



Allergiatutkimussäätiö 2016

44. vuosikirja

Toimielimet vuonna 2016

Allergiatutkimussäätiön hallitus 2016

Professori Mika Mäkelä, puheenjohtaja
Professori Mikko Viitasalo, varapuheenjohtaja
Professori Harri Alenius
Varatuomari Klaus Frösén
Dosentti Paula Kauppi
Professori Antti Lauerma
Asianajaja Arto Palsala
Dosentti Anna Pelkonen
Professori Johannes Savolainen

Säätiön asiamies

Asianajaja Arto Palsala
c/o Eversheds Asianajotoimisto Oy
puh. 040 507 3060
arto.palsala@eversheds.fi

Säätiön yhteystiedot

Allergiatutkimussäätiö
c/o asianajaja Arto Palsala

Eversheds Asianajotoimisto Oy
Fabianinkatu 29 B
00100 Helsinki

puh. 040 507 3060
/010 684 1300
arto.palsala@eversheds.fi

VUOSIKIRJAN
TOIMITUS
Mika Mäkelä

GRAAFINEN
SUUNNITTELU
JA TAITTO
Katja Ronkanen

ISSN 2489-2106

Sisällys

- 4 **Raskausajan vaikutukset vastasyntyneen CD4 T – auttajasolujen geenien ilmentymään ja epigeneettiin ohjelmoitumiseen** Sanna M. Edelman ym.
- 6 **Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by 5 years: a nested case-control study** Kishor Hadkhale
- 7 **Nethertonin syndrooma: immuunipuutoksen, vaikean allergisoitumisen, ihon läpäisyesteen ja suolistotulehduksen yhteys mikrobiomin muutoksiin** Katariina Hannula-Jouppi ym.
- 9 **Korkeavirtaushappihoito on kustannusvaikuttavaa bronkioliitin hoidossa perinteiseen hoitomuotoon verrattuna** Paula Heikkilä
- 11 **Rinovirusinfektio oireettomilla ja hengitystieoireisilla pikkulapsilla: koko genomin RNA-ekspressioanalyysi** Tuomas Jartti
- 13 **Keuhkoputkien supistumistaipumus pienillä, hengitystieoireisilla lapsilla; viiden vuoden seurantatutkimus** Satu Kalliola ym.
- 15 **Impulssioskillometrian lyhyen ja pitkän aikavälin toistettavuus lapsilla** Hanna Knihtilä ym.
- 17 **Rinovirusinfektio ja toistuva uloshengitysvaikeus: 4 vuoden seuranta** Annamari Koistinen
- 19 **IL10-geenin monimuotoisuus voi liittyä toistuviin hengitysvaikeuksiin sekä atopiaan varhaisvaiheen bronkioliitin sairastamisen jälkeen** Petri Koponen ym.
- 21 **Seerumin auttaja-T-soluaktivaation merkkiaineet ja herkistetty CRP leikki-ikäisillä astmaoireisilla lapsilla** Anne Kotaniemi-Syrjänen ym.
- 23 **Maapähkinäsiedätyksen teho ja turvallisuus vaikeasti allergisilla lapsilla ja nuorilla** Anna Kaarina Kukkonen ym.
- 24 **Seurantatutkimuksesta tietoa imeväisenä sairastetun bronkioliitin jälkeisestä keuhkofunktiennusteesta** Eero Lauhkonen
- 26 **Sukupuolihormonien, suolistomikrobiston ja allergian välinen yhteys** Leena Strauss
- 28 **I. Kontaktidermatiitin patomekanismit, II. Ärsytyskosketukseeman ja allergisen kosketukseeman erotusdiagnoosiikan merkkiaineiden kartoittaminen kontaktidermatiittipotilailla** Erja Lehto ym.
- 30 **Kuolleisuus ja liitännäissairaudet suomalaisten aikuisten astmassa: 15-vuoden seurantatutkimus** Riikka Lemmetyinen ym.
- 32 **Kohti varhaislapsuuden astman mekanismien ja hoidon ymmärrystä** Mika Mäkelä ym.
- 34 **D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä** Anette M. Määttä ym.
- 37 **Allergeenialtistuksen aikaiset dynaamiset muutokset nenän hengitysvastuksessa ja autonomisen hermoston toiminnassa** Tiina M. Seppänen ym.
- 40 **Mikrosiruprofililit maapähkinäsiedätetyillä** Riikka Uotila ym.
- 41 **Toleranssin kehittyminen ja herättäminen lasten ruoka-allergioissa** Jaakko Yrjänä ym.

Raskausajan vaikutukset vastasyntyneen CD4 T –auttajasolujen geenien ilmentymään ja epigeneettiseen ohjelmoitumiseen

SANNA M. EDELMAN¹, MATTI KANKAINEN²,
RAAKEL LUOTO³, SEPPÖ SALMINEN⁴, ERIKA
ISOLAURI^{3,5} JA SAMULI RAUTAVA^{3,5}

¹HYKS Iho- ja allergiasairaala

²Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM)

³TYKS, Lasten ja nuorten klinikka

⁴Turun yliopisto, Funktionaalisten elintarvikkeiden
kehittämiskeskus

⁵Turun yliopisto, Lastentautioppi

TAUSTA Ennenaikaisena syntyvien lasten osuus Suomessa on 5–6 % (1). Keskosten immuunijärjestelmän kypsymätömyys johtaa kohonneeseen infektiorisktiin ensimmäisten elinviikkojen aikana, ja myöhemmin keskosena syntyneillä havaitaan normaaliväestöä enemmän hengitystieoireita ja astmaa (2). Ennenaikaisena syntyneen vauvan ensimmäinen mikrobikontakti on usein poikkeava johtuen mahdollisesta raskauden aikaisesta infektiosta, keisarinleikkauksesta, antibioottien käytöstä, viivästyneestä rintaruokinnasta ja iho-kontaktista (3). Jo raskaudenaikaisen ympäristön on todettu vaikuttavan vastasyntyneen verisolujen kypsyysasteeseen (4). Terveen täysiaikaisen vastasyntyneen napanuoranäytteen T-auttajasolut ovat naiiveja toiminnallisesti erilaistumattomia soluja, jotka syntymän jälkeisen mikrobi- ja välittäjäaineympäristön stimuloimina lähtevät erilaistumaan toiminnallisiksi alatyypeikseen (5). Keskosuuden tai uhkaavan ennenaikaisen syntymän vaikutuksia vastasyntyneen immuunijärjestelmän T- auttajasolujen kypsymiseen ja epigeneettisen säätelyjärjestelmän ohjelmoitumiseen tunnetaan vielä rajallisesti.

TARKOITUS Tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella ennenaikaisen syntymän vaikutuksia vastasyntyneiden CD4+ T – auttajasolujen geenien ilmentymään ja epigeneettiseen ohjelmoitumiseen.

AINEISTO JA MENETELMÄT CD4+ T-solut eristettiin napanuoraverestä 14:sta uhkaavan ennenaikainen synnytyksen vuoksi Turun yliopistolliseen keskussairaalaan hakeutuneen äidin vastasyntyneeltä. Soluista eristettiin RNA ja DNA transkriptomiikka-analyysii (RNA-seq, Illumina, Hiseq) ja RRBS-metylaatioprofilointia (Illumina, Hiseq) varten. RNA-sekvensointianaalyyssissä syväsekvensointiaaineistoa verrattiin ihmisgenomiin STAR-rinnastusohjelmalla, ja tilastollisesti merkittävästi erilailla ilmentyneet geenit tunnistettiin hyödyntämällä EdgeR-ohjelmaa.

ALUSTAVIA TULOKSIA Pikkukeskosten (<32 rv), isompien keskosten (32-36rv) ja täysiaikaisena (≥37rv) syntyneiden napaveren CD4+ T-solujen geeniekspressiovertailu tuotti 1081 tilastollisesti merkittävästi erilailla ilmentynyttä geeniä. T- auttajasoluissa eri tavalla ilmentyneiden geenien rikastuneimmat funktionaaliset annotaatioklusterit olivat puolustusvaste, immuunivaste, bakteerivaste sekä sytokiinistimulaativaste. Äidin raskaudenaikaisen tupakoinnin, infektioiden ja antibioottien käytön sekä hätäsektion vaikutuksia vauvojen T-solujen geeni-ilmentymäprofileihin selvitetään. Geenien ilmentymää sää-

televiä epigeneettisiä tuloksia tullaan tarkastelemaan ja korreloimaan transkriptomiikkatuloksiin.

JOHTOPÄÄTÖKSET Ennenaikainen syntymä vaikuttaa T- auttajasolujen toiminnalliseen geenien ilmentymäprofiiliin. Immuunivasteen erot voivat johtua sekä epäkypsyydestä että spontaaniin ennenaikaiseen synnytykseen johtaneista komplikaatioista. Pienen otosluvun vuoksi tulokset ovat suuntaa antavia ja vaativat jatkossa laajemman materiaalin tulosten validoimiseksi.

KIRJALLISUUS

- 1 Ennenaikainen synnytys (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2011. Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi
- 2 Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M and Sheekh A. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Plos Med* 2014 11:e1001596
- 3 Rautava S, Luoto R, Salminen S and Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012 9:565
- 4 Kallionpää H, Laajala E, Öling V, Härkönen T, Tillmann V, Dorshakova NV, Ilonen J, Lähdesmäki H, Knip M, Lahesmaa R and DIABIMMUNE Study Group. Standard of hygiene and immune adaptation in newborn infants. *Clin Immunol* 2014 155:136
- 5 Äijö T*, Edelman SM*, Lönnberg T, Larjo A, Kallionpää H, Tuomela S, Engström E, Lahesmaa R and Lähdesmäki H. An integrative computation systems biology approach identifies differentially regulated dynamic transcriptome signatures which drive the initiation of human T helper cell differentiation. *BMC Genomics* 2012 13:572 *Equal contribution

Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by 5 years: a nested case-control study

KISHOR HADKHALE

University of Tampere, School of Health Sciences, Tampere, Finland

AUTHORS Bright I Nwaru, Kishor Hadkhale, Niina Hämäläinen, Hanna-Mari Takkinen, Suvi Ahonen, Jorma Ilonen, Jorma Toppari, Riitta Veijola, Mikael Knip, Suvi M Virtanen

BACKGROUND OF THE STUDY Prenatal and early life vitamin D intake has been linked to subsequent asthma risk in childhood, but the role of longitudinal vitamin D exposure during early life has not been previously evaluated.

PURPOSE The purpose of the current study was to investigate the longitudinal and age-dependent associations between dietary vitamin D intake during the first 4 years of life and the development of asthma by the age of 5 years.

MATERIALS AND METHODS The DIPP study started in 1994. The cohort comprised of newborn infants from Turku, Tampere, and Oulu university hospital areas, who were screened for human leucocyte antigen (HLA) -conferred (HLA-DQB1) susceptibility to type 1 diabetes using cord blood samples. The current study is a case-control analysis nested within the DIPP Nutrition cohort and comprised of all incident asthma cases (n=182) that occurred within the DIPP Nutrition study and four randomly selected matched controls (n=728). The controls were matched to the cases for sex, genetic risk for type 1 diabetes (high/moderate risk), hospital of birth (Oulu or Tampere), and time of birth (range $\pm$ 3 months). The control must have been followed up for asthma until the age of 5 years and must not come from the

same family as the case. The controls were selected independently and thus one control child can be a control for more than one case and can become a case at a later time point. The child's dietary intake was measured by means of age-specific 3-day food records at the ages of 3, 6, and 12 months, and annually from the age of 1 to 6 years.

PRELIMINARY RESULTS AND

CONCLUSIONS The preliminary results show that early life increased vitamin D intake, particularly intake at 2 years of age, may increase risk of childhood asthma. Repeated assessment of vitamin D intake provided the opportunity to evaluate the impact of longitudinal and age-dependent impact of vitamin D on asthma risk.

CURRENT STAGE OF THE RESEARCH

The research is in a final stage of submission in the scientific journal. Other informations concerning the study will be ready once the manuscript is final and submitted to the journal.

Nethertonin syndrooma: immuunipuutoksen, vaikean allergisoitumi- sen, ihon läpäisyesteen ja suolistotulehduksen yhteys mikrobiomin muutoksiin

KATARIINA HANNULA-JOUPPI, ELINA ERÄNKÖ,
ANNAMARI RANKI

Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen
keskussairaala, Ihotautien klinikka, Helsinki

TAUSTA Nethertonin syndrooma (NS) on harvinainen, henkeä uhkaava peittyvästi periytyvä ihosairaus. *SPINK5*-geenin mutaatiot johtavat LEKTI-proteiinin puutokseen ihon pinnassa johtaen vakavaan ihon läpäisyesteen häiriöön. NS-potilailla on atooppisen ihottuman kaltaisen ihon tulehduksen lisäksi lukuisia vaikeita allergioita, astmaa, urtikariaa, ja usein vaikea suoliston tulehdus sekä vaihtelevia immuunipuutoksia. On epäselvää miten LEKTI-puutos aikaansaa nämä ihon ulkopuoliset oireet. Ihon tai suoliston mikrobiomia ei ole aiemmin lainkaan tutkittu NS:ssa ja NS-potilaiden immuunipuutoksesta on vain vähän tietoa. Aiemmin olemme osoittaneet NS -potilailla tapahtuvan hyvin nopean ja vakaviin oireisiin johtavan laajan allergisen herkistymisen jo kahden ensimmäisen elinvuoden aikana (1). Hiljattain muita immuunipuutoksia sairastavilla lapsilla, joilla on myös vaikea atooppista ihottumaa muistuttava oireisto, on osoitettu ihon mikrobiomiin kuuluvien ns. kommensaalibakteerien ja elimistön immuunivasteen välillä molemminsuuntainen vuorovaikutus. Suoliston mikrobiomin muutokset ovat oleellisia elimistön immuunivasteen ja toleranssin kehittymisen kannalta.

TARKOITUS Tavoitteenamme on selvittää, miten NS:n ihon läpäisevyyden häiriö muuttaa ihon ja suoliston mikrobiomia ja miten nämä muutokset myötävaikuttavat voimakkaaseen allergisoitumiseen varhaislapsuudessa ja immunitietin kehittymiseen. Lisäksi selvitämme NS-potilaiden immuunipuutoksen tyyppiä ja laajuutta tutkimalla T-, B- ja NK-solujen määriä, alaluokkia ja niiden toimintaa. Tarkoitus on tunnistaa allergiseen herkistymiseen liittyviä keskeisiä signaaleita, joihin hoito esim. biologisilla lääkkeillä voitaisiin kohdistaa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Ihon ja ulosteen mikrobiomimääritykset tehdään 16S-rRNA-geenisekvensointi-menetelmällä yhteistyössä Prof. Björn Anderssonin, Karoliininen Insituutti (KI), laboratorion kanssa.

