

Soolestiku seos ajuga

Lühiülevaade, 2014

Annely Soots, toitumisterapeut

Tervisekool

- Meie organism töötab keerulise kooslusena, kus rakud ja organsüsteemid on üksteisega tihedalt seotud.
- Kaks olulist organsüsteemi, mis meie heaoluseisundit iga hetk aktiivselt mõjutavad, on **kesknärvisüsteem ja soolestik**.
- Nende kahe süsteemi töö on omavahel nii tihedas seoses, et see on andnud põhjust nimetada soolestikku meie teiseks ajuks.

Soolestiku ja aju seose olemus

- Soolestiku limaskest ja aju valgeaine (gliiarakud) on immuunorganid - justkui ühe pere liikmed.
- Kui üks süsteem saab häiritud, tekib kohe häire ka teises süsteemis.
- Seda, kuidas stressiga kõht lahti läheb, on paljud kogunud, kuid soolestiku seisundi mõju meie vaimsele tervisele märkame vähem, kuna need seosed on varjatunud.
- Kuna soole limaskesta pind on immuunorgan, siis toit ja selles sisalduvad keemilised lisaained mõjutavad soolestiku kaudu kogu immuunsüsteemi tervikuna.
- On mõisteta, et kehavõõrad ühendid häirivad immuunsüsteemi, kuna niisuguste ühendite avastamine ja nende hävitamine ongi selle süsteemi ülesanne.

Soole limaskesta kahjustus

- Väga paljud faktorid kahjustavad soole limaskesta, k.a. gluteen sellele tundlikel inimestel. Paljud faktorid mõjutavad soole läbilaskvust, k.a. sooles toimuv immuunreaktsioon.
- Sooletrakti suurenenud läbilaskvus toob kaasa toitainete halvenenud imendumise ning immuunsüsteemi ja ajutegevuse häireid.
- Soole limaskesta põletiku puhul vabastatakse immuunaineid, mis vabastatakse verre ja need jõuavad ka ajju, mõjutades ajutegevust.
- Immuunreaktsioon suurendab ka hematoentsefaalbarjääri ehk vere-aju kaitsesüsteemi läbilaskvust.

Sooles lõpuni lagundamata valgud võivad põhjustada immuunreaktsioone

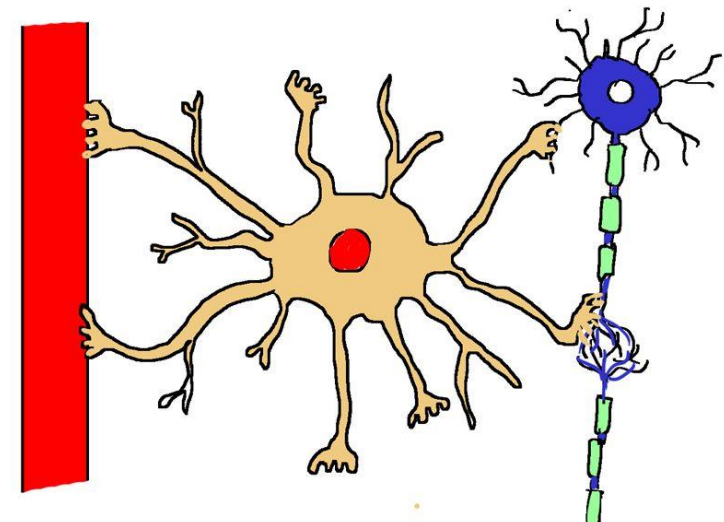
- Lõpuni lagundamata valkudest (kaseiin ja gliadiin) moodustuvad peptiidid, mis on suures koguses kehale toksilised. Nende vastu võivad tekkida antikehad, mis kahjustavad ka aju (gliadiini vastu ja ristreaktsioonina Purkinje kiudude vastu väikeajus).
- Peptiidid seonduvad kudede ensüümidega ja lümfotsüütide restseptoritega. Kudede ensüümidega seondumine (põletiku tõttu tekkinud ained kehas (nt streptokinaas) ja peptiidid) toob kaasa autoantikehade tekke (antigliadiini, anti-streptokinaasi, anti-kaseiini antikehad). Esineb molekulaarne sarnasus gluteeni gliadiini ja väikeaju peptiidi vahel, mis võib olla mehhanismiks, kuidas toidupeptiidid toovad kaasa autoimmuunreaktsiooni autismi puhul
- *Vojdani jt Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism, 2004 Nutr Neuroscience vol 7, number 3;151-161.*
- Loe soolestiku poolt põhjustatud immuunmehhanismidest ajus autismi korral ka: *Eur J of Pharmacology 2011, Theije jt. Pathways underlying the gut-to brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management.*
- [Trivedi](#) jt. *Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. J Nutr Biochem. 2014 Oct;25(10):1011-8.*

