UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Niasiinin merkitys Parkinsonin taudin hoidossa

Jonna Härkönen
Ravitsemustiede
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen
ravitsemustieteen yksikkö
11.9.2023

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Ravitsemustiede
Härkönen, Jonna E.: Niasiinin merkitys Parkinsonin taudin hoidossa
Kandidaatintutkielma, 36 sivua, 4 liitettä (9 sivua)
Tutkielman ohjaaja: Ravitsemustieteen ja kansanterveystieteen apulaisprofessori Jyrki Virtanen
Syyskuu 2023

Asiasanat: Parkinsonin tauti, niasiini, nikotiiniamidi, nikotiiniamidiribosidi

Parkinsonin tauti on tällä hetkellä maailmalla nopeimmin yleistyvä neurologinen sairaus ja sitä sairastaa maailmassa yli kuusi miljoonaa ihmistä. Sairautta ei voida parantaa, eikä sen etenemistä voida estää, minkä takia sen oireiden parantaminen ja helpottaminen ovat avainasemassa sen hoidossa. Tällä hetkellä Parkinsonin taudin hoidon kulmakivenä on lääkkeellinen hoito, jota jokainen sairastava tulee tarvitsemaan lopulta. Lääkehoito auttaa yleensä sairauden motorisiin oireisiin, mutta se saattaa samalla pahentaa ei-motorisia oireita huonontaen sairastavien elämänlaatua merkittävästi.

Niasiinilla on tärkeä rooli elimistön lukuisissa aineenvaihduntareaktioissa sen aktiivisten muotojen kautta. Niasiinipitoisuudet on todettu olevan alhaiset Parkinsonin tautia sairastavilla ja sen puute on yhdistetty joihinkin Parkinsonin taudin oireisiin, kuten unihäiriöihin, mielialan muutoksiin ja lisääntyneeseen kivun kokemiseen.

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin, sen merkitys sairauden hoidossa ja mahdolliset vaikutusreitit. Tämän lisäksi tavoitteena oli selvittää, onko niasiinilla hermoja suojaavia vaikutuksia. Katsaukseen valikoitui yhteensä 12 tutkimusta, joissa aihetta oli tutkittu ihmisillä ja hiirillä. Tutkimukset osoittivat niasiinilisän vaikuttavan parantavasti Parkinsonin taudin motorisiin oireisiin, kuten lihasjäykkyyteen ja liikkeiden hitauteen. Sen lisäksi tutkimuksissa saatiin näyttöä niasiinin positiivisista vaikutuksista Parkinsonin taudin ei-motorisiin oireisiin: unenlaatuun, väsymykseen, kognitiivisiin toimintoihin sekä mielialaan. Eläinkokeet osoittivat myös niasiinin hermostoa suojaavia vaikutuksia.

Lyhenteet

FSS	Fatigue Severity Scale
GDS	Geriatric Depression Scale
GPR-109A	G Protein-Coupled Receptor 109A
H&Y	Hoehn and Yahr scale
NAD	nikotiiniadeniinidinukleotidi
NAM	nikotiiniamidi
NR	nikotiiniamidiribosidi
PARP	poly [ADP-ribose] polymerase
PDQ-8	Parkinson’s Disease Quality of Life
RAPID	Rapid Assessment of Postural Instability in Parkinson’s disease
TMT	Trail Making Test
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
VAFS	Visual Analog Fatigue Scale

Sisällys

1 Johdanto 6
2 Kirjallisuuskatsauksen tausta 8
2.1 Tarkoitus ja tavoitteet 8
2.2 Tiedonhaku ja aiheenrajaus 8
3 Parkinsonin tauti 9
3.1 Oirekuva 9
3.2 Diagnostiikka 10
3.3 Yleisyys 11
3.4 Hoito 11
4 Niasiini 13
4.1 Jaottelu, lähteet ja saanti 13
4.2 Niasiinin imeytyminen ja aineenvaihdunta 13
4.3 Niasiinin tehtävät elimistössä 14
4.4 Puutos ja toksisuus 15
5 Niasiini Parkinsonin taudissa 16
5.1 Tutkimusnäyttö niasiinin vaikutuksesta Parkinsonin tautiin 16
5.1.1 Niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin 16
5.1.2 Niasiinin vaikutus hermotulehdukseen ihmisillä 20
5.1.3 Niasiinin vaikutus hermotulehdukseen eläinkokeissa 21
5.1.4 Niasiinin turvallisuus, sivuoireet ja siedettävyys 22
5.2 Niasiinin mahdolliset vaikutusreitit Parkinsonin taudissa 27
6 Pohdinta 30

7 Johtopäätökset....33
Lähteet....34
Liitteet....38

1 Johdanto

Parkinsonin tauti on maailmassa toiseksi yleisin ja tällä hetkellä nopeimmin yleistyvä neurologinen sairaus (Dorsey ym. 2018). Maailmanlaajuisesti Parkinsonin tautia sairastavien määrä on yli kaksinkertaistunut viimeisen sukupolven aikana ja määrän ennustetaan kasvavan yhtä nopealla tahdilla myös seuraavan sukupolven aikana. Tämä kasvava terveyshaaste vaatii toimia, joilla pyritään ehkäisemään sairautta ja parantamaan sitä sairastavien elämänlaatua (Dorsey ym. 2018).

Parkinsonin tauti on etenevä hermostoa rappeuttava sairaus, jossa mustatumakkeen dopamiinihermosolut alkavat tuhoutua aiheuttaen puutteellisen hermovälittäjäaineen dopamiinin välittymisen (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Sairauden etenemistä ei voida estää, eikä sairautta voida parantaa (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Sairauden tunnuspiirteitä ovat lähinnä hermoratojen vaurioitumisen aiheuttamat motoriset oireet, kuten lihasjäykkyys, liikkeiden hitaus ja lepovapina, mutta sairaus aiheuttaa myös ei-motorisia oireita, kuten häiriöitä autonomisissa ja kognitiivisissa toiminnoissa. Hoidon tavoitteena on oireiden lievitys sekä toimintakyvyn parantaminen (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Nykyiset Parkinsonin taudin hoidot voivat tarjota oireenmukaista hetkittäistä helpotusta, pääasiassa motorisiin oireisiin, mutta hoidoilla ei ole merkittävää vaikutusta sairauden etenemiseen (Brakedal ym, 2022). Motorisia oireita parantavat lääkkeet myös pahentavat edelleen ei-motorisia oireita, kuten univaikeuksia ja väsymystä (Schaeffer ym. 2021). Parkinsonin taudin syytä ei tiedetä, mutta mitokondrion toimintahäiriöillä ja hermotulehduksella uskotaan olevan keskeinen rooli Parkinsonin taudin patologiassa (Wakade ym. 2021).

