niiden pitoisuus lisääntyy merkittävästi raskauden aikana. Progesteroni stimuloi GABA-järjestelmää aivoissa (Coyle 2001).

Hypotalamus ohjaa hormonaalista toimintaa erittämällä hypofyysin porttilaskimojärjestelmään gonadotropiineja vapauttavaa hormonia (GnRH), mikä lisää hypofyysin gonadotropiiniin, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja luteinisoivan hormonin (LH) erittymistä. Gonadotropiinit säätelevät sukupuolirauhasten estrogeeni-, progestiini- ja androgeenituotantoa. Fertiili-ikäisillä naisilla bioaktiivisin estrogeeni on 17 β -estradioli. Vaihdevuosien (menopausi) aikana erittyy pääosin estronia ja raskauden aikana estriolia. Ikääntymisen ja ylipainon seurauksena estrogeenin tuotanto perifeerisissä kudoksissa kuten rasvakudoksessa lisääntyy. Estrogeenin vaikutukset välittyvät tumareseptoreiden kautta. Näitä reseptoreita on hermostossa useilla alueilla, kuten aivojen basaalisessa etuosassa, tyvitumakkeissa, hippokampuksessa ja locus caeruleuksessa.

Sukupuolihormonit vaikuttavat immuunijärjestelmään ja MS-taudin kulkuun

Naisen ja miehen immuunivasteessa on merkittäviä eroja. Naisen soluvälitteiset ja vasta-ainevälitteiset vasteet ovat voimakkaampia kuin

miehellä, mikä selittää naisen suuremman alttiuden autoimmuunitauteihin. Estrogeenin vaikutukset immuunijärjestelmään riippuvat niiden pitoisuudesta. Suuret estradiolipitoisuudet lisäävät tulehdusta hillitseviä Th2-tyypin sytokiineja, kuten IL-10:tä ja vähentävät antigeenia esittelevien mikroglia-solujen nitriittioksidituotantoa, mikä osaltaan hillitsee tulehdusta (Voskuhl 2002). Pienet estradiolipitoisuudet sen sijaan lisäävät proinflammatoristen sytokiinien kuten tuumorinekroositekijä alfan ja gammainterferonin tuotantoa. Estrogeeni voi lisäksi estää suppresorisolujen ja luonnollisten tappajasolujen aktiivisuutta, vaikuttaa makrofagien maturaatioon ja erilaistumiseen sekä vähentää B-solujen proliferaatiota (Voskuhl 2002). Progesteronin vaikutukset ovat suurelta osin immunosuppressiivisia ja synergisiä estrogeenin kanssa. Sukupuolihormonien ja immuunijärjestelmän väliset vaikutukset ovat vastavuoroisia.

Raskaus ja MS-tauti

MS-tauti ei vaikuta hedelmällisyyteen (Mueller ym. 2002), mutta silti MS-tautia sairastavilla naisilla on tilastollisesti vähemmän lapsia kuin terveillä naisilla. Syynä tähän voi olla MS-taudista johtuva invaliditeetti tai seksuaalitoimintojen häiriö (Olek 1999) taikka vallalla ollut lääkäreiden käsitys, jonka mukaan raskaus ei ole MS-tautia sairastavalle naiselle suotava (Schapira ym. 1966). Aiemmin naisia onkin kehoitettu pidättäytymään raskaudesta, sillä sen ajateltiin pahentavan MS-taudin ennustetta. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että raskaus ei vaikuta MS-taudin pitkäaikaisennusteeseen, minkä vuoksi siitä pidättäytymiseen ei ole lääketieteellistä perustetta (Zaffaroni ja Ghezzi 2000). Eräiden tutkimusten mukaan toistuvat raskaudet ovat näyttäneet jopa viivästyttävän MS-taudin kulkua toissijaisesti etenevään vaiheeseen ja vähentävän invaliditeetin kehittymistä (Olek 1999, Confavreux ja Vukusic 2002).

Raskauden aikana pahenemisvaiheita esiintyy merkittävästi vähemmän kuin ennen raskautta ja niiden määrä pienenee tasaisesti raskauden edetessä. Samaa osoittaa myös aivojen magneet-

tikuvauksessa havaittavien muutosten väheneminen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (Hedman ym. 1997, Olek 1999, Confavreux ja Vukusic 2002). Eurooppalaisessa PRIMIS-tutkimuksessa todettiin, että pahenemisvaiheiden määrä oli viimeisen kolmanneksen aikana 70 % vähäisempi kuin raskautta edeltäneenä aikana. Myös MS-taudin puhkeaminen on erittäin harvinaista raskauden aikana (Confavreux ym. 1998, Confavreux ja Vukusic 2002).