Ihobiopsioista tehdään immunohistokemiallisia tutkimuksia ja osasta lisäksi keratinosyyttien transkriptomiikkaa. Tutkimme erityisesti filaggrinin, desmogleinin, desmocollinin ja TSLP:n, TNF- α :n ilmentymistä ja inflammasomiaktivaatiota (IL-1b:n ja Asc).

Verinäytteistä tutkimme FACS:lla lymfosyyttien alaluokkien ja NK-solujen pintamarkeriprofilin ja niiden funktiota yhteistyössä prof. Satu Mustjoen, HY, ryhmän kanssa. Erityisesti selvitämme T- ja B-solujen kypsymishäiriöt. Seerumista määritämme keskeiset inflammatoriset sytokiinit ELISA-menetelmällä.

ALUSTAVIA TULOKSIA Olemme keränneet 75 ihon mikrobiominäytettä: 42 potilasnäytettä (11 potilaalta useilta iho-alueilta, joiltakin useampana ajankohtana) ja 33 verrokilta. Ulosteanäytteitä on kerätty 36 kpl: 24 potilasnäytettä (12 potilaalta) ja 11 verrokilta. Mikrobiomimääritykset KI:ssä ovat vielä kesken.

Olemme osoittaneet NS:n kuuluvan

primaarisiin immuunipuutoksiin ja NS-potilaiden NK-solujen olevan epäkypsiä ja toiminnallisesti vajavaisia (2). Laajemmat immunologiset tutkimukset on saatu päätökseen 12:lla NS-potilaalla ja kuudella verrokilla. Tulosten analysointi on saatu pääosin valmiiksi ja tieteellisen artikkelin kirjoittaminen on meneillään. Alustavasti T- ja B-solujen kypsymisessä ja alaluokissa sekä toiminnassa on ainakin osalla potilaista poikkeavuuksia verrokkeihin nähden.

Olemme tutkineet i.v. immunoglobuliinihoidon (IVIG) kliinisiä ja immunologisia vaikutuksia kolmella NS-potilaallamme. IVIG-hoito on selvästi auttanut kliinisiin oireisiin kuten ihon punoituksen ja kutinan, allergisten oireiden ja gastroesofageaalisen refluksen vähenemisenä. Merkittäviä muutoksia keskeisissä laboratoriotuloksissa, kuten veren eosinofilian tai kokonais-IgE-tason laskussa emme kuitenkaan ole havainneet. IgE-mikrosiruanalyysit ovat vielä osin kesken.

Olemme selvittäneet myös LEK-TI-proteiinin ilmentymistä terveen elimistön immunologisissa kudoksissa kuten kateenkorvassa, nielurisoissa ja imusolmukkeissa ja suolistossa. Olemme erilaisin immunohistologisin ja immunofluoresenssimenetelmin selvittäneet erityisesti LEKTI:n ja immuno-

logisen toleranssin kannalta keskeisen AIRE-proteiinin keskinäistä ilmentymistä. Nämä työt ovat vielä meneillään.

JOHTOPÄÄTÖS NS-potilailla on osoitettu aiempaa monimuotoisempi immuunipuutos ja selvitämme parhaillaan sen yhteyttä potilaiden allergia- ja infektio-oireisiin. IVIG vaikuttaa myönteisesti moniin NS:n oireisiin. Käynnissä olevien mikrobomin ja immunologian tutkimustemme tulosten valmistuttua ymmärksemme NS:n moninaisista oireista tulee huomattavasti lisääntymään. Tuloksilamme tulee olemaan merkitystä myös tavanomaisen lasten allergisoitumisen ymmärtämisessä, sillä myös atooppisessa ihottumassa on muuntunut ihon läpäisyeste.

KIRJALLISUUS

1 Hannula-Jouppi K, Laasanen SL, Heikkilä H, *ym.* IgE allergen component based profiling and atopic manifestations in Netherton syndrome. *JACI* 2014;134:985-8.

2 Hannula-Jouppi K, Laasanen SL, Ilander M, *ym.* Intra- and interfamilial phenotype variation and immature immunity in Netherton syndrome patients with Finnish SPINK5 founder mutation. *JAMA Dermatol* 2016;152:435-42.

Korkeavirtaushappihoito on kustannusvaikuttavaa bronkioliitin hoidossa perinteiseen hoitomuotoon verrattuna.

PAULA HEIKKILÄ

Lastentautien tutkimuskeskus Tampereen yliopisto ja Tampereen yliopistollinen sairaala

TAUSTA Bronkioliitti on merkittävä kansanterveysongelma alle vuoden ikäisten lasten ikäryhmässä. Se on yleisin syy sairaalahoidolle ja sen yhteiskunnalle aiheuttamat kustannukset ovat merkittävät. Ikäryhmästä noin 1–3 % hoidetaan sairaalassa ja näistä jopa 6–17 % hoidetaan teho-osastolla.

Bronkioliitti on alle vuoden ikäisten lasten viruksen, yleisimmin Respiratory syncytial viruksen, aiheuttama ensimmäinen alahengitysteiden infektiio, johon liittyy hengitysvaikeus. Tämän vuoksi tärkeintä hoidossa on lapsen voimien seuranta, hengitystyön ja happisaturaation arviointi sekä lisähapen antaminen tarpeen mukaan. Korkeavirtaushappihoito, joka toteutetaan antamalla lämmitettyä ja kostutettua lisähapetta korkealla virtauksella, on lupaava hoitomuoto bronkioliittipotilaiden hoidossa.

TARKOITUS Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää korkeavirtaushappihoidon kustannusvaikuttavuutta perinteiseen hoitomuotoon eli normaaliin lisähapteen verrattuna bronkioliittipotilailla. Kustannusvaikuttavuus selvitettiin käyttämällä päätösanalyysia, tarkemmin päätöspuuta.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tässä työssä aineisto koostui monista eri lähteistä. Korkeavirtaushappihoidon vaikuttavuustiedot kerättiin neljästä aiemmin julkaistusta

tutkimuksesta, jotka löydettiin systemaattisella kirjallisuushaulla PubMed tietokannasta. Kustannustiedot saatiin omasta retrospektiivisesta tapaus-verrokki asetelmalla kerätystä aineistosta. Kustannukset olivat kuntalaskutustietoja Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2000–2012 hoidetuilta potilailta (n=80 tehohoidetut lapset eli tapaukset ja n=160 poliklinikalla tai vuodeosastolla hoidetut lapset eli verrokkit).

Aineisto analysoitiin TreeAge Pro 2015 ohjelmalla. Ohjelmalla rakennettiin kaksi erilaista päätöspuuta, joissa molemmissa käsiteltiin vain sairaalassa hoidettuja lapsia ja lopputapahtumana oli kotiutus. Molemmissa päätöspuissa huomioitiin vaihtoehtoisina hoitomuotoina korkeavirtaushappihoito ja perinteinen hoitomuoto sekä todennäköisyys päätyä tehohoitoon. Ensimmäisessä

päätöspuussa kustannukset laskettiin keskimääräisten hoitajaksokustannusten mukaan. Toisessa päätöspuussa huomioitiin lisäksi todennäköisyys erilaisille hengitystukimuodoille tehohoidossa (ei-invasiivinen hengitystuki, invasiivinen hengitystuki, sekä ei-invasiivinen että invasiivinen hengitystuki tai muu syy tehohoidolle) ja kustannukset laskettiin kertomalla hoitajakson keskimääräinen pituus keskimääräisellä kustannuksella / hoitopäivä.

Päätöspuut siis erosivat kustannusten laskemisen tavoilla sekä siinä, huomioitiinko hoitajakson pituus ja tehohoidossa hengitystukimuotojen käyttö vai ei.

Molemmat päätöspuut analysoitiin kolmen todennäköisyys- ja vaikuttavuustiedon mukaan sekä eri kustannustiedoilla. Lisäksi tehtiin useita herkkyysanalyyssejä.

TULOKSET Korkeavirtaushappihoidon odotetut kustannukset vaihtelivat 1 312 ja 2 644 euron välillä, kun perinteisen hoitomuodon odotetut kustannukset vaihtelivat 1 598 ja 3 764 euron välillä (Taulukko 1). Korkeavirtaushappihoidon kustannukset olivat matalammat molemmissa päätöspuumalleissa, kaikilla käytetyillä todennäköisyyksillä, vaikuttavuuksilla ja kustannustiedoilla. Matalammat kustannukset selittyvät vähemmällä tehohoidon tarpeella sekä lyhemmällä hoitajakson pituudella.

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vaihteli -35 ja -338 välillä. Tämä kuvastaa kustannussäästöä euroissa / yhden prosentin vähenemä tehohoidon tarpeessa.

JOHTOPÄÄTÖKSET Korkeavirtaushappihoito on kustannusvaikuttavaa perinteiseen hoitomuotoon verrattuna. Se on paitsi tehokkaampaa, myös edullisempaa. Korkeavirtaushappihoito näyttää laskevan todennäköisyyttä hengitystuen tarpeelle ja näin ollen myös tehohoidon tarpeelle. Bronkioliittipotilaat olisi hyödyllistä hoitaa korkeavirtaushappihoidolla, mikäli he tarvitsevat lisähappea.

KIRJALLISUUS

Heikkilä P, Forma L, Korppi M. High-Flow Oxygen Therapy is More Cost-Effective for Bronchiolitis than Standard Treatment – A Decision Tree Analysis. *Pediatric Pulmonology* 2016; May 5. doi: 10.1002/ppul.23467.

Taulukko 1. Korkeavirtaushappihoidon ja perinteisen hoitomuodon odotetut sairaalahoidon kustannukset, esitettyinä kahden eri päätöspuumallin ja kolmen eri todennäköisyys- ja vaikuttavuusparin mukaan.

	T=0,0516 ja V=1,0084	T=0,042 ja V=1,018	T=0,13 ja V=1,18
Päätöspuumalli 1	2 153 € vs. 2 208 €	2 096 € vs. 2 208 €	2 644 € vs. 3 764 €
Päätöspuumalli 2	1 326 € vs. 1 598 €	1 312 € vs. 1 598 €	1 442 € vs. 2 654 €

T= todennäköisyys tehohoidolle korkeavirtaushappihoidossa, V=korkeavirtaushappihoidon vaikuttavuusarvo.

Rinovirusinfektio oireettomilla ja hengitystieoireisilla pikkulapsilla: koko genomin RNA- ekspressioanalyysi

TUOMAS JARTTI

Dosentti, Lasten ja Nuorten klinikka, TYKS

TAUSTA Rinovirukset ovat suurin hengitystieinfektioita aiheuttava virusryhmä kaiken ikäisillä. Se on myös merkittävä riskitekijä myöhemmälle astmalle uloshengityksen vinkunasta kärsivillä pikkulapsilla. Rinovirusta löydetään kuitenkin paljon myös oireettomilta henkilöiltä.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida koko genomin transkriptioanalyysillä eroja oireettoman ja oireisen rinovirusinfektion välillä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen otettiin aiemmin terveitä alle 2-vuotiaita lapsia (n = 151) neljästä tutkimuskeskuksesta. Lapset jaettiin neljään kliiniseen ryhmään: rinovirus negatiiviset terveet kontrollit (n = 37), rinovirus positiiviset oireettomat lapset (n = 14), rinovirus positiiviset avohoitopotilaat (n = 30), ja rinovirus positiiviset sairaalapotilaat (n = 70). Isännän immuunivasteet arvioitiin koko genomin RNA-ekspressioanalyysillä.

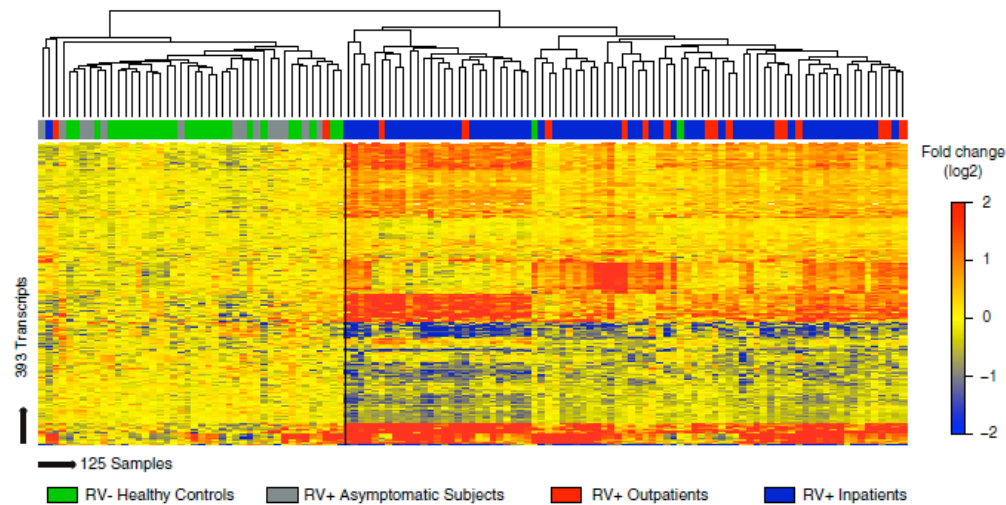
TULOKSET Rinovirusinfektio sai aikaan selkeät muutokset transkriptomissa. Tulokset validoitiin kolmessa riippumattomassa kohortissa. Oireiseen rinovirusinfektioon liittyi synnynnäiseen immunitettiin liittyvien geenien aktivoituminen ja hankittuun immunitettiin liittyvien geenien

aktiivisuuden väheneminen, kun taas vain vähäisiä muutoksia havaittiin oireettomilla rinoviruspositiivisilla lapsilla. Tutkittavat ryhmittäytyivät kahteen pääryhmään (kuva). Toinen piti sisällään 93 % terveistä kontrollilapsista ja 100 % oireettomista rinoviruspositiivista lapsista, ja toinen piti sisällään 98 % rinoviruspositiivista sairaalapotilaista ja 88 % rinoviruspositiivista avohoitopotilaista. Terveiden kontrollilasten ja oireettomien rinoviruspositiivisten lasten genomitason ekspressio oli samankaltaista ja alemmalla tasolla kuin rinoviruspositiivisten avo- ja sairaalahoitoisten potilaiden.

JOHTOPÄÄTÖKSET Oireinen rinovirusinfektio aiheuttaa selkeän ja toistettavan muutoksen transkriptomissa, kun taas oireeton rinovirusinfektio ei sellaista saa aikaan. Koko genomin RNA-ekspression profilointi vaikuttaa hyödylliseltä työkalulta erottamaan toisistaan aktiivinen rinovirusinfektion aiheuttama tauti ja oireeton rinoviruskantajuus.

