

Motoneuronit ja motoneuronisairaudet

Maria Kemppainen

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

Tiivistelmä

ALS eli amyotrofinen lateraaliskleroosi ja SMA eli spinaalinen lihasatrofia (Spinal muscle atrophy) ovat yleisimpiä motoneuronien neurodegeneratiivisia sairauksia. Näissä molemmissa tahdonalaisissa lihaksissa tapahtuu atrofiaa eli surkastumista. ALS esiintyy lähinnä vain iäkkäämmällä väestöllä, kun taas SMA on yleisesti imeväisten ja lasten sairaus, vaikkakin SMA voi harvinaisemmissa tapauksia puhjeta aikuisiällä. Erona näillä kahdella on myös niiden periytyvyys, lähes kaikki ALS tapaukset ovat sporadisia, kun taas melkein kaikki SMA tapaukset ovat perinnöllisiä.

SMA on peittyvästi periytyvä motoneuronisairaus, jossa atrofia kohdistuu aivorungon ja selkäytimen neuroneihin. SMA voidaan luokitella viiteen eri tyyppiin riippuen oireiden alkamisestä ja vakavuudesta, sekä genetiikasta. Suomessa on myös havaittu SMAJ eli Jokela-tyypin SMA:ta. SMA johtuu yhden geenin mutaatiosta, mikä johtaa proteiinin puutteeseen. Ihmisen genomissa on toinen samankaltainen geeni, joka kykenee tuottamaan tätä proteiinia mutta huomattavasti pienemmissä määrissä. Oireiden vakavuus ja alkamisikä riippuvat siitä, kuinka monta kopiota tätä ”korvaavaa” geeniä potilas omaa. SMA:n oireet ja elinajanodote vaihtelevat paljon tyyppin ja iän mukaan, mutta yleisenä oireena voidaan havaita symmetristä lihasheikkoutta.

ALS on motoneuronisairaus, jossa atrofia kohdistuu selkäytimen neuroneihin ja rappeuttaa hermo-lihasyhteyden, mikä johtaa lihasten surkastumiseen. ALS ei vaikuta aisteihin, verenkierto-, ruoansulatus- ja eritysjärjestelmiin. ALS:iin sairastutaan useimmiten noin 60 vuoden iässä, ALS on hieman yleisempää miehillä kuin naisilla. Suurin osa ALS tapauksista on sporadisia ja vain pientä osaa voidaan pitää perinnöllisinä. ALS voidaan myös luokitella eri tyypeihin oireiden ilmenemisalueen mukaan. Oireet ovat yksilöllisiä ja riippuvat siitä, miltä alueelta ne alkavat. Noin puolella ALS potilailla esiintyy myös kognitiivisen toiminnan heikentymistä tai häiriöitä. Täten ALS on yhteydessä FTD:hen eli frontotemporaaliseen dementiaan, nämä kaksi voidaan nähdä tietynlaisen jatkumon kahtena ääripäänä. Onkin yleistä, että potilaalla jonkinlainen näiden kahden yhdistelmä.

ALS ja SMA molemmat rappeuttavat keskushermoston motoneuroneja, mikä johtaa lihasten atrofiaan ja laajaan oireistoon. Kumpaankaan ei ole tällä hetkellä parantavaa hoitoa, mutta oireita voidaan lieventää moniammatillisella hoidolla.

Lyhenneluettelo

ALS	Amyotrofinen lateraaliskleroosi
BvFTD	Käyttäytymisvariantin frontotemporaalidementia
FTD	Frontotemporaalidementia
FUS	Fused in Sarcoma
GRN	Progranuliini
MATP	Membraani liitännäinen transportteri proteiini
mRNA	Lähettiläis-RNA
PLS	Primäärinen lateraalinen skleroosi
PMA	Progressiivinen muskulaarinen atrofia
PPA	Primäärinen progressiivinen afasia
RNA	Ribonukleiinihappo
ROS	Reaktiivinen happilaji
SD	Semanttinen dementia
SMA	Spinaalinen lihasatrofia
SMAJ	Spinaalinen lihasatrofia Jokela-tyyppi
SMN	Survival motor neuron
snRNP	Ribonukleoproteiinipartikkelit
SOD1	Superoksidaasi dismutaasi tyyppi 1
TARDBP	TAR DNA:ta sitova proteiini 43
TDP-34	DNA:ta sitova proteiini 43

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	5
2. MOTONEURONIT	6
2.1 Fysiologia ja anatomia	6
2.2 ALS ja SMA solutasolla	9
3. SMA	10
3.1 SMA:n taudinkuva	10
3.2 SMA:n genetiikka	12
3.3 SMA0	12
3.4 SMA1	13
3.5 SMA2	13
3.6 SMA3	13
3.7 SMA4	14
3.8 SMAJ	14
4. ALS	15
4.1 ALS:in taudinkuva	15
4.2 ALS:in genetiikka	17
5. FTD	17
5.1 FTD:n taudinkuva	18
5.2 FTD genetiikka	19
5.3 FTD:n ja ALS:in yhteys	20
6. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	20
7. LÄHDELUETTELO	20

1. JOHDANTO

Amyotrofinen lateraaliskleroosi on yleisin motoneuroneiden neurodegeneratiivinen sairaus, jossa tahdonalaisissa lihaksissa tapahtuu surkastumista eli atrofiaa. Atrofia kohdistuu selkäytimen liikehermoihin, mikä puolestaan johtaa poikkijuovaisten lihasten atrofiaan, heikkenemiseen, halvaantumiseen ja kuolemaan. (Jaronen M. 2012.)

Motoneuronit eli efferentit neuronit ovat vastuussa viestinvälityksestä keskushermostosta periferiaan, joko lihaksiin tai rauhasiin. Motoneuronit ovat multipolaarisia, ja niiden solukeskus sijaitsee motorisessa aivokuoressa, selkäytimessä tai aivorungossa. Motoneuronien aksonit ulottuvat joko suoraan selkäyttimeen tai kohdekudokseen. Motoneuronit voidaan vielä luokitella alempiin ja ylempiin motoneuroneihin. Ylempien motoneuronien aksonit synapsoivat välineuroneihin tai jossain tapauksissa suoraan alempaan motoneuroniin. Alemmat motoneuronit voidaan jakaa vielä alfa-motoneuroneihin ja gamma-motoneuroneihin. Alfa-motoneuronit vastaavat signaalin lähetyksestä lihakselle ylemmistä keskushermoston osista. Alfa-motoneuroni välittää viestin suoraan tai välihermosolun kautta esimerkiksi motorisesta aivokuoresta ja pikkuaivoista. Alfa-motoneuroni muodostaa yhdessä poikkijuovaisen lihassolun kanssa hermo-lihasliitoksen, motorisen yksikön. Gamma-motoneuronit vastaanottavat tietoa lihaskäämien venymisestä ja lähettävät tämän tiedon keskushermostolle. Gamma-motoneuronit myös osallistuvat refleksiin tuottamiseen. (Tortora G. ym. 2014.)

Amyotrofisista lateraaliskleroosi tapauksista noin 90–95 % on sporadisia, kun taas perinnölliset tapaukset ovat vain 5–10 % tapauksista (Kiernan ym., 2011). Amyotrofiselle lateraaliskleroosille on tyypillistä sen alkaminen toispuoleisesti, oireet alkavat joko alemman tai ylempään raajan heikkoudella, oireistoon kuuluu myös lihasnykäykset eli faskikulaatiot, hypotoniat ja krampit. Oireet voivat myös alkaa nielun lihaksista, tällöin voidaan puhua bulbaarista amyotrofisesta lateraaliskleroosista, jonka oireistoon kuuluu muun muassa nielemisen ongelmat ja puheen tuoton hankaluus. Koska atrofia ei kohdistu tuntohermoihin, ei oireistoon kuulu puutumista tai kipua. Tällä hetkellä amyotrofiseen lateraaliskleroosin ei ole parantavaa hoitoa, vaan oireita yritetään lievittää ja potilaan elinikää pidentämään oireenmukaisella moniammatillisella hoidolla. (Laaksovirta H. 2008.) Elinajanodote vaihtelee 1-5 vuoteen, riippuen siitä, kuinka varhaisessa vaiheessa diagnoosi saadaan ja miltä alueelta atrofia alkaa (Jaronen M 2012.). Potilas menehtyy yleisimmin hengityslihasten lamautumiseen, mikä aiheuttaa hengityksen loppumisen (Laaksovirta H. 2008). Melkein puolella amyotrofista lateraaliskleroosia sairastavalla potilaalla esiintyy jossain määrin myös kognitiivisen toiminnan muutoksia. Amyotrofisella lateraaliskleroosilla on patofysiologisia yhtäläisyyksiä frontotemporaalisen dementian kanssa. (van Es ym., 2017.)