Niasiini on vitamiini, jolla on tärkeä rooli elimistön eri aineenvaihduntareaktioissa sen aktiivisten muotojen kautta (Mutanen ym. 2021). Nämä aktiiviset muodot ovat koentsyymit nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi (NAD) ja sen fosforyloitunut johdannainen NAD-fosfaatti (NADP), jotka toimivat solujen tärkeimpinä elektronien kuljettajina osallistuen lukuisiin elimistön reaktioihin (Mutanen ym. 2021). Parkinsonin tautia sairastavien hoidot eivät tällä hetkellä sisällä niasiinia. Niasiinitasojen on kuitenkin todettu olevan huomattavasti pienemmät Parkinsonin

tautia sairastavilla, kuin samanikäisillä terveillä yksilöillä ja osa sairauden ei-motorisista oireista näyttäisi liittyvän niasiinin puutteeseen (Wakade ym. 2015, 2014). Niasiinin puute on yhdistetty Parkinsonin tautia sairastavilla muun muassa lisääntyneeseen kivun kokemiseen, lyhentyneeseen syvän unen kestoon ja mielialan muutoksiin (Wakade ym. 2014). Niasiinin aktiivisen muodon NAD:n aineenvaihdunnan tutkimus on tällä hetkellä todella aktiivista (Mutanen ym. 2021) ja näyttöä tulee koko ajan enemmän sille, että NAD:n solutasojen lisääminen aiheuttaa hermoja suojaavia vaikutuksia sekä terveessä ikääntymisessä että Parkinsonin tautiin liittyvässä hermoston rappeutumisessa (Lautrup ym. 2019). Niasiinin on myös todettu olevan tulehdusta ehkäisevä ja tehostavan mitokondrioiden toimintaa NAD:n kautta (Wakade ym. 2014).

Tutkimuksia niasiinin vaikutuksista Parkinsonin taudin oireisiin ja niasiinin vaikutusmekanismeista on tehty jonkin verran ihmisillä. Niasiinin hermostoa suojaavia vaikutuksia on taas tutkittu lähinnä Parkinsonin taudin eläinmalleilla. Tässä kirjallisuuskatsauksessa on koottu tämänhetkinen tutkimustieto niasiinin vaikutuksista Parkinsonin taudin motorisiin ja ei-motorisiin oireisiin, hermotulehdukseen sekä niasiinin vaikutusmekanismeista Parkinsonin taudissa.

2 Kirjallisuuskatsauksen tausta

2.1 Tarkoitus ja tavoitteet

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää, onko niasiinilla vaikutusta Parkinsonin taudin oireisiin ja voitaisiinko niasiinia käyttää sairauden yhtenä hoitomuotona. Sen lisäksi tarkoituksena oli selvittää niasiinin mahdolliset vaikutusreitit Parkinsonin taudissa. Tavoite oli tuottaa tietoa niasiinin merkityksestä Parkinsonin taudin hoidossa.

2.2 Tiedonhaku ja aiheenrajaus

Tiedonhaku suoritettiin touko- ja kesäkuun aikana lähinnä PubMedissä, eikä tiedonhaussa käytetty aikarajausta. Scopuksesta haettiin myös tietoa, mutta päällekkäisyyksien poissulkemisten jälkeen sieltä ei löytynyt uusia tutkimuksia. Lisäksi käytiin läpi mukaan valikoituneiden tutkimusten viiteluettelot, mutta niistäkään ei löytynyt uusia tutkimuksia. Hakusanat, joita käytettiin olivat ”Parkinson’s disease AND niacin” ja ”Parkinson’s disease AND nikotinamide riboside”. Tarkasteluun valittiin tutkimukset, joissa oli tutkittu ihmisillä niasiinin vaikutusmekanismeja ja niasiinin merkitystä Parkinsonin taudin hoidossa. Pois jätettiin tutkimukset, joissa oli tutkittu yhteyttä Parkinsonin taudin ehkäisyn ja niasiinin välillä. Lisäksi mukaan otettiin myös eläintutkimuksia, joissa oli tutkittu niasiinin hermostoja suojaavia vaikutuksia hiirten Parkinsonin taudin malleissa. Eläintutkimuksista jätettiin pois tutkimukset, jossa oli tutkittu geenivirheestä johtuvaa Parkinsonin tautia tai käytetty muita eläimiä kuin hiiriä. Kuvaus tiedonhausta löytyy liitteestä 1 ja sisäänotto- ja poissulkukriteereistä liitteestä 2.

3 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tautiin sairastutaan yleensä 50–70-vuotiaana, mutta siihen voi sairastua jo varhaisemmin (Atula 2023). Parkinsonin tauti on hitaasti etenevä neurologinen sairaus, jossa mustatumakkeen, substantia nigran, dopamiinihermosolut alkavat tuhoutua vähitellen saaden aikaan aivojuovioon, striatumiin, kulkevan dopamiinihermoradan toiminnan häiriintymisen (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Tällöin hermovälittäjäainetta dopamiinia välittyy puutteellisesti ja tahdonalaisia liikkeitä säätelevät hermoradat vaurioituvat, jotka saavat aikaan sairauden motoriset oireet (Atula 2023). Tautiin liittyy myös ei-motorisia oireita, jotka johtuvat hermosolujen tuhoutumisesta muilla alueilla, kuten ääreishermostossa (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022).

Syitä hermosolujen tuhoutumisesta johtuvaan Parkinsonin tautiin ei tunneta, eikä tauti ole yleensä periytyvä (Atula 2023). Kroonisella tulehduksella uskotaan kuitenkin olevan keskeinen rooli Parkinsonin taudin patologiassa (Wakade ym. 2014). Mustatumakkeesta löytyy mikrogliasoluja, jotka vaikuttavat aivojen tulehdusreaktioiden säätelyyn ja syntyyn (Airas ym. 2020). Mikrogliat voivat aiheuttaa sekä tulehduksen lisääntymisen että sen hillitsemisen. Jäädessään tulehdusta lisäävään aktiiviseen tilaan, ne voivat lisätä hermovaurioita aivoissa ja tällaisia aktivoituneita mustatumakkeen mikrogliasoluja on löydetty Parkinsonin taudissa (Airas ym. 2020). Mitokondrioiden toimintahäiriöiden tiedetään myös olevan merkittävässä roolissa hermosolujen tuhoutumisessa (Chen ym. 2019). Ei kuitenkaan tiedetä, onko toimintahäiriöt mitokondrioissa sairauden syy vai sen aiheuttamaa (Chen ym. 2019).

3.1 Oirekuva

Motoriset oireet ovat yleisimmät oireet Parkinsonin taudissa ja niistä keskeisimmät ovat bradykinesia eli liikkeiden hitaus, rigiditeetti eli lihasjäykkyys, lepovapina sekä tasapaino-ongelmat (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Oireet alkavat yleensä toispuoleisesti ja etenevät hitaasti (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022).