Synnytystä seuraavien kuuden kuukauden aikana pahenemisvaiheiden määrä voi kasvaa jopa 70 % verrattuna raskautta edeltäneeseen aikaan. Myös relapsien vaikeusaste lisääntyy (Confavreux ym. 1998, Confavreux ja Vukusic 2002). Tämä näkyy muutosten lisääntymisenä magneettikuvissa synnytyksen jälkeen. Kuuden kuukauden jälkeen relapsiriski palautuu kuitenkin raskautta edeltäneelle tasolle (Damek ja Shuster 1997, Confavreux ym. 1998).

Raskauden vaikutus immunologisiin toimintoihin

Mikään nykyisin käytössä olevista MS-taudin kulkuun vaikuttavista lääkkeistä ei vähennä yhtä tehokkaasti pahenemisvaiheiden määrää kuin raskaus (Confavreux ja Vukusic 2002). Taustalla olevia hormonaalisia ja immunologisia mekanismeja on tutkittu laajalti (taulukko 2). Raskausaikana naisen elimistössä vallitsee luonnollinen immunosuppressio, joka estää sikiön hylkimisen. Sikiön ja istukan tuottamat Th2-tyypin anti-inflammatoriset sytokiinit, erityisesti IL-10, saavat aikaan immuunivasteen siirtymisen Th1-painotteisesta tulehduksellisista sytokiineista vapauttavasta järjestelmästä Th2-painotteiseksi. Tätä muutosta on pidetty keskeisenä MS-taudin raskaudenaikaisessa remissiossa (Whitaker 1998, Zaffaroni ja Ghezzi 2000, Lorenzi ja Ford 2002). Immunologisten muutosten lisäksi raskauden aikana tapahtuu merkittävä muutos kortisolien, estrogeenin, progesteronin ja katekoliamiinien pitoisuuksissa. Viimeisen raskauskolmanneksen aikana vallitsee lievä, Cushingin oireyhtymää vastaava hyperkortisolismi, koska istukka erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH). Se johtaa

Taulukko 2. Raskauteen liittyvät immunologiset tekijät (Coyle 2001).

<p>Hormonipitoisuuksien lisääntyminen</p> <ul style="list-style-type: none"> estrogeeni progesteroni prolaktiini glukokortikoidit
<p>Raskauteen liittyvät immunomoduloivat proteiinit</p> <ul style="list-style-type: none"> alfafetoproteiini
<p>Th1-Th2-sytokiiniprofiilin painottuminen Th2-tyyppiseksi</p> <ul style="list-style-type: none"> vähentää soluvälitteistä immunitettä lisää immunoglobuliinivasteita lisää immunokompleksien muodostumista
<p>Sytokiinimuutokset</p> <ul style="list-style-type: none"> tauinterferoni lisääntyy interleukiini 10 lisääntyy gammainterferonin tuotanto estyy

edelleen hypotalamus-hypofyysi-lisämunaisselin aktivoitumiseen. Glukokortikoidit ovat tehokkaita anti-inflammatorisia ja immunosuppressiivisia aineita. Estrogeeni- ja progesteronipitoisuudet lisääntyvät tasaisesti koko raskausajan ja ovat siis suurimmillaan viimeisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin pahenemisvaiheiden määrä on vähäisin. Heti synnytyksen jälkeen estrogeenin, progesteronin ja glukokortikoidien pitoisuudet pienenevät rajusti, mihin liittyy MS-taudin pahenemisvaiheiden määrän kasvu. On kiinnostavaa, että myös hiiren kokeellisessa autoimmuunissa enkefalomyeliitissä (EAE) raskaus suojaa taudilta ja estrogeeni hillitsee sitä (Evron ym. 1984, Jansson ym. 1994).

Synnytyks ja imetys

Komplisoituneiden synnytysten määrä ei ole lisääntynyt MS-tautia sairastavilla naisilla. Synnytyksessä voidaan käyttää kivun lievitykseen turvallisesti epiduraalipuudutusta ja tarvittaessa yleisanestesiaa. Spinaalipuudutus sen sijaan saattaa altistaa pahenemisvaiheelle, joten sitä tulisi välttää synnytyksen yhteydessä (Olek 1999). MS-tautia sairastavat naiset imettävät keskimäärin lyhyemmän aikaa kuin terveet. Imetyksen ei ole todettu vaikuttavan MS-taudin pahenemisvaiheiden määrään (Confavreux ja Vukusic 2002, Lorenzi ja Ford 2002).