Motoneuronisairauksiin kuuluvat myös spinaaliset lihasatrofiat, jossa selkäytimen ja aivorungon hermosolujen rappeutumista seuraa lihasatrofiaa ja lihasheikkoutta (*Orphanet: Proximal Spinal Muscular Atrophy Type 1*, n.d.). Spinaaliset atrofiat ovat yleisin geneettinen lapsikuolleisuuden aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Spinaaliset atrofiat luokitellaan kliinisiin luokkiin (0-4) sairauden vaikeusasteesta ja alkamisikästä riippuen. Näistä tyypit kolme ja neljä ovat sairauden lievempiä muotoja. Kuten amyotrofisessa lateraaliskleroosissa, atrofia kohdistuu vain motoneuroneihin, mutta tuntoaistimukset säilyvät normaaleina. Tyypillistä spinaalisen lihasatrofian eri muodoille on oireina symmetrisesti ilmaantuva lihasheikkous. Yleensä vartalon lihakset ovat potilaalla heikommat kuin raajojen lihakset, ja alaraajojen lihakset ovat usein yläraajojen lihaksia heikommat. SMA:n aiheuttaja on geenimutaatio SMN1 geenissä, joka terveellä yksilöllä vastaa motoneuroneille tärkeän valkuaisaineen tuotosta.

2. MOTONEURONIT

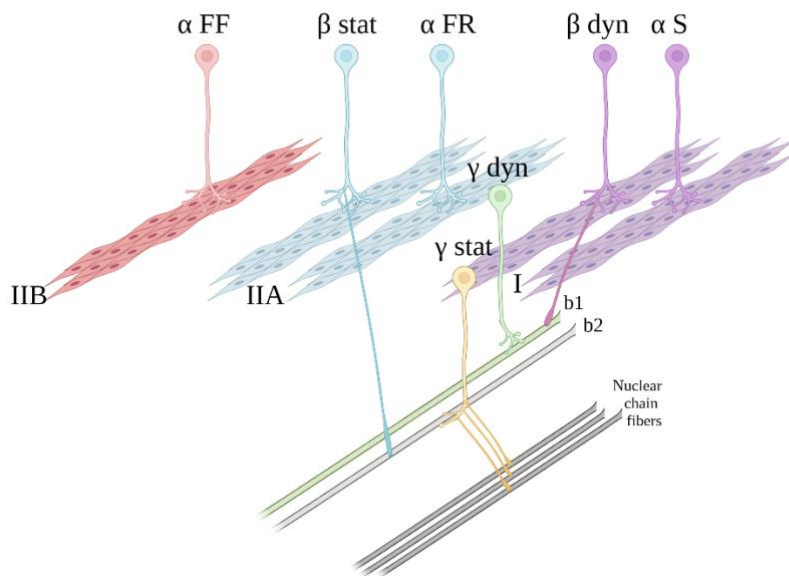
2.1 MOTONEURONIEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA

Motoneuronit ovat yhteydessä sekä keskus-, että ääreishermostoon ja välittävät impulsseja näiden välillä. Motoneuronit käskyttävät lihasten supistumista, mutta myös rauhasen toimintaa. Ääreishermosto jaotellaan kolmeen; somaattiseen-, autonomiseen- ja enteriseen hermoston. Somaattisen hermoston avulla luurankolihakset saavat impulsseja keskushermostosta. Tämä hermoimpulssin kulku ja sitä seuraava luurankolihaksen supistuminen on tahdonalaista. Autonomisen hermoston motoneuronit puolestaan vastaavat sileän- ja sydänlihasten toiminnasta, sekä rauhasen aktiivisuudesta. Autonomisen hermoston motorinen osa voidaan vielä jakaa sympaattiseen- ja parasympaattiseen hermoston. Myös enteriseen hermoston kuuluu motoneuroneja, ja nämä toimivat osana suoliston sileän lihaksen toimintaa ja supistumista. Neuroneita, jotka vastaavat lihasten ja rauhasen impulsseista, voidaan kutsua myös efektoreiksi. (Tortora, 2017).

Motoneuronit voidaan jakaa kolmeen rakenteen ja mekaanisten ominaisuuksien suhteen, alfa-, beeta- ja gammamotoneuroneihin. Alfamotoneuroneilla on alhainen ärsytyskynnys, ja suuremmat aksonit. Alfamotoneuronit voidaan jakaa kolmeen alaluokkaan, tyyppi FF, tyyppi S ja tyyppi FR. Tyypin FF alfamotoneuronit ovat motoneuroneista suurimpia solukeskuksen ja aksonien läpimitan suhteen. Ne kykenevät muodostamaan synapseja lukuisien tyypin IIB ulkoisten lihassyiden kanssa. Tyypin FR alfamotoneuronit ovat hieman pienempiä ja muodostavat synapseja tyypin IIA ulkoisten lihassyiden kanssa. Tyyppi S on alfamotoneuroneista pienin ja kykenee muodostamaan vähemmän synapseja ulkoisten tyypin I lihassyiden kanssa. Alfamotoneuronien aksonien halkaisijan koko on suoraan yhteydessä impulssin

etenemisnopeuteen, ollen korkein tyypissä FF ja alhaisin tyypissä S. Beetamotoneuronit ovat skeletofuusiomotoriset, eli ne pystyvät muodostamaan synapseja sekä ulkoisten, että sisäisten lihassyiden kanssa. Beetamotoneuronit jaetaan dynaamisiin ja staattisiin motoneuroneihin, jotka voivat muodostaa synapseja IIA, IIB ulkoisten lihassyiden kanssa, sekä sisäisiin bag2-säikeisiin. Dynaamiset motoneuronit puolestaan muodostavat synapseja ulkoisen tyypin I lihassyiden kanssa, sekä sisäisten bag1-säikeiden kanssa. Gammamotoneuronit ovat motoneuroneista pienimpiä ja niillä on korkea ärsytyskynnys, ja ne johtavat aktiopotentiaalia hitaammin kuin alfamotoneuronit. Gammamotoneuronit ovat vastuussa lihaskäämien hermotuksesta, ja niiden avulla voidaan hallita lihaskäämien herkkyyttä, joka on erillinen motorisesta hallinnasta. Gammamotoneuronit ovat yhteydessä vain sisäisiin lihassyihin ja ne ovat kaikista motoneuroneista pienimpiä. Ne muodostavat synapseja vain sisäisten lihassyiden kanssa. Gammamotoneuronit voidaan jakaa vielä staattisiin ja dynaamisiin. Staattiset muodostavat synapseja bag2-säikeiden kanssa, sekä nukleaaristen ketjusäikeiden kanssa, dynaamiset puolestaan muodostavat synapseja bag1-säikeiden kanssa. (Manuel & Zytnicki, 2011)

Motoneuronit synapsoivat monien erilaisten lihassolutyyppien kanssa ja säätelevät näiden toimintaa. Tämä vaatii motoneuroneilta myös monimuotoisuutta sähköisten ja solullisten ominaisuuksien suhteen. Koko on keskeinen tekijä motoneuronien järjestäytymisessä, mikä on tärkeää lihasvoiman säätelyssä ja metabolisessa tehokkuudessa. Motoneuronien järjestäytymiseen vaikuttavat useat keskeiset seikat, tärkeimpänä motoneuronien tulovastus, mihin vaikuttaa solun muoto ja solulle ominainen solukalvon vastus. Pienemmillä motoneuroneilla on korkeampi vastus ja ne ovat eksitatorisia, joten ne järjestäytyvät ensin ja suuremmat motoneuronit myöhemmin. Yleisesti pienemmät, herkästi eksitoituivat motoneuronit synapsoivat hitaita, väsymistä kestäviä lihassoluja, kun taas isommat motoneuronit synapsoivat nopeita ja voimakkaita, mutta väsyviä lihassoluja. Motoneuroneille on myös tyypillistä ohimenevä kalvopotentiaalinen lasku, jota seuraa korvaava ylisuuri potentiaalinen nousu johtuen hyperpolarisaation aktivoimasta kationivirrasta. Tämä tapahtuma edesauttaa vakauttamaan levossa olevan solun kalvopotentiaalia. Tämä on etenkin havaittavissa suuremmissa motoneuroneissa, mikä perustuu suuremman koon aiheuttamaan laajempaan tulovasteeseen. Itse lihassyöt jaotellaan luokkiin I, IIA ja IIB niiden ATPaasi aktiivisuuden mukaan.



Kuva 1: Erityyppiset motoneuronit ja niiden yhteydet eri lihassolutyyppeihin. Kuva tehty BioRenderillä.

Yhteistä lihassoluilla ja motoneuroneilla on niiden sähköinen herkkyys. Ne pystyvät vastaanottamaan ärsykkeen ja muuttamaan sen aktiopotentiaaliksi. Somaattisen hermoston motoneuronit käyttävät välittäjäaineena vain asetyylikoliinia, kun taas autonomisen hermoston motoneuronit voivat käyttää välittäjäaineena joko asetyylikoliinia tai noradrenaliinia. Ääreishermoston motoneuronit toimivat ns. pareittain, ensimmäistä motoneuronia kutsutaan ylemmäksi motoneuroniksi, jonka solukeskus sijaitsee aivoissa tai selkäytimessä. Sen aksoni lähtee keskushermostosta joko kraniaalisena käskyttäen kasvoja ja päätä tai spinaalisena hermona käskyttäen raajoja ja vartaloa. Tämä neuroni synapsoi puolestaan alemman motoneuronin kanssa, jonka solukeskus ja dendriitit sijaitsevat autonomisessa gangliossa, jossa neuroni synapsoi yhden tai useamman ylemmän motoneuronin aksonin kanssa. (Tortora, 2017). Alempi motoneuroni on yhteydessä lihakseen hermo-lihasliitokselle ominaisella synapsilla (Davis-Dusenbery et al., 2014).