Lisäksi sairauteen liittyy ei-motorisia oireita, joista tavallisimmat ovat depressio, muutokset kognitiivisissa toiminnoissa, autonomisen toiminnan häiriöt kuten virtsarakon toimintahäiriöt, unihäiriöt sekä hajuaistin heikkeneminen (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Näiden lisäksi useilla potilailla esiintyy myös ahdistuneisuutta ja kipuja (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). On kuitenkin harvinaista, että yksi ihminen saisi nämä kaikki oireet (Atula 2023).

3.2 Diagnostiikka

Parkinsonin taudin diagnosointi tehdään kliinisellä neurologisella tutkimuksella, jossa tulee osoittaa kaksi kolmesta pääoireesta (lepovapina, liikkeiden hidastuminen ja lihasjäykkyys) ja samalla suljettava epätyypilliset löydökset pois (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Diagnosoinnissa suositellaan käytettävän diagnostisia kriteerejä. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank -kriteerit (Liite 3) ovat nykyisin käytössä ja niillä on saavutettu liikehäiriöihin erikoistuneessa keskuksessa erinomainen diagnostinen tarkkuus (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Parkinsonin taudin potilaan kliinisen tilan arvioinnissa voidaan käyttää erilaisia asteikoita, mutta tunnetuin niistä on Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS) (Liikehäiriösairauksien liitto 2023). Asteikossa on kolme osiota, joista osiot I ja II perustuvat lähinnä potilaan tai omaisten antamiin esitietoihin. Osiolla III arvioidaan potilaan motorisia toimintoja. UPDRS-asteikon käyttäminen jokaisella hoitokäynnillä on apuna potilaan tilan ja hoidon arvioinnissa diagnosointia tehdessä sekä hoitoa aloittaessa (Liikehäiriösairauksien liitto 2023). Asteikko on suomennettu ja sen motorisia oireita arvioiva osio III löytyy liitteestä 4.

Verikokeista ei voida todeta tyypillisiä muutoksia Parkinsonin taudille, joten diagnosointi ei vaadi laboratoriotutkimuksia (Atula 2023). Diagnoosia ei myöskään voida tehdä aivojen kuvantamismenetelmillä, kuten magneetti- tai tietokonekuvauksella, koska sairaus ei aiheuta kuvauksissa näkyviä muutoksia (Atula 2023). Parkinsonin taudin diagnoosia tukee kliinisen tutkimuksen lisäksi hyvä vaste dopaminergiseen lääkitykseen (Käypä hoito -suositus 2022).

3.3 Yleisyys

Suomessa Parkinsonin tautia sairastavia on arviolta yli 16 000 (Atula 2023). Luku pohjautuu siihen määrään ihmisiä, jotka saavat erityiskorvattavia kyseiseen sairauteen suunnattuja lääkkeitä. Parkinsonin tautia sairastavissa on vähän enemmän miehiä kuin naisia (Atula 2023). Maailmassa Parkinsonin tauti on tällä hetkellä nopeimmin yleistyvä neurologinen sairaus (Dorsey ym. 2018). Sairautta esiintyy eniten Pohjois-Amerikassa ja vähiten Saharan etelänpuolisessa Afrikassa. Nopeimmin Parkinsonin taudin esiintyvyys on kasvanut Kiinassa. Maailmanlaajuisesti Parkinsonin tautia sairastavien henkilöiden lukumäärä on yli kaksinkertaistunut yli 6 miljoonaan viimeisen sukupolven aikana ja saman ilmiön ennustetaan tapahtuvan myös seuraavan sukupolven aikana. Kasvaneeseen määrään vaikuttaa osittain se, että tutkimusmenetelmät ovat kehittyneet, mutta toisaalta Parkinsonin tauti on lisääntynyt myös korkean tulotason maissa ilman merkittäviä muutoksia tutkimusmenetelmissä. Toinen määrän lisääntymiseen vaikuttava tekijä on pidentynyt elinajanodote: sairauden kesto pitenee ja esiintyvyys kasvaa (Dorsey ym. 2018).

3.4 Hoito

Parkinsonin tautia ei voida parantaa, eikä sen etenemistä voida estää, joten hoidon ja kuntoutuksen tarkoitus on lievittää oireita sekä parantaa toimintakykyä (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Tärkein kuntoutusmuoto liikuntakyvyn ylläpitämiseksi on omatoiminen säännöllinen liikunta ja kunnon ylläpito tai parantaminen ja siihen tulisi ohjata heti diagnoosin varmistuttua (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Säännöllisellä liikunnalla, sisältäen sekä tasapainoa vahvistavaa että lihaskuntoa parantavaa harjoittelua, voidaan näin ollen vähentää sairaudesta johtuvia haittoja (Atula 2023). Omatoimisen liikunnan lisäksi potilaan hoidossa voidaan hyödyntää fysioterapiaa ja toiminta- ja puheterapiaa (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022). Kuntoutus auttaa parantamaan kävelynopeutta, askelpituutta ja tasapainoa, puheäänen voimakkuutta ja se vähentää kaatumisia. Toimintakyvyn ylläpitämiseksi harjoittelua tulee toistaa jatkuvasti, koska etenevässä sairaudessa kuntoutuksen höydyt eivät ole pysyviä (Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus 2022).

