

Menieren tauti – miksi se syntyy?

Ilmari Pyykkö, Professori, Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka, Karolinska Institutet, Tukholma. S-171 76.

1. Menieren tauti historian silmin

Mitä yhteistä on Julius Caesarilla, Martin Lutherilla ja Vincent van Goghilla? Muinainen roomalainen historioitsija Plutarch jo esitti aikanaan, että Julius Caesar kärsi ”kaatumissairaudesta”, jonka oireina olivat epätasapaino ja horjuminen, joihin myös Shakespeare viittasi näytelmässään. Tämän lisäksi Caesarin vasemman korvan kuulo oli huono. Martin Luther kirjoitti vastauksessaan henkilölle, joka valitti kutinaa, että ”Antaisin 10 florinia siitä, että saisin vaihtaa Teidän osaanne; Te ette tiedä, miten vaikeaa on elää huimauksen kanssa. Tällä hetkellä en kykene lukemaan kirjettä edes lävitse, ja ajottain en kykene lukemaan kuin pari riviä pyhästä kirjasta. Sillä kun yritän, kohina korvissani voimistuu niin, että olen putoamaisillani tuolistani. Toisaalta Luther piti vaivaansa hyödyllisenä, koska koki että piru vaivasi ja hyökkäsi hänen korvaansa. Vincent van Gogh, kuuluisa hollantilainen taidemaalari, kuvasi kirjeissään veljelleen Theolle, kuinka hän koki pelottavia, toistuvia huimauskohtauksia, joihin liittyi pahoinvointia ja korvien soimista ja ja ylikuulumista (hyperakuusia). Niinpä hän eräänä yönä leikkasi korvansa irti ja lähetti sen paperiin käärittynä ilotalossa toimivalle rakastajattarelleen Rebekalle. Poliisin tultua hakemaan Vincent van Goghia hänen asunnostaan he tapasivat verisen ja sekavassa mielentilassa olevan van Goghin, joka soperteli huimauksesta ja tinnituksesta. Tapauksen jälkeen Vincent van Gogh suljettiin Arlesissa toimivaan epilepsian ja mielitautien hoitolaitokseen (ajan tavan mukaan olivat samankaltaisia tauteja). Arlesissä syntyi joukko hänen kauniimpia maalauksia. Tautia pidettiin pitkään epilepsiana, mutta viimeaikainen kirjeiden lähempi tarkastelu osoittaa että kyseessä oli todennäköisesti Menieren tauti. Nämä historian kulkuun merkittävällä tavalla vaikuttaneet henkilöt sairastivat Menieren tautia.

2. Menieren tauti ja endolymfaattinen hydropsi

1800 luvulla ja vielä 1900 luvun alussa oli sängen tavallinen käsitys se, että sisäkorva on ainoastaan kuuloelin ja sen eri osat, kaarikäytävät, otoliittielin ja simpukka palvelevat kaikki kuuloa. Kaarikäytävät antoivat sen hetkisen käsityksen mukaan stereokuulon, otoliittielin sääti äänen voimakkuutta ja simpukka äänen korkeuden. Flourens Pariisissa oli jo 1924 osoittanut linnulla ja myöhemmin muilla eläimillä, että sisäkorvan kaarikäytävän vaurio aiheuttaa huimausta ja nystagmusta. Tämä havainto ei kuitenkaan päässyt yleiseen tietoisuuteen lähes sataan vuoteen. Kaikki tasapainon säätely ja myös huimaus tapahtui aivoista ja huimauksen syynä oli aivojen verenkiertohäiriö; nesteen/veren liiallinen kertyminen, kongestio. Vain verenkiertohäiriön aste vaihteli eri tasoissa ja tyyppisissä huimauksissa.