Soolebarjäär on immuunbarjäär ja aju vere barjäär HEB on immuunbarjäär

HEB - Aju rakke ja kapillaare ümbritsevad immuunfunktsiooni kandvad rakud – astrotsüüdid. See on aju valgeaine koostisse kuuluv rakurühm, mis moodustab aju kaitsebarjääri ehk hematoentsefaalbarjääri (HEB). HEB kontrollib ainete liikumist vere ja ajurakkude vahel.

Aju kaitsebarjääri võivad kahjustada toksilised ühendid, ajutraumad, hapnikupuudus, põletikku tekitavad immuunfaktorid, veresuhkru tasakaalutused jms ning tuua kaasa psüühilise seisundi muutuse või neuroloogilised sümptoomid.

Astrotsüüt on veresoone ja neuroni vahel. Astrotsüüdid on neuroneid kaitsva, reguleeriva ja immuunfunktsiooni täitva ülesandega ajurakud.



Ajalugu

- **Skisofreenia** puhul on ammu räägitud seostest gluteenitalumatusega.
- Juba 1960-ndatel leidis Dohan biopsiaanalüüsidele toetudes, et skisofreenikute reaktsioon gluteenile ei ole sama mis tsöliaakiahaigetel.
- Ta arvas, et teraviljagluteen ja piimakaseiin võivad avaldada tundlikele indiviididele psühhoaktiivset mõju.
- Dohan rakendas GVKV dieeti psühhiaatriaosakonnas ja dieedil olijad kirjutati haiglast välja kaks korda kiiremini kui teised (Dohan 1966, 1988).
- Singh ja Kay saavutasid 1976. a. skisofreenikute seisundi paranemise GVKV dieediga ning näitasid seisundi halvenemist gluteeni uuesti manustamisel. Gluteeni tarbimise lõpetamisel paranemine taastus.
- *Loe uuematest, kuni 2012 a-ni teostatud uuringutest*
<http://www.tervisekool.ee/psuuhilised-probleemid-ja-toitumine>

Tsöliaakia ja ataksia ehk tasakaaluhäire

- *Cook jt 1966 Täiskasvanute tsöliaakiahaigusega seotud neuroloogilised häired.* Uurimuses kirjeldati esimest korda **neuroloogilisi väljendumisi** 16 tsöliaakia haigel, kellel esines kõnnakuhäire koos teiste KNS ja perifeerse NS sümptomidega.
- Gluteeniataksia on kõige tavalisem neuroloogiline gluteenitalumatuse väljendus. Neil on leitud antikehi Purkinje rakkude vastu. Antigliadiini antikehad ristreageerivad Purkinje rakkude epitoopidega. *Neurology 2002, 58:1221-1226, Hadjivassiliou jt, The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia.*
- Sama autori meeskond leidis 1998.a., et osad geneetilise eelsoodumusega inividid omavad seroloogilist tõendust **gluteenitundlikkusele ilma soolesümptomide ja peensoole põletikuta**. Ainuke haiguse väljendus võibki olla ataksia (immunoloogilise kahjustuse tagajärg väikeajus, seljaaju tagumises sambas ja perifeersetes närvides). Autorid panevad ette kasutada terminit **GLUTEENIATAKSIA** selle seisundi kirjeldamiseks.
- [*Hadjivassiliou M et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet. 1998 Nov 14;352\(9140\):1582-5.*](#)
- Ühes 2011.a uuringus leiti, et ilma seedeelundkonna haaratuseta/enteropaatiata olid tsöliaakiale spetsiifilised seroloogilised markerid: deamideeritud gliadiin-IgA, deamideeritud gliadiin IgG, kudede transglutaminaas IgA ja endomüüsiümivastane IgA märkmisväärselt madalamad.
- [*Rashtak S et al. Serology of celiac disease in gluten-sensitive ataxia or neuropathy: role of deamidated gliadin antibody. J Neuroimmunol. 2011 Jan;230\(1-2\):130-4.*](#)