KIRJALLISUUS

Heinonen S, Jartti T, Garcia C, Oliva S, Smitherman C, Anguiano E, de Steenhuijsen P, Wiersma W, Vuorinen T, Ruuskanen O, Dima B, Suarez NM, Pascual V, Ramilo O, Mejias A. Rhinovirus Detection in Symptomatic and Asymptomatic Children: Value of Host Transcriptome Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(7):772-82.



Keuhkoputkien supistumistaipumus pienillä, hengitystie- oireisilla lapsilla; viiden vuoden seurantatutkimus

SATU KALLIOLA, PEKKA MALMBERG, KRISTIINA
MALMSTRÖM, ANNA PELKONEN, MIKA MÄKELÄ

HYKS Iho- ja allergiasairaala

TAUSTA Astma on yleisin lapsuusiän krooninen sairaus. Pienillä lapsilla hengitysvaikeuksia esiintyy paljon. Jopa 40 % lapsista kärsii uloshengityksen vinkunasta ainakin kerran ensimmäisten ikävuosien aikana. Nykykäsityksen mukaan valtaosa toistuvastakin hengityksen vinkunasta kärsivistä lapsista pääsee oireesta eroon kouluikään mennessä, ja oireilu liittyy ainakin osittain keuhkoputkien pieneen läpimittaan. Astmassa keskeisiä piirteitä ovat keuhkoputkien liiallinen supistumisherkkyyys eli hyperreaktiviteetti ja eosinofiilinen tulehdus hengitysteiden limakalvolla. Leikki-ikäisillä lapsilla keuhkojen toimintaa voidaan määrittää esimerkiksi oskillometristä menetelmää käyttäen. Hyperreaktiviteettia voidaan mitata erilaisilla altistuskokeilla, kuten metakoliini- ja manitolitestillä, ja siten lisätä astmadiagnostiikan herkkyyttä.

TAVOITTEET Määrittää vauvana astmatutkimuksissa olleiden keuhkoputkien supistumisherkkyyys leikki-iässä, ja verrata tutkimustuloksia aikaisempiin tutkimuksiin ja nykyisiin oireisiin.

AINEISTO 61 vauvana astmatutkimukseen osallistunutta lasta tutkittiin uudestaan 3–6-vuoden iässä. Näille lapsille on tehty keuhkofunktio- ja hyperreaktiviteettitutkimukset sekä hengitystie-inflammaatiomittaukset Iho- ja allergia-

sairaalassa alle kahden vuoden iässä. Lapset otettiin mukaan seurantatutkimukseen, jossa kartoitettiin nykyiset hengitystieoireet 3–6 (keskimäärin 5.9 vuoden) vuoden iässä ja keuhkojen toimintakokeet uusittiin.

MENETELMÄT Kliininen tutkimus ja ihopistokokeiden perussarja, ulkojuoksu, metakoliinialtistus ja uloshengityksen typpioksidin määrittäminen, oireiden kartoitus. Jos lapsella oli säännöllinen astmalääkitys, se lopetettiin neljä viikkoa ennen tutkimusten tekemistä.

TULOKSET Lääkärin toteama astma (säännöllinen astmalääkitys) oli 21 (34 %) lapsella 3–6 vuoden iässä. Nämä lapset, joilla oli astma 3–6 vuoden iässä, olivat herkempiä metakoliinille alle 2-vuotiaana kuin lapset joilla ei ollut astmaa (metakoliinin LOGDRS 0.047 vs. 0.025, $p = 0.033$). Lisäksi metakoliinitestin tulokset alle 2-vuotiaana ja 3–6-vuoden iässä assosioituivat. Rasituksen provosoimasta keuhkoputkien supistumisesta kärsivät lapset reagoivat herkemmin metakoliini-altistuskokeessa alle 2-vuotiaana kuin lapset, joilla ei esiintynyt rasitukseen liittyvää keuhkoputkien supistumistaipumusta.

JOHTOPÄÄTÖKSET Tämän tutkimuksen perusteella keuhkoputkien supistumisherkyys alle kaksi vuotiaana voisi ennustaa hengitystieoireiden pysyvyyttä leikki-ikään lapsilla, joilla on toistuvia alahengitystieoireita alle 2-vuotiaana.

JULKAISUT

- 1 Kalliola S, Malmberg P, Rito T, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Can we use portable nitric oxide analyzer in young children? *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:627-31.
- 2 Kalliola S, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Hämäläinen M, Mononen I, Mäkelä MJ. Maternal smoking affects lung function and airway inflammation in young children with multiple-trigger wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (3):730-5.
- 3 Kalliola S, Malmberg LP, Kajosaari M, Mattila PS, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Assessing direct and indirect airway hyperresponsiveness in children using impulse oscillometry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):166-72.
- 4 Kalliola S., Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Aberrant small airways function relates to asthma severity in young children. *Respir Med*. 2016;111:16-20.

Impulssioskillometrian lyhyen ja pitkän aikavä- lin toistettavuus lapsilla

HANNA KNIHTILÄ,^{a,b} ANNE KOTANIEMI-SYRJÄNEN,^a
ANNA PELKONEN,^a SATU KALLIOLA,^a MIKA
MÄKELÄ,^{a,b} PEKKA MALMBERG^a

^aHYKS Iho- ja allergiasairaala

^bHelsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

TAUSTA Viime vuosina useat tutkimukset ovat osoittaneet pienten, perifeeristen hengitysteiden yhteyden astman kliinisiin piirteisiin ja vaikeusasteeseen. Impulssioskillometria soveltuu spirometriaa paremmin 3–6-vuotiaiden lasten keuhkojen toiminnan mittaamiseen, ja menetelmällä voidaan potentiaalisesti arvioida erikseen pienten ja suurten hengitysteiden tilaa. Pieniä hengitysteitä kuvaavia oskillometrisia parametreja ovat mm. resistanssiarvojen erotus taajuuksien 5 ja 20 Hz välillä (R5-20) sekä reaktanssikäyrän negatiivisen alueen määrittämä pinta-ala (AX). Impulssioskillometrian toistettavuudesta lapsilla on kuitenkin hyvin vähän tietoa, erityisesti pieniä hengitysteitä kuvaavien parametrien osalta.

TARKOITUS Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää impulssioskillometrian lyhyen ja pitkän aikavälin toistettavuutta leikki-ikäisillä lapsilla erityisesti pieniä hengitysteitä kuvaavien parametrien osalta. Toistettavuuden määrittäminen auttaa arvioimaan kuinka suurta muutosta voidaan pitää tilastollisesti merkittävänä esimerkiksi lääkeaineinterventioissa tai keuhkojen toiminnan heikentymisen seurauksena. Lisäksi tutkimme yksittäisen mittauksen sisäisen impedanssivaihtelun assosiaatiota keuhkojen toimintaan.

AINEISTO JA MENETELMÄT Terveiden verrokkien aineisto (n=103) koostuu terveistä, 2–7-vuotiaista espoolaisista päiväkotilapsista, joille on tehty impulssioskillometriamittaus. Aineiston uudelleen analysoinnissa keskityimme pieniä hengitysteitä kuvaaviin suureisiin, ja tutkimme kolmen peräkkäisen mittauksen toistettavuutta (n=103) sekä mittauksen toistettavuutta plasebon annon jälkeen (n=19). Potilasaineisto koostuu 3–7-vuotiaista erilaisista hengitysoireita kärsivistä lapsista; tutkimushetkellä hankalista astmaoireista kärsivät lapset (n=12), varhaislapsuudessa hengenahdistusoireita kokeneet lapset (n=28) sekä bronkopulmonaarisesta dysplasiasta kärsivät lapset (n=5). Potilaille on tehty kaksi erillistä oskillometriamittausta 7–14 vuorokauden sisällä. Tutkimme toistettavuutta sekä kolmen peräkkäisen mittauksen sisällä, että erillisten mittauksien välillä. Lisäksi olemme keränneet potilasaineiston osalta dataa mittauksen sisäisestä impedanssivaihtelusta, ja tutkimme impedanssivaihtelun assosiaatiota meta-koliini- ja juoksukokeen tulokseen.

ALUSTAVIA TULOKSIA Alustavien analyysiemme mukaan R5-20 ja AX toistettavuus terveillä lapsilla on hyvä: luokan sisäinen korrelaatiokerroin

(Intraclass Correlation Coefficient, ICC) oli >0.85 kolmessa peräkkäisessä mittauksessa ja plasebon jälkeisen mittauksen ICC >0.90. Myös oireisilla lapsilla toistettavuus oli hyvä: ICC >0.95 kolmessa peräkkäisessä mittauksessa ja ICC >0.70 7–14 vuorokauden sisällä tehtyjen mittausten välillä. Tutkimustulosten pohjalta laadittu abstrakti on hyväksytty European Respiratory Society International Congress 2016 -kongressiin.

JOHTOPÄÄTÖS Alustavien tutkimustulostemme mukaan oskillometriaparametrit R5-20 ja AX ovat hyvin toistettavia myös lapsilla, ja pysyvät oireisilla lapsilla suhteellisen stabiilina 7–14 vuorokauden aikajaksolla. Nämä parametrit voisivat olla käyttökelpoisia kuvaamaan leikki-ikäisten lasten keuhkofunktiota interventio- tai seuranta-tutkimuksissa.

Rinovirusinfektio ja toistuva uloshengitysvaikeus: 4 vuoden seuranta

ANNAMARI KOISTINEN

LL, Väitöskirjatyöntekijä, Lasten ja nuorten klinikka,
TYKS

TAUSTA On tärkeää tunnistaa astmariskilapset varhain, jotta voidaan etsiä tehokkaita keinoja astman kehittymisen estämiseen. Rinovirusinfektion laukaisema uloshengitysvaikeuskohtaus erityisesti atooppisilla lapsilla on tunnistettu tärkeäksi ja varhaiseksi astman riskitekijäksi. D-vitamiinitason yhteydestä astman kehittymiseen on ristiriitaisia tuloksia. Ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen yhteydessä käytetyn kortikosteroidihoidon vaikutuksesta astman kehittymiseen on olemassa vain hyvin vähän tietoa.

TARKOITUS Tämä väitöskirjatutkimus on osa laajempaa Vinku2-tutkimusta, jonka tavoitteena on selvittää virusinfektioiden aiheuttaman uloshengitysvaikeuden patogeneesiä ja systeemisen kortikosteroidilääkityksen tehoa sen hoidossa. Väitöskirjatutkimuksessa selvitetään mitkä tekijät ennustavat keuhkofunktion heikkenemistä ja astman kehittymistä ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa. Selvitämme myös, voidaanko näiden muutosten kehittymiseen vaikuttaa kortikosteroidilääkityksellä jo ensimmäisen kohtauksen yhteydessä. Jatkossa selvitämme vielä lasten keuhkofunktion kehittymistä 4- ja 8-vuoden seurannassa oskillometria- ja spirometriatutkimuksilla sekä astman kehittymiseen vaikuttavia perintötekijöitä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen valittiin 125 lasta, jotka olivat iältään 3–23 kk ja kärsivät ensimmäisestä uloshengitysvaikeuskohtauksesta. Sisäänottovaiheessa lääkäri suoritti lapsille kliinisen tutkimuksen ja haastatteli huoltajaa mm. sairaushistoriasta ja riskitekijöistä. Lapsilta kerättiin nenänielu- ja laskimoverinäytteet allergisen herkimyksen ja virusinfektioiden selvittämiseksi. Lapset kävivät seurantakäynneillä 2 viikon, 2 kuukauden, 1 vuoden ja 4 vuoden kuluttua ensimmäisestä kohtauksesta. 4 vuoden kohdalla vanhemmat

täyttivät kyselykaavakkeen, jolla selvitettiin tutkittavien oireilua ja tiedossa olevia astman riskitekijöitä. Haastattelun ja näytteenoton lisäksi vastaanotolla suoritettiin keuhkofunktiota selvittävä oskillometria tutkimus. Verinäytteistä tutkittiin mm. allergista herkistymistä. Lisätietoa pyritään hankkimaan myös RNA-sekvensoinnilla, joka suoritetaan yhteistyössä Turun bioteknologian keskuksen kanssa.

TULOKSET Tähän mennessä valmiina on tuloksia ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen virusetiologiasta, atopian ja virusinfektion yhteyksistä sekä D-vitamiinin vaikutuksesta ensimmäisessä kohtauksessa. Kaikkien lapsien näytteistä oli löydetävissä virus käytetyillä menetelmillä. Yleisin virus oli rinovirus, toiseksi yleisin RSV ja kolmanneksi yleisin bocavirus. Kaksi tai useampia viruksia löytyi reilulla kolmasosalla lapsista. Rinovirusetiologia oli yhteydessä useisiin astman riskitekijöihin: veren eosinofiliaan, atooppiseen ihottumaan, ihottumaan, vanhempien tupakointiin ja ikään. RSV-etologia oli yhteydessä osastohoitoa vaatineeseen infektiin. Seerumin D-vitamiinipitoisuus oli lähes kaikilla lapsilla nykyäsitäyksen mukaan riittävä, varsinaista D-vitamiinin

puutosta havaittiin vain hyvin vähän. D-vitamiinipitoisuus ei ollut yhteydessä spesifeihin virusinfektioihin, atopiaan tai muihin astman riskitekijöihin. Valmiina on myös alustavia tuloksia lyhyen kortikosteroidihoidon pitkäaikaisesta tehosta. Vaikuttaisi siltä, että ensimmäisessä uloshengitysvaikeuskohtauksessa annetulla kortikosteroidihoidolla saavutettaisiin merkittävä klininen hyöty pitkäaikaisseurannassa ainakin osalla potilaista. Kyseinen aineisto on vielä analysointivaiheessa ja tarkemmat tulokset selviävät myöhemmin.

JOHTOPÄÄTÖS Virus on löydetävissä kaikkien ensimmäisestä uloshengitysvaikeuskohtauksesta kärsivien lasten hengitysteistä. Rinovirus on yleisin löydös ja se on yhteydessä astman riskitekijöihin, kuten atopiaan. Aineistomme perusteella uloshengitysvaikeuskohtauksesta kärsivillä lapsilla riittävä seerumin D-vitamiini taso on lähellä tasoa 100 nmol/l. Tulokset ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen yhteydessä annetun kortikosteroidihoidon tehosta ovat suuntaa-antavia ja lisätutkimuksia asian suhteen tarvitaan.

KIRJALLISUUS

- 1 Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, Vuorinen T, Camargo CA, Jr. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1074-6.
- 2 Lukkarinen M, Lukkarinen H, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after first rhinovirus wheeze: a 7-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(3): 237-43
- 3 Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O, Jartti T. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(8): 796-803
- 4 Koistinen A, Turunen R, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Camargo CA Jr, Ruuskanen O, Jartti T. Vitamin D, virus etiology, and atopy in first-time wheezing children in Finland. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(8): 834-7
- 5 Lukkarinen MM, Koistinen AP, Turunen RM, Jartti TT. Toward Primary Prevention of Asthma: Role of Corticosteroids for the First Rhinovirus Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 15: 192(8): 1018-9.