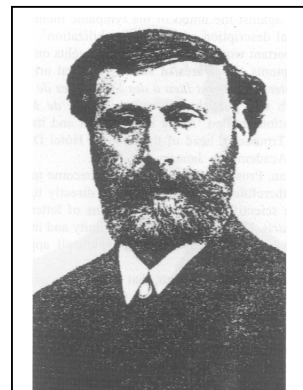
**Prosper Meniere
1799 - 1862**

Oli sen vuoksi melkoinen urotyö Prosper Meniereltä, joka syntyi v. 1799 kauppiaan kolmantena lapsena Angersissa, jossa sai

myös lääkärikoulutuksensa, osoittaa senaikaiset auktoriteetit vääriksi. Valmistuttuaan lääkäriksi Prosper Meniere siirtyi Pariisiin kuuluisan kirurgin Dupuytren alaiseksi. Hänet nimitettiin lahjakkaana lääkärinä 1932 extraordinaarijäseneksi Pariisin yliopiston Lääketieteelliseen tiedekuntaan ja hän työskenteli vanhempana lääkärinä ”osaston ylilääkärinä” sisätautiosastolla. Hän haki useita professuureja pääsemättä kuitenkaan siihen asemaan. Kun Pariisin kuuromykkien koulun erikoislääkäri Itard menehtyi nimitettiin hänet sen lääkäriksi v. 1938 ja siitä voidaan sanoa hänen sisäkorvaa käsittelevän tutkimustyönsä alkaneen. Hän toimi lääkärinä Kuninkaallisessa kuuromykkien laitoksessa (Imperial Institute of Deaf Mute), jonka tarkoituksena oli antaa koulutusta huonokuuloisille.

Prosper Meniere käänsi 1948 saksalaisen lääkärin Kramerin ensimmäisen varsinaisen korvatautien oppikirjan englannista ranskaksi ja lisäsi tähän omat kommenttinsa sisä- ja välikorvasta. Kramer oli ensimmäinen tiedemies-lääkäri, joka esitti, että korvan sairaudet koostuvat ulkokorvasta, välikorvasta ja sisäkorvasta. Aikaisemmin koko välikorvan merkitystä ei ollut tunnettu ja välikorvaa pidettiin osana sisäkorvaa.

Hänen väitöskirjansa ”Sisäkorvan kudosopilliset tutkimukset kuuromykillä” koostui viidestä merkittävästä julkaisusta vuonna 1861, joissa hän osoitti sisäkorvan olevan merkittävä tekijä huimauksen synnyssä. Viimeisessä julkaisussaan hän kuvasi tautikokonaisuuden; kuulonalennuksen, korvan soimisen ja huimaukskohtaukset. Hän myös viittasi artikkelissaan Flourensin havaintoihin kaarikäytävien merkityksestä ja esitti huimauksen tulevan juuri näistä rakenteista. Hän siis osoitti potilastapauksilla ja korvan kudospäätteillä huimauksen syyksi sisäkorvan. Tämä uusi ajatusmalli oli vastoin senaikaista käsitystä, joka piti huimauksen syynä pikkuaivojen ja isojen aivojen verenkiertohäiriötä. Vain viikkoa myöhemmin kun hänen kirjoituksensa julkaistiin Pariisilaisessa Gazette Medicinale de Paris lehdessä kuuluisa Pariisilainen professori Trousseau esitelmöi Ranskan Akatemiassa sisäkorvaperäisestä huimauksesta otsikolla: ”Akuutti aivoinfarkti ja siitä johtuva epilepsia”. Prosper Meniere ei ollut akatemian jäsen eikä voinut osallistua väittelyyn paikan päällä. Hän kirjoitti Gazette Medicinale de Paris lehteen useita debattiartikkeleita, joissa hän esitti oman kantansa. Prosper Meniere kuoli flunssan jälkitautina saamaansa keuhkokuumeeseen 1862.



Kuva 2 Professori Adam Politzer

Toinen merkittävä tutkija Menieren taudin historiassa on , Adam Politzer (kuva), josta tuli myöhemmin Wienin yliopiston korvatautien professori ja merkittävä alan vaikuttaja. Hänen ansiotaan on se että tautia alettiin kutsua Menieren taudiksi. Vuonna 1984 kirjoittamassaan oppikirjassa yksi kappale käsitteli sisäkorvaperäisiä tauteja ja yksi niistä oli nimetty Menieren taudiksi.

Menieren taudin yhtäläisyys glaukoomaan ilmeni samanaikaisesti ja amerikkalais-saksalainen korvalääkäri Knapp alkoi kutsua tautia 1871 ”sisäkorvan viherkaihiaksi”. Taudista oltiin kuitenkin vielä pitkään eri mieltä. 1906 kuuluisa korvalääkäri Bezold ei



Kuva 3. Tri Didi Derling
Menieren tautiin.

uskonut Menieren tautiin ja piti sitä aivokalvon tulehduksena. Ja 1924 Tybingenissä prof. Parissius havaitsi verisuonten ailahtelua Menieren taudissa ja piti sitä verenkiertohäiriönä, joka johtui potilaan rakenteellisista ominaisuuksista, tulehduksesta tai myrkytystilasta.