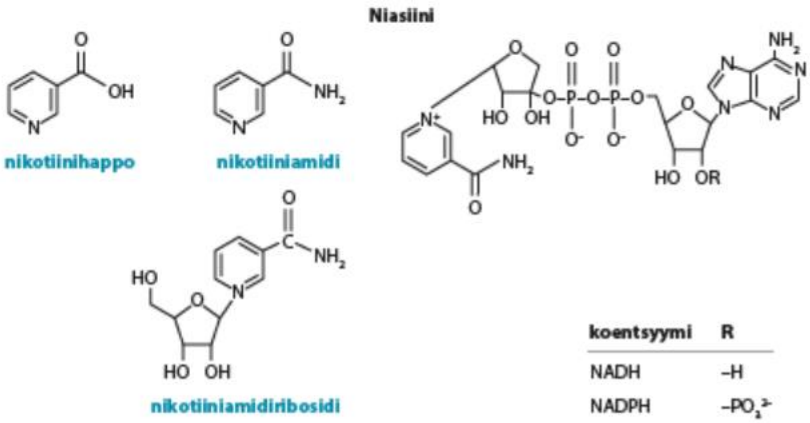
Sairauden aiheuttaessa potilaalle itselleen merkittävää toiminnallista haittaa, aloitetaan lääkehoito (Atula 2023). Lääkkeet voivat aiheuttaa sivuoireita, kuten mahdollisia pakkoliikkeitä, impulssikontrollihäiriöitä sekä harhoja, joten suurinta mahdollista lääkeannosta ei oteta heti käyttöön. Parkinsonin taudin lääkkeistä tehokkaimmaksi on todettu levodopa, jonka vaikutuksena aivojen dopamiinipitoisuus kasvaa. Levodopan aloitusta pyritään lykkäämään sen aiheuttamien sivuvaikutuksien vuoksi, mutta lopulta kaikki Parkinsonia sairastavat tulevat tarvitsemaan sitä lääkkeeksi. Kaksi muuta Parkinson-potilailla käytettyjä isoja lääkeryhmiä ovat dopamiiniagonistit sekä MAO-B-estäjät. Levodopa ja dopamiiniagonistit ovat tehokkaampia kuin MAO-B-estäjät, joita käytetään yksinään vain sairauden alkuvaiheessa ja muuten yhdistettynä muihin Parkinson-lääkkeisiin (Atula 2023). Lääkehoito on edelleen Parkinsonin taudin hoidon kulmakivi, mutta se voi johtaa ajan mittaan merkittäviin motorisiin komplikaatioihin (Wakade ym. 2021). Motorisia oireita vähentävät lääkkeet pahentavat edelleen ei-motorisia oireita, kuten univaikeuksia ja väsymystä (Schaeffer ym. 2021).

Mikäli kyse on erityisen vaikeasta tapauksesta, voidaan hoitomuotona käyttää leikkausta tai syöttöletkulla annettavaa levodopaa (Atula 2023). Leikkauksessa aivojen tyvitumakealueelle asetetaan sähköinen laite, joka kiihdyttää alueen toimintaa. Levodopan tehokkuutta voidaan lisätä annostelemalla sitä suoraan ohutsuoleen mahapeitteiden läpi laitetulla syöttöletkulla. Uutena hoitomuotona vaikeimpiin tapauksiin on tullut myös apomorfiini pistos- ja infuusiomuodoissa (Atula 2023). Suomessa Turun yliopistollisessa sairaalassa on myös otettu käyttöön keväällä 2022 aivojen kohdennettu ultraäänihoito (HIFU ”High Intensity Focused Ultrasound”), jolla voidaan hoitaa Parkinsonin taudin lepovapinaa (Brück ym. 2023). HIFU-hoito on kertaluontoinen neurokirurginen toimenpide, jossa ei tarvitse avata kalloa (Brück ym. 2023).

4 Niasiini

4.1 Jaottelu, lähteet ja saanti

Niasiiniksi, eli B3-vitamiiniksi, lukeutuu nikotiinihappo (pyridiini-3-karboksyylihappo), nikotiiniamidi ja nikotiiniamidiribosidi, joista kaksi ensimmäistä ovat niasiinin imeytyviä muotoja (Mutanen 2021). Niasiinin aineenvaihduntatuotteita ovat niasiiniamidi sekä niasiinihappo (Wakade ym. 2014). Koentsyymit NAD ja NADP ovat niasiinin aktiivisia muotoja. Kala, liha, sisäelimet ja pähkinät ovat hyviä saantilähteitä niasiinille ja eniten niasiinia saadaan Suomessa liharuoista (Mutanen 2021). Niasiinia muodostuu varsinkin munuaisissa ja maksassa ja sitä voi muodostua välttämättömästä aminohaposta tryptofaanista. Ravinnossa olevan niasiinin määrä ilmoitetaan niasiiniekvivalentteina (NE, 1 mg NE = 1 mg niasiinia = 60 mg tryptofaania) kyseisen synteesin takia. Keskimääräinen tarve niasiinille on miehillä 15 mg NE/vrk ja naisilla 12 mg NE/vrk (Mutanen 2021).



Kuva 1. Niasiinin jaottelu (Mutanen 2021).

4.2 Niasiinin imeytyminen ja aineenvaihdunta

Niasiinin imeytyvistä muodoista nikotiiniamidi imeytyy lähes täydellisesti ja nikotiinihaposta imeytyy yli 90 % (Mutanen 2021). Nikotiinihappo, nikotiiniamidi ja niiden koentsyymit kiertävät jatkuvasti vapaasti elimistössä eri kudosten välillä ja niitä varastoituu elimistöön vain vähän. Ne

pääsevät useimpiin soluihin diffuusion avulla ja kohdekudokseen päästyään ne muuttuvat koentsyymeiksi NAD tai NADP, jolloin ne pysyvät solussa. Maksa, lihakset, sydän ja munuaiset sisältävät suurimmat NAD- ja NADP-pitoisuudet. Niasiini poistuu elimistöstä erittymällä virtsaan, mutta erittyminen on vähäistä aktiivisen takaisinimeytymisen takia. Elimistön niasiinitila ja niasiinin saanti vaikuttaa virtsaan erittyvän niasiinin määrään (Mutanen 2021).

4.3 Niasiinin tehtävät elimistössä

Niasiinilla on suuri rooli elimistön aineenvaihduntareaktioissa sen aktiivisten koentsyymimuotojen NAD ja NADP kautta (Mutanen 2021). Nämä koentsyymimuodot ovat mukana elimistön lukuisissa reaktioissa toimien solun tärkeimpinä elektronien kuljettajina ja niitä tarvitaan mm. rasvojen, hiilihydraattien sekä proteiinien aineenvaihdunnassa. Minkään toisen vitamiinin aktiiviset muodot eivät ole mukana yhtä monessa elimistön reaktiossa (Mutanen 2021).

NAD ja NADP ovat rakenteeltaan ja toiminnaltaan hyvin samankaltaisia, mutta silti ne toimivat erityyppisissä aineenvaihduntareaktioissa. Yleisesti ottaen katabolisissa reaktioissa toimivat ja hapettuvat entsyymit tarvitsevat NAD:tä, joka toimii mm. glykolyysissä ja sitruunahappokierrossa. NADP taas toimii mm. rasvahappo- ja steroidisynteesissä, jotka ovat anabolisia reaktioita. NAD toimii koentsyymitehtävänsä lisäksi esimerkiksi sirtuiini- ja PARP (poly [ADP-ribose] polymerase) -proteiinien substraattina. PARP-perheen proteiinit vaikuttavat DNA:n korjaamisessa, genomin stabiilisuuden säätelyssä ja ohjelmoidussa solukuolemassa. Sirtuiinit taas ovat proteiinideasetylaaseja, jotka osallistuvat asetyyliryhmien poistoon proteiineista. Sirtuiini- ja PARP-proteiinien kautta NAD siis osallistuu solun säätelyprosesseihin signaalimolekyylinä ja on tarpeellinen solun erilaistumisessa, DNA-vaurioiden korjaamisessa, geenien ilmentymisessä sekä kalsiumvälitteisessä solusignaloinnissa. Nikotiiniamidi taas inhiboi sirtuiineja ja PARP-proteiineja. Vanhenemiseen ja useisiin sairauksiin liittyy solun NAD-synteesin väheneminen ja hajoamisen nopeutuminen (Mutanen 2021).