Aivoissa keskeinen alue, joka hallitsee motoneuroneita ja täten kehon liikkeitä on primäärinen motorinen alue otsalohkon presentraalisessa aivopuimussa aivokuorella, mihin yhteydessä oleva premotorinen alue osallistuu kehon liikkeiden hallintaan. Pikkuaiivot puolestaan ovat keskeiset liikkeiden hienosäädössä, ja käyttävät apuna nivelien ja lihasten asensoreseptoreita ja näiden lähettämää informaatiota. Pikkuaiivot vertaavat ja käsittelevät saatua sensorista informaatiota ja aivokuoren lähettämiä signaaleja ja lähettävät tarvittavaa korjaavaa palautetta tarkan ja halutun liikevasteen aikaansaamiseksi. (Tortora, 2017).

2.2 ALS JA SMA SOLUTASOLLA

ALS ja SMA molemmat kuuluvat motoneuronisairauksiin, jotka aiheuttavat motoneuronien progressiivista degeneraatiota, josta seuraa motoneuronin kuolema ja hermoyhteyden katkeaminen lihakseen. Yhteistä näillä molemmilla sairauksilla on vaurion ja atrofian kohdistuminen motoneuroneihin sekä lihasten heikkous ja atrofia. Molemmissa sairauksissa geenit ja perimä ovat keskeisessä roolissa sekä progressiivisuus ilman parantavaa hoitomuotoa.

ALS:n diagnoosin saaneet ovat lähinnä aikuisia tai ikääntyneitä, kun taas SMA:ta esiintyy eniten vauvoilla ja lapsilla, vaikkakin myös SMA voi puhjeta vanhemmallakin iällä. SMA:n tiedetään johtuvan yhdestä SMN1-geenistä ja sen mutaatioista. ALS:ssa puolestaan suurin osa diagnooseista on sporadisia ja perinnöllisissä tapauksissa mutaatioita havaitaan useissa eri geeneissä. Eriäväisyyttä löytyy myös oireiston kohdalla; SMA vaikuttaa ensisijaisesti alempiin motoneuroneihin, eikä SMA:han yleisesti liity muutoksia kognitiivisessa toiminnassa. ALS vaikuttaa sekä ylempiin että alempiin motoneuroneihin, ja kognitiiviset sekä käyttäytymisen muutokset ovat yleisempiä. (Davis-Dusenbery ym., 2014)

SMA:t ovat autosomaalisia resessiivisiä sairauksia, jolle keskeistä on spinaalisten ja aivorungon motoneuronien selektiivinen atrofia. Suurin osa SMA tapauksista johtuu mutaatiosta SMN1 geenissä, jolloin motoneuroneiden toiminnalle keskeinen SMN aminohapon tuotto laskee radikaalisti. Tämän uskotaan vaikuttavan pienten nukleaaristen ribonukleoproteiinien (snRNP small nuclear ribonucleoproteins) biogeneesiin, sekä RNA:n kuljetukseen neuroneissa. (Davis-Dusenbery ym., 2014) SMN aminohappo on keskeinen snRNP:ien järjestäytymiselle spliseosomeiksi, jotka ovat makromolekyylikomplekseina osana solun silmukointikoneistoa. Nämä spliseosomit ovat vastuussa pre-mRNA:n silmukoinnista, jotta pre-mRNA:sta voidaan tuottaa kypsää RNA:ta. (*Solunetti: snRNA*, n.d.) SMN proteiinin puute johtaa virheisiin pre-mRNA:n silmukoinnissa ja tuottaa viallista mRNA:ta, mikä johtaa useiden keskeisten proteiinien tuoton heikkenemiseen tai puutokseen. SMN-proteiini on vastuussa mRNA:n kuljetuksesta motoneuroneissa aksonien terminaaliseen päähän proteiinisynteesin mahdollistamiseksi. SMN-proteiinin puuttuessa on mRNA kuljetus vajavaista, ja johtaa vähentyneeseen proteiinisynteesiin, mikä edelleen heikentää motoneuronien toimivuutta ja selviytymistä. SMN-proteiinit ovat myös keskeisiä neuronaalisen homeostaasin ylläpidossa, kuten solun tukirangan ylläpidossa, aksonaalisisessa kasvussa ja stressivasteissa. Ilman riittävää SMN-proteiinin määrää tapahtuu motoneuroneissa degeneraatiota ja solukuolemaa, mikä johtaa lihasten heikkouteen ja atrofiaan. SMN-proteiinin puutos aiheuttaa synapsisia virheitä, kuten vähentynyttä välittäjäaineiden vapautumista ja heikentynyttä synaptista välitystä hermo-lihasliitoksessa. Puutteet RNA:n tuotossa, kuljetuksessa ja synapsisessa toimintakyvyssä johtavat motoneuronin solukuolemaan. (Davis-Dusenbery ym., 2014)

ALS:issa puolestaan atrofia kohdistuu sekä kortikaalisiin, että spinaalisiin motoneuroneihin. ALS:in synnyn syytä ei vielä täysin tiedetä, mahdollisesti RNA:n käsittelyssä ja proteiinien homeostasiassa voi tapahtua jonkinlaista toimintahäiriötä, sekä endoplasmiseen retikulumiin kohdistuvaa stressiä ja aksonaalisen kuljetuksen ongelmia (Tortora, 2017). ALS:in kehittymiseen solutasolla on useita tekijöitä. Yksi keskeisimpiä on proteiinien kuten SOD1, TDP-43 ja FUS kertyminen motoneuroneihin, mikä häiritsee normaalia solutoimintaa ja voi olla toksista. Etenkin TDP-43 kerääntymistä on havaittu jopa 97 %:lla ALS-potilaista. ALS:in vaurioittamille neuroneille on tyypillistä poikkeamat mitokondrioissa, kuten alentunut energian tuotanto, lisääntynyt reaktiivisten happilajien (ROS) tuotanto ja pro-apoptoottisten tekijöiden vapautus. ALS:ssa myös esiintyy eksitotoksisuutta; glutamaatti- ja etenkin NMDA-reseptorien yliaktiivisuus johtaa liian tehokkaaseen kalsiumin soluunottoon, josta seuraa soluvaurioita ja solukuolemaa.

ALS:ssa aivojen mikroglia-solut ja astrosyytit aktivoituvat, mikä johtaa krooniseen tulehdukseen vapauttaen pro-inflammatorisia sytokiineja ja ROS:eja. Mutaatiot geeneissä, jotka osallistuvat solutukirangan toimintaan ja aksonaaliseen kuljetukseen johtavat keskeisten molekyylien ja soluelinten puutokseen. ALS:ssa esiintyy myös mutaatioita geeneissä, jotka ovat osallisia RNA:n muokkauksessa, esimerkiksi TDP-43 ja FUS.RNA:ta sitovien proteiinien mislokaatio ja aggregaatio johtavat puutteelliseen RNA metaboliaan. Epätasapaino ROS:ien ja solujen kyvyn muokata niitä ei-vaaralliseen muotoon on usein havaittu liittyvän ALS:iin. Kaikki nämä solutason muutokset kasautuvat ja johtavat progressiiviseen motoneuronien degeneraatioon. Ylemmissä motoneuroneissa tämä johtaa lihasten spastisuuteen ja hyperrefleksiaan, alemmissa motoneuroneissa tämä johtaa lihasten heikkouteen, atrofiaan ja faskikulaatioihin. (Davis-Dusenbery ym., 2014)

3. SMA

3.1 SMA:N TAUDINKUVA

Motoneuronitauteihin kuuluvat myös spinaalinen lihasatrofia eli SMA (spinal muscular atrophy), joka on resessiivisesti periytyvä sairaus, jossa lihasheikkous johtuu aivorungon ja selkäytimen alfa-motoneuronien atrofiasta. SMA:ta on 5 eri tyyppiä, jotka on luokiteltu oireiden alkamisiin ja oireiden vakavuuden mukaan. Kuten ALS:issa SMA:ssakin atrofia kohdistuu vain motoneuroneihin ja muut hermosolut säilyvät toimintakykyisinä, jolloin aivoissa ei esiinny toimintahäiriöitä ja aistit säilyvät normaaleina. Lähes kaikissa tapauksissa sairauden aiheuttajana on SMN1-geenin eksonin 7 deleetio kummassakin alleelissa. Tämän deleetion takia motoneuronien tarvitsemaa SMN-valkuaisainetta ei tuoteta soluissa. Spinaalisella lihasatrofialla on autosomaalinen resessiivinen periytyvyys, vain noin 2 % tapauksista on uusia sporadisia mutaatioita. (*Orphanet: Proximal Spinal Muscular Atrophy Type 1*, n.d.) Ihmisen genomissa on yhdellä nukleotidilla SMN1:sta eroava geeni SMN2, joka tuottaa enimmäkseen vaillinaisesti toimivaa SMN-proteiinia

ja vain 10–20 % tuotetusta proteiinista on täysin toimivaa. Spinaalisessa lihasatrofiassa SMN2 genomisten kopioiden määrä korreloi sairauden vakavuuteen. (Butchbach, 2016.)