M Hadjivassiliou jt **Neuropathy associated with gluten sensitivity**, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006; 77(11): 1262–1266

- Tsöliaakiat ei tohiks piiriteda ainult gluteeni enteropaatiaga – **gluteenitundlikkuse spekter** hõlmab haigusi, millele on isleoomulik immuunvastus tarbitud gluteenile, kuid väljenduvad erinevalt: **enteropaatia ehk tsöliaakia, dermatopaatia ehk dermatitis herpetiformis ja neuroloogilised häired (k.a. gluteeni ataksia ja neuropaatia)**. Enamus dermatitis herpetiformisega haigeid omavad ka tsöliaakiat, ning samuti 1/3 ataksiaga isikuid.
- 8%-l tsöliaakiahaigetest areneb neuroloogiline häire (sagedamini ataksia ja perifeerne aksonaalne neuropaatia) ja neuroloogilised häired võivad esineda ilma enteropaatiata (28 aksonaalse perifeerse neuropaatiaga haigest omasid 13 positiivseid antigliadiini antikehi).
 - Gluteenivabal dieedil olevatest tsöliaakiahaigetest 23%-l oli aksonaalne perifeerne neuropaatia
 - 1% tervetest populatsioonis omab tsöliaakiat ilma GI sümptoomideta ja 12%-l on positiivsed seroloogilised gluteenitundlikkuse näitajad

Uuemad uuringud tsöliaakia ja ataksia ja herpetiformse dermatiidiga seoses

- Eric Marietta et al. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. [Journal of Clinical Investigation](#), okt 15, 2004;114(8):1090-1097.
- [Guan WJ](#) et al. **Gluten ataxia of sporadic and hereditary cerebellar ataxia in patients from mainland China.** [Neurol India](#). 2013 May-Jun;61(3):226-30.
- [Stowe RC](#)¹, [Karkare S](#), [Puri V](#). **Case report of subacute cerebellar ataxia of adolescence with long-term sequelae.** [J Child Neurol](#). 2013 Dec;28(12):1653-60.
- [Hamidian Y](#) et al. **Antigliadin antibody in sporadic adult ataxia.** [Iran J Neurol](#). 2012;11(1):16-20.
- [Habek M](#), [Hojsak I](#), [Barun B](#), [Brinar VV](#). **Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease.** [Neurol Sci](#). 2011 Oct;32(5):911-4.

Samasuguseid sümptomeid leitakse ka tsöliaakiaga mitteseotud gluteenitalumatuse korral

- Patsiendid ilma tsöliaakia diagnoosita (noncoeliac gluten sensitivity (NCGS) kogevad samuti gastrointestinaalseid ja seedekulglaväliseid sümptomeid.
- Uuring kinnitas, et gluteen on täiesti iseseisvalt seotud depressiooniga selle gluteenitalumatuse vormi puhul. Selline NCGS depressioon võib omada sarnaseid patofüsioloogilisi mehhanisme teiste neuroloogiliste ilmingutega, mida vaadeldakse gluteeniga seotud häirete puhul, nagu nt ataksia ja entsefalopaatia.
- [***Aziz I, Hadjivassiliou M. Coeliac disease: noncoeliac gluten sensitivity--food for thought. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Jul;11\(7\):398-9.***](#)