IL10-geenin monimuotoisuus voi liittyä toistuviin hengitysvaikeuksiin sekä atopiaan varhaisvaiheen bronkioliitin sairastamisen jälkeen

KOPONEN PETRI, NUOLIVIRTA KIRSI, HELMINEN MERJA, KORPPI MATTI

Lasten terveyden tutkimuskeskus, Tampereen yliopisto

TAUSTA Astma on lasten yleisin krooninen sairaus miltei 10 % esiintyvyydellä, mutta taudin tarkat puhkeamismekanismit ovat vielä lukuisten tutkimustenkin jälkeen selvittämättä. Erityisesti astma, mutta mahdollisesti myös atopia, ovat yliedustettuina varhaisvaiheen bronkioliitin sairastaneilla lapsilla. Perinteisten riskitekijöiden lisäksi mahdollinen selitys voi olla synnynnäistä immunitettia koodaavien geenien yksilöllisessä vaihtelussa. Lisääntyvä tuntemus yksilöllisten geeniominaisuuksien yhteyksistä kroonisiin sairauksiin, kuten astmaan, antaa tulevaisuudessa lisää työkaluja tautien aiemmalle tunnistamiselle ja paremmalle hoidolle.

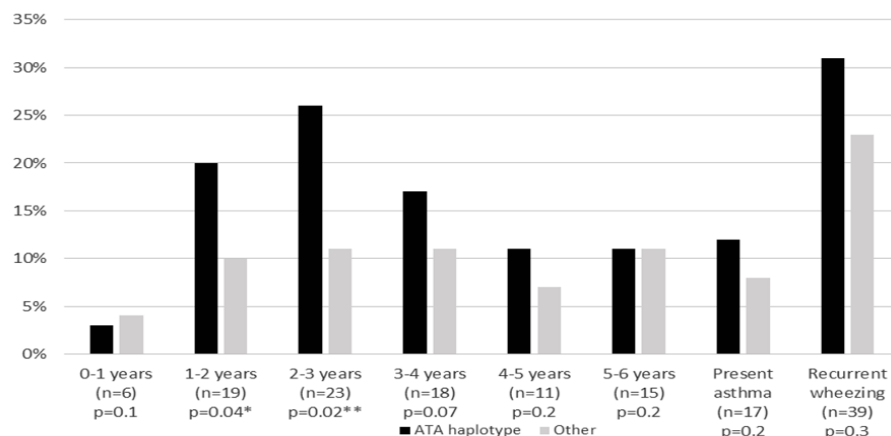
TARKOITUS Kohorttimme aiemmissa julkaisuissa olemme selvittelleet mikrobien, ympäristötekijöiden sekä perinnöllisten tekijöiden yhteyttä astman kehittymiselle. Tässä julkaisussa selvitettiin interleukiini 10:n (IL-10) yksilöllisen geneettisen vaihtelun merkitystä lapsuuden astma- ja atopia-esiintyvyyden vaihteluun sairastetun bronkioliitin jälkeen. IL-10 on yksi tärkeimpiä sytokiineja synnynnäisen immunitetin toiminnan säätelyssä ja erityisesti sen promoottori-alueen geenien monimuotoisuuden on todettu vaikuttavan IL-10 erityykseen. Lisäksi IL10:n geneettisen vaihtelun on todettu yhdistyvän lapsuusiän astmaan aiemmin terveessä väestössä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Käytössämme oli 135 kpl IL-10-geeninäytettä lapsilta, jotka olivat alle puolivuotiaana sairaalahoidossa TAYS:ssa bronkioliitin johdosta. Lisäksi keräsimme esikouluiän kontrollikäynnillä astma- ja allergiatiedot ensimmäisen kuuden ikävuoden ajalta. Käynnillä lapsille suoritettiin mm. keuhkofunktio mittaukset ja prick-testit sekä kattavat haastattelut allergisten sairauksien ja hengitysvaikeuksien kartoittamiseksi.

TULOKSET Esikouluiässä (mediaani: 6,4 v.) astma todettiin 17:lla (13 %) ja toistuvista hengitysvaikeuksista lapsuuden aikana kärsi 39 (29 %) lapsista. Atopiaa (atooppinen ekseema ja/tai allerginen nuha) todettiin 53 (39 %) lapsella esikouluiässä. Proksimaalisen promoottorialueen geenien rs1800896, rs1800871 ja rs1800872 AA+ CT + CA kombinaatio yhdistyi lisääntyneeseen atopian esiintyvyyteen esikouluiässä (72 % vrt. muut: 38 %, $p=0.02$). Lisäksi esikouluiän atopiaa

todettiin 23:lla (56 %) lapsista, joilla oli IL-10 rs1800871 CT tai rs1800872 CA genotyyppi verrattuna muiden genotyyppien 38 % atopiaesiintyvyyteen ($p=0.03$). Nämä tulokset olivat merkittäviä myös tunnettujen astmarisiketekijöiden vakiointien jälkeen. Lisäksi kyseisten proksimaalialueiden geenien ATA haplotyyppien kantajat olivat riskissä toistuviin uloshengitysvaikeusongelmiin erityisesti varhaislapsuudessa (Kuva 1).

Kuva 1. Toistuvien hengitysvaikeuksien esiintyvyys iän ja IL10 rs1800896, rs1800871 sekä rs1800872 haplotyyppin mukaan (ATA/muut) jaoteltuna. N= lääkärin toteamat toistuvat hengitysvaikeudet yhteensä ikäluokassa.



*=aOR (sukupuoli, ikä, äidin astma, bronkioliittivirus) 2,2 (95 % CI: 1,3–8,2)

**=aOR(sukupuoli, ikä, äidin astma, bronkioliittivirus) 2,7 (95 % CI: 1,2–7,2)

JOHTOPÄÄTÖKSET Tuoreiden tulostemme pohjalta näyttäisi, että IL-10 geenin yksilöllinen vaihtelu on yhteydessä lisääntyneisiin uloshengitysvaikeuksiin ja mahdollisesti myös atopiaan varhaisvaiheen bronkioliitin jälkeen. Tutkittujen geenien jakauma kohortissamme oli suomalaisiin ja eurooppalaisiin verenluovuttajiin verrattuna samankaltainen, mikä viittäisi että lapset eivät välttämättä valikoituneet aineistoomme erityisen ”bronkioliittiherkkyiden” mukaan. Kontrolliryhmän puute estää kuitenkin tuloksen yleistämisen terveeseen väestöön. Lisäksi tuloksemme vaativat vielä vahvistamista kohorteista, joissa on mukana vakava varhaisvaiheen immuunipuolustusta koetteleva infektio. Selittävä mekanismi löydöksellemme voi olla mikrobipuolustuksen yhteydessä esiintyvä poikkeava immuunivaste, joka johtaa epätarkoituksenmukaiseen lymfosyyttierityksen painottumiseen allergisperäiseen TH2-suuntaan.

KIRJALLISUUS

Koponen P, Helminen M, Paassilta M ym. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 2012; 39:76-80.

Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E ym. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2016 toukokuu 26 (verkossa ensin)

Lauhkonen E, Koponen P, Terasjarvi J ym. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0140799.

Koponen P, Nuolivirta K, Virta M ym. Polymorphism of the rs1800896 IL10 promoter gene protects children from post-bronchiolitis asthma. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:800-806.

Helminen M, Nuolivirta K, Virta M ym. IL-10 gene polymorphism at -1082 A/G is associated with severe rhinovirus bronchiolitis in infants. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43:391-395

Seerumin auttaja-T-soluaktivaation merkkiaineet ja herkistetty CRP leikki-ikäisillä astma-oireisilla lapsilla

ANNE KOTANIEMI-SYRJÄNEN,¹ WERONIKA DELEZUCH,² L. PEKKA MALMBERG,¹ KARI PUNNONEN,² IRMA H. MATINLAURI,³ ANNA S. PELKONEN,¹ MIKA J. MÄKELÄ¹

¹Iho- ja allergiasairaalan Lastenyksikkö, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Helsinki

²Itä-Suomen Laboratoriokeskus (ISLAB), Kuopio

³HUSLAB, Helsingin yliopistollinen keskussairaala, Helsinki

TAUSTA Astmaoireisilla leikki-ikäisillä lapsilla hengitystieinflammaatiota on perinteisesti arvioitu oirekuvan pohjalta kliinisin perustein. Viime vuosina on tunnistettu uusia seerumista mitattavia merkkiaineita, jotka kuvastavat tyyppin 1 (sCD26) ja tyyppin 2 (sCD30) auttaja-T-solujen aktivaatiota (1). Astmassa etenkin tyyppin 2 auttaja-T-solut ovat keskeisessä roolissa hengitystieinflammaatiota ylläpitävinä tekijöinä. Tyyppin 1 auttaja-T-soluja on tavallisesti pidetty tyyppin 2 auttaja-T-solujen vastavaikuttajina, mutta myös ne saattavat epäsuorasti olla mukana inflammaation kehittymisessä. Auttaja-T-soluaktivaation ja matala-asteisen systeemisen inflammaation yhteydestä tiedetään vain vähän.

TARKOITUS Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyvätkö leikki-ikäisiltä astmaoireisilta lapsilta mitatut seerumin sCD26- ja sCD30-pitoisuudet muihin auttaja-T-soluaktivaatiota kuvaaviin merkkiaineisiin, veren eosinofilitasoon sekä lääkehoitokokeilun yhteydessä todettuihin keuhkojen toiminnan muutoksiin.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuksessa oli mukana 90 leikki-ikäistä lasta, joilla oli oireena toistuvaa hengenahdistustaipumusta ja/tai uloshengityksen vinkunaa myös infektioiden ulkopuolella, ja heillä oli aktiiviin astmaan sopien

merkittävä vaste avaavalle lääkkeelle ja/tai juoksurasituskokeessa todettu merkittävä keuhkoputkien supistumistaipumus (2). Interventiona lapset saivat 8 viikon ajan joko hengitettävää flutikasonia (FP-ryhmä), flutikasoni-salmeteroli-yhdistelmävalmistetta (SFC-ryhmä) tai pelkkää salmeterolia (SAL-ryhmä) (2). Ennen hoitokokeilun aloitusta keuhkojen toimintaa arvioitiin impulssioskillometrialla mitattavalla hengitystievastuksella (2). Seurannassa keuhkoputkien limakalvon tulehdustilaa kuvaava uloshengitysilman typpioksidisi laski ja keuhkojen toiminta parani etenkin FP- ja SFC-ryhmissä (2). Keuhkojen toiminta parani lisäksi hieman enemmän SFC- kuin FP-ryhmässä (2). Interventiota edeltävästi ja intervention jälkeen otetuista seeruminäytteistä tutkittiin sCD26- ja sCD30-pitoisuudet, tyypin 2 auttaja-T-soluaktivaatiolle tyypilliset interleukiinit 4, 10 ja 13, sekä verinäytteestä eosinofiilien kokonaismäärä ja prosenttiosuus valkosoluisista (3). Lisäksi interventiota edeltävästi otetuista seeruminäytteistä määritettiin matala-asteista systeemistä inflammaatiota kuvaava herkistetty C-reaktiivinen proteiini (hs-CRP) (3). Tulosten arvioinnissa hyödynnettiin terveiltä lapsilta otettujen näytteiden perusteella laadittuja viitearvoja (1, 4).

TULOKSET Valtaosalla lapsista interventiota edeltävät sCD26- ja sCD30-pitoisuudet seerumissa olivat viitearvojen sisällä (sCD26: 88 %; sCD30: 90 %) ja riippuivat iästä (sCD26: $r=0.280$, $p=0.008$; sCD30: $r=-0.304$, $p=0.004$) (3). Seerumin sCD26- ja sCD30-pitoisuuksien välillä oli käänteinen yhteys: sCD30-tason noustessa sCD26 laski ($r=-0.359$, $p=0.001$). Lisäksi sCD30 oli koholla niillä, joilla hengitystievastus oli koholla ($r=0.230$, $p=0.03$), ja korkeampi niillä, joilla hs-CRP oli koholla ($p=0.03$) (3). Intervention aikana seerumin sCD26-taso nousi SAL-ryhmässä ($p=0.03$), ja sCD30, interleukiinit 4, 10 ja 13, sekä veren eosinofilimäärä ja prosenttiosuus laskivat SFC-ryhmässä ($p<0.05$ kaikkien edellä mainittujen parametrien osalta) (3).

JOHTOPÄÄTÖS Leikki-ikäisillä astmaoireisilla lapsilla keuhkojen toiminnan poikkeavuuden taustalla on mahdollista todeta matala-asteinen systeeminen inflammaatio. Etenkin inhaloitavan kortisonin ja pitkävaikutteisen avaavan lääkkeen yhdistelmä näyttää vaikuttavan suotuisasti tyypin 2 auttaja-T-soluvasteisiin keuhkojen toiminnan paranemisen lisäksi.

KIRJALLISUUS

- 1 Delezuch W, Marttinen P, Kokki H ym. Serum and CSF soluble CD26 and CD30 concentrations in healthy pediatric surgical outpatients. *Tissue Antigens* 2012;80:368-75.
- 2 Mäkelä MJ, Malmberg LP, Csonka P ym. Salmeterol and fluticasone in young children with multiple-trigger wheeze. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:65-70.
- 3 Kotaniemi-Syrjänen A, Delezuch W, Malmberg LP ym. Serum soluble TH cell activity markers and high-sensitivity C-reactive protein in multiple-trigger wheezers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, in press.
- 4 Schlenz H, Intemann T, Wolters M ym. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes* 2014;38:S26-31.

Maapähkinä-siedätyksen teho ja turvallisuus vaikeasti allergisilla lapsilla ja nuorilla

ANNA KAARINA KUKKONEN, RIIKKA UOTILA, PEKKA MALMBERG, ANNA PELKONEN JA MIKA MÄKELÄ

HYKS Iho- ja allergiasairaala ja Helsingin Yliopisto

TAUSTA Maapähkinäsiedätys on toistaiseksi ainoa sietokykyä lisäävä, kokeellinen hoito-muoto vaikeassa pähkinäallergiassa. Hoito-muodon pitkäaikaistuloksista ei vielä ole riittävästi tietoa, ei liioin tiedetä vaikuttaako jatkuva allergeenin nauttiminen jollakin tavalla hengitysteihin.