Yleisiä oireita kaikissa neljässä eri tyypissä on symmetrinen lihasheikkous, jolle on tyypillistä, että vartalon lihakset ovat heikompia kuin raajojen, sekä alaraajat ovat yläraajoja heikompia. Käytännössä tämä oireilee istumis-, ryömimis- ja kävelykyvyn, sekä pään ja kaulan liikkeiden häiriöinä. Ajan kanssa myös yläraajoista tulee yhtä heikkoja kuin alaraajoista, ja atrofia leviää selkärangan ja kaulan alueelle, vakavissa tapauksissa myös hengitys- ja purentalihaksiin. SMA voi myös vaikuttaa potilaan nielemis- ja hengityskykyyn. Lähes kaikissa tapauksissa SMA diagnosoidaan lapsuudessa, eikä esiintyvyydessä ole sukupuolten välisiä eroja. (*Spinaalinen lihasatrofia*, n.d.) SMA on harvinainen sairaus ja sen ilmaantuvuus on noin 1 yksilö per 10 000 syntyvää vauvaa kohti. Yleisin SMA:n eri tyypeistä on tyyppi 1 SMA, joka kattaa noin 60 % diagnooseista.

SMA:n oireet vaihtelevat paljon sen tyyppiin ja potilaan iän ja kehitystason mukaan. Klassisten lihasoireiden lisäksi potilailla voi myös esiintyä luuston ongelmia, esimerkiksi nivelet voivat olla jähmeät ja niiden liikerata on hyvin pieni. Myös lonkan dislokaatiot, selkärangan epämuodostumat, osteopenia ja lisääntynyt luun murtumisriski ovat mahdollisia. Ensisijainen tapa diagnosoimiseen on geenitesti, joka voidaan suorittaa jo raskauden aikana, jos sikiöllä epäillään SMAN:n mahdollisuutta sukuhistorian takia. Syntymän jälkeen SMA epäilyä voidaan tutkia myös kliinisesti oirekuvan ja potilaan, sekä sukulaisten hoitohistorian perusteella. Tarvittaessa lihasten sähköistä aktiivisuutta voidaan mitata elektromyografilla ja tutkimalla hermojen johtumisnopeutta. Harvinaisemmissa tapauksissa voidaan diagnostiikassa käyttää myös magneettikuvausta (MRI) tai ultraäänitutkimusta. Keskeistä diagnoosissa on varmistaa ja poissulkea muut mahdolliset motoneuronisairaudet, synnynnäiset myopatiat tai metaboliset oireyhtymät. Erotusdiagnoosissa voidaan hyödyntää verestä mitattavaa kreatiinikinaasin määrää tarvittaessa. (*Spinal Muscular Atrophy | National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, n.d.) SMA:n hoito vaihtelee eri tyyppien välillä, tämä sisältää lääkinnällisen hoidon ja oireisiin keskittyvän hoidon ja kuntoutuksen. Yleisin käytetty lääke SMA:han on antisense-olikonukleotidi (ASO), nusinerseni, joka korjaa SMN2-geenin eksonivajasta ja lisää SMN-proteiinin tuottoa. Nusinersenin lisäksi risdiplaami on hiljattain hyväksytty lääke SMA:n hoitoon. Risdiplaami on mRNA silmukoinnin muokkaaja, joka nusinersenin tavoin lisää SMN-proteiinin tuottoa parantamalla SMN2-geenin transkriptio tehokkuutta. Nusinersenistä poiketen risdiplaami ei vaadi intratekaalista annostelutapaa, joten se voidaan annostella oraalisesti. (*Risdiplam*, n.d.) SMA:n hoitoon on tarjolla myös geeniterapiaa kauppanimeltään Zolgensma (onasemnogeneeniabeparvoveekki), joka perustuu sen sisältämään funktionaaliseen kopioon toimivasta SMN1-geenistä (*Zolgensma | European Medicines Agency*, n.d.). Lääkehoidoilla pystytään hidastamaan sairauden etenemistä huomattavasti, mutta jo tapahtuneen vaurion korjaaminen on haastavampaa. Tämän takia on keskeistä, että hoito aloitetaan mahdollisimman aikaisin. SMA:n tyyppiin ja potilaan kunnon perusteella voidaan hänelle tarjota tukea hengitykselle ja ravinnonsaannille,

fysioterapiaa, ortopediaa, toimintaterapiaa, puheterapiaa ja tarvittaessa psykososiaalista tukea. (SMA tyyppi 1, n.d.)

3.2 SMA GENETIIKKA

Lähes kaikissa tapauksissa SMA:ta aiheuttaa kromosomissa 5q13 sijaitsevan SMN1-geenin mutaatio tai deleetio, jonka tulee tapahtua molemmissa SMN1-kopioissa. Täten käytetään myös termiä kromosomi 5 SMA. Yleisin mutaatio on eksoni 7:n homotsygoottinen deleetio. Genomissa on myös toinen geeni nimeltään SMN2, mikä on lähes identtinen 99 % tarkkuudella SMN1:n kanssa. SMN2 kuitenkin tuottaa vain hyvin pienen määrän, noin 10–20 % SMN-proteiinia verrattuna toimivaan SMN1-geeniin, mikä johtuu yhden nukleotidin erosta, jonka seurauksesta silmukoinnin aikana eksoni 7 jätetään välistä. On yksilöllistä, kuinka monta kopiota SMN2-geeniä genomissa on, mikä selittää kopioiden määrästä johtuvaa oireiden vakavuuden vaihtelua sekä kyvystä tuottaa SMN-proteiinia, ja täten kompensoida SMN1-geenin mutaation aiheuttamaa puutosta. SMN2-geenin kopioiden määrä on myös suoraan verrannollinen oireiden alkamisikään. Hyvin harvoin mutaatiota on havaittu muissa kuin SMN1-geenissä, esimerkiksi geeneissä UBA1, DYNC1H1, TRPV4, PLEKHG5, GARS ja FBXO38. Mutaatio X-kromosomissa sijaitsevassa UBA1-geenissä aiheuttaa X-linkattua SMA:ta, joka muistuttaa aikaiselta alkamisältään ja vakavalta oireistoltaan SMA1 muotoa. (*Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Diseases*, 2015)

3.3 TYYPIN 0 SMA

Tyyppin 0 SMA, toiselta nimeltään prenataalinen SMA on SMA:n vakavin muoto ja yleisesti oireet alkavat jo kohdussa. Tyyppi 0 on hyvin harvinainen ja kattaakin vain noin 2 % SMA diagnooseista. Tyyppin vakavuus perustuu siihen, että potilas yleensä omaa vain yhden kopion SMN2-geenistä. Raskauden aikana voidaan huomata vähentyneitä tai kokonaan puuttuvia sikiön liikkeitä, sekä liiallista lapsivettä, sillä sikiö ei kykene nielemään normaalisti. Synnytyksen jälkeen vauvalla voidaan havaita huomattavaa lihasheikkoutta, nivelten jäykkyyttä ja hengitysvaikeuksia. Myös kasvojen lihakset ja täten ilmeet voivat olla puuttuvat tai poikkeavat, sydämen kehityshäiriötä voi ilmetä, sekä refleksit poikkeavat tai ovat puutteelliset. SMA tyyppi 0 diagnosoidaan geenitestillä, myös jo raskauden aikaisella prenataalisella geenitestillä, jos suvussa ilmenee SMA:ta. Tyyppin 0 hoito perustuu oireita tukevaan hoitoon. Vauva voi tarvita hengitystä tukevia laitteita, ravinnon saanti voidaan varmistaa syöttöputkella, sekä tarjota palliatiivista hoitoa. Tyyppin 0 SMA:lla on myös kaikista huonoin ennuste, suurin osa näistä vauvoista ei elä muutamaa kuukautta kauempaa hengitysvaikeuksien takia. (MS, n.d.-a)

3.4 TYYPIN 1 SMA

Tyyppin 1 SMA on tyyppin 0 jälkeen vakavin ja yleisin muoto, mikä kattaa noin 50 % kaikista diagnooseista. Tyyppin 1 SMA tunnetaan myös nimellä Werdnig-Hoffmanin tauti. Oireet alkavat vauvaiässä, yleensä jo ennen kuudennetta kuukautta. Yleisiä oireita ovat vauvan velttous, liikkeiden puute, hento itkuääni, heikko päinhallinta, vaikeuksia yskimisessä ja nielemisessä ja itsenäisesti tuetta istumisessa. Yleistä on myös, että normaaleja kasvu- ja kehitysvaiheita ei saavuteta. Ilman hoitoa elinajanodote on vain noin kaksi vuotta varhaisen hengityslaman takia. Harvinaisissa tapauksissa potilas on voinut elää aikuisikään asti. Etenkin uusien hoitomuotojen mukana tyyppin 1 SMA:ta sairastavan potilaan prognoosi ja elinajanodote on kasvanut. Yleensä tyyppin 1 potilailla on 2 kopiota SMN2-geenistä. Tyyppin 1 SMA diagnosoidaan geenitestillä, kliinisesti oireiden arvioimisella ja elektromyografisella tutkimuksella. Tyyppin 1 SMA:ta hoidetaan lääkkeellisesti joko nusinersenillä tai risdiplaamilla ja Zolgensma-geeniterapialla, sekä tätä tukevaa hoitoa potilaan oirekuvan ja tarpeiden mukaisesti. Hoitovaste myös arvioidaan joka vuosi uudestaan ja mahdollisesti muokataan hoitosuunnitelmaa potilaalle sopivaksi. (*SMA tyyppi 1*, n.d.)