NAD-aineenvaihdunnan tutkimus on tällä hetkellä todella aktiivista (Mutanen ym. 2021). NAD:n solutasojen lisäämisellä voi olla hermoja suojaavia vaikutuksia sekä terveen ikääntymisen että hermoston rappeutumisen yhteydessä ja aiheesta tulee koko ajan enemmän näyttöä (Lautrup ym. 2019).

4.4 Puutos ja toksisuus

Niasiinin puutos vaatii sekä niasiinin että tryptofaanin liian vähäisen saannin (Mutanen 2021). Elimistön niasiinin tarve täyttyisi teoriassa sillä, että ruoasta saisi päivittäin vähintään 100 g proteiinia. Iho, ruoansulatuskanava ja hermosto ovat paikkoja, joissa puutosoireet näkyvät. Kliininen puutostauti niasiinille on pellagra, joka aiheuttaa oireita ihon alueilla, minkä lisäksi ruoansulatuskanavan limakalvoille kehittyy ripulia aiheuttavia muutoksia. Puutoksen aiheuttamia hermosto-oireita voivat olla väsymys, depressio, apatia, päänsärky, vapina, ärtyisyys ja dementia. Nikotiinihapon farmakologisissa annoksissa (1–2 g/vrk) on todettu haittavaikutuksina mm. kasvojen punoitusta, kuumotusta ja päänsärkyä. Punastumisoireita aiheuttavien annosten perusteella on määritetty suurimmat hyväksyttävät päiväsaannit nikotiinihapolle (10 mg/vrk) ja nikotiiniamidille (900 mg/vrk) (Mutanen 2021).

5 Niasiini Parkinsonin taudissa

5.1 Tutkimusnäyttö niasiinin vaikutuksesta Parkinsonin tautiin

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on todettu olevan normaalia pienemmät niasiinitasot verrattuna samanikäisiin terveisiin yksilöihin (Wakade ym. 2015, 2014). Jotkin Parkinsonin taudin oireet, kuten väsymys, unihäiriöt ja mielialan muutokset, näyttävät liittyvän niasiinin puutteeseen (Wakade ym. 2014). Puute voi esimerkiksi johtua yöunihäiriön aiheuttamasta stressistä tai viallisesta tryptofaaniaineenvaihdunnasta (Wakade ja Chong 2014). Sairauden oireita hoidetaan tavallisesti levodopa-lääkkeellä, jonka on todettu vähentävän niasiinitasoja häiritsemällä tryptofaanin hajoamista (Chong ym. 2021).

Lukuisat patofysiologiset prosessit vuorovaikuttavat Parkinsonin taudissa, mutta hermotulehdus ja mitokondrioiden toimintahäiriöt ovat Parkinsonin taudin patologian ydintä (Wakade ym. 2021). Niasiinin on todettu olevan tulehdusta estävä ja tehostavan mitokondrioiden toimintaa tuottamalla NAD:ia, minkä takia niasiini on lupaava valinta sairauden lisähoitona (Wakade ym. 2021). Tulokset viittaavat myös siihen, ettei ravinnosta saatu niasiini ole riittävää, vaan Parkinsonia sairastavien tulisi hoitaa niasiinitasojaan lisäravinteella (Hellenbrand ym. 1996).

5.1.1 Niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa (Alisky 2005; Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015) niasiinilla on havaittu olevan positiivisia vaikutuksia Parkinsonin taudin oireisiin. Niasiini on varsinkin vaikuttanut sairauden motorisiin oireisiin (mm. lihasjäykkyys, liikkeiden hitaus) vähentäen niitä huomattavasti (Alisky 2005, Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015). Motoristen oireiden paranemisen lisäksi niasiini on vaikuttanut positiivisesti muun muassa Parkinsonin tautia sairastavien unen laatuun, väsymykseen ja mielialaan (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015). Niasiinin vaikutukset eivät näytä olevan pysyviä, vaan häviävät niasiinihoidon lopettamisen jälkeen (Alisky 2005; Wakade 2015). Taulukossa 1 on esitelty tutkimuksia, joissa on tutkittu niasiinin vaikutuksia Parkinsonin taudin oireisiin.

Alisky (2005) raportoi Parkinsonia sairastavasta miehestä, jolle alun perin annettiin 500 mg niasiinia päivässä korkean triglyseriditasonsa hoitoon. Hoito toimi ja miehelle alettiin antaa suurempaa 1000 mg:n annosta. Kolme kuukautta myöhemmin potilaan perhe kertoi niasiinihoidon odottamattomasta positiivisesta sivuvaikutuksesta, joka paransi potilaan fyysistä toimintakykyä. Aiemmin potilas ei pystynyt nousemaan tuolista ilman apua ja hänellä kesti muutamia sekunteja lähteä kävelemään. Nyt potilas pystyi nousemaan omatoimisesti tuolista ja alkamaan kävelemään ilman viivettä. Parannusten uskottiin johtuvan lihasjäykkyyden sekä liikkeiden hitauden huomattavasta vähenemisestä. Niasiinin määrää nostettiin edelleen 2000 mg:n annokseen vielä parempien tulosten toivossa. Tämä uusi annos kuitenkin aiheutti vakavia painajaisia. Niasiiniannosta koitettiin laskea takaisin 500 mg:aan, mutta potilaalle ilmaantui purppuraista ihottumaa suureen osaan hänen vartaloaan ja raajojaan. Niasiini lopetettiin, jolloin painajaiset ja ihottuma loppuivat, mutta lihasjäykkyys ja liikkeiden hitaus palasivat jälleen lähtötasolle.

Kolmessa muussa tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015) havaittiin myös parannusta Parkinsonia sairastavien potilaiden motorisissa oireissa, mikä oli kaikkien tutkimusten ensisijainen tulos. Wakaden ym. (2015) tutkimuksessa tutkittavana oli vain yksi Parkinsonia sairastava mieshenkilö. Tutkimuksessa tutkittava sai päivittäin 250 mg niasiinia 45 päivän ajan. Kahdessa muussa tutkimuksessa Parkinsonin tautia sairastavia tutkittavia oli enemmän ja heidät oli jaettu kahteen (Wakade ym. 2021) tai kolmeen (Chong ym. 2021) ryhmään. Chongin ja kumppanien (2021) tutkimuksessa ryhmät saivat joko 100 mg tai 250 mg niasiinia tai plaseboa kolmen kuukauden ajan, mitä seurasi päivittäinen 250 mg niasiinilisä kaikille yhdeksän kuukauden ajan. Wakaden ym. (2021) ryhmät saivat joko 250 mg niasiinia tai plaseboa kuuden kuukauden ajan, minkä jälkeen kaikille annettiin 250 mg niasiinia toiset kuusi kuukautta.