Sageli on ajusümptomid enne tsöliaakia diagnoosi

- Neuropsühhiaatrilised sümptomid võivad sageli esineda enne seda, kui tsöliaakia diagnoos pannakse ja seda tuleb psühhiaatrias arvesse võtta.
- Kirjeldatakse ühte kroonilist ravile allumatut depressiooni ja ärevuse juhtumit.
- Kui ärevuse ja depressiooni sümptomid ei allu farmakoloogilisele ravile, tuleb vaadelda allolevaid põhjusi ja peab teadma, et tsöliaakiahaigus esineb igas eas, mitte ainult lastel.
- Antud juhtumil saadi kiire paranemine pärast tsöliaakia diagnoosi ja dieedile minekut ning raualisandite manustamist.
- **Püsivad depressiooni ja ärevuse sümptomid võivad esineda ka rauapuudusest tingituna. Malabsorptsioon ja teiseselt tekkinud aneemia panustavad aju isheemilise kahjustuse tekkimisse.**
- Ei piisa ainult neuroloogilisest läbivaatusest!
- *Małgorzata Urban-Kowalczyk, Janusz Ćemigielski, and Agnieszka Gmitrowicz. **Neuropsychiatric symptoms and celiac disease** *Neuropsychiatric Disease Treatment* 2014; 10: 1961–1964.*

Kas soolehaiguste puhul on rohkem psüühikahäireid?

- 80 peensoole haigusega haiget hinnati psühhiaatriliselt aasta jooksul.
- 46 olid idiopaatilise steatorröaga, 23 Crohn'i tõvega, 11 alaktaasiaga.
- 27(34%) leiti olevat psüühikahäirega (kerge afektiivne häire)
- Psüühikahäire ei olnud seotud ei üldise malabsorptsiooni ega toitainete puudusega (foolhape).
- Selge seos leiti emotsionaalsete häirete ja sooletegevuse vahel. Stress aga ei seondunud kõhulahtisusega.
- Psüühikahäirega patsiendid külastasid haiglat sagedamini.
- Kui esines peres psüühikahäire või haigusele eelnes psüühikahäire või depressioon, siis need isikud jäid rohkem haigeks.
- 3 patsienti said tagasilanguse aasta jooksul ja kõigil neil oli see seotud emotsionaalsete faktoritega.
- [Goldberg D.](#) *A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine.* [Gut.](#) 1970 Jun;11(6):459-65.

Neuroloogilised kahjustused võivad esineda ka varjatult

- [Bilgic B](#) et al. **Silent neurological involvement in biopsy-defined coeliac patients.** [Neurol Sci.](#) 2013 Dec;34(12):2199-204.
- Ka neuroloogiliste sümptomide puudumise korral võivad esineda tsentraalses närvisüsteemis morfoloogilised ja valgeaine kahjustused.
- Uurijad leidsid märkimisväärse hallaine ja *caudate* tuuma atroofia tsöliaakiahaigetel, kellel ei esinenud neuroloogilisi sümptomeid.