Pahenemisvaiheiden hoito raskauden ja imetyksen aikana

MS-taudin pahenemisvaiheen hoitoon käytetään ensisijaisesti kortikosteroideja myös raskauden aikana (Elovaara ja Pirttilä 2000). Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ne saattavat lisätä erilaisten epämuodostumien, kuten huuli-suulakihalkion riskiä ja toistuvat annokset voivat lisäksi hidastaa sikiön kasvua (Briggs ym. 1998). Kortikosteroidit stimuloivat myös androgeenien eritystä ja saattavat johtaa tyttösikiön virilisatioon. Näistä haittavaikutuksista huolimatta prednisolonia voidaan käyttää myös ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos pahenemisvaihe heikentää merkittävästi toimintakykyä. Mahdollisten haittavaikutusten johdosta hoitopäätös on kuitenkin syytä tehdä perusteellisen harkinnan jälkeen. Loppuraskauteen ei enää liity näitä haittoja (Damek ja Shuster 1997, Watkiss ja Ward 2002). Hoidon tarpeellisuutta arvioitaessa on syytä muistaa, että steroidit nopeuttavat pahenemisvaiheen oireiden paranemista mutta eivät nykytiedon valossa vaikuta MS-taudin pitkäaikaisennusteeseen. Steroideja voidaan käyttää myös imetyksenaikana (Watkiss ja Ward 2002).

Toinen vaihtoehto raskaudenaikaisen pahenemisvaiheen hoidossa on plasmafereesi, joka on osoittautunut tehokkaaksi erityisesti vaikeiden pahenemisvaiheiden hoidossa (Rodriguez ym. 1993). Raskauden aikana tehty plasmafereesi on osoittautunut turvalliseksi mm. tromboottisen mikroangiopatian ja Rh-veriryhmäimmunisaation hoidossa (Chen ym. 2002, Noia ym. 2002). MS-potilaan plasmafereesissa tulee aina käyttää plasman korviketta, sillä jääplasma saattaa laukaista allergisen reaktion ja uuden pahenemisvaiheen (Wirguin ym. 1989). Laskimoon annettavaa immunoglobuliinia (IVIG) on niin ikään käytetty raskauden aikana esimerkiksi veriryhmäimmunisaation hoidossa jo vuosia (Sacher ja King 1988), joten IVIG on yksi vaihtoehto raskaudenaikaisen vaikean pahenemisvaiheen hoidossa. Viiden vuorokauden IVIG-hoito heti syn-

nytyksen jälkeen saattaa myös vähentää merkittävästi synnytyksen jälkeistä relapsiriskiä (Achiron ym. 1996, Orvieto ym. 1999). Hoidon toteutusta ja mahdollisia haittoja on käsitelty aiemmin tässä lehdessä (Elovaara ym. 2001). Hoitoa ei niukan näytön vuoksi kuitenkaan toistaiseksi suositella (Zaffaroni ja Ghezzi 2000).

Taudinkulkuun vaikuttava lääkehoito raskautta suunniteltaessa

MS-taudin hoitoon on käytettävissä kaksi beetainterferoni 1a -valmistetta, yksi beetainterferoni 1b -valmiste ja glatirameeriasetaatti. Näiden lääkkeiden käyttöaiheita, tehoa ja haittavaikutuksia on tarkasteltu Suomen Neurologisen Yhdistyksen antamassa Käypä hoito -suosituksessa (2002). Lisäksi pieni osa potilaista saa atsatiopriinia, mitoksantronia tai säännöllistä IVIG-hoitoa. Beetainterferonit saattavat häiritä hypofyy-