Motoristen oireiden tilaa mitattiin tutkimuksissa muun muassa potilaan fyysiseen toimintakykyyn liittyviä (mm. lepovapina, lihasjäykkyys, liikkeiden hitaus) kysymyksiä sisältävän UPDRS-asteikon kolmannen (III) osan avulla. Mitä isommat pisteet osasta saa, sitä vaikeammasta Parkinsonin taudista on kyse. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade ym.

2021,2015) havaittiin merkittävä lasku potilaiden UPDRS III -pisteissä. Wakaden ym. (2021,2015) tutkimuksissa potilaan/potilaiden liikkeiden hitaus parani merkittävästi. Sen lisäksi Wakaden ja kumppanien toisessa (2021) tutkimuksessa potilaiden lihasjäykkyys väheni merkittävästi ja potilaiden lepovapinassa havaittiin pientä parannusta. UPDRS-pisteiden laskun lisäksi kahdessa tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2015) potilaiden käsinkirjoituksen koko tai käsiala parani, mikä kertoo myös motoristen oireiden paranemisesta. Näiden lisäksi Wakaden ja kumppanien (2021) tutkimuksessa tutkittavilta mitattiin heidän motorista toimintaansa ja lihasvoimaa pitovoimatestillä, jossa havaittiin parannusta niasiinilisän antojakson jälkeen. Pitovoiman lujuuden tiedetään korreloivan pitkäikäisyyden kanssa, joten sen paraneminen voi ennustaa eliniän pidentymistä niasiinin käytön myötä (Bohannon 2019).

Tutkimusten (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015) toissijaiset tulokset liittyivät ei-motoristen ja elämänlaatuun vaikuttavien oireiden paranemiseen. Näitä toissijaisia tuloksia on muun muassa niasiinin vaikutukset unen laatuun, väsymykseen, kognitiivisiin toimintoihin ja mielialaan. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015) tutkittiin niasiinin vaikutusta uneen. Chong ym. (2021) eivät havainneet muutosta tutkittavien yöunen laadussa, mutta tutkittavien yöllisten heräämisjaksojen tiheys silti väheni. Ei kuitenkaan ole selvää edustaako kyseinen tulos niasiinin positiivista hyötyä. Sen sijaan Wakade ja kumppanit (2015) havaitsivat tutkittavan unenlaadun paranevan niasiinihoidon jälkeen. Tutkittavan REM-unen (Rapid eye movement sleep) ja syvän unen kesto kasvoi sekä yleisunen tehokkuus parani. Wakade ja kumppanit (2021) eivät havainneet muutosta kevyen tai syvän unen kestossa tai valveillaoloajassa. Unen laadun lisäksi kahdessa tutkimuksessa (Chong 2021; Wakade 2021) tutkittiin myös tutkittavien väsymyksen määrää kahdella eri mittarilla, jotka olivat ”Fatigue Severity Scale” (FSS) ja ”Visual Analogue Fatigue Scale” (VAFS). Wakade ym. (2021) havaitsivat FSS-pisteiden olevan huomattavasti parempia niasiinilla hoidetussa ryhmässä kuin lumeryhmässä 6–12 kuukauden aikana, mutta VAFS-pisteissä ei huomattu muutosta. Myös Chongin ja kumppaneiden (2021) tutkittavien väsymyksen kokemus väheni.

Henkistä resilienssiä, huomiokykyä ja psykomotorista nopeutta, testattiin tutkimuksissa (Chong 2021; Wakade 2021,2015) ”Trail Making Test” (TMT) -nimisellä testillä. Ainoastaan yksi tutkimuksista (Wakade ym. 2015) havaitsi positiivisen muutoksen tutkittavan TMT-tuloksissa. Toisessa tutkimuksessa (Wakade ym. 2021) merkittävää muutosta ei havaittu ollenkaan ja Chong kumppaneineen (2021) päinvastoin havaitsivat lievän negatiivisen muutoksen TMT-testissä. Syy suorituskyvyn heikkenemiseen saattaa olla monimutkainen ja heikkeneminen voi johtua ei-dopaminergisistä ja muista hermomekanismeista, jotka eivät näytä reagoivan niasiini-interventioon (Chong ym. 2021). Kognitiivisia kykyjä ja henkistä väsymystä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021) ”the Stroop test” -nimisellä testillä, mutta sen tuloksissa ei havaittu muutoksia.

Tutkimuksissa (Chong ym. 2021; Wakade 2021,2015) havaittiin tutkittavien mielialan paranevan niasiinihoidon myötä. Mielialaa mitattiin geriatrisella depressioasteikolla (GDS) (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021) ja ”Parkinson’s Disease Questionnaire” (PDQ-8) -asteikolla (Chong ym. 2021; Wakade 2015). GDS-tuloksissa ei havaittu muutoksia tutkittavilla (Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021), mutta PDQ-8-tulokset paranivat niasiinihoidon myötä (Wakade ym. 2015). Wakade ja kumppanit (2021) myös mittasivat tutkittavien veren serotoniini- ja aminohappotasoja. Aminohappojen määrissä ei havaittu muutoksia, mutta serotoniinitasot laskivat merkittävästi plaseboa saavien ryhmässä, kun taas tasot pysyivät tasaisena niasiinia saavien ryhmässä. Niasiini joko pysäytti serotoniinitasojen laskun tai hidasti sitä, ja se voi potentiaalisesti ehkäistä masennusta tai parantaa mielialaa (Wakade ym. 2021).

Kahdessa tutkimuksessa (Alisky 2005; Wakade ym. 2015) seurattiin niasiinin vaikutusten kestoa niasiinihoidon lopettamisen jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa havaittiin, että niasiinin todetut positiiviset vaikutukset Parkinsonin taudin oireisiin hävisivät muutaman kuukauden jälkeen. Tutkittavien oireet palasivat samalla tasolle, kuin ennen tutkimuksen aloittamista.

5.1.2 Niasiinin vaikutus hermotulehdukseen ihmisillä

Tulehduksellisten sytokiinien määrän on havaittu lisääntyvän Parkinsonin taudissa (Wakade ym. 2014). Tulehduksellisten sytokiinien vapautuminen on avainasemassa hermostoa rappeuttavien sairauksien, kuten Parkinsonin taudin hermotulehduksessa ja siten sairauden etenemisessä (Giri ym. 2019). Wakade ja kumppanit (2014) eivät kuitenkaan havainneet merkittäviä eroja sairastavien ja terveiden tulehdusta ehkäisevien ja estävien sytokiinien tasoissa.