Tähän asti useimmat potilaskuvaukset olivat naisten, miesten hallitessa tutkimusaluetta. Kuitenkin v. 1929 Tanskassa väitteli ensimmäinen nainen Pohjoismaissa. Tohtori Didi Dederling väitteli suolan käytöstä Menieren taudissa ja osoitti suolan rajoittamisella olevan merkitystä oireiden kehittymisessä. Merkillinen yhteensattuma oli, että hän sairastui myöhemmin

Vuonna 1938 Osakan Yliopiston professori Kyoshiro Yamakawa julkaisi ensimmäisen kuvauksen endolymfaattisesta hydropsista vain kuutta kuukautta aikaisemmin kuin englantilaisessa kirjallisuudessa mainitut Hallpike ja Cerns. Prof. Yamagatan hyvä ystävä, synnytystautiopin professori sairasti Menieren tautia ja kun hän kuoli, Yamagata osoitti kalvoston pullistuman sisäkorvassa, endolymfaattisen hydropsin. Yamagata sairastui itsekin Menieren tautiin ja hänen kuoltuaan 1986



Kuva 4. Professori Kyoshiro Yamakawa

hänen oppilaansa professorit Sano, Matsunaga, Harada ja Sagakami julkaisivat kuvauksen hänen sisäkorvistaan, joissa oli Menieren taudille tyypilliset kalvoston laajentumat. Carn ja Hallpike puolestaan katkaisivat tasapainohermon potilailta ja, kun kaksi heistä kuoli leikkaukseen, he totesivat molemmilla olevan endolymfaattisen hydropsin.

Menieren historiaan kuuluu myös Harvardin yliopiston korvaprofessori Robert Kimura. Hän totesi endolymfaattisen saccuksen tukkimisen johtavan marsuilla Menieren kaltaiseen oireistoon ja häntä voidaankin pitää kokeellisen Meniere-tutkimuksen isänä. Hän osoitti että hydropsi syntyy tasapainoelimessä ja simpukassa marsulla ja kanilla. Kissalla löydös havaitaan vain simpukassa. Sen sijaan chinchillalla ja apinalla hydropsin tuottaminen oli vaikeaa.



Kuva 5. Prof. Robert S. Kimura

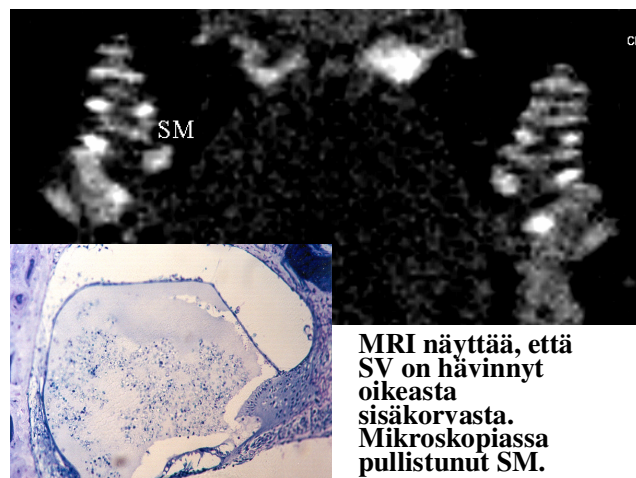
3. Menieren taudin mekanismi?

Missä olemme tänään? Tiedämme että Menieren tauti johtuu sisäkorvasta ja että tyypillisesti taudissa on nestekeräytymä. Miksi tämä nestekeräytymä syntyy? Tähän kysymykseen ei ole vastausta. Yksi teoria kertoo että nestettä tuotetaan liikaa ja toinen, että nestettä poistuu liian vähän. Sisäkorvassa kalvostossa oleva endolymfan määrä on melko vähäinen, vain 3-5 miljoonasosa litraa. Mistään suurista virtauksista ei ole kyse.