TARKOITUS Tutkimme suun kautta an-nettavan maapähkinäsiedätyksen tehoa ja turvallisuutta vaikeasti pähkinäallergisilla lapsilla ja nuorilla. Tutkimme erityisesti sie-dätyshoidon vaikutusta hengitysteihin sekä hoidon pitkäaikaisvaikutusta.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimuk-seen osallistui 60 maapähkinälle vaikeasti allergista 6–18-vuotiaasta lasta ja nuorta, joista 39 aloitti siedätyshoidon ja 21 jatkoi maapähkinän välttämistä. Siedätyshoidon nostovaiheessa, joka kesti 8 kk, päivittäin nautittavan maapähkinäproteiinin määrä lisääntyi alun 0,1 mg:sta ylläpitovaiheen 800 mg:aan. Ylläpitovaiheessa potilaat jatkoivat maapähkinän nauttimista 3–7 kertaa viikos-sa. Ennen ja jälkeen nostovaiheen tutkimme a. seerumin IgE- ja IgG4- luokan vasta-ai-neet maapähkinän allergeenikomponen-teille b. keuhkoputkien hyperreaktivateettia metakoliinialtistuksella ja c. mittasimme uloshengityksen typpioksidia. Seurasimme potilaita keskimäärin 2,5 vuotta.

TULOKSET Siedätyshoitoa saaneista 33/39 (85 %) pääsi ylläpitovaiheeseen ja 26/39 (67

%) sieti ylläpitovaiheen lopussa kaksois-sokkoaltistuksessa 5 g maapähkinää; mutta kenellekään välttämistä jatkaneista ei kehit-tynyt sietokykyä. Siedätyshoitoa saaneilla spesifiset IgE -luokan vasta-aineet vähenivät ja IgG4 -luokan vasta-aineet lisääntyivät. Maapähkinän päivittäinen nauttiminen ei vaikuttanut heikentävästi keuhkoputkien supistumisherkkyyteen eikä lisännyt keuh-koputkien eosinofilista inflammaatiota. Pit-käaikaisseurannassa siedätyshoitoa saaneilla esiintyi päivystyskäyntiin tai sairaalahoitoon johtaneita allergisia reaktioita, vuosittainen insidenssi oli 11 %.

JOHTOPÄÄTÖS Maapähkinäsiedätyksen avulla sietokyky lisääntyi ilman hengitystei-hin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Sie-dätyshoitoon liittyy kuitenkin keskivaikeita/ vaikeita allergisia reaktioita, minkä vuoksi se tulee kokeellisena hoitomuotona keskittää allergologian yksiköihin.

KIRJALLISUUS

- 1 Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015 70(10):1239-45.
- 2 Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. A new OIT protocol for severe peanut allergy. *Clinical and Translational Allergy*. 2013 3(Suppl 3): P6. Published online 2013 Jul 25.

Seurantatutkimuksesta tietoa imeväisenä sairastetun bronkioliitin jälkeisestä keuhko-funktioennusteesta

EERO LAUHKONEN

Lasten terveyden tutkimuskeskus
Tampereen yliopisto ja yliopistollinen
keskussairaala

TAUSTA Imeväisenä sairastettu ilmatiehyttulehdus eli bronkioliitti on yhteydessä myöhempien ahtauttavien keuhkosairauksien, kuten astman puhkeamiseen. Syy-seuraussuhdetta bronkioliitista astmaan ei täysin tunneta, mutta kroonisen sairauden kehittymisen vaikuttaa liittyvän sekä perinnöllisiin että ympäristötekijöihin, kuten varhaisiin virusinfektioihin. Keuhkofunktion häiriön kehittyminen bronkioliitin jälkeen tunnetaan heikosti.

TARKOITUS Tyypillisimmillään bronkioliitin taudinkuva on alle puolivuotiailla lapsilla, jolloin aiheuttaja on tavallisimmin RS-virus. Keuhkojen kasvu ja alveolarisaatio on näillä lapsilla alkuvaiheessaan, minkä vuoksi tulehduksen vaurioittamana keuhkojen rakenne ja toiminta saattaa häiriytyä pitkäaikaisesti. Pyrimme arvioimaan keuhkofunktioon vaikuttavia tekijöitä prospektiivisesti seurantakohortissa bronkioliitin alle 6 kk iässä sairastaneilla lapsilla.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen rekrytoitiin kolmena peräkkäisenä RSV-epidemiakautena yhteensä 167 bronkioliitin vuoksi sairaalahoitoon joutunutta lasta. Aineiston muodostavat näistä 103:n kontrollikäynnille osallistuneen 5–7-vuotiaan lapsen seurantatiedot ja keuhkofunktio mittaukset impulssioskillometriaa (IOS) käyttäen. Taudinaiheuttaja oli RSV yli 60 % tapauksista. Geneettisiä tekijöitä kartoitettiin mm. IL-10- ja TLR-geenien monimuotoisuuden osalta.

TULOKSET Poikkeava perusvaiheen keuhkofunktio 5–7 vuoden iässä löytyi 20 %:lta tutkituista lapsista (Taulukko 1), ja 16 %:lla tuli merkittävä vaste räsitus- tai bronkodilataatiokokeessa (1). Poikkeava perusvaiheen keuhkofunktiolöydös painottui pienten hengitysteiden obstruktion (matala reaktanssi 5 Hz:n taajuudella), joka oli bronkodilatoiden palautuva lähes kaikilla (Taulukko 1). Löydös pienten hengitysteiden obstruktiosta oli selvin lapsilla,

joilta astmadiagnoosi oli purettu 5–7 vuoden ikään mennessä (aiemmin sairastettu astma) verrattuna terveisiin tai voimassa olevan astmadiagnoosin omaaviin lapsiin (2). Lihavuus esikouluiässä liittyi obstruktiiviseen keuhkofunktioprofiiliin mitattuna IOS:lla, riippumatta siitä oliko lapsella astmaattista hyperreaktivateettia vai ei (3). Interleukiini-10 geenin monimuotoisuus liittyi alentuneeseen keuhkofunktion (4) ja Toll like-reseptorien geneettisestä monimuotoisuudesta löydettiin yhteys hyperreaktivateettin rasituskokeessa (5).

Taulukko 1. Bronkioliitin sairastaneiden lasten (n=103) impulssioskillometria tulokset 6,3 vuoden mediaani-ikässä: poikkeaviksi ja normaaleiksi luokitellut resistanssi- (Rrs5) ja reaktanssiarvot (Xrs5) (pituuteen suhteutettuina Z-scoreina) perusvaiheessa ja bronkodilataatiovaiheessa sekä keskiarvot Rrs5 ja Xrs5 (Z-scoreina).

Parametri*	Perusvaihe n (%)	Bronkodilataatiovaihe n (%)
Rrs5 $\geq +1.65$ (poikkeava)	8 (7.8)	0 (0)
Rrs5 $< +1.65$ (normaali)	95 (92.2)	103 (100)
Xrs5 ≤ -1.65 (poikkeava)	19 (18.4)	1 (1.0)
Xrs5 > -1.65 (normaali)	84 (81.6)	102 (100)
Rrs5 tai Xrs5 poikkeava	21 (20.4)	1 (1.0)
Rrs5 ja Xrs5 poikkeava	6 (5.8)	0 (0)
Keskiarvo Rrs5 (95%CI)	-0.09 (-0.29–0.12)	-1.72 (-1.96–-1.56)
Keskiarvo Xrs5 (95%CI)	-0.74 (-0.98–-0.50)	0.33 (0.20–0.47)

Rrs = resistanssi; Xrs = reaktanssi, *Z-scorea kansallisten pituuteen suhteutettujen viitearvojen mukaan (Malmberg 2002)

JOHTOPÄÄTÖS Varhain imeväisenä sairastettu bronkioliitti johtaa noin viidenneksellä lapsista bronkodilatoiden palautuvaan pienten hengitysteiden obstruktion 5–7 vuoden iässä. Palautumaton keuhkofunktion alenema näyttää näillä lapsilla kehittyvän siten myöhemmin kuin atooppisessa astmassa. Oireettomat, 6 vuoden ikään mennessä astmaoireistaan toipuneet lapset ovat keuhkofunktio-aleneman riskissä ja heidän myöhäisennustettaan ei vielä tunneta.

KIRJALLISUUS

- 1 Lauhkonen E, Koponen P, Nuolivirta K, Paassilta M, Toikka J, Korppi M. Lung function by impulse oscillometry at age 5–7 years after bronchiolitis at age 0–6 months. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 389–95.
- 2 Lauhkonen E, Koponen P, Nuolivirta K, Helminen M, Paassilta M, Toikka J, et al. Following up infant bronchiolitis patients provided new evidence for and against the united airway disease hypothesis. *Acta Paediatr* 2016; doi: 10.1111/apa.13537. [Epub ahead of print].
- 3 Lauhkonen E, Koponen P, Nuolivirta K, Paassilta M, Toikka J, Saari A, et al. Obesity and bronchial obstruction in impulse oscillometry at age 5–7 years in a prospective post-bronchiolitis cohort. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 908–14.
- 4 Lauhkonen E, Koponen P, Terasjarvi J, Grondahl-Yli-Hannuksela K, Vuononvirta J, Nuolivirta K, et al. IL-10 gene polymorphisms are associated with post-bronchiolitis lung function abnormalities at six years of age. *PLoS One* 2015; 10: e0140799.
- 5 Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, Terasjarvi J, Nuolivirta K, Toikka JO, et al. Gene polymorphism of toll-like receptors and lung function at five to seven years of age after infant bronchiolitis. *PLoS One* 2016; 11: e0146526.

Sukupuolihormonien, suolistomikrobiston ja allergian välinen yhteys

DOSENTTI LEENA STRAUSS

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos,
fysiologian oppiaine ja TY:n tautimallinnuskeskus

TAUSTA Naisten tiedetään sairastuvan miehiä useammin allergioihin, ja naisilla oireet ovat usein hankalampia kuin miehillä. Tämä ero tulee esiin kuitenkin vasta murrosiän jälkeen, minkä vuoksi sukupuolihormonien, erityisesti estrogeenien, ajatellaan säätelevän allergioita. Tutkimusten mukaan myös suolistomikrobeilla on tärkeä rooli allergioiden kehittämisessä. Uusimpien tutkimusten mukaan sukupuolihormonit voivat säädellä suolistomikrobistoa ja päinvastoin. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttavatko sukupuolihormonit allergioihin suolistomikrobiston kautta.

TARKOITUS Julkaisemattomien tutkimustemme mukaan aromataasia ylituottavilla AROM+ uroshiirillä, joiden seerumin estrogeeni-androgeenipitoisuuden suhde on korkea, on villityypin uroksia suurempi alttius sairastua allergioihin (Aguilar-Pimentel ym., käsikirjoitus). Alustavien tutkimustemme perusteella AROM+-uroshiirten suolistomikrobisto myös muistuttaa enemmän villityypin naaraan kuin uroksen mikrobistoa. Erityisesti firmikuuttien suhde bakteori-diitteihin on naarailla ja AROM+-uroksilla merkittävästi korkeampi kuin villityypin uroksilla (Martínez-Chacón ym. abstrakti 2016). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli ja on edelleen selvittää AROM+-hiirimallissa, säätelevätkö estrogeenit ja/tai androgeenit suolistoflooraa ja lisäävätkö

ne allergiaherkkyyttä suolistomikrobiston kautta.

AINEISTO JA MENETELMÄT Työssä siirrettiin villityypin uroshiiripoikasille aikuisten AROM+-uroshiirten ulostetta eli tehtiin ns. ulostetransplantaatio. Vieroitusvaiheen poikasten suolistomikrobisto on vielä kehittymätön, minkä vuoksi siihen on mahdollista vaikuttaa siirtämällä aikuisen yksilön ulostetta. Ulostetransplantaation onnistumista tutkittiin profiloimalla aikuisten hiirten suolistoflooraa sekvensoimalla bakteerien 16S rRNA-geenejä. Ulostetransplantaation vaikutusta hiirten allergiaherkkyyteen oli tarkoitus tutkia puberteetin jälkeen allergiaan liittyvillä biomarkkereilla (IgE ja IL-5), joiden pitoisuuksien tiedetään nousseen AROM+-hiirillä suhteessa saman poikueen villityypin hiiriin (Aguilar-Pimentel ym. käsikirjoitus). Koeryhminä (kaikissa ryhmissä n=10) olivat:

- 1) Villityypin uros, jolle siirrettiin aikuisen AROM+-hiiren ulostetta vieroitusiässä
- 2) Villityypin uros, jolle siirrettiin aikuisen villityypin ulostetta vieroitusiässä
- 3) AROM+-uros, jolle ei tehty ulostetransplantaatiota
- 4) Villityypin uros, jolle ei tehty ulostetransplantaatiota

ALUSTAVAT TULOKSET Tässä työssä emme pystyneet siirtämään AROM+-hiirten ulosteen bakteereita pysyvästi villityypin poikasille. Aikuisena kaikkien genotyypiltään villien poikasten ulosteet olivat toistensa kaltaisia riippumatta siitä oliko niille siirretty villityypin vai AROM+-hiiren ulostetta, tai ei lainkaan tehty ulostetransplantaatiota. AROM+-hiirten uloste erosi edelleen merkittävästi edellisistä ryhmistä. Saattaa olla, että siirtämämme määrä ulostetta ei ollut riittävä eikä sen vuoksi vaikuttanut merkittävästi vastaanottajahiirten suoliston bakteerikantaan. Toisaalta hiirten erilainen hormonitausta saattaa vaikuttaa bakteerikoostumukseen niin voimakkaasti, ettei ulostetransplantaatiolla saada pysyvää muutosta suolistoflooraan.

Olemme vielä tehneet tutkimuksen, jossa varmistamme, että AROM+-hiirten erilainen bakteerikanta johtuu steroidihormoneista eikä joistakin muista tekijöistä. Käsittelimme AROM+-hiiriä aromataasi-inhibiittoreilla ja täten normalisoimme steroidihormonipitoisuudet. Tarkoituksena on verrata aromataasi-inhibiittoreilla käsiteltyjen AROM+-hiirten ulosteen bakteerikoostumusta käsittelemättömien AROM+-hiirten ja villityypin hiirten ulosteiden bakteerikoostumuksiin.

Tämä koe on tällä hetkellä käynnissä ja odotamme tuloksia lähiviikkoina.

JOHTOPÄÄTÖS Koska ulostetransplantaatio ei onnistunut, emme tällä kokeella pystyneet vielä tutkimaan, vaikuttaako AROM+-hiirten ulosteen erilainen bakteerikanta allergiaherkkyyteen. Tarkoituksenamme on kuitenkin toistaa koe käyttämällä vahvempaa bakteerikonsentraatiota transplantaatiossa, joten toivomme edelleen saavamme lisätietoa steroidihormoni-suolistomikrobisto-allergia-akselista hiirimallimme avulla. Steroidien ja suolistomikrobiston välinen yhteys on tutkimusalue, josta on edelleen vain vähän tietoa. Tämän vuoksi pidämme myös aromataasi-inhibiitikoettamme erittäin tärkeänä ja oletamme saavamme siitä merkittävää lisätietoa alalle.