Kahdessa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa sen sijaan havaittiin muutoksia Parkinsonia tautia sairastavien sytokiinitasoissa niasiinihoidon jälkeen (Brakedal ym. 2022; Chong ym. 2021). Aiemmin nikotiiniamidiribosidin (NR) on todettu alentavan tulehduksellisia sytokiineja ääreishermostossa terveillä ikääntyvillä tutkittavilla, mutta tulokset osoittavat tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia nyt myös keskushermostossa (Brakedal ym. 2022). NR:n nimittäin todettiin alentavan merkittävästi tulehduksellisten sytokiinien tasoa aivoselkäydinnesteessä (Brakedal ym. 2022). Brakedal ym. (2022) kuitenkin myös havaitsivat, että melkein kaikki sytokiinit, joiden pitoisuus laski NR-ryhmässä, laskivat myös lumeryhmässä. Aivoselkäydinnesteen tulehduksellisten sytokiinien lasku havaittiin silti yksinomaan NR-ryhmässä. Chong ym. (2021) havaitsivat pitoisuuden nousun tulehdusta ehkäisevässä IL-10-sytokiinissa, joka osoittaa parantunutta hermosolujen suojausta. Toisaalta myös tulehdusta edistävien sytokiinien IL-1β:n and MIP-1α:n tasot nousivat. Tulehdusta edistävien sytokiinien (esim. MIP-1α) lisääntyminen saattaa kuitenkin silti viitata parantuneeseen korjauskykyyn potilailla (Calvani ym. 2020), koska tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinsonin tautia sairastavilla on ainakin alhaisemmat MIP-1α-tasot verrattuna terveisiin kontrolleihin. Parkinsonin tautia sairastavilla on myös havaittu sytokiinien tuotannon heikkenemistä, minkä takia väliaikainen nousu IL-1β sytokiinilla niasiini-intervention jälkeen voi viitata immuunivasteen normalisoitumiseen (Chong ym. 2021; Hasegawa ym. 2021). Immuunivasteen tarkka arviointi kuitenkin vaatisi säännöllisemmän ja useammin tapahtuvan sytokiinien pitoisuuksien analysoinnin (Chong ym. 2021).

5.1.3 Niasiinin vaikutus hermotulehdukseen eläinkokeissa

Tämänhetkiset Parkinsonin taudin hoidot tarjoavat apua vain rajallisesti, minkä takia sairauden patofysiologian selvittäminen ja sen kautta uusien hoitomahdollisuuksien löytyminen on tärkeää (Mustapha ym. 2021). Tutkimukset ovat osoittaneet eläinmallien jäljittelevän hyvin ihmisen Parkinsonin taudin piirteitä ja sillä tavoin auttavan sairauden tutkimisessa (Mustapha ym. 2021). Niasiinin vaikutuksia tutkivia eläintutkimuksia on esitelty taulukossa 2.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa (Anderson ym. 2008,2006; Rehman ym. 2022) on käytetty Parkinsonin taudin hiirimallia ja niissä hiiriin on laitettu 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä (MPTP), koska biokemialliset ja solumuutokset, jotka tapahtuvat MPTP:n antamisen jälkeen jyrsijöillä, ovat huomattavan samanlaisia kuin Parkinsonin taudissa (von Bohlen und Halbach 2005). MPTP on tehokas myrkyllinen aine, joka vahingoittaa dopaminergisiä hermosoluja ja tuottaa aivojuovioon ja mustatumakkeeseen alfa-synukleiinia, joka muodostaa niihin oksidatiivista stressiä aiheuttavia proteiinikertymiä eli Lewyn kappaleita (von Bohlen und Halbach 2005). Andersonin ym. (2008,2006) tutkimuksissa MPTP:tä annettiin joko akuutisti (4 injektiota/vrk 2 h välein 1 vrk ajan) tai subakuutisti (2 injektiota/vrk 4 välein 5 vrk ajan). Akuutissa ja subakuutissa annossa solukuoleman on todettu olevan erilaista, kun akuutissa se tapahtuu apoptoottisesti (ohjelmoidusti) ja subakuutissa nekroosin kautta (hallitsemattomasti) (Anderson ym. 2008,2006). Niasiinin vaikutusta MPTP:n aiheuttamiin muutoksiin tutkittiin antamalla hiirille nikotiiniamidia, joka on niasiinin biologisesti aktiivinen amidi ja NAD:n esiaste (Anderson ym. 2008; Rehman ym. 2022). Andersonin ja kumppanien (2008) tutkimuksessa nikotiiniamidin vaikutusta mitattiin eri määrillä (125, 250, 500 mg/kg), kun taas Andersonin ym. (2006) ja Rehmanin ym. (2002) tutkimuksissa käytettiin samaa määrää (500 mg/kg) koko ajan.

Rehmanin ja kumppanien (2008) tutkimuksessa havaittiin hermosoluja suojaavia vaikutuksia hiirten MPTP-malleissa. Tutkimuksessa nikotiiniamidi vähensi alfa-synukleiinin ilmentymistä hiirten aivoissa vähentäen oksidatiivista stressiä. Tämän lisäksi nikotiiniamidi palautti MPTP:n alentamia tyrosiinihydroksylaasin (TH) ja dopamiinin kuljettajien tasoja takaisin ennalleen hiirten aivoissa. TH:lla ja dopamiinin kuljettajilla on tärkeä rooli dopamiinin säätelyssä aivoissa: TH osallistuu dopamiini synteesiin, varastointiin ja vapautumiseen, kun taas dopamiinin kuljettajat

liittyvät dopamiinin kierrätykseen (Rehman ym. 2022). Parkinsonin taudissa näiden kahden aineen säätelyhäiriö esiintyy aivojuoviossa ja mustatumakkeessa (Rehman ym. 2022). Rehman ym. (2022) havaitsivat myös nikotiiniamidin mahdollisen antidioksidanttisen vaikutuksen MPTP:n aikaansaamaa hermoston rappeutumista vastaan. Tämän lisäksi tutkimus (Rehman ym. 2022) osoittaa myös nikotiiniamidin vaikuttaneen tulehdusta edistävien välittäjäaineiden ilmentymisen vähentymiseen aivojuoviossa sekä mustatumakkeessa.

Anderson ym. (2008,2006) totesivat myös nikotiiniamidilla olevan hermoja suojaavia vaikutuksia. Toisessa tutkimuksessa nikotiiniamidin antaminen vähensi dopamiinitasojen ehtymistä aivojuoviossa sekä mustatumakkeen hermosolujen menetystä akuutin ja vähemmissä määrin subakuutin MPTP-annon jälkeen (Anderson ym. 2008). Toisessa tutkimuksessa taas todettiin, että nikotiiniamidi suojasi akuutisti MPTP:tä annetuilla hiirillä aivojuovion dopamiini- ja TH-tasoja sekä mustatumakkeen hermosoluja, mutta subkauutisti MPTP:tä annetuilla hiirillä taas ei havaittu nikotiiniamidin suojaavia vaikutuksia muuhun kuin mustatumakkeen hermosoluihin (Anderson ym. 2006).