3.5 TYYPIN 2 SMA

Tyyppin 2 SMA:n oireet alkavat ennen 18 kuukauden ikää, yleensä noin 6–18 kuukauden iässä. Tyyppin 2 SMA on kolmanneksi yleisin muoto, kattaen noin 20 % diagnooseista, sekä tunnetaan myös nimellä Dubowitzin tauti. Elinajanodote vaihtelee 10–40 vuoden välillä. Tyyppin 2 potilaalle on tyypillistä, että lapsi oppii istumaan ilman apua, muttei koskaan opi seisomaan ja kävelemään itsenäisesti. Oireistoon kuuluu myös skolioosi, hidastumista painonnousussa, heikkoa yskää ja käsien vapinaa. Atrofia ja lihasten heikkous on suurilta osin proksimaalista ja huomattavampaa alaraajoissa, kasvojen ja silmien lihakset ovat yleensä normaalit. Lihasten hypotoniaa ja refleksien puutteellisuutta ja heikkoutta saattaa esiintyä. Raajoissa ja rintakehässä saattaa esiintyä epämuodostumaa, myös ummetus ja ruokatorven takaisinvirtaus ovat kohtalaisen yleisiä oireita. Myös nielemisen ja hengityselimistön suhteen saattaa ilmetä ongelmia. Tyyppin 2 SMA etenee huomattavasti tyyppiä 1 hitaammin ja ilman hoitoa potilaat usein elävät aikuisuuteen asti. Tyyppin 2 SMA diagnoosi tapahtuu samankaltaisesti kuten tyyppin 1. Tyyppin 2 SMA:n potilailla on SMN2-geenistä yleensä kolme kopiota, lisäten SMN-proteiinin tuottoa verraten tyyppi 1:seen. Tyyppi 2 hoidetaan kuten tyyppi 1:stä. (*SMA tyyppi 2*, n.d.)

3.6 TYYPIN 3 SMA

Tyyppin 3 SMA:n oireet alkavat 18 kuukauden jälkeen, vasta kävelemään oppimisen jälkeen yleensä leikki-ikä ja teini-ikä välillä, ja se on tyyppejä 0–2 lievempi. Tyyppi 3 tunnetaan myös nimellä Kugelberg-Welanderin tautina. Tyyppi 3 on toiseksi yleisin SMA:n muoto, mikä kattaa noin 30 % SMA diagnooseista. Tyyppin 3 SMA diagnoosi ei myöskään yleensä vaikuta elinajanodotteeseen aikaisella diagnoosilla ja oikea-aikaisella hoidolla. Potilaat oppivat yleensä kävelemään itsenäisesti, mutta fyysisesti haastavammat liikkeet kuten juokseminen, portaiden kiipeäminen ja istumasta nouseminen voidaan kokea haastavina. Lihasheikkoutta esiintyy lähinnä vain hyvin proksimaalisissa lihaksissa, esimerkiksi lantiolla, reisissä, hartioissa ja ylemmissä käsivarsissa. Tallainen atrofian ja lihasheikkouden taso voi arjessa ilmentyä muun muassa kaatumisina, vapinoina, lihaskramppeina ja yleisenä väsymyksenä ja alhaisempana kestävytenä. Tauti etenee hitaasti, skolioosi ja nivelten toiminnan heikentyminen voi tapahtua vasta vanhemmalla iällä. Tyyppin 3 potilaalla on SMN2-geenistä yleensä kolme tai neljä kopiota. Diagnoosi tapahtuu samoin tavoin kuin tyypeissä 1 ja 2. Myös tyyppin 3 kohdalla voidaan tarvittaessa harkita muissa tyypeissä käytettyä lääkehoitoa ja tukevia hoitokeinoja. (MS, n.d.-b, p. 3)

3.7 TYYPIN 4 SMA

Tyyppin 4 SMA eli aikuisiän SMA kattaa noin 5 % tapauksista ja on kaikista muodoista lievin. Tyyppin 4 potilailla on yleensä SMN2-geenistä neljästä kahdeksaan kopiota, mikä selittää myöhemmän oireiden puhkeamisen ja lievemmät oireet. Oireet alkavat yleensä 30 ikävuoden jälkeen. Potilaat saavuttavat kaikki kehitystasot ja motorinen toimintakyky säilyy läpi elämään, eikä diagnoosi vaikuta elinajanodotteeseen. Oireisiin kuuluu hitaasti etenevä alaraajojen lihasten heikentyminen, ja potilas saattaa myöhemmin tarvita kävelyyn apuvälineen, mutta muut vakavammat oireet ja komplikaatiot ovat harvinaisia. Näiden lihasten heikkenemiselle on tyypillistä symmetrisyys sekä proksimaalinen lihasten heikentyminen. Vapina ja alaraajojen lihasten krampit voivat olla mahdollisia. Tyyppin 4:n diagnoosi tapahtuu kuten muissa tyypeissä. Hoitona voidaan mahdollisesti käyttää nusinerseeniä, mutta tämän toimivuuden näyttö tyyppin 4 SMA:ssa on puutteellista. Yleisimmät hoitomuodot tyyppin 4 SMA:lle ovatkin fysio- ja toimintaterapia, sekä liikkumista ja kävelyä tukevat apuvälineet. (*Spinal Muscular Atrophy Type 4, 2024, p. 4*)

3.8 SMAJ

SMAJ eli Jokela-tyypin spinaalinen lihasatrofia (*Spinal Muscular Atrophy, Jokela Type*), tunnetaan myös nimellä LOSMoN-tauti (*Late-Onset Spinal Motor Neuronopathy*). SMAJ on tauti, jota on tavattu vain suomalaisilla. SMAJ onkin yksi Suomen yleisimmistä motoneuronisairauksista. Suomessa SMAJ:tä sairastavia potilaita on yli 100, potilaiden kokonaismäärä Suomessa on todennäköisesti noin 200 ja 400 hengen välillä.

Alun perin tautia tavattiin kahdessa itäsuomalaisessa perheessä, joiden genomi sekvensointiin. SMAJ paljastui johtuvan mutaatiosta kromosomialueella 22q11.2-q13.2, jossa on yhden geenin (CHCHD10) mutaatio. (SMAJ, n.d.)Terveellä yksilöllä tämä geeni koodaa mitokondriaalista proteiinia, joka on keskeinen oksidatiivisessa fosforylaatiossa (*CHCHD10 Gene - GeneCards | CHC10 Protein | CHC10 Antibody*, n.d.). SMAJ on autosomaalisesti vallitsevasti periytyvä, täten potilaan lapsella on 50 % todennäköisyys periä tämä tauti. Tämän mutaation perusteella voidaan sanoa SMAJ:n olevan perimältään erillinen sairaus. SMAJ:tä tavataan lähinnä vain Pohjois-Karjalan alueella, tai potilaalla on sukujuuret tältä alueelta. SMAJ:n oireet alkavat laajalla, noin 14 ja 72 ikävuoden aikavälillä, keskimäärin 40-vuotiaana.

Tyypillisiä oireita ovat alaraajojen kivut, krampit ja hitaasti etenevä lihasheikkous ja liikunnallisen kunnon heikentyminen. Vasta myöhemmin oireita voi havaita myös yläraajoissa, esimerkiksi kämmenen lihasten heikkenemisenä, myös käsien vapina on yleinen oire. Lähes kaikilta potilailta puuttuvat alempien raajojen jänneheijasteet ja ylemmissä raajoissa ne ovat heikot. Usein potilaan lähisukulaisista löydetään samankaltaisia oireita. Hengityslihasten heikentymistä on tavattu vain muutamilla vanhemmilla potilailla. SMAJ ei aiheuta oireita puhumisen tai nielemisen suhteen, eikä tämä laske elinajanodotetta. SMAJ diagnosoitiin voidaan käyttää ENMG:tä ja verikoetta kreatiiniakinaasiarvoista, mutta diagnoosi varmistetaan aina geenitestillä. Hoitoon yleensä riittää potilaan harrastama riittävä liikunta toimintakyvyn säilyttämiseksi. Tarvittaessa tätä voidaan tukea fysio- ja toimintaterapialla, sekä erilaisilla apu- ja tukivälineillä. Vanhemmalla iällä potilaan hengityslihasten kunto ja toiminta on hyvä tarkistaa. Lihaskipuihin ja -kramppeihin voidaan tarvittaessa käyttää niihin sopivia lääkehoitoja. (SMAJ, n.d.)