Neuroloogilised sümptoomid nendel, kellel biopsia kinnitas tsöliaakiat

- Tsöliaakia korral on tüüpiliselt soolesümptomid, kuid atüüpilised neuroloogilised sümptoomid arvatakse esinevat 6 - 10%-l ning väikeaju ataksia on kõige sagedasem sümptom.
- 72 patsienti, kellel biopsia kinnitas tsöliaakiat (keskmine vanus 51 +/- 15, haiguse kestvus 8 +/- 11 a) olid **gluteenivabal dieedil**. Neid hinnati küsimustike abil ja tehti neuroloogiline läbivaatus.
- Leiti **migreeni (28%), karpaaltunneli sündroomi (20%),** vestibulaarsed düsfunktsiooni (8%), krampe (6%), ja müeliiti (3%). **35%-l oli anamneesis psüühikahäire**, k.a. depressioon, isiksuse muutus ning isegi psühhoos. Füüsiline läbivaatus avastas **seismisel ja kõndimisel raskusi kolmandikul** (aferentne ataksia 26%-l, vestibulaarne düsf-n 6%-l ja väikeaju ataksia 6%-l. Motoorsed häired nagu basaalganglioni sümptoomid, püramidaaltrakti tunnused, tikid ja müokloonused ei olnud sagedased. **35%-l oli süvatundlikkuse häire** ja vähenenud pahkluu refleks esines 14%-l. Kõnnaku häire ei olnud ainult ataksiast, vaid ka süvatundlikkuse (proprioceptive) või vestibulaarsest häirest. Seega võivad neuroloogilised sümptoomid esineda ka gluteenivabal dieedil.
- [Bürk K¹, Farecki ML, Lamprecht G, Roth G, Decker P, Weller M, Rammensee HG, Oertel W. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. Mov Disord. 2009 Dec 15;24\(16\):2358-62.](#)

Perifeerse NS häired on tsöliaakiaga lastel harvad

- Kirjeldatakse ühte 15-aastast tüdrukut, kellel tekkis äge polüneuropaatia, kui ta sõi kogemata gluteenirikast toitu. Tal leiti asümmeetriline mõlema jala nõrkus, kudedevastased transglutaminaasi antikehad olid positiivsed. Närvijuhtivuse uurimine viitas sensor-motoorsele demüeliniseeruvale perifeersele neuropaatiale. Sümptoomid paranesid iseenesest gluteenivaba dieediga.
- [Boskovic A, Stankovic I.](#) *Axonal and demyelinating polyneuropathy associated with celiac disease.* [Indian Pediatr.](#) 2014 Apr;51(4):311-2.
- Lastel tundub olevat neuroloogiliste tüsistuste arenemise risk väiksem kui täiskasvanutel (15 uuringu meta- analüüs (11772 patsienti) näitas seda).
- Põhjuseks peetakse haiguse lühemat kestvust, varasemat avastamist ja gluteeni varasemat elimineerimist toidust, rangemat dieeti ja erinevat soodumust immuunvahendatud häirete tekkeks.
- [Lionetti E et al.](#) *The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis.* [Dev Med Child Neurol.](#) 2010 Aug;52(8):700-7.

Neuroloogiline sümptoom võib sageli olla esimeseks märgiks gluteeni talumatusest

Lastel on neuroloogilisi tüsistusi harvem, kuid siinkohal tuuakse ühe 3-aastase tüdruku näide.

Seedevaevused puudusid ning lapsel diagnoositi aju magnetresonantsuuringul aju valgeaine kahjustus ja äge dissemineeritud entsefalomüeliit.

Kuna sümptoomid tekkisid üha uuesti, hakati uurima autoimmuunset või süsteemset põletikku.

IgA anti-transglutaminaas (TG)2 oli tõusnud ja kaksteistsõrmiksoole biopsia kinnitas enteropaatiat.

Gluteenivaba dieet lahendas neuroloogilised probleemid.

Sellistel juhtudel ainus õige ravi gluteenivaba dieet.

*[Jorge R¹](#), [Aguir C](#), [Espinheira C](#), [Trindade E](#), [Maia AM](#), [Sousa R](#). **A pediatric case of gluten sensitivity with severe neurological presentation.** [Eur J Pediatr](#). 2014 May 13*

Neuroloogiline sümptomatoloogia on iseloomulik kõikidele soolepõletikele

- Crohn'i tõbi, haavandiline koliit, autoantikehade tõttu tekkinud tsöliaakia ja põletikuline Whipple haigus, kõik võivad olla seotud neuroloogiliste sümptomidega.
- Need võivad esineda enne soolesümptoome ning tsöliaakia võib esineda ka ilma soolesümptomideta.
- Haigus võib olla põhjustatud vitamiinide puudusest või alaimendumisest soolepõletiku tõttu või auto –immunoloogilistest mehhanismidest või ravimite kõrvaltoimetest tingituna.
- Seega peab neuroloogiliste haiguste puhul alati diferentsiaaldiagnoosis arvestama soolepõletikuga.
- See ülevaade kirjeldab enamlevinud neuroloogilisi häireid soolepõletike korral.
- *Cieplik, Stangel, Bachmann. Neurological complications of inflammatory bowel diseases. [Nervenarzt](#). 2013 Feb;84(2):190-6.*