si-gonadiakselin toimintaa, ja naisilla onkin mitattu beetainterferonihoidon aikana pienentyneitä estradioli- ja progesteronipitoisuuksia. Hedelmällisyyteen ei hoidolla ole todettu olevan vaikutusta, mutta eläinkokeissa on havaittu beetainterferonien lisäävän spontaanin keskenmenon riskiä ja vähentävän hedelmöittyneen munasolun kykyä kiinnittyä kohdun seinään. Beetainterferonien hormonaalisia haittavaikutuksia on tullut esiin suurissa kliinisissä lääketutkimuksissa. Interferonit aiheuttavat noin 10 %:lle naisista erilaisia kuukautiskierron häiriöitä, kuten välivuotoa, ja osalle miehistä impotenssia. Nämä seikat voivat osaltaan vaikeuttaa hedelmöitymistä. Beetainterferonien mahdolliset hormonaaliset haittavaikutukset häviävät lääkityksen lopettamisen myötä. Beetainterferonien ja glatirameeriasetaatin vaikutuksesta raskauden kulkuun tai sikiöön ei ole systemaattista tutkimustietoa, mutta eläinkokeiden perusteella riski näyttää vähäiseltä. Tiedossa on useita satoja beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoitoa aikana alkaneita raskauksia, jotka ovat sujuneet normaalisti. Toistaiseksi kuitenkin suositellaan

MS-taudin pahenemisvaiheen hoitoon käytetään ensisijaisesti kortikosteroideja myös raskauden aikana.

beetainterferonien ja glatirameeriasetaatin käytön lopettamista viimeistään kolme kuukautta ennen suojaamatonta yhdyntää. Myös mitoksantroni on vasta-aiheinen raskauden aikana, ja sen käyttö tulee lopettaa viimeistään viikkoa ennen mahdollisesti raskauteen johtavaa yhdyntää (Damek ja Shuster 1997). Jo meneillään olevaa atsatiopriinihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa (Briggs ym. 1998). Mitään immunomodulatorista lääkitystä ei pidä käyttää myöskään imeytyksen aikana.

Seksuaalitoiminnot

Seksuaalisten toimintojen häiriöt ovat tavallisia MS-taudissa, ja aiheesta on hiljattain kirjoitettu tässä lehdessä (Färkkilä ja Ruutiainen 2003). Naisen huomattavimpia ongelmia ovat emättimen heikko kostuminen, sukupuolisen kiihottumisen heikkous tai orgasmivaikeudet. Näiden ohella seksuaalista kanssakäymistä voivat haitata pelko virtsan tai ulosteen karkailusta, tuntohäiriöt, parestesiat, spastisuus, uupumus ja kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen. Rakon toiminnanhäiriöihin liittyy myös lisääntynyt infektiotekni, joka osaltaan altistaa pahenemisvaiheille.

Kuukautiskierron ja vaihdevuosien vaikutus MS-taudin aktiivisuuteen

Hollantilaisessa tutkimuksessa seurattiin kyselylomakkeiden avulla 56:ta aaltomaista MS-tautia sairastavaa premenopausaalista potilasta kahden vuoden ajan. Puolet ilmoitti kärsineensä pahenemisvaiheista ennen kuukautisia, mikä liitettiin kuukautisia edeltävään estrogeeni- ja progesteronipitoisuuksien pienenemiseen ja tämän seurauksena voimistuvaan tulehdukselliseen Th1-vasteeseen (Zorgrader ja de Keyser 2002). Toisen hollantilaisen tutkimuksen aineistossa aaltomaista MS-tautia sairastavat naiset olivat havainneet spastisuuden ja koordinaatio- ja tuntohäiriöiden lisääntymistä sekä näön heikkene- mistä ennen kuukautisia (Zorgrader ja de Keys-

er 1997). Sen sijaan primaaristi etenevässä taudissa oireilla ei ollut yhteyttä kuukautiskierron. Tämä sopii käsitykseen, jonka mukaan aaltomaisesti ja primaarisesti etenevä MS-tauti ovat geneettisesti, immunologisesti ja patofysiologisesti erillisiä sairauksia.

Pozzillin ym. (1999) tutkimuksessa selvitettiin kuukautiskierron vaikutuksia MS-tautiin varjoainetehosteisilla magneettikuvauksilla, joita tehtiin kolmen kuukauden ajan follikkeli- ja luteaalivaiheen aikana kahdeksalle aaltomaista MS-tautia sairastavalle hedelmällisessä iässä olevalle naiselle. Magneettikuvauksessa havaittavat muutokset kuvastavat MS-taudin aktiivisuutta herkemmin kuin kliiniset oireet. Muutoksien aktiivisuudessa ei havaittu eroja kuukautiskierron

vaiheiden välillä, mutta luteaalivaiheen suuri progesteroni-estradiolisuhde oli yhteydessä tehostuvi- en muutosten lisääntymiseen. Tämä viittaa siihen, että luteaalivaiheen hormonaalinen tasapaino ja

erityisesti estradiolipitoisuuden pieneneminen lisäävät aivojen tulehduksellisia muutoksia, mutta vaikutusmekanismia ei ole tutkittu tarkemmin.

