

Tulehduksen lievittämisestä ehkä tulevaisuudessa apua psykoosien hoitoon

Inflammaatio ja psykoosi

Keskushermoston vaskuliitteihin, autoimmuunisairauksiin ja infektiioihin liittyy usein psykoosioireita. Immunologiset hoidot, kuten interferoni, voivat myös aiheuttaa niitä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan tulehduksella ja immunologisilla poikkeavuuksilla voi olla laajempikin merkitys psykoosiin sairastumisessa ja psykoosialttiudessa. Monien sytokiinien ja muiden tulehdusmerkkiaineiden pitoisuudet ovat suurentuneet sekä skitsofreniaa (Miller ym. 2011, Suvisaari ym. 2011) että kaksisuuntaista mielialahäiriötä (Berk ym. 2011) sairastavilla.

Kansainvälisen meta-analyysin mukaan osa muutoksista liittyy akuuttiin psykoosiin (Miller ym. 2011). Esimerkiksi IL-1-beetan, IL-6:n ja TGF-beetan pitoisuudet seerumissa lisääntyvät akuutissa psykoosissa mutta vähentyvät psykoosioireiden lievittyessä (Miller ym. 2011). Sen sijaan skitsofreniaa sairastavilla seerumissa todetaan muun muassa suurentuneita IL-12:n, gammainterferonin, TNF-alfan ja IL-2R:n pitoisuuksia sairausvaiheesta riippumatta (Miller ym. 2011). Tulehdusreaktioon liittyvien geenien luenta on lisääntynyt skitsofreniassa ja bipolaarihäiriössä (Drexhage ym. 2010). Sekä proinflammatoriset monosyytit ja makrofagit että tulehdusreaktiota hillitsevät säätelijä-T-solut ovat aktivoituneet äskettäin skitsofreniaan sairastuneilla. Ilmeisesti elimistö siis pyrkii hillitsemään tulehdusreaktiota (Drexhage ym. 2011).

Tulehduksen ja psykoosin välinen yhteys näyttää selvältä, mutta mitä voidaan päätellä yhteyden syistä? Muutokset eivät näytä olevan spesifisiä psykoosille. Akuutisti oireilevilla bipolaaripotilailla ja vakavasti masentuneilla näitä muutoksia havaitaan ilman psykoosioireita-

kin (Berk ym. 2011). Lisäksi mielialahäiriöissä on viitteitä myös pitkäaikaisesta tulehduksesta (Tsai ym. 2012). Yhteyden syitä on todennäköisesti useita. Luultavasti perinnöllisillä ominaisuuksilla on vaikutusta tulehdusreaktion synnyssä ja voimakkuudessa sekä toisaalta vaurioiden korjautumisessa. On oletettavaa, että perimä vaikuttaa yhdessä ympäristötekijöiden kanssa. Näitä voisivat olla esimerkiksi infektio tai psyykkiset traumat. Raskauden aikaiset infektiot ja raskauskomplikaatiot lisäävät lapsen skitsofreniaan sairastumisen riskiä (Suvisaari 2010).

Sytokiinihypoteesin mukaan äidin tai raskauden myöhäisvaiheessa sikiön itsensä erittämät sytokiinit häiritsevät sikiön keskushermoston kehittymistä ja näin syntyvät lievät kehityshäiriöt altistavat skitsofrenialle (Watanabe ym. 2010). Taustalla saattaisi olla geneettisesti määräytynyt poikkeuksellisen voimakas immuunivaste. Ensipsykoositutkimuksessa CRP-pitoisuus mutta myös painoindeksi olivat suurentuneet vain niillä ensi kertaa psykoottisilla, jotka olivat kokeneet toistuvia psyykkisiä traumoja (Hepgul ym. 2012).

Mikrogliahypoteesin mukaan skitsofreniaan liittyy aivojen makrofagien, mikroglia-solujen, pitkäaikainen aktivaatio. Tämä vaikuttaa skitsofreniaan liittyvien rakenteellisten muutosten kehittymiseen aivoissa ja häiritsee sytokiinien toimintaa hermosolujen välisessä viestinnässä (Monji ym. 2011). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön on esitetty johtuvan aivojen soluplastisuuteen vaikuttavien kaskadien poikkeamista, jotka johtavat häiriöihin tiedon prosessoinnissa niin synapsien kuin hermoratojen tasolla (Catapano ym. 2009). Sytokiinit osallistuisivat hermoratojen viestintää estäviin mutta

myös korjaaviin ilmiöihin. Ne olisivat osana monimutkaisia neurobiologisia ketjuja esimerkiksi edistämällä apoptoosia ja näin säätelemällä neuronien ja gliasolujen tuhoutumista.