Useat maineikkaat sisäkorvatutkijat esittävät, että Menieren taudissa kuulo heikkenee koska endolymfaattinen hydropsi venyttää aistinkarvoja liikaa, joten ne eivät pysty toimimaan. Nestekeräytymän palatessa normaaliksi, kuulo myös palautuu, mikä on tavallista Menieren taudissa. Oireiden jatkuessa lopulta aistinsolujen karvat irtautuvat kattokalvosta, jolloin kuulo alenee pysyvästi n. 60 dB:n tasolle. Huimauskohtausten syynä pidetään kalvoston repeytymistä, jolloin endolymfaa pääsee karkaamaan perilymfatilaan, Endolymfa on myrkyllistä kuulo- ja tasapainohermoille jolloin kuulo ja tasapainohermojen säikeet lamaantuvat; kuulo ja tasapaino heikkenevät kohtauksen omaisesti. Kalvoston korjautuessa häiriö poistuu. Toistuvien kohtauksen jälkeen tai yhdessäkin laajemmassa kohtauksessa voi vaurio olla niin suuri, tai kalvosto voi jäädä revenneeksi, jolloin kuulo ja tasapaino eivät kohtauksen jälkeen enää toivukaan. Useat sisäkorvanäytteet Menieren tautia sairastavilta potilailta tukevat tätä ”kalvoston repeytymis”-teoriaa.

Voidaanko näin todeta myös elossa olevalla? Nykyaikainen käytössämme oleva 4,7 Tesslan magneettikuvauslaitteisto on tarkka ja jo tänä päivänä se soveltuu koe-eläin tutkimuksissa endolymfaattisen hydropsin mekanismien tutkimiseen. Olemme suorittaneet tutkimuksia marsulla kahdella eri Menieren tauti mallilla; käyttämällä Kimuran menetelmää tukkimalla endolymfaattisen saccuksen aiheuttamalla sisäkorvaan reumaattisen tulehduksen, so. autoimmuuniteitse laitamalla KHL-nimistä valkuaisnainetta välikorvaan.

Normaalisti sisäkorvan kalvostot ovat pitäviä ja ihmisilläkin käytetty Gadolinium-varjoaine kulkeutuu ajan kanssa vain scala tympaniin ja vestibuliin. Tutkimuksissa käytetty varjoaine gadolinium ei läpäise kalvostoa, joka sisältää endolymfan ja aistinsolut, so. scala media. Kuvassa näkyy normaali sisäkorvan rakenne vasemmalla puolella jossa tumma vyöhyke kuvaa scala mediaa (SM) ja latautuvat osat scala tympania ja scala vestibulumia. Endolymfaattinen hydropsi tulee esille marsuilla jo



MRI näyttää, että SV on hävinnyt oikeasta sisäkorvasta. Mikroskopiassa pullistunut SM.

Kuva 6. MRI kuva ja vastaa kudospillinen leike sisäkorvasta marsulla, jolla on toisessa korvassa endolymfaattinen hydropsi

5 vuorokauden kuluttua leikkauksesta ja voidaan todeta oikeassa korvassa, jossa scala media on poikkeuksellisen laaja ja scala vestibulum lähes hävinnyt. Anatomisessa kuvassa näkyy kalvoston laajentuma samalla koe-eläimellä. Löydös on tyypillinen sekä Kimuran mukaisessa koe-eläin mallissa että reumaattisessa mallissa.

Olemme myös selvittäneet pitkään jatkuneen endolymfaattisen hydropsin tutkimusta ja MRI-kuvissa näkyy kalvoston dramaattinen läpäisyvyyden lisääntyminen; gadolinium täyttää scala mediaan. Histologisessa kuvassa näkyy sisäkorvan kalvoston menneen kasaan ilmeisesti kalvoston repeytymän vuoksi. Menieren taudin mekanismi ilmeisesti on seuraava: Kalvoston laajeneminen heikentää kuuloa ja ärsyttää sisäkorvan kipupäätteitä, joita välittää kolmoishermo. Oireena on kuulonalenemista, lieviä liikehäiriöitä, tinnitusta ja paineen tunnetta. Kalvoston revetessä kuulo huononee ja aistinsolut kärsivät, aivan kuin aikaisemmin epäiltiin ihmisellä tapahtuvan. Omat koe-eläintutkimuksemme siis tukevat ja vahvistavat aikaisemmin epäiltyä tautimekanismia Menieren taudissa.