KIRJALLISUUS

Martinez-Chacón G, Munukka E, Kumas H, Pietilä S, Saarinen N, Toivonen R, Salminen S, Hänninen A, Strauss L ja Mäkelä S. A link between sex hormones, obesity and gut microbiota. Abstrakti. The 26th BioCity Symposium: "Microbes R Us". September 1-2, 2016, Turku Finland.

Aguilar-Pimentel A, Adler T, Busch D, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Gailus-Durner V, Ollert M, Poutanen M ja Strauss L. Regulation of B cell function by estrogens in male mouse. Käsikirjoitus.

I. Kontaktidermatiitin patomekanismit, II. Ärsytyskosketus- ekseeman ja allergisen kosketusekseeman erotusdiagnostiikan merkkiaineiden kartoittaminen kontakti- dermatiittipotilailla

ERJA LEHTO, LL, erikoistuva lääkäri, HUS
ALEXANDER SALAVA, LT, erikoislääkäri, HUS
NANNA FYHRQUIST, FT, erikoistutkija, TTL
KRISTIINA AALTO-KORTE, dosentti, ylilääkäri, TTL
SARI SUOMELA, LT, erikoislääkäri, TTL
MARIA PESONEN, LT, apulaisylilääkäri, TTL
DARIO GRECO, apulaisprofessori, vanhempitutkija, TTL
PIIA KARISOLA, FT, erikoistutkija, TTL
HARRI ALENIUS, tutkimusprofessori, TTL

TAUSTA Kontaktidermatiitti eli kosketusihottuma on yksi yleisimmistä ihosairauksista ja yleisin ammatti-ihotauti länsimaissa. Kliinisesti allergisen ja ärsytyskontaktidermatiitin erottaminen toisistaan on hankalaa, vaikka taustalla olevien patomekanismien tiedetään olevan erilaiset. Patomekanismien yksityiskohdat eivät ole vielä tarkkaan tiedossa. Lisääntyvä tieto patomekanismeista mahdollistaa diagnostiikan ja hoidon kehittämisen tulevaisuudessa.

Kontaktidermatiitin diagnostiikassa tärkein tutkimus on epikutaanitestit. Epikutaaniteilla voidaan testata kuitenkin vain rajallinen määrä allergeeneja, jonka vuoksi diagnoosi voi olla väärä. Tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa systeemibiologisen lähestymistavan avulla kontaktiallergiaan liittyviä biologisia merkkiaineita tai merkkiaineprofiileja, joiden avulla voidaan parantaa diagnostiikkaa.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena on saada lisää tietoa allergisen ja ärsytyskontaktidermatiitin patomekanismeista ja niiden eroista transkriptomiikan keinoin sekä tunnistaa systeemibiologisen lähestymistavan avulla kontaktiallergiaan liittyviä biologisia merkkiaineita tai merkkiaineprofiileja, joiden avulla voidaan parantaa diagnostiikkaa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Molempiin tutkimuksiin potilaat valitaan Iho- ja Allergiasairaalassa epikutaanitestattavien potilaiden joukosta, joilla on joko todettu kosketusallergia tai epäillään sitä (n=60).

Tutkimuksessa I otetaan erivaiheista epikutaanitestireaktioista (joko allerginen tai ärsytysreaktio), kemiallisesti ihoa ärsyttävällä natriumlaurylsulfaatilla (SLS) aiheutetusta ihoreaktiosta sekä terveeltä iholta (kontrolli) yhteensä viisi koepalaa.

Tutkimuksessa II otetaan allergisesta ja SLS:lla aiheutetusta ihon ärsytysreaktiosta yhteensä neljä koepalaa 48 h ihotestin laiton jälkeen. Laskimoverestä otetusta verinäytteestä solut erotetaan plasmasta Luminex-analyyseja varten. Molemmissa tutkimuksissa otetut koepalat säilytetään RNAlater liuoksessa transkriptomiikkaa varten.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tutkimusnäytteet on kerätty ja tällä hetkellä transkriptomianalyysit ovat tekeillä TTL:lla, mutta tulokset vielä tulematta.

JOHTOPÄÄTÖS Tutkimuksien tarkoituksena on saada lisää tietoa kontaktidermatiitin patomekanismeista ja parantaa diagnostiikkaa.

KIRJALLISUUS

- 1 Meller S, Lauerma AI, Kopp FM, Winterberg F, Anthoni M, Müller A, Gombert M, Haahtela A, Alenius H, Rieker J, Dieu-Nosjean M-C, Kubitz A and Homey B. Chemokine responses distinguish chemical-induced allergic from irritant skin inflammation: Memory T cells make the difference. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (6): 1470-80.
- 2 Andersen KE. Occupational issues of allergic contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 347-50.
- 3 Chew Ai-Lean, Maibach HI. Occupational issues of irritant contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 339-46.
- 4 McFadden JP, Puangpet P, Basketter DA, Dearman RJ, Kimber I. Why does allergic contact dermatitis exist? *British Journal of Dermatol* 2013; 168: 692-99.
- 5 Kaplan DH, Igyarto BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nature* 2012; 12: 114-24.

Kuolleisuus ja liitännäissairaudet suomalaisten aikuisten astmassa: 15-vuoden seuranta-tutkimus

RIIKKA LEMMETTYINEN,^{1,2} JUSSI KARJALAINEN,³
ANNA BUT,² RISTO RENKONEN,^{1,4} JUHA PEKKANEN,^{2,6}
SANNA TOPPILA-SALMI,^{1,5} JARI HAUUKKA²

¹Haartman-instituutti, Helsingin yliopisto, Helsinki

²Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto, Helsinki

³Allergiakeskus, TAYS, Tampere

⁴HUSLAB, HYKS, Helsinki

⁵Iho- ja allergiasairaala, HYKS, Helsingin yliopisto, Helsinki

⁶Terveydensuojeluosasto, THL, Kuopio

TAUSTA Astma on lisääntyvä ja merkittävä terveysongelma väestössämme. Vaikka astmakuolemat ovat vähentyneet, astmaatikkojen kokonaiskuolleisuus on edelleen suurempaa verrattuna terveisiin henkilöihin. Aikuisiän astman ennusteesta ja kuolleisuuteen liittyvistä tekijöistä on olemassa vain vähän tutkimuksia.

TARKOITUS Tutkimuksessa selvitetään onko astmaa sairastavilla henkilöillä suurempi riski kuolla keskimääräistä nuorempana verrattuna terveisiin henkilöihin ja kuolevatko astmaatikot eri kuolinsyihin kuin terveet verrokkit. Lisäksi tutkimuksessa selvitetään millaiset tekijät vaikuttavat astmaatikkojen kuolleisuuteen ja millaisia sairauksia astmaan liittyy. Ympäristötekijöihin vaikuttamalla voidaan mahdollisesti vähentää aikuistyyppin astmaa tai parantaa sen hoitotasapainoa. Astman riskitekijöiden ja tilaa pahentavien sairauksien tunteminen ja tunnistaminen voivat lisätä terveyttä, tehostaa resurssien käyttöä ja vähentää kustannuksia.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimus perustuu vuonna 1996 Tampereella kerättyyn väestöpohjaiseen kyselytutkimukseen (N=4959), jossa kartoitettiin ympäristötekijöiden, perintötekijöiden ja elämäntavan vaikutusta astmaan. Astmaa sairastavat henkilöt valittiin satunnaisotantana

Kansaneläkelaitoksen (KELA) lääkekorvausrekisteristä ja jokaiselle tapaukselle valittiin 1–2 iän, sukupuolen ja asuinpaikkakunnan mukaan kaltaistettua kontrollihenkilöä väestörekisteristä. Astmaa sairastavien tutkimushenkilöiden valintakriteerit olivat vähintään 30-vuoden ikä ja oikeus KELA:n myöntämään astmalääkkeiden erityiskorvaukseen. Kyselytutkimusella kerättiin tietoa mm. astman laadusta ja hoidosta, potilaan ammatista, elinympäristöstä, lapsuudesta, lemmikkieläimistä ja muista sairauksista. Kyselytutkimukseen vastanneista osa kutsuttiin klinisiin testeihin (N=635), joissa mitattiin muun muassa keuhkojen tilavuutta ja tutkittiin herkistymistä ihopistokokeilla (2). Alkuperäistä poikittaistutkimusta on täydennetty Tilastokeskuksen keräämillä kuolinsyytiedoilla vuosilta 1997–2013 astmaatikkojen ja ei-astmaatikkojen kokonaiskuolleisuuden ja syy-spesifisen kuolleisuuden selvittämiseksi.

ALUSTAVIA TULOKSIA Tutkimuksen suppeammasta, kliinisestä osasta on tehty useita julkaisuja (1–3), joista viimeisimmässä osoitettiin että herkistyminen korkeintaan viidelle allergeenille lisäsi astmariskiä noin kaksinkertaisesti, kun herkistyminen

useammalle kuin kuudelle perusallergeeneille lisäsi astmariskiä nelinkertaisesti (3). Tilastokeskuksen aineistolla täydennetyin seurantatutkimuksen, vielä julkaisemattomien tulostemme mukaan astmaa sairastavien henkilöiden kokonaiskuolleisuus on suurempi verrattuna ei-astmaattikkoihin (HR 1.27, CI 95 %, 1.08–1.49, P=0.003). Astmaattikoilla on suurempi todennäköisyys kuolla keuhkoastma- ja sydän- ja verisuonisairauksiin (1.53, 1.08–2.18, P=0.017), ja hengityselimiin liittyviin syöpiin (3.02, 1.36–6.71, P=0.006).

JOHTOPÄÄTÖS

Aikuisiän astmaa sairastavilla on hieman suurentunut kuolemanriski verrattuna terveisiin kaltaistettuihin henkilöihin. Astmaattikoiden suurentunut kuolleisuus liittyy luultavasti astmatyyppiin, jossa on piirteitä sekä astmasta että keuhkoastmasta (ACOS).

KIRJALLISUUS

- 1 Karjalainen J, Hulkkonen J, Pessi T, Huhtala H, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype associates with atopy in nonasthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep;110(3):429–34.
- 2 Karjalainen J, Hulkkonen J, Nieminen MM, Huhtala H, Aromaa A, Klaukka T, et al. Interleukin-10 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating Immunoglobulin E in adult asthma. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(1):78–83.
- 3 Toppila-Salmi S, Huhtala H, Karjalainen J, Renkonen R, Mäkelä MJ, Wang DY, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. *Allergy.* 2015 Sep;70(9):1112–20.

Kohti varhaislapsuuden astman mekanismien ja hoidon ymmärrystä

MIKA MÄKELÄ, ANNA PELKONEN, PEKKA MALMBERG,
KRISTIINA MALMSTRÖM, MERJA KAJOSAARI, ANNE
KOTANIEMI-SYRJÄNEN, SATU KALLIOLA, HANNA
KNIHTILÄ, ANETTE MÄÄTTÄ, KATARIINA LAJUNEN

HYKS, Iho- ja allergiasairaala sekä Helsingin yliopisto

TAUSTA Pienen lapsen astma on moni-ilmeinen sairaus, jonka erotusdiagnostiikassa tulee ottaa huomioon monia muita sairauksia ja hoidossa oleelliset piirteet itse taudissa. Tämän vuoksi lasten astmatutkimuksessa on viime vuosina keskitytty ymmärtämään eri fenotyyppien eroja ja merkitystä pitkäaikaisennusteeseen. Näiden fenotyyppien karakterisaatio ja ymmärtäminen edellyttää sekä keuhkofunktion, biomarkkereiden että kliinisen taudinkulun tutkimusta.

TAVOITTEET Pyrimme kehittämään lapsen astman diagnosointia, monitorointia ja löytämään ennusteeseen vaikuttavia biomarkkereita.

AINEISTO JA MENETELMÄT Projektiin kuuluu useita eri hankkeita ja tutkimuksia, joista on erilliset raportit tässä vuosikirjassa (ks. Kalliola ym., Knihtilä ym., Kotaniemi-Syrjänen ym. ja Määttä ym.).

Potilasaineistot käsittävät imeväisikäisenä laajamittaisesti tutkittujen astmaoireista kärsivien lasten kohortin (n=80) sekä toisaalta leikki-ikäisenä tuoreeseen astmaan sairastuneiden lasten joukon. Em. imeväiset on tutkittu uudelleen leikki-iässä ja heille on haettu terveet kontrollihenkilöt.

Kliinisen fysiologian menetelmät on kuvattu alahankkeissa

kuten myös T-soluaktivaation merkki-aineiden, herketetyn CRP:n ja D-vitamiinitasojen määritykset.

TULOXSIA Keskeisimpien tulostemme mukaan jo varhaisvaiheen keuhkoputkien supistusherakkyys eli ns. bronkiaalinen hyperreaktiviteetti ennustaa leikki-iässä oskillometriallla mitattua poikkeavaa keuhkofunktiota. Toisaalta olemme osoittaneet, että leikki-iän oskillometriassa käytettävät suureet ovat varsin toistettavia ja pystymme kar-toittamaan niillä nimenomaan pienten ilmäteiden ongelmia ehkä spirometriaa paremmin. Nämä leikki-iän oskillometriset poikkeavuudet assosioituvat myös seurantatutkimuksessa teini-iän spirometriallla havaittuihin keuhko-funktion poikkeamiin.

Immunologisissa tutkimuksissamme osoitimme yhteyden T-solujen akti-vaatiomarkkereiden CD26 ja CD30 pitoisuuksien sekä keuhkofunktion ja astman hoitovasteen välillä (ks. tar-kemmin Kotaniemi-Syrjänen ym.). D-vitamiinivaje saattaa olla yksi T-so-luaktivaatioon, eosinofiliaan ja keuhko-funktioon liittyvä ennusteellinen tekijä (Määttä ym.).

Olemme myös osoittaneet juuri fenotyyppien eroavuuteen viittavana löydöksenä, että imeväisikäisten ast-

maoireista kärsivien lasten histologinen tulehdus ei ennusta kouluiän astman piirteitä.

JOHTOPÄÄTÖKSET Viimeaikaiset tutkimuksemme ovat vahvistaneet pit-kään tekemäämme työtä oskillometrian käytettävyydestä pienen lapsen astman objektiiviseen osoittamiseen. Havain-not T-soluen aktivaatiomarkkereilla sekä D-vitamiinitasoilla viittaavat sii-hen, että pystymme löytämään ennus-teellisia markkereita taudinkuvalle sekä toisaalta erottamaan varhaislapsuuden astman fenotyyppiä.