Tserebraalparalüüsiga lastel on sageli gluteeniga seotud seroloogilised markerid kõrged ja seda ilma enteropaatiata

- Autorid on ka varem teada andnud kõrget gluteeniga seotud markerite taset tserebraalparalüüsiga lastel ja noortel täiskasvanutel (**cerebral palsy (CP)**). Enamusel ei olnud enteropaatiat ehk sooleprobleemi, mis viitaks tsöliaakiale. **Transglutaminaas 6 vastased antikehad (anti-TG6)** on uueks markeriks, mis on seotud gluteenist tingitud neuroloogilise düsfunktsiooniga.
- Uuringu eesmärk oli vaadelda anti-TG6 antikehade olemasolu indiviidide, kellel varane neuroloogiline kahjustus resulterus tserebraalparalüüsiga.
- **Võeti vereseerum 96-lt CP-ga lapselt ja 36 kontrollgrupi lapselt ja uuriti IgA/IgG klassi anti-TG6 ELISA meetodil.**
- **Anti-TG6 antikehi leiti 12/96-st (13%) CP-ga lapsest võrreldes 2/36-st (6%) kontrollgrupis. Tetrapleegikute alagrupis oli kõige rohkematel lastel anti-TG6 antikehad kõrged 6/17 (35%).**
- Ei olnud korrelatsiooni anti-TG6 autoantikehade ja toiduvalkude, k.a. gliadiini vastase seropositiivsusega.
- Varane aju insult ja sellega seotud põletik võib soodustada hilisema TG6 autoimmuunsuse arengut.
- [Aeschlimann D.](#) *Anti-transglutaminase 6 antibodies in children and young adults with cerebral palsy.* [Autoimmune Dis.](#) 2014;2014:237107.

Malabsorptiooni tagajärg võib olla neuroloogiline häire

- Haigus, mis kahjustab soole limaskesta ja toob kaasa imendumise probleemid, soodustab neuroloogilist häiret nii läbi immuunvahendatud protsessi (nagu tsöliaakia korral) või läbi toitainete puuduse (nt troopiline spruu).
- Rasva ja rasvlahustuvate vitamiinide imendumise häire.
- Nt kui inimesel on geneetiline E vit puudus ja perekondlik hüpokolesteroleemia, siis nendel võib areneda perifeerne neuropaatia, väikeaju ataksia jt neuroloogilised sümptoomid.
- Vesilahustuvate vitamiinide B1 ja B3 puudus võib viia neuroloogilise häireni.
- Teda on, et vase liig viib Wilson'i tõvele, aga vase puudus malabsorptsiooni tõttu võib tuua kaasa ka neuroloogilise düsf-ni müelopaatia näol.
- Neuroloogid peavad seda arvesse võtma, sest see aitab neid häireid ravida.
- [*Pfeiffer RF. Neurologic manifestations of malabsorption syndromes. Handb Clin Neurol. 2014;120:621-32.*](#)

Migreen tsöliaakia algsümptoomina

- Tsöliaakia vaalik vorm on sagedasem kui arvatakse.
- Tsöliaakia on seotud nii neuroloogiliste kui psühhiaatriliste häiretega (eriti väikeaju ataksia, perifeerse neuropaatia, epilepsia, dementsuse ja depresiooniga).
- Migreen on harv tuisistus.
- Autorid aga toovad näiteks juhtumi, kus tsöliaakia avastati just tänu migreenile.
- [*Benjlali L, Zahlane M, Essaadouni L. A migraine as initial presentation of celiac disease. ev Neurol \(Paris\). 2012 May;168\(5\):454-6*](#)