4. Ulkoiset tekijät ja Menieren tauti?

Miten sitten Menieren tauti syntyy? Kuvassa on esitetty eri etiologiset tekijät joiden on osoitettu olevan syynä tai epäilty olevan syynä Menieren tautiin: virusinfektio,; omista tutkimuksissa virukset, varsin herpes-ryhmän virukset ovat voimakkaasti esillä, autoimmunteetti, trauma, meluvamma, korvatulehdus jne ovat merkittäviä syitä taudin syntyyn. On ilmeistä että myös perinnöllisillä tekijöillä on merkitystä Menieren taudin synnyssä, ja on esitetty, että n. 13 % Menieren taudista syntyisi perinnöllisten tekijöiden kautta. Ilmeisesti sisäkorva reagoi mitä erilaisimpiin ulkoisiin tapahtumiin kehittämällä endolymfaattisen hydropsin. Näin on ymmärrettävissä, että ei ole kahta Meniere potilasta joilla on samanlainen taudinkuva.

MIKSI MENIERE?

- VIRUSINFEKTIOT
 - VYÖRUUSU,
 - YSKÄNROKKO, ADENO,
 - CYTOMEGALO,
 - INFLUENSSA VIRUKSET
- KALLOVAMMA
- MELUVAMMA
- AUTOIMMUNITEETTI
- VERENKIERTOHAIRIÖT (NESTEYTYS)

- **SISÄKORVA-PATOLOGIA:**
ENDOLYMFAATTINEN HYDROPSI
- VASTAA INFektioissa **SENKKAA**
- KUN KORVASSA TAPAHTUU VAURIO **NIIN NESTEKIERTO HÄIRIITYY**

Taulukko: Menieren taudin epäillyt syyt

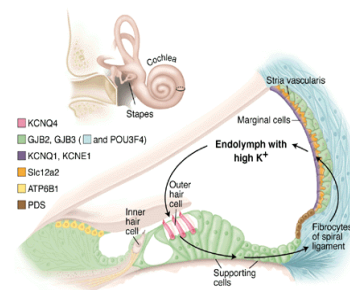
5. Miksi Menieren tauti syntyy?

Miksi sitten nämä tekijät aiheuttavat Menieren taudin. Sisäkorvan nestekierto on kovin erikoinen vaikeasti hallittavan ioni-tasapainon vuoksi (kuva). Natrium-ionien vaihto kalium-ioneihin tapahtuu scala mediassa tarkaan säädelysti siten, että sidekudossolut ”syöttävät” kaliumia takaisin solusiltoja pitkin. Ilmeisesti Menieren taudissa tämä biokemiallinen säätely pettää ja kalvoston säätelykanavat toimivat väärin. Kaliumin takaisinotto solusiltoja pitkin tunnetaan kohtalaisen hyvin ja tyypillinen virhe on

MIKSI ENDOLYMFAATTINEN HYDROPSI ?

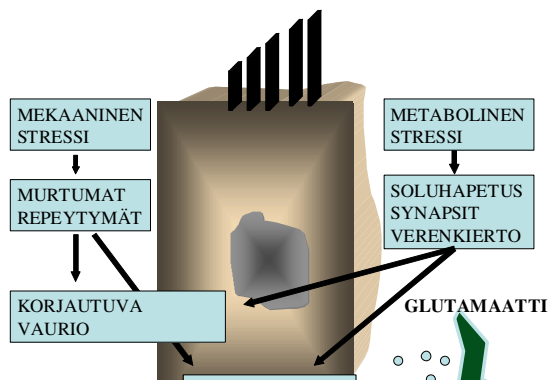
Tekijät?

- Cx26,
- Cx43
- VEGF
- Px7
- Aquaporin 1 & 5
- TNF-alfa.