4. ALS

4.1 ALS:IN TAUDINKUVA

ALS eli amyotrofinen lateraaliskleroosi on motoneuronisairaus, joka rappeuttaa lihasten toimintaa kontrolloivia motoneuroneita. Vähitellen lihakset menettävät hermoyhteyden, mitä seuraa niiden heikentyminen ja surkastuminen. ALS ei vaikuta aistihermoihin, myös verenkierto, ruoansulatus ja eritysjärjestelmät, sekä seksuaalinen toimintakyky säilyvät normaaleina. ALS:n vuosittainen ilmaantuvuus on 1–2.6 tapausta 100 000 henkilöä kohden, esiintyvyys on noin 6/100 000 henkilöä. (Talbot ym., 2016) Suomessa ALS:ia sairastaa tällä hetkellä noin 350 ihmistä, keskimääräinen sairastumisikä potilailla on noin 60 vuotta, vaikkakin tämä yleisesti vaihtelee 55–75 välillä. ALS on myös hieman yleisempi miehillä kuin naisilla. ALS voidaan luokitella familiariseen eli periytyvään, joka kattaa noin 5–10 % tapauksista, noin 90 % tapauksista on sporadisia. Diagnoosin saamisesta elinajanodote on noin 3–5 vuotta. Kuitenkin noin 10 % tapauksista potilas voi elää yli 10 vuotta sairauden alusta. Lähes kaikissa tapauksissa potilas menehtyy hengityslihasten lamaantumiseen. (*ALS (amyotrofinen lateraaliskleroosi) – motoneuronisairaus*, n.d.)

ALS voidaan luokitella myös klassiseen ALS:iin, primääriseen lateraalisen skleroosiin (PLS) ja progressiiviseen muskulaariseen atrofiaan (PMA) riippuen siitä mihin motoneuroneihin degradaatio kohdistuu. Klassiselle ALS:ille on tyypillistä, että degradaatiota tapahtuu sekä ylemmissä, että alemmissa motoneuroneissa ja tämä kattaa noin 70 % tapauksista, tämä voidaan vielä jaotella raajoista alkavaan ja bulbaariseen ALS:iin. Bulbaarisessa ALS:ssa oireet alkavat suun ja nielun alueella, tämä kattaa noin kolmasosan tapauksista. Yleisesti bulbaarisessa ALS:ssa on myös huonompi ennuste kuin raajoista alkavalla ALS:lla. Tämän lisäksi on myös hyvin harvinainen respiratorinen ALS:n muoto, joka kattaa vain noin 3 % tapauksista. Respiratorisesti alkavalla ALS:lla on kaikista huonoin ennuste. (Es ym., 2017) Primäärinen lateraali skleroosi kattaa noin 5 % tapauksista ja degradaatio kohdistuu vain ylempiin motoneuroneihin. Primäärisellä lateraaliskleroosilla on parempi ennuste kuin klassisella ALS:lla, sillä toiminnallisuuden lasku on vähäisempää. PLS ei vaikuta potilaan hengityskykyyn eikä siitä seuraa vakavaa painonlaskua. Progressiivinen muskulaarinen atrofia kattaa noin 5 % ALS tapauksista, tässä degradaatio kohdistuu alempiin motoneuroneihin. PMA:lle on tyypillistä levitä myös muille selkäytimen alueille johtaen hengitys lamaan ja kuolemaan. (*The Phenotypic Variability of Amyotrophic Lateral Sclerosis - KU Leuven, n.d.*)

ALS:in oireet riippuvat siitä, mistä lihasryhmästä oireet alkavat, oireiden ja sairauden eteneminen lihaksissa vaihtelee myös yksilöllisesti. Raajoista alkavassa ALS:ssa tyypilliset oireet ovat jalan ja/tai käden lihasheikkous, krampit, lihasnykäykset ja vilkastuneet refleksit. Nämä oireet myös yleensä alkavat toispuoleisesti. Tyypillistä on myös oireiden leviäminen muihin raajoihin ajan kuluessa. Jos kyseessä on bulbaarinen ALS oireistoon kuuluvat nielemisvaikeudet ja puheen epäselvyys, sekä pseudobulbarioireet eli ilmelihasten hyperrefleksia. Noin puolella potilaista esiintyy myös kognitiivisen toiminnan laskua, kuten toiminnan suunnittelun heikentymistä, häiriöitä kielenkäytön sujuvuudessa ja apatiaa, osalla voi esiintyä myös muutoksia persoonallisuudessa etenkin, jos tämä on yhteydessä FTD:hen eli frontotemporaalidementiaan. ALS:in voidaan ajatella olevan ns. jatkumon ääripää, jonka toisessa päässä on FTD, potilaalla voi siis olla ALS, FTD tai näiden jonkinlainen välimuoto. ALS ei kohdistu tuntohermoihin, joten tämä ei aiheuta puutumisia tai kipuja. Täten ALS ei vaikuta aistihermoihin ja potilaan aistikokemuksiin, myös verenkiertoelimistön, ruoansulatuksen ja erityisjärjestelmien toiminta pysyy ennallaan. (*ALS (amyotrofinen lateraaliskleroosi) – motoneuronisairaus, n.d.*) ALS:lle tyypillisiä patologisia löydöksiä ovat luurankolihasatofia, motorisen aivokuoren atrofia, kortikospinaalisen ja kortikobulbaarisen radan skleroosi, kielen hermojen ja selkäytimen anteriorisen juuren ohentuminen. Motoneuronien solukuoleman ohella keskeisiä tapahtumia ALS:ssa ovat sen alussa esiintyvä fokaalinen patologia, jossa oireet alkavat tietyltä selkäytimen alueelta ja leviävät progressiivisesti. Väärinlaskostuneiden proteiinien kertyminen solulimaan ja väärinlaskostumisen levittyminen prionitaudin kaltaisesti on myös yksi ALS:in tuntomerkeistä. (Es ym., 2017) ALS diagnoosi koostuu oirekuvaan, lihassähkö tutkimukseen sekä poissulkemalla muut sairaudet tai oireyhtymät. Parantavaa hoitoa ALS:iin ei ole, mutta kuntoutuksella ja lääkityksellä voidaan säilyttää, sekä

ylläpitää potilaan toimintakykyä ja täten pidentää elinajanodotetta. Hoito ja kuntoutus suunnitellaan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti käyttäen moniammatillista hoitoa, kuten käyntejä fysio-, toiminta-, puhe- ja ravitsemusterapeutilla. ALS:in hoitoon kuuluvat myös tiheät seurantakäynnit neurologian erikoislääkärillä, joka kykenee ajankohtaisesti arvioimaan hoidon tarvetta ja mahdollisesti muokkaamaan hoitosuunnitelmaa. Sairauden edetessä potilas voi tarvita apua ravinnonsaamisen ja hengittämisen kanssa. Lääkinnällisin keinoin ALS:ia hoidetaan lihaskrampeihin ja lihasten jäykkyyteen vaikuttavilla lääkkeillä. (*ALS (amyotrofinen lateraaliskleroosi) – motoneuronisairaus, n.d.*) Yleisin lääke ALS:in hoitoon on rilutsoli, jonka toimintamekanismi perustuu glutamaatin vapautumisen estoon, jänniteriippuvaisten natriumkanavien inaktivaatioon, solunsisäisen signaaloinnin muokkaukseen, sekä vuorovaikutukseen eksitatoristen aminohapporeseptorien kanssa (*Riluzole, n.d.*).

4.3 ALS GENETIIKKA

Vaikkakin suurin osa ALS tapauksista ovat sporadisia, on sekä perinnölliselle, että sporadiselle ALS:lle useita havaittuja geneettisiä mutaatioita. Kromosomissa 9 sijaitsevassa C9orf72 geenissä tapahtuva intronisen heksanukleotidin toistojakson monistuma on yleisin geneettinen syy, joka esiintyy jopa 40 % familiarisissa ja 7 % sporadisissa ALS tapauksissa. Tämä sama mutaatio on havaittavissa myös useissa FTD tapauksissa. C9orf72 mutaatio johtaa RNA transkriptien saostumiin tumassa, RNA:n translokaation aiheuttamiin toksisiin dipeptiditoistoproteiineihin ja alentuneeseen normaalin C9orf72 proteiinin määrään. Tämän mutaation uskotaan olevan keskeisessä osassa aggregaatioiden muodostumisessa. (Raguseo ym., 2023). Mutaatiot SOD1:ssä häiritsevät normaalia entsyymaattista aktiivisuutta, mistä seuraa kohonnut oksidatiivinen stressi ja soluvauriot, sekä väärin laskostunut SOD1 proteiini, joka voi aggregoitua motoneuroneissa. TARDBP (TAR DNA-binding protein 43) geenin mutaatiot johtavat väärin laskeutuneen TDP-43 proteiinin kertymiseen motoneuroneissa. Mutaatiot FUS-proteiinissa johtavat tämän aggregaatioon. TARDBP ja FUS molemmat koodaavat RNA:ta sitovia proteiineja ja näiden mutaatioiden uskotaan johtavan kohonneeseen sitoutumisaffiniteettiin, mikä edesauttaa näiden proteiinin kerääntymistä sytoplasmaan. Kerääntyttyään nämä proteiinit mahdollisesti myös kykenevät prionien tapaan indusoimaan virheellistä laskostumista muissa proteiineissa joko solun sisällä tai soluväleissä. Tämä edelleen alentaa RNA:ta sitovien proteiinien määrää tumassa heikentäen RNA transkriptiota. Lähes kaikissa ALS tapauksissa suurin osa kertyneestä proteiinista on TDP-43:sta, mutta jos potilas omaa SOD1 tai FUS mutaation on tämä yleensä yleisin aggregaatioproteiini. (Goutman ym., 2022)

5. FTD

5.1 FTD:N TAUDINKUVA

FTD eli frontotemporaali dementia on yläkäsite useammille sairauksille, jotka aiheuttavat progressiivista solukuolemaa ja atrofiaa aivojen frontaalisisilla ja/tai temporaalisilla alueilla. Tämä degradaatio johtaa muutoksiin käytöksessä, persoonallisuudessa, puheessa ja motorisissa kyvyissä. FTD ei kuitenkaan aiheuta Alzheimerin taudin kaltaista nopeaa lähimuistin heikentymistä. FTD on yleensä nuoremmalla iällä alkava kuin muut dementiat, noin 60 % potilaista on 45–64-vuotiaita.