Osa tulehduksellisista ja immunologisista löydöksistä voi selittyä elintavoilla. Psykoosia ja etenkin skitsofreniaa sairastavat tupakoivat muuta väestöä enemmän, liikkuvat vähemmän ja syövät epäterveellisemmin (De Hert ym. 2011). Näiden tekijöiden tiedetään itsenäisesti aiheuttavan tulehdusta. Skitsofreniaa ja muita psykooseja sairastavilla on moninkertaisesti suurempi riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin sekä aineenvaihduntasairauksiin, joiden taustalla on krooninen tulehdus. Näitä ovat esimerkiksi aikuistyyppin diabetes, metabolinen oireyhtymä ja sepelvaltimotauti (De Hert ym. 2011). Somaattinen samanaikaissairastavuus selittääkin osan tulehdusmuutoksista (Suvisaari ym. 2011). Myös monet autoimmuunisairaudet ovat yleisempiä skitsofreniaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla kuin muussa väestössä (Suvisaari 2010). Koska heikentynyt glukoosin sieto ja monet edellä kuvatut sytokiineihin liittyvät muutokset kuitenkin todetaan jo psykoosiin ensimmäistä kertaa sairastuneilla ennen lääkähoidon aloittamista, on esitetty, että taustalla täytyy olla yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä. Tästä onkin viitteitä: genomilaajuisissa kartoituksissa HLA-geenialue on toistuvasti kytkeytynyt skitsofreniaan (Suvisaari 2010) ja skitsofrenialla ja aikuistyyppin diabeteksella on yhteisiä alttiusgeenejä (Hansen ym. 2011).

Psykoosien ja tulehduksen välisen yhteyden mekanismien selvittäminen voi tuoda uusia mahdollisuuksia hoitoon. Monet jo käytössä olevista lääkkeistä, etenkin litium ja masen-

nuslääkkeet, vaikuttavat anti-inflammatorisesti. Vaikka suoraa syy-yhteyttä psykoosin ja tulehduksen välillä ei ole pystytty osoittamaan, klinisiä lääketutkimuksia anti-inflammatorisilla lääkeaineilla on jo tehty. Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu, että psykoosilääkityksen ohella käytetty anti-inflammatorinen lääkitys, kuten asetyylisalisyylihappo ja selekoksibi, lievittävät psykoosioireita etenkin niillä, joiden tulehdusarvot ovat suurentuneet (Sommer ym. 2011). Käynnissä on lukuisia tutkimuksia, jotka koskevat muiden anti-inflammatoristen lääkkeiden vaikutusta liitännäislääkityksenä skitsofrenian ja bipolaarihäiriön hoidossa. Tulevaisuudessa näemme myös, voidaanko sairastumisvaarassa olevilla sairauden puhkeamista ehkäistä tulehdusmerkkiaineiden perusteella aloitetulla hoidolla. ■



JAANA SUVISAARI, dosentti, ylilääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
mielenterveys ja päihdepalvelut -osasto



OUTI MANTERE, LT, apulaisyliääkäri, erikoistutkija
HYKS, nuorisopsykiatrian yksikkö
ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
mielenterveys ja päihdepalvelut -osasto

SIDONNAISUUDET

Jaana Suvisaari: Asiantuntijapalkkio (Janssen-Cilag), luentopalkkio (AstraZeneca)

Outi Mantere: Asiantuntijapalkkio (Lundbeck), luentopalkkio (Lundbeck), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Lundbeck)

1117

KIRJALLISUUTTA

- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, ym. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:804–17.
- Catapano LA, Chen G, Du J, Zarate CA, Manji HK. Cellular plasticity cascades: genes to behavior pathways in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Kirjassa: Charney DS, Nestler EJ, toim. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press 2009.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, ym. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52–77.
- Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, ym. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:746–55.
- Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, ym. The mononuclear phagocyte system and its cytokine networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:59–76.
- Hansen T, Ingason A, Djurovic S, ym. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:59–63.
- Heggul N, Pariante CM, Dipasquale S, ym. Childhood maltreatment is associated with increased body mass index and increased C-reactive protein levels in first-episode psychosis patients. *Psychol Med* 2012, julkaistu verkossa 20.1.2012.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663–71.
- Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, ym. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011, julkaistu verkossa 13.1.2011.
- Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? *J Clin Psychiatry* 2011, julkaistu verkossa 13.1.2011.
- Suvisaari J. Uutta skitsofrenian riskitekijöistä. *Duodecim* 2010;126:869–76.
- Suvisaari J, Loo B-M, Saarni SE, ym. Inflammation in psychotic disorders: a population-based study. *Psychiatry Research* 2011;189:305–11.
- Torrey EF, Davis JM. Adjunct treatments for schizophrenia and bipolar disorder: what to try when you are out of ideas. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012;5:208–16.
- Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;136:110–6.
- Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:217–30.