KIRJALLISUUS

Kalliola S, Malmberg LP, Kajosaari M, Mattila PS, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Assessing direct and indirect airway hyperresponsiveness in children using impulse oscillometry. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Aug;113(2):166-72.

Kotaniemi-Syrjänen A, Delezuch W, Pelkonen AS, Malmström K, Malmberg LP, Punnonen K, Matinlahti IH, Mäkelä MJ. Improvement in lung function is associated with a decrease in serum soluble CD30 in atopic infants. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Feb;114(2):156-7

Malmström K, Malmberg LP, O'Reilly R, Lindahl H, Kajosaari M, Saarinen KM, Saglani S, Jahnsen FL, Bush A, Haahtela T, Sarna S, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Lung function, airway remodeling, and inflammation in infants: outcome at 8 years. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Feb;114(2):90-6

Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, Bondestam J, Pelkonen AS, Malmberg LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 2015 Dec;50(12):1205-13

Kauppi P, Linna M, Jantunen J, Martikainen JE, Haahtela T, Pelkonen A, Mäkelä M. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent Asthma. Mediators Inflamm. 2015;2015:819194

Kalliola S, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Aberrant small airways function relates to asthma severity in young children. Respir Med. 2016 Feb;111:16-20

Jousilahti P, Haahtela T, Laatikainen T, Mäkelä M, Vartiainen E. Asthma and respiratory allergy prevalence is still increasing among Finnish young adults. Eur Respir J. 2016. Mar;47(3):985-7

Seppä VP, Pelkonen AS, Kotaniemi-Syrjänen A, Viik J, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Tidal flow variability measured by impedance pneumography relates to childhood asthma risk. Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1687-96.

Kotaniemi-Syrjänen A, Delezuch W, Malmberg LP, Punnonen K, Matinlahti IH, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Serum soluble TH cell activity markers and high-sensitivity C-reactive protein in multiple-trigger wheezers. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Aug;117(2):196-8

D-vitamiinitasot, tupakansavulle altistumisen vaikutus varhaislapsuuden hengitystieoireisiin ja oireilun ennuste kouluiässä

ANETTE M. MÄÄTTÄ, LL,¹ ANNE KOTANIEMI-
SYRJÄNEN, LT, DOSENTTI,¹ KRISTIINA MALMSTRÖM,
LT, DOSENTTI,¹ L. PEKKA MALMBERG, LT, DOSENTTI,¹
ANNA S. PELKONEN, LT, DOSENTTI,¹ MIKA J. MÄKELÄ,
LT, PROFESSORI.¹

¹HYKS Iho- ja allergiasairaala, Helsingin yliopisto,
Helsinki, Suomi

TAUSTA Varhaislapsuudessa kolmasosalla kaikista lapsista uloshengitys vinkuu ainakin kerran, mutta oireilevista kouluiässä astmaa sairastaa vain noin neljäsosa. Varhaislapsuudessa keuhkojen toimintamittaukset onnistuvat vain työläillä erityismenetelmillä. Koska tieto varhaislapsuuden astmankaltaisen oireilun patofysiologiasta on puutteellista, kaivataan diagnostiikkaan ja ennusteen arviointiin uusia menetelmiä.

TARKOITUS Tutkimuksen tavoitteena on löytää pienten lasten astmaa ennustavia merkkiaineita ja hoitovasteen mitareita kliinisen potilastyön helpottamiseksi. Aiemmin ei ole selvitetty laajoissa (n>120) suomalaisten hengitystieoireisten imeväisten aineistoissa, mitkä imeväisiän keuhkojen toimintalöydökset ennustavat oireita ja keuhkojen toimintahäiriötä kouluiässä. Astmaan sairastuvien osalta selvitetään, mitkä varhaislapsuuden tekijät selittävät lääkevastetta ja keuhkojen toiminnan kehitystä.

AINEISTO JA MENETELMÄT HYKS Iho- ja allergiasairaalassa on vuodesta 2003 lähtien seurattu alahengitystieoireisia potilaita varhaislapsuudesta teini-ikään useissa eri tutkimuskokonaisuuksissa. Tutkimuksissa mukana olleista lapsista kerätään tiedot mm. oireista, atopiariskitekijöistä, kliinisistä

löydöksistä sekä kullekin ikäryhmälle soveltuvista keuhkojen toimintako-keista (ts. keuhpletysmografia ja nopea torakoabdominaalinen kompressio -tekniikka imeväisikäisille; oskillometria leikki-ikäisille; spirometria koului-ikäisille; iänmukainen metakoliinialtistus ja uloshengitysilman typpioksidin (FeNO) määritykset kaikille). Tiedot astman läkehoidosta kartoitetaan. Laboratoriokokeissa määritetään mm. seerumin D-vitamiinipitoisuus (25-OH-D-vitamiini), auttaja-T-solujen merkkiainetasot (sCD26- ja sCD30), interleukiinit IL-4, IL-10 ja IL-30, periostiini, herkkä C-reaktiivinen proteiini (hs-CRP) sekä virtsan kotiniinipitoisuus.

Tutkimukseen sisällytetään rekisteritiedot alahengitystieoireisista imeväisistä (n=80) (osatyö I), leikki-ikäisistä (n=90) ja terveistä leikki-ikäisistä kontrollipotilaista (n=154) (osatyö II), joilta määritetään seerumin D-vitamiinitaso. Lisäksi tutkimukseen sisällytetään alle 2-vuotiaat lapset, joilta määritetään virtsan kotiniinipitoisuudet ja seerumin periostiini (n=113) (osatyö III). Aineiston analyysissa tarkastellaan D-vitamiinin ja kotiniinin yhteyttä sCD26- ja sCD30-pitoisuuksiin, interleukiineihin IL-4, IL-10, IL-13, hs-CRP:hen, periostiiniin, atopiataipumukseen ja keuhko-

jen toimintatutkimusten tuloksiin.

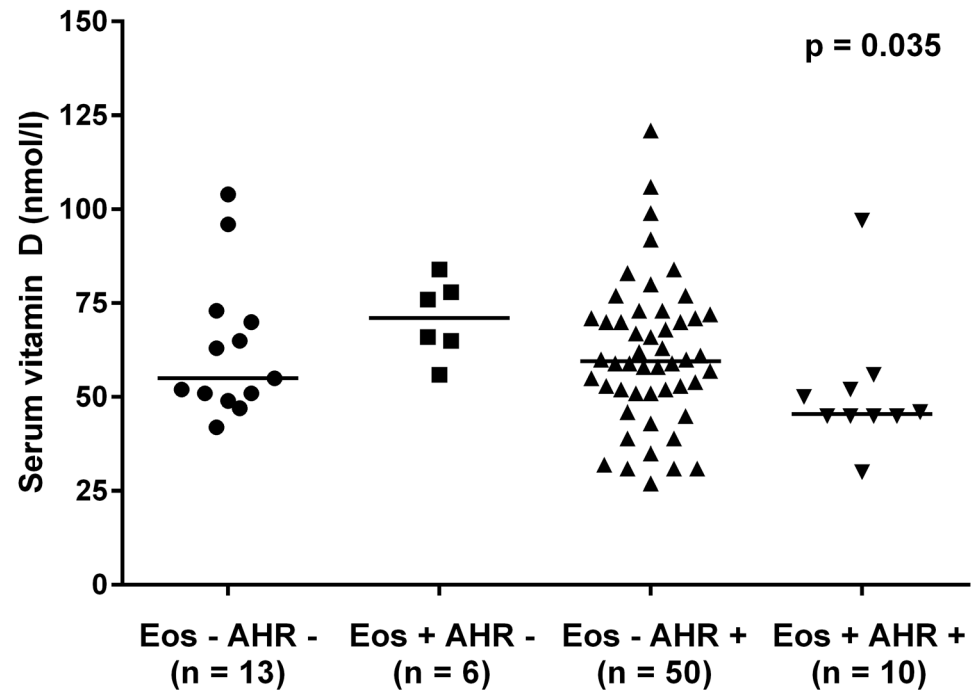
Vuonna 2016 on käynnistetty uusi seurantatutkimus, jossa selvitetään varhaislapsuudessa alahengitystieoireiden vuoksi keuhpletysmografialla, nopea torakoabdominaalinen kompressio -tekniikalla, metakoliinialtistuksella ja FeNO-mittauksella tutkittujen imeväisten keuhkojen toiminnan ja hengitystieinflammaation vaikutusta oireisiin ja keuhkotoimintaan 7–12-vuoden iässä (n=216). Lisäksi tutkimukseen rekrytoidaan 7–12-vuotiaita verrokipotilaita, joilla on muu kuin hengitystieperäinen perussairaus (n=50). Seurantatutkimuksen lopullinen tutkimussuunnitelma on saanut eettisen toimikunnan puoltavan lausunnon 01/2016 (lausuntonumero 211/13/03/03/2015).

ALUSTAVIA TULOKSIA Vuosina 2008–2011 HYKS Iho- ja allergiasairaalassa tutkituista alahengitystieoireisista imeväisistä (n=80, ikä 6–27 kk) neljäsosalla seerumin D-vitamiinitaso oli alle suosituksen (25-OH-vitamiini D <50 nmol/l) (1). D-vitamiinivaje oli erityisen yleistä talvikaudella varsinkin lapsilla, joilla oli verenkuvan eosinofilia (Eos+) ja lisääntynyt keuhkoputkien supistumisherkkyys (AHR+) (1) (Kuva 1). Toisaalta D-vitamiinitasoilla ei todettu yhteyttä muihin alkuvaiheen keuhko-

jen toimintatuloksiin tai matala-asteista systeemistä tulehdusta kuvaavaan hs-CRP-tasoon. Hs-CRP ei myöskään ollut yhteydessä keuhkojen toimintatuloksiin.

JOHTOPÄÄTÖS Väitöskirjan alustavat tulokset viittaavat siihen, että D-vitamiinivaje voi olla varsin yleistä alle 3-vuotiailla suomalaisilla imeväisillä, jotka kärsivät vaikeista tai pitkittyneistä alahengitystieoireista. Samoin D-vitamiinivajetta voi esiintyä muita enemmän niillä imeväisillä, joilla on korkeat veren eosinofilitasot ja lisääntynyt keuhkoputkien supistumisherkkyys. Koska kyseinen alaryhmä on varsin pieni (n=10) suhteessa kokonaisuuteen, löydökseen on suhtauduttava maltillisesti. Matala-asteinen systeeminen tulehdus ei vaikuta olevan yleistä alle 3-vuotiailla hengitystieoireilijoilla.

Kuva 1.



KIRJALLISUUS

1 Määtä A, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K ym. Low levels of vitamin D found to associate with increased airway responsiveness in young children with blood eosinophilia. *Allergy* 2015;70(Suppl. 101): 191-2.

Allergeenialtistuksen aikaiset dynaamiset muutokset nenän hengitysvastuksessa ja autonomisen hermoston toiminnassa

TIINA M. SEPPÄNEN,¹ OLLI-PEKKA ALHO,²
TAPIO SEPPÄNEN¹

¹Center for Machine Vision and Signal Analysis,
Oulun yliopisto

²Korva-, nenä- ja kurkkutaudit, OYS

TAUSTA Tutkimusryhmämme on kehittänyt uudenlaisen mittalaitteen nenän hengitysvastuksen jatkuva-aikaiseen mittaamiseen (1). Laite mittaa painetta nenän sisään laitettavalla katetrilla ja ilmavirtausta kalibroiduilla hengitysvöillä (2). Näistä signaaleista lasketaan kehittämällämme menetelmällä nenän jatkuva-aikainen hengitysvastus (1). Tämä mahdollistaa erittäin nopeidenkin muutosten havaitsemisen nenän hengitystoiminnassa.

Tärkein systeemi, joka säätelee nenän hengitysvastusta, on autonominen hermosto (ANS). Sykevaihtelun analyysi (HRV, Heart Rate Variability) on luotettava non-invasiivinen tapa arvioida ANS:n aktiviteettia sykesignaalista. HRV-analyysissa lasketun LF-komponentin (Low Frequency energy) tulkitaan yleensä heijastavan sympaattista modulaatiota, HF-komponentin (High Frequency energy) enimmäkseen parasympaattista modulaatiota ja LF/HF-suhteen sympatovagaalista balanssia.

TARKOITUS Tutkimuksemme tavoitteena on tutkia autonomisen säätelyjärjestelmän vaikutusta nenän hengitysvastukseen mittaamalla potilaiden nenän toimintaa kehittämällämme mittalaitteella. Tässä tutkimusosiossa laskettiin jatkuva nenän hengitysvastuksen käyrä ja HRV-parametrit jatkuvana käyränä, jotta pystyttiin tutkimaan niiden yhtä-

aikaisia dynaamisia muutoksia allergenialtistuksen aikana (3). Tarkoituksena oli tutkia: 1) onko allergisen reaktion aikaisilla nenän hengitysvastuksen ja ANS:n dynaamisilla muutoksilla yhteyttä toisiinsa, sekä 2) onko allergikkojen ja verrokkien ryhmien välillä eroja.

AINEISTO JA MENETELMÄT Koehenkilöryhmät koostuivat kymmenestä koivuallergikosta ja kymmenestä verrokista. Heiltä mitattiin yhtäaikaista sydämen syke, nenänsisäinen painevaihtelu ja hengitysvyösignaalit. Referenssisignaali hengitysvöiden kalibrointiin mitattiin spirometrilla. Koehenkilöt altistettiin nenän koivuallergiateella, jonka jälkeen signaaleja mitattiin 20 min ajan.