Suomalaisten naisten menopaussi-ikä on keskimäärin 51–52 vuotta. Menopausin vaikutuksesta MS-taudin kulkuun tiedetään vähän. Yhdessä potilaiden haastatteluun perustuvassa satunnaistetussa tutkimuksessa puolet vaihdevuosi-ikäisistä MS-potilaista havaitsi oireiden pahenemista menopausin yhteydessä (Smith ja Studd 1992). Vaihdevuosiä edeltävä (noin neljä vuotta ennen menopausia) estrogeenipitoisuuksien merkittävä vaihtelu – erityisesti matalat estrogeenipitoisuudet – voi myös heijastua oireiden tilapäisenä lisääntymisenä.

Ehkäisytablettien ja hormonikorvaushoidon vaikutus MS-taudin aktiivisuuteen

Ehkäisytabletit sisältävät estrogeenia ja progesteronia, joilla on immuunivastetta säätelevä vaikutus. Ehkäisytablettien vaikutuksesta MS-tau-

Ehkäisytablettien käyttö ei nykyisten tutkimusten mukaan vaikuta MS-taudin puhkeamiseen tai kulkuun.

tiin tiedetään vain vähän, mutta uusimpien tutkimuksien mukaan niiden käyttö ei vaikuta MS-taudin puhkeamiseen tai kulkuun (Hernan ym. 2000). Erään tutkimuksen aineistossa ehkäisytabletteja käyttäneiden naisten invaliditeetti oli lievempi kuin niitä käyttämättömien (Damek ja Shuster 1997). Näitä havaintoja on kuitenkin tulkittava varovasti, sillä on mahdollista, että toimintakykynsä paremmin säilyttäneet naiset ovat valinneet ehkäisytabletit ja enemmän invalidisoituneet sterilisaation. Hormonikorvaushoidon vaikutuksesta MS-taudin aktiivisuuteen tiedetään vähän. Alustavissa kyselytutkimuksissa 75 % hormonikorvaushoitoa saaneista kertoi MS-taudin oireiden helpottuvan hoidon aikana (Smith ja Studd 1992).

Naisten suurempi riski sairastua MS-tautiin selittyy sukupuolihormonien ja immuunijärjestelmän vastavuoroisilla vaikutuksilla.

Estrioli saattaa hillitä MS-tautia

MS-taudin kokeellisessa mallissa, hiiren autoimmuunissa enkefalomyeliitissä (EAE) estrioli on hillinnyt taudin aktiivisuutta ja muuntanut immuunivastetta Th2-tyyppiseksi (Kim ym. 1999). Myös tiineyden todettiin kyseisessä tutkimuksessa heikentävän hiirillä EAE:n induktiota. Kliiniset havainnot osoittavat MS-taudin pahenemisvaiheiden vähenevän raskauden aikana, mikä selitetään sytokiiniprofiilin painottumisen siirtymisellä Th1-tyypistä Th2-tyyppiin. Kokeellisten tulosten rohkaisemana estriolin (8 mg/vrk) tehoa arvioitiin ei-raskaana olevilla naispuolisilla MS-potilailla suoritetussa 22 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa (Sicotte ym. 2002). Hormonin tehoa arvioitiin määrittämällä pahenemisvaiheiden määrä, toimintakyky ja aivojen

magneettikuvausmuutokset sekä tutkimalla immuunivastetta. Saatuja tuloksia verrattiin hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen. Estriolin havaittiin vähentävän tulehduksellisia immuunivasteita ja aivojen tehostuvia MS-muutoksia. Nämä tulokset ovat alustavia havaintoja, jotka on varmistettava satunnaistetuilla tutkimuksilla, ennen kuin estrogeenien soveltuvuutta MS-taudin hoitoon voidaan harkita.

Lopuksi

Naisen fysiologisiin tiloihin, kuten raskauteen, imetykseen, kuukautiskiertoon ja vaihdevuosiin, liittyy hormonituotannon muutoksia, jotka vaikuttavat keskeisesti MS-taudin aktiivisuuteen. Naisten suurempi riski sairastua MS-tautiin selittyy sukupuolihormonien ja immuunijärjestelmän vastavuoroisilla vaikutuksilla, jotka kohdentuvat hermoston soluihin ja altistavat ne inflammatorisille muutoksille. Nopeasti etenevässä MS-taudissa tulehdukselliset Th1-tyypin immuunivasteet ovat vallitsevia ja regulatoriset Th2-tyypin vasteet pyrkivät hillitsemään tulehdusta. Yleistäen voidaan todeta, että suuret estrogeenipitoisuudet saavat aikaan immuunivasteen siirtymisen Th1-painotteisesta Th2-painotteiseksi, mitä pidetään keskeisenä raskaudenaikaisessa luonnollisessa immunosuppressiossa ja siihen liittyvässä MS-taudin rauhoittumisessa. Ensimmäiset tulokset estrogeenin MS-tautia hillitsevästä tehosta ovat lupaavia, mutta lisää tietoa tarvitaan, ennen kuin hoitoa voidaan soveltaa käytäntöön.