Oireisto vaihtelee sen mukaan, mihin kohtaa aivoja atrofia kohdistuu. FTD voidaan oireistoltaan luokitella eri tyyppeihin. Käyttäytymisvariantin frontotemporaalidementia (BvFTD) on näistä yleisin, ja se oireilee muutoksilla sosiaalisissa kanssakäymisissä, sekä sosiaalisissa tavoissa. Siihen liittyy usein myös alentunutta impulssikontrollia ja sosiaalisen tietoisuuden puutosta. Semanttinen dementia (SD) oireilee semanttisen ymmärryksen laskuna. Tästä seuraa potilaalle haasteita sanojen ymmärtämisessä, vaikka hän itse pystyisikin puhumaan sujuvasti ja ilman kielioppivirheitä. Primääriselle progressiiviselle afasialle (PPA) tyypillisiä oireita ovat etenevä lasku puheen tuotossa, tilan hallinnassa ja ymmärtämisessä. Taudin edetessä nämä eri FTD:n tyypit kuitenkin sulautuvat toisiinsa. PPA voidaan jakaa vielä kolmeen alakategoriaan, semanttinen PPA, agrammaattinen PPA ja logopeninen PPA. Semanttisessa PPA:ssa potilas menettää kyvyn ymmärtää yksittäisiä sanoja tai hänellä voi olla vaikeuksia tunnistaa tuttuja kasvoja tai esineitä.

Agrammaattisessa PPA:ssa potilaalla esiintyy hankaluuksia puheen tuotossa, ja hän voi ajan saatossa menettää puhekyvyn kokonaan. Logopedisessä PPA:ssa potilaalla on hankaluuksia löytää oikeita sanoja keskustelun aikana, mutta hän kykenee ymmärtämään sanoja ja lauseita, eikä heillä esiinny haasteita kielioppisääntöjen kanssa. FTD:hen liittyy myös kaksi liikehäiriötä, kortikobasaalinen syndrooma ja progressiivinen supranukleaarinen halvaus. Kortikobasaalista syndroomaa aiheuttaa aivojen alueen atrofia, mikä aiheuttaa vaikeutta kontrolloida kehon liikkeitä, ja näkyy yleensä ataksiana. Lihaksissa voi olla jäykistymistä, sekä nielemisessä voi esiintyä haasteita. Oireet alkavat yleensä toiselta puolelta kehoa, mutta sairauden edetessä ilmenevät symmetrisesti molemmiin puoliin. Kortikobasaaliseen syndroomaan saattaa myös liittyä haasteita puhumisen ja kielen, sekä orientaation kanssa. Progressiivinen supranukleaarinen halvaus aiheuttaa haasteita kävelyssä ja tasapainossa. Myös kasvojen ilmelihasten toiminta heikkenee ja kehossa esiintyy jäykkyyttä, etenkin hartioissa ja yläkropassa. Jossain tapauksissa tähän voi liittyä myös muutoksia potilaan käytöksessä, muistissa, ongelmien ratkaisukyvyssä ja päätöstententissä. FTD voi esiintyä myös Parkinsonin taudin yhteydessä. FTD-ALS on ALS:in ja BvFTD:n yhdistelmä, jossa potilaalla ilmenee FTD:lle tyypillisiä käytöksen ja kielenkäytön muutoksia sekä ALS:ille tyypillistä lihasten heikentymistä. FTD-ALS:ssa yleensä toisen sairauden oireet ilmenevät ensin ja toisen sairauden oireet kehittyvät ajan kuluessa. Yleisesti kaikilla FTD potilailla ilmenee hankaluuksia monimutkaista suunnittelua vaativissa taidoissa, ja kognitiivinen toimintahäiriö on myös yleist. Koska oireiden suhteen on paljon yksilöllistä vaihtelua, myös

elinajanodote vaihtelee. Osa potilaista elää alle 2 vuotta diagnoosista, kun taas toiset voivat elää jopa yli 10 vuotta diagnoosista.

FTD:n diagnosointi perustuu oirekuvaan, potilaan ja lähisuvun hoitohistoriaan, laboratoriomittauksiin, geenitutkimuksiin ja tutkimuksiin, joilla voidaan kartoittaa potilaan kykyjen tasoa muistin, ajattelun, kielenkäytön ja fyysisten toimintojen suhteen, sekä aivojen kuvantamismetodeilla. FTD voidaan usein diagnosoida väärin, tämän takia potilaalle tulee tehdä useita tutkimuksia, jotta toiset dementiat, motoneuronisairaudet tai mielialahäiriöt voidaan sulkea pois. FTD:hen ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoito keskittyy hidastamaan sairautta, sekä parantamaan potilaan elinajanodotetta ja toimintakykyä. FTD vaatii ALS:in tavoin moniammatillista hoitoa lääkäreiltä, fysio- ja toimintaterapeuteilta, puheterapeuteilta, sekä mielenterveyden ammattilaisilta. Lääkehoidosta on myös apua tiettyihin FTD:n muotoihin, esimerkiksi kortikobasaalisen syndrooman tai progressiivisen supranukleaarisen halvauksen hoitoon voidaan tarvittaessa käyttää samoja lääkkeitä kuin Parkinsonin taudin hoidossa. (*What Are Frontotemporal Disorders?*, 2021)

5.2 FTD GENETIIKKA

FTD voidaan jakaa familiaaliseen ja sporadiseen. Vaikkei FTD:n syntyä ja sen aiheuttajaa vielä tunneta kunnolla, voidaan perinnöllisissä FTD tapauksissa havaita yleisiä geenimutaatioita. Osa FTD tapauksista on yhden geenin muutoksen aiheuttamia, näitä kutsutaan geneettiseksi FTD:ksi ja ne kattavat noin 10–20 % diagnooseista. Geneettinen FTD periytyy autosomaalisesti vallitsevasti. Yleisimmät geenimutaatiot ovat geneeissä C9ORF72, MAPT tai GRN, hyvin harvinaisissa tapauksissa geneettinen FTD on jonkin muun geenimutaation aiheuttama. C9ORF72 geenimutaatio on yleisin mutaatio geneettisissä FTD tapauksissa, ja tämä sama mutaatio on yhteydessä myös ALS:iin. (*Familial FTD*, n.d.) C9ORF72:n geenituotteella on keskeinen rooli endosomaalisessa kuljetuksessa, mikä on täten myös osallisena RNA:n tuotossa, sekä vuorovaikutuksessa Rab-proteiinien kanssa, jotka osallistuvat autofagiaan ja endosyyttiseen kuljetukseen. Yleisin mutaatio tässä geenialueessa on sen toistojen lisääntyminen, tämä mutaatio on linkattu sekä FTD:hen, sekä ALS:iin. (*C9orf72 Gene*, n.d.) MAPT geenimutaatiot ovat yleensä yhteydessä BvFTD:hen, harvemmissa tapauksissa progressiiviseen supranukleaariseen halvaukseen ja kortikobasaaliseen syndroomaan. Suvuissa, joissa on havaittu MATP mutaatioita ovat FTD:t etenkin BvFTD yleisiä. (*Familial FTD*, n.d.) MAPT geeni sisältää ohjeet Tau-proteiinin tuotolle, joka normaalitilassa osallistuu mikrotubulusten stabilointiin. MATP:stä on havaittu useita eri mutaatioita, jotka aiheuttavat FTD:tä. Näiden mutaatioiden seurauksesta Tau-proteiini ei kykene sitoutumaan mikrotubuluksiin, mikä aiheuttaa toimintahäiriöitä solussa. (*MAPT Gene*, n.d.) GRN eli progranuliinigeenin mutaatiot ovat usein yhteydessä BvFTD:n ja PPA:n kanssa. GRN geenin informaatiosta soluissa tuotetaan granuliinia, jota löytyy lähinnä lysosomeista, jotka osallistuvat materian hajotukseen ja kierrätykseen. GRN:stä on löydetty yli 65 mutaatiota, jotka ovat yhteydessä FTD:hen. (*GRN Gene*, n.d.)