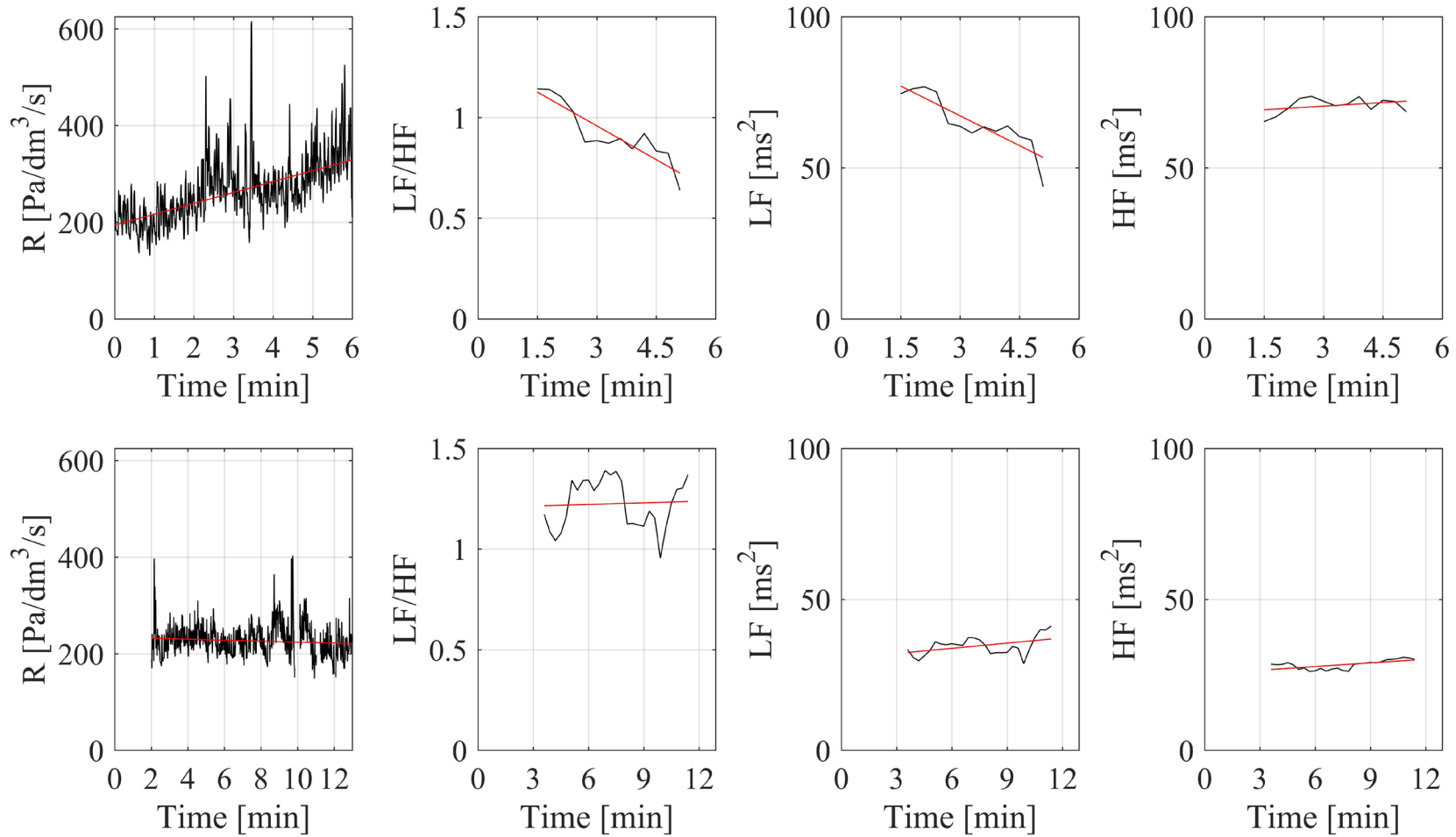
TULOKSET Kuva 1 esittää esimerkin yhden koivuallergikon ja yhden verrokin altistuksen jälkeisistä nenän hengitysvastuksen käyristä sekä sykkeen LF-, HF- ja LF/HF-käyristä. Trendien arviointia varten käyrille tehtiin robusti suoransovitus, joka näkyy kuvissa punaisina viivoina. Koivuallergikolla havaitaan selvä asteittainen nenän hengitysvastuksen nousu sekä LF:n ja LF/HF-suhteen lasku (3,4). Vastaavat muutokset olivat havaittavissa kaikkien allergikkojen käyrissä. Verrokeilla ei kyseisiä muutoksia ollut havaittavissa (3).

JOHTOPÄÄTÖS Altistuksen jälkeen kaikkien koivuallergikkojen nenän hengitysvastuksen käyrissä havaittiin positiivinen trendi kun taas yhtäaikaissa LF/HF- ja LF-käyrissä havaittiin negatiivinen trendi. Tämä viittaa sympaattisen hermoston aktiviteetin asteittaiseen vähenemiseen nenän paikallisen allergenialtistuksen aikana. Lasketut fysiologiset parametrit erottivat koivuallergikkojen ja verrokkien ryhmät tilastollisesti merkittävästi. Kehittämämme menetelmä avaa aivan uudenlaisia mahdollisuuksia tutkia tarkasti autonomisen hermoston toiminnan ja nenän hengitystoiminnan yhtäaikaista muutoksia. Menetelmän avulla voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa erotella positiivinen ja negatiivinen reaktio nenän paikallisessa allergenialtistuksessa helposti sykevaihtelua rekisteröimällä.

KIRJALLISUUS

- 1 Seppänen TM, Alho O-P, Seppänen T. *Dynamic Changes of Nasal Airflow Resistance during Provocation with Birch Pollen Allergen. Biomedical Engineering Systems and Technologies, Communications in Computer and Information Science* 2014;452:225-39.
- 2 Seppänen TM, Alho O-P, Seppänen T. *Reducing the Airflow Waveform Distortions from Breathing Style and Body Position with Improved Calibration of Respiratory Effort Belts. Biomedical Engineering Online* 2013;12:97.
- 3 Seppänen TM, Alho O-P, Seppänen T. *Dynamic Changes in Heart Rate Variability and Nasal Airflow Resistance during Nasal Allergen Provocation Test. Journal of Healthcare Engineering* 2016; article ID 1245418 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1245418>.
- 4 Seppänen TM, Alho O-P, Seppänen T. *Concomitant Dynamic Changes in Autonomic Nervous System Function and Nasal Airflow Resistance during Allergen Provocation. Proc. of 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milan, Italy, August 25.-29.2015:3339-42.*

Kuva 1. Esimerkkikäyrät (musta) ja niille tehty robusti suoransovitus (punainen):
ylärivissä allergiselta koehenkilöltä ja alarivissä verrokilta. Vasemmalta oikealle:
nenän hengitysvastuksen käyrä, LF/HF-käyrä, LF-käyrä ja HF-käyrä.



Mikrosiruprofilit maapähkinä-siedätetyillä

RIIKKA UOTILA¹, ANNA KAARINA KUKKONEN², DARIO GRECO², ANNA PELKONEN² JA MIKA MÄKELÄ¹

¹HYKS, Iho- ja allergiasairaala

²HY, Biotekniikan instituutti

TAUSTA Allergiadiagnostiikassa IgE-mikrosirulla pystytään tutkimaan yhdestä verinäytteestä 112 molekyylikohtaista vasta-ainetta. Vaikeasti maapähkinäallergisilla potilailla nähdään tyypillisesti herkistyminen maapähkinän varastoproteiiniallergeeneille, erityisesti 2S albumiineille, Ara h 2 ja Ara h 6 (1). Herkistyminen useille varastoproteiineille on yleistä ja saattaa ennustaa vakavampaa allergiaa. Mikrosiru sisältää lisäksi varastoproteiinit Ara h 1 ja 3, labiilin koivuhomologin Ara h 8 ja stabiilin LTP-allergeenin Ara h 9. Maapähkinäkomponenttien ohella sirussa on useita ruoka- ja siitepölyallergeeneja, joilla on ristireagointia maapähkinän kanssa. Maapähkinälle allergiset potilaat ovat usein herkistyneet myös muille kasvipölyallergeeneille.

Jatkuvan allergeenialtistuksen myötä, esimerkiksi siedätyshoidossa, voi herkistymisprofileihin tulla muutoksia.

TARKOITUS Tutkimme siedätyshoidon aikana tapahtuvia muutoksia IgE-mikrosiruilla määritetyissä herkistymisprofileissa.

AINEISTO JA MENETELMÄT Tutkimukseen otettiin 58 maapähkinälle vaikeasti allergista lasta ja nuorta, joista 39 aloitti siedätyshoidon ja 19 jatkoi tavanomaisella hoidolla eli allergeenin välttämällä ja tarvittaessa käytettävällä ensiapulääkityksellä.

Kummankin ryhmän verinäytteistä

tehtiin IgE-mikrosirututkimukset ennen siedätystä ja siedätyshoidon ylläpitovaiheeseen pääsyn jälkeen.

TULOKSET Ara h 2- ja Ara h 6-spesifinen IgE laski merkittävästi siedätyshoitoryhmässä ($P < 0.0001$). Muutoksia ei nähty muissa maapähkinäkomponenteissa. Siedätyshoito ei vaikuttanut muiden pähkinöiden tai ruoka-aineiden 2S albumiineja kohtaan oleviin herkistymisiin. Myös PR-10-, LTP-, ja profiiniiniallergeenien IgE-vasta-aineet pysyivät ennallaan. Herkistymisiä uusille allergeeneille ei todettu.

JOHTOPÄÄTÖKSET Siedätyshoito vaikuttaa hyvin spesifisesti maapähkinän tärkeimpiin allergeenikomponentteihin Ara h 2 ja Ara h 6. Siedätyshoidon myötä ei tapahdu herkistymistä uusille allergeeneille eikä vanhojen herkistymisten voimistumista.

KIRJALLISUUS

¹ Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Mäkelä MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015 70(10):1239-45.

Toleranssin kehittyminen ja herättäminen lasten ruoka-allergioissa

LL JAAKKO YRJÄNÄ, LK EMMA VIDJESKOG,
LK OONA MUSTONEN, LL TEPPO KOSKI,
DOS. VIRPI GLUMOFF, LT TEIJA DUNDER,
FT SALLA KANGAS, FT KIRSI HARILA,
DOS. PETRI KULMALA

TAUSTA Ruoka-aineallergiat ovat yleisimpiä lasten kroonisia sairauksia. Ne aiheuttavat yksilölle merkittävää taloudellista ja elämänlaadullista haittaa sekä yhteiskunnalle lisäkustannuksia (1, 2). Runsaasta tutkimuksesta huolimatta vielä ei ole saatu selville, millä mekanismeilla toleranssi ruoka-aineille kehittyy tai kuinka sen voisi herättää. Pienten lasten ravitsemussuositukset ovat menneinä vuosikymmeninä vaihdelleet suunnasta toiseen. Tämä on saanut aikaan epätietoisuutta myös terveydenhuoltohenkilökunnan keskuudessa ja perheet voivat saada hyvin erilaisia ohjeita riippuen, keneltä sattuvat niitä kysymään (3).

TAVOITTEET Projektin tavoitteina on selvittää lastenneuvolan terveydenhoitajien ja lääkärien tietotasoa ja asenteita ruoka-allergioita ja ihottumia kohtaan, tutkia ruoka-allergioiden esiintymistä keskosilla sekä tutkia varhaisen systemaattisen kiinteiden ruokien aloituksen ja perheille suunnatun ohjemateriaalin vaikutusta ruoka-allergioiden ja välttödieettien määrään 1 vuoden iässä.

AINEISTO JA MENETELMÄT Lastenneuvolahenkilökunnan tietämystä ja asenteita selvitettiin Webropol-pohjaisella kyselyllä. 22 lääkäriä ja 58 terveydenhoitajaa täytti kyselyn, jonka kysymykset pohjautuivat Käypä hoito -suosituksiin, lisäksi

kysyttiin yleisiä asenteisiin liittyviä kysymyksiä. Keskosten ruoka-allergioita selvitettiin keräämällä vuosilta 2008–2012 kaikki OYS:n lastenklินิกassa hoidetut keskoset sekä heille täysaikaisina syntyneet verrokkit. Keskosista saatiin tiedot OYS:n Esko-sairauskertomusjärjestelmästä, verrokeista Oulun kaupungin Effica-tietojärjestelmästä. Ruoka-allergian interventiotutkimuksessa rekrytoidaan yhteensä 1380 1 kk ikäistä lasta. Oulun lastenneuvolat on satunnaistettu interventio- ja kontrolliryhmiin. Interventioneuvoloissa jaetaan tutkimukseen osallistuville perheille ohjepaketti, jossa ohjataan aloittamaan mahdollisuuksien mukaan kaikki kiinteät ruoat 4–6 kk iässä. Lisäksi materiaalissa kuvataan potentiaaliset ruokiin liittyvät oireet ja annetaan ohjeet niihin suhtautumisesta. Sekä interventio- että kontrolliryhmiin kuuluvat perheet vastaavat kuukausittain kyselyihin ruokavalion ja oireiden suhteen 1 vuoden ikään saakka. Vuoden iän jälkeen tarkastetaan välttödieetillä olevien tilanne ja kutsutaan tarvittaessa altistukseen lapset, joilla epäillään ruoka-allergiaa mutta sitä ei ole asianmukaisesti todettu.

ALUSTAVAT TULOKSET Kyselytutkimuksen tuloksia ei ole vielä analysoitu.

Keskostutkimuksessa havaittiin, että keskosilla ei ole varhaisesta kiinteiden ruoka-aineiden aloituksesta huolimatta täysaikaisina syntyneitä enempää ruoka-allergioita (3.2 % vs. 2.6 %) tai atooppista ihottumaa (10.8 % vs. 10.4 %).

Interventiotutkimuksen rekrytointi on loppusuoralla. Toukokuussa 2016 tehdyssä välianalyysissä ei ollut eroja 6 kk iässä imetyksen suhteen interventio- ja kontrolliryhmän välillä. Interventior ryhmään kuuluvat olivat kontrolliryhmäläisiä useammin aloittaneet vähintään kaksi potentiaalisesti allergeenista ruoka-ainetta ennen 6 kk ikää (45.9 % vs. 23.3 %, $p < 0.001$).

JOHTOPÄÄTÖS Tästä tutkimusprojektista saadaan merkittävää uutta tietoa ruoka-allergian riskitekijöistä sekä toleranssin ja ruoka-allergian kehittymisestä pienillä lapsilla. Tavoitteena on kehittää tulosten pohjalta jatkossa terveydenhuoltohenkilöstölle ja vanhemmille suunnatut työkalut yhteinäistämään ohjantaa ja helpottamaan perheiden arkea.

KIRJALLISUUS

- 1 Lieberman JA ja Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 11:236–242, 2011.
- 2 Haahtela T ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008–2018 – aika muuttaa suuntaa. *Suomen lääkäri-lehti*; liite 14: 9–21, 2008.
- 3 Gupta RS, Springston EE, Kim JS ym: Food Allergy Knowledge, Attitudes, and Beliefs of Primary Care Physicians. *Pediatrics*; 125: 126–132, 2010.



Kosteuttavat perusvoiteet

Keveitä, kosteuttavia ja nopeasti imeytyviä. Kuivan, atooppisen ja normaalin ihon kosteutukseen.

Hoitavat perusvoiteet

Kosteuttavat ihoa, mutta ennen kaikkea jättävät iholle suojapintaa. Koostumukseltaan tanakampia.

Erikoisperusvoiteet

Sisältävät keramideja ja muita hoitavia ainesosia. Kosteuttavia, notkeita ja hyvin imeytyviä.

Suomalaisten omat perusvoiteet

perusvoide.fi



Orion on suomalainen avainlippuyritys.

itsehoitoapteekki.fi

Lisätiedot numerosta 010 426 2928 ark. klo 8–16.

ORION
PHARMA

Hyvinvointia rakentamassa