Kirjallisuutta

- Achiron A, Rotstein Z, Noy S, Mashiach S, Dulitzky M, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of child-birth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996;243(1):25–8.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Kirjassa: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, toim. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5. painos. 1998, s. 884–6.
- Chen MJ, Tien HF, Ho HN. Treatment of thrombotic microangiopathy in pregnancy with exchange: a report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2002;101:859–63.

- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, ym. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285–91.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:257–66.
- Coyle PK. Gender aspects of neuroimmunology. Kirjassa: *Gender issues in multiple sclerosis*. (abstrakti) 53rd Annual Meeting of American Academy of Neurology, May 5–11, 2001.
- Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):977–89.

- Elovaara I, Pirttilä T. Metyyiliprednisoloni MS-taudin ja optikusneuriitin hoidossa. *Duodecim* 2000;15:1547–54.
- Elovaara I, Färkkilä M, Hietaharju A, Pirttilä T. Immunoglobuliinin käyttö neurologisten tautien hoidossa. *Duodecim* 2001;117:1033–41.
- Evron S, Brenner T, Abramsky O. Suppressive effect of pregnancy on the development of experimental allergic encephalomyelitis in rabbits. *Am J Reprod Immunol* 1984;5(3):109–13.
- Färkkilä M, Ruutiainen J. Seksuaaliongelmat neurologisissa sairauksissa. *Duodecim* 2003;119:247–53.
- Hedman C, Jokelainen M, Myllylä V. Raskauden vaikutus naisen neurologisiin sairauksiin. *Duodecim* 1997;113:387–92.
- Hernan MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55(6):848–54.
- Jansson L, Olsson T, Holmdahl R. Estrogen induces a potent suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis in mice. *J Neuroimmunol* 1994;53(2):203–7.
- Kim S, Liva SM, Dalal MA, ym. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease. Implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1230–8.
- Lorenzi AR, Ford HL. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J* 2002;78:460–4.
- Mueller B, Zhang J, Critchlow C. Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):446–52.
- Noia G, De Santis M, Romano D, ym. Complementary therapy for severe Rh-alloimmunization. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29(4):297–301.
- Olek MJ. Multiple sclerosis - Part I. Overview, pathophysiology, diagnostic evaluation and clinical parameters. *JAMA* 1999;99(11):574–88.
- Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, ym. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:191–4.
- Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, ym. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology* 1999;53:622–4.
- Rodriguez M, Karnes WE, Barleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43:1100–4.
- Sacher RA, King JC. Intravenous gamma-globulin in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1988;44:25–34.
- Schapira K, Poskanzer DC, Newell DJ, Miller H. Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain* 1966;86:419–28.
- Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, ym. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002;52:421–8.
- Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992;85(10):612–3.
- Suomen Neurologinen Yhdistys ry. Multipeliskleroosin diagnostiikka ja lääkehoito. Käypä hoito -suositus. *Duodecim* 2002;118:1411–23.
- Watkiss K, Ward N. Multiple sclerosis: pregnancy and parenthood. *Nursing standard* 2002;17(3):45–53.
- Whitaker JN. Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339(5):339–40.
- Virguin I, Shinar E, Abramsky O. Relapse of multiple sclerosis following acute allergic reaction to plasma during plasmapheresis. *J Neurol* 1989;236:62–3.
- Voskuhl RR. Gender issues and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002;2:277–86.
- Zaffaroni M, Ghezzi A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:5857–560.
- Zorgrader A, de Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;149:95–7.
- Zorgrader A, de Keyser J. The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002;48:204–6.

IRINA ELOVAARA, professori, ylilääkäri
 irina.elovaara@uta.fi
 Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos
 ja TAYS, neurologian ja kuntoutustoimen yksikkö

HANNA KUUSISTO, vs. osastonylilääkäri
 TAYS, neurologian ja kuntoutustoimen yksikkö