5.3 FTD JA ALS YHTEYS

ALS ja FTD ovat molemmat neurodegeneratiivisia sairauksia, joissa vaurio kohdistuu motoneuroneihin. ALS:ssa vaurio kohdistuu otsalohkoon, aivorunkoon ja selkäyttimeen, FTD puolestaan aivojen frontaalisen ja temporaalisten alueiden motoneuroneihin. Geneettisten mutaatioiden mukaan yksilöllä voi olla kohonnut riski sairastua toiseen näistä, jos hänellä on jo toisesta diagnoosi. Etenkin C9ORF72 geeni on havaittavissa sekä ALS:ssa, että FTD:ssä. Jopa 50 % ALS potilaista saa myös FTD-pohjaisia kognitiivisen toiminnan häiriöitä jossain vaiheessa ja 30 % FTD potilaista saa samoja motorisia häiriöitä kuin ALS:ssa. Näistä sairauksista löytyy myös patologisia yhtäläisyyksiä, nimittäin TDP-43 aggregoituminen, sekä jaetut patologiset mekanismit. Molemmissa sairauksissa on tyypillistä havaita TDP-43 proteiinin kertymistä neuroneihin, ALS:ssa tämä keskittyy motoneuroneihin, kun taas FTD:ssä TDP-43 proteiini kertyy ensisijaisesti aivojen frontaalisen ja temporaalisen alueiden neuroneihin. Molemmille on myös yhteistä häiriöt proteiinin homeostaasissa, RNA metaboliassa, sekä solun stressivasteissa. Samoin neuroinflammaatio ja häiriöt mitokondrioissa ovat läsnä. (*What's the Connection Between ALS and Frontotemporal Dementia?*, n.d.)

6. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Sekä ALS, SMA, FTD ovat kaikki vakavia sairauksia, jotka lyhentävät elinajanodotetta, eikä niihin ole olemassa parantavaa hoitoa. SMA on lähinnä imeväisten ja lasten sairaus, kun taas ALS ja FTD puolestaan esiintyvät lähinnä vain ikääntyvässä väestössä. Näiden sairauksien etiologiaa ei täysin vieläkään tunneta, mutta geenitutkimuksen ja lääketieteen kehittymisen myötä niitä on opittu ymmärtämään paremmin. Tämä on mahdollistanut aikaisemmat diagnoosit, sekä uudet ja paremmat hoitomuodot. Motoneuronisairauksien tutkiminen on vieläkin tänä päivänä erittäin tärkeä ja keskeinen alue lääketieteellisessä tutkimuksessa.

7. LÄHDELUETTELO

Butchbach, Matthew E. R. "Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases." *Frontiers in Molecular Biosciences* 3 (maaliskuu 10, 2016): 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00007>.

"C9orf72 Gene: MedlinePlus Genetics." Haettu heinäkuu 3, 2024.

<https://medlineplus.gov/genetics/gene/c9orf72/>.

Davis-Dusenbery, Brandi N., Luis A. Williams, Joseph R. Klim, ja Kevin Egan. "How to Make Spinal Motor Neurons." *Development* 141, no. 3 (helmikuu 1, 2014): 491–501. <https://doi.org/10.1242/dev.097410>.

Duodecim Terveyskirjasto. "ALS (amyotrofinen lateraaliskleroosi) – motoneuronisairaus." Haettu helmikuu 14, 2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01093>.

Es, Michael A van, Orla Hardiman, Adriano Chio, Ammar Al-Chalabi, R Jeroen Pasterkamp, Jan H Veldink, ja Leonard H van den Berg. "Amyotrophic Lateral Sclerosis." *The Lancet* 390, no. 10107 (marraskuu 4, 2017): 2084–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4).

Goutman, Stephen A, Orla Hardiman, Ammar Al-Chalabi, Adriano Chió, Masha G Savelieff, Matthew C. Kiernan, ja Eva L Feldman. "Emerging Insights into the Complex Genetics and Pathophysiology of ALS." *The Lancet. Neurology* 21, no. 5 (toukokuu 2022): 465–79. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00414-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00414-2).

"GRN Gene: MedlinePlus Genetics." Haettu heinäkuu 3, 2024. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/grn/>.

Healthline. "Spinal Muscular Atrophy Type 4," Tammikuu 8, 2024. <https://www.healthline.com/health/spinal-muscular-atrophy/spinal-muscular-atrophy-type-4>.

Jaronen, Merja. "Perinnöllisen ALS-Taudin Mekanismit Ja Uudet Hoitomahdollisuudet." Teveysportti. Haettu helmikuu 27, 2023.

https://www.terveysportti.fi/terveysportti/uutismaailma.duodecimapi.uutisarkisto?p_artikkeli=uux16191&p_palsta=24.

Kiernan, Matthew C., Steve Vucic, Benjamin C. Cheah, Martin R. Turner, Andrew Eisen, Orla Hardiman, James R. Burrell, ja Margaret C. Zoing. "Amyotrophic Lateral Sclerosis." *The Lancet* 377, no. 9769 (maaliskuu 12, 2011): 942–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7)

Lihastautiliitto. "SMA tyyppi 1." Haettu helmikuu 14, 2023.

<https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/motoneuronitaudit/sma-tyyppi-1/>.

Lihastautiliitto. "SMA tyyppi 2." Haettu heinäkuu 2, 2024.

<https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/motoneuronitaudit/sma-tyyppi-2/>.

Lihastautiliitto. "SMAJ." Haettu heinäkuu 3, 2024.

<https://lihastautiliitto.fi/lihastaudit/diagnoosit/motoneuronitaudit/smaj/>.

Manuel, Marin, ja Daniel Zytynski. "Alpha, Beta and Gamma Motoneurons: Functional Diversity in the Motor System's Final Pathway." *Journal of Integrative Neuroscience* 10, no. 3 (Syyskuu 2011): 243–76. <https://doi.org/10.1142/S0219635211002786>.

Memory and Aging Center. "Familial FTD." Haettu heinäkuu 3, 2024.

<https://memory.ucsf.edu/genetics/familial-ftd>.

MS, Marisa Wexler. "SMA Type 0: Symptoms, Treatment, and More | SMA News Today." Haettu heinäkuu 2, 2024. <https://smanewstoday.com/sma-type-0/>.

Muscular Dystrophy Association. "Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Diseases," joulukuu 18, 2015.

<https://www.mda.org/disease/spinal-muscular-atrophy>.

National Institute on Aging. "What Are Frontotemporal Disorders? Causes, Symptoms, and Treatment," heinäkuu 30, 2021. <https://www.nia.nih.gov/health/frontotemporal-disorders/what-are-frontotemporal-disorders-causes-symptoms-and-treatment>.

"Orphanet: Proximal Spinal Muscular Atrophy Type 1." Haettu helmikuu 14, 2023.

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11563&Disease_Search_diseaseGroup=SMA-type-1&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Proximal-spinal-muscular-atrophy-type-1&title=Proximal%20spinal%20muscular%20atrophy%20type%201&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11563&Disease_Search_diseaseGroup=SMA-type-1&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Proximal-spinal-muscular-atrophy-type-1&title=Proximal%20spinal%20muscular%20atrophy%20type%201&search=Disease_Search_Simple).

Raguseo, Federica, Yiran Wang, Jessica Li, Marija Petrić Howe, Rubika Balendra, Anouk Huyghebaert, Devkee M. Vadukul, ym. "The ALS/FTD-Related C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansion Forms RNA

Condensates through Multimolecular G-Quadruplexes.” *Nature Communications* 14, no. 1 (joulukuu 13, 2023): 8272. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43872-1>.

“Riluzole.” Haettu heinäkuu 2, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00740>.

“Risdiplam.” Haettu heinäkuu 2, 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB15305>.

“Spinal Muscular Atrophy | National Institute of Neurological Disorders and Stroke.” Haettu heinäkuu 2, 2024. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/spinal-muscular-atrophy>.

Talbott, E. O., A. M. Malek, ja D. Lacomis. “The Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis.” *Handbook of Clinical Neurology* 138 (2016): 225–38. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6>.

Terveyskylä. “Spinaalinen lihasatrofia.” Haettu heinäkuu 2, 2024. <https://www.terveyskyla.fi/genetiikkajaharvinaiset/tautiryhmat/harvinaiset-lihas-hermosairaudet/harvinaisten-lihas-hermosairauksien-hakukone/spinaalinen-lihasatrofia>.

“The Phenotypic Variability of Amyotrophic Lateral Sclerosis - KU Leuven.” Haettu heinäkuu 1, 2024. https://kuleuven.limo.libis.be/discovery/fulldisplay/lirias548693/32KUL_KUL:Lirias.

Tortora, Gerard; Derrickson, Bryan (2014). *Principles of Anatomy & Physiology* (14th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. pp. 406, 502, 541. ISBN 978-1-118-34500-9.

Verywell Health. “What’s the Connection Between ALS and Frontotemporal Dementia?” Haettu heinäkuu 3, 2024. <https://www.verywellhealth.com/als-and-frontotemporal-dementia-6931254>.

“Zolgensma | European Medicines Agency.” Haettu heinäkuu, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>.