Kuva 7. Mahdolliset läpäisevyyden vaikuttavat tekijät, sisäkorvan kaliumkierto ja tunnetut geenivirheet, jotka vaikuttavat sisäkorvan nestetasapainoon ja kuuloon

Conexin nimisen valkuaisaineen rakennehäiriö, useimmiten connexin tyyppi 26:n. Muutos aiheuttaa kuulonalennuksen joka on ilmeisesti yleisin perinnöllinen kuulonalennustyyppi länsimaissa, mutta tässä taudissa ei esiinny huimauskohtauksia. Muita mahdollisuuksia ovat ionikanavamutokset esimerkiksi Aquaporin 1 ja 2 -kanavissa, ATP -kanavien muutokset esim. Px7 -kanavamutokset, erilaiset kalsiumkanavamutokset ja muutokset vielä tuntemattomissa ionikanavissa.



Kuva 8. Solun itsemurha (apoptoosi) ja solukuolio (nekroosi) mekanismit sisäkorvassa.

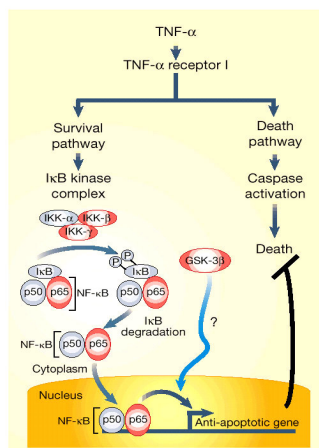
6. Miksi aistinsolut vaurioituvat Menieren taudissa

Aistinsolujen poistuminen sisäkorvasta on tarkoin kontrolloitua; ei haluta jättää aukkoja tyvikalvoon. Aistinsolut ja hermosolut eivät uudistu kuoleamisen jälkeen. Menetelmiä, joilla aistinsolut kuolevat, on kaksi: apoptoosi eli solun itsemurha ja nekroosi eli välitön solukuolema. Apoptoosi on tavallisin mekanismi ja sen laukaisevat vapaat radikaalit, joita syntyy esim. meluallistuksessa tai sisäkorvan liiallisen ärsytyksen seurauksena. Onkin

mielenkiintoista tietää voiko kuulon heikkenemistä estää käyttämällä antioksidantteja. Tästä tiedetään toistaiseksi vähän ja kokemukset koe-eläintöistä meluvamman yhteydessä tukevat ajatusta, että antioksidanteilla voidaan estää kuulosolujen rappeutumista. Kokeissa on tutkittu N-acetyl-cysteinin, salisyylihapon, C-vitamiinin ja E-vitamiinin tehoa. Nämä toimivat meluvammassa mutta Menieren taudista ei toistaiseksi ole tutkimuksia alalta.

Yhtenä merkittävänä välittäjäaineena solukuoliolle eli nekroosille on TNF- α joka sitoutuu soluun reseptorinsa p55 välityksellä. TNF- α on aktiivisen tutkimuksen kohteena koska se on merkittävin välittäjäaine reumaattisessa tulehduksessa ja sen salpaamisella on saavutettu merkittäviä tuloksia nivelreuman hoidossa.

Olemme myös suorittaneet omia tutkimuksiamme TNF-alfasta ja sen reseptorista p55:stä. Yksi amerikkalainen julkaisu raportoi hiljakkoin hyviä tuloksia p55 reseptorin salpauksessa Menieren taudissa. Taudin ollessa progressiivinen kuulon aleneminen joko pysähtyi tai kuulo parani lääkityksellä. Omissa tutkimuksissamme emme pystyneet koe-eläinmallissa vaikuttamaan kuuloon TNF- α -salpauksella. Tutkimme myös viidellä vaikeaa Menieren tautia sairastavalla potilaalla salpauksen tehoa. Yhdellekään heistä salpaus ei tuonut toivottua



Elämän ja kuoleman päätös soluissa. TNF- α och reseptori p55. Nature 2000; 406(6791): 26

tulosta. Tutkimuksemme keskittyvät tällä hetkellä niihin mekanismeihin joilla kuulo alenee Menieren taudissa koe-eläimillä ja selvitämme myös VEGF -nimisen kasvutekijän vaikutusta oireiden syntyyn.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että solutasolla mekanismit ovat edelleen puutteellisesti tunnettuja Menieren taudissa, vaikkakin oire mekanismit tunnetaan pääpiirteittäin. Diagnoosi jo kahden vuoden kuluttua saatetaan tehdä MRI:llä ja uskoisin että n. 10 vuoden kuluttua myös yksityiskohtainen taudin mekanismi on tunnettua ja hoito Menieren tautiin on olemassa.