5.1.4 Niasiinin turvallisuus, sivuoireet ja siedettävyys

Nikotiiniamidiribosidille (NR), yhdelle niasiinin muodoista, on tehty laajat prekliiniset testaukset (Conze ym. 2016). Aikuiset sietävät sitä hyvin, eikä sen myrkyllisyydestä ole näyttöä 2 000 mg:n, tai alle, suuruisilla päiväannoksilla (Dollerup ym. 2018). Brakedal ym. (2022) sekä Gaare ym. (2023) tutkivat NR-lisän turvallisuutta Parkinsonin tautia sairastavilla. Tutkimukset löytyvät taulukosta 1. Molemmat tutkimukset käyttivät samoja tutkittavia, jotka olivat vasta saaneet diagnoosin. NR-lisä saa aikaan nikotiiniamidin tuotannon ja metylaatiosta riippuvaisen hajoamisen lisääntymisen (Gaare ym. 2023). NR-lisän ei kuitenkaan ole todettu vaikuttavan metylaatiosta riippuviin reaktioihin, kuten DNA:n metylaatioon (Gaare ym. 2023), joten se on turvallista ottaa. Brakedal ym. (2022) tutki NR-lisän turvallisuutta mittaamalla niasiinista aiheutuneiden haittatapahtumien esiintymistiheyttä ja vakavuutta sekä elintoimintojen ja kliinisten laboratorioarvojen muutoksia tullen siihen tulokseen, että NR-lisä on turvallista.

Kolmessa kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa (Chong ym. 2021; Wakade 2021,2015), joissa tutkittiin niasiinin vaikutuksia Parkinsonin taudin motorisiin oireisiin, niasiini oli hyvin siedettyä, eikä sillä ollut suurempia sivuoireita. Chong ym. (2021) raportoi, että suurin osa (80 %) 100 mg niasiinia saaneista tutkittavista kertoi saaneensa niasiinista punastumisoireita (eng. ”flushing-effect”). Toiset tutkittavat, jotka saivat niasiinia 250 mg päivässä, raportoivat kyseisestä punastumisoireesta huomattavasti vähemmän (5 %). Kaikissa tapauksissa punastuminen kesti vain 30–45 minuuttia, jonka jälkeen mitään muita oireita ei ilmennyt. Wakaden ja kumppanien (2021) tutkimuksessa kaikista tutkittavista kaksi kertoi myös saaneensa punastumisoireita, mutta muita oireita tutkittavilla ei ilmennyt. Punastumisoire on kuitenkin niasiinilisän yleinen piirre, eikä se ole vaarallista (Chong ym. 2021). Kolmannen tutkimuksen (Wakade ym. 2015) ainoa tutkittava sieti niasiinia hyvin, eikä hänellä ilmennyt mitään sivuoireita. Sen sijaan Alisky (2005) raportoi niasiinia saaneen potilaan kärsineen lopulta koko kehon peittävästä purppuraisesta ihottumasta ja painajaisista. On kuitenkin huomionarvoista, että kyseisellä potilaalla niasiinimäärä oli nostettu jopa 2 000 mg:aan päivässä, mikä on huomattavasti suurempi annos kuin muissa tutkimuksissa (Chong ym. 2021; Wakade 2021,2015). Pienemmillä niasiiniannoksilla, 500 mg tai 1000 mg päivässä, potilaalla ei ilmennyt sivuoireita (Alisky 2005). Tutkimusten (Alisky 2005; Chong ym. 2021; Wakade ym. 2021,2015) antomäärillä (100–1000 mg) ja -ajoilla (1–12 kk) niasiini oli siis hyvin siedettyä ja se aiheutti vain vähän, jos ollenkaan, sivuoireita.

Taulukko 1. Tutkimuksia niasiinin vaikutuksista Parkinsonin taudissa ja niasiinin turvallisuudesta

Viite (maa)	**Tutkimuksen tarkoitus**	**Tutkimusasetelma**	**Niasiiniryhmä** Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	**Kontrolliryhmä** Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	**Käytetty hoito**	**Keskeisimmät tulokset**
Alisky 2005 (Yhdysvallat)	Tapausraportti niasiinin vaikutuksesta Parkinsonin tautia sairastavan motorisiin oireisiin	Tapausraportti	N=1 78 v. 1/0 - -	-	3 kk ajan päivässä 500 mg niasiinilisä, jonka jälkeen päivässä 1000 mg niasiinilisä	▪ 1. annos: jäykkyyden ja liikkeiden hitauden paraneminen ▪ 2. annos: motoristen oireiden paraneminen, kestämättömät painajaiset ja purppurainen ihottuma
Brakedal ym. 2022 (Norja)	Tutkia, onko NR:n suun kautta nauttiminen turvallista, lisääkö se aivojen NAD-tasoja ja vaikuttaako se aivojen aineenvaihduntaan	Kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu vaiheen I kliininen tutkimus	N=15 63,9 ± 8,0 v. 11 / 4 1,8 ± 0,4 2,2 ± 1,0 v.	N=15 63,7 ± 11,0 v. 14 / 1 1.9 ± 0,6 1,7 ± 1,1 v.	1000 mg NR tai plaseboa 30 päivän ajan	▪ Aivojen NAD-taso nousi ▪ NAD-metabolia lisääntyi ▪ Mitokondrioiden geenien transkriptio lisääntyi ▪ Tulehdukselliset sytokiinit vähenivät ▪ Suun kautta annettu NR on turvallista
Chong ym. 2021 (Yhdysvallat)	Tutkia, vaikuttaako pieni annos niasiinilisää Parkinsonin tautia sairastavien oireisiin	Satunnaistettu kaksoissokkoutettu tutkimus + avoin vaikuttavuustutkimus	N=30 64 ± 12 v. - / - 2.25 ± 1,75 7.75 ± 7,25 v.	N=16 62 ± 4 v. - / - 2,25 ± 1,25 7 ± 6 v.	3 kk päivittäinen plasebo tai 100 mg / 250 mg niasiinilisä, jota seurasi 9kk päivittäinen 250 mg niasiinilisä kaikille	▪ Keskimääräinen 9 ± 6 pisteen parannus (UPDRS III) ▪ Käsinkirjoituksen koko kasvoi, väsymyksen tunne väheni, mieliala parani ▪ TMT-testi: 66s -> 96s
Gaare ym. 2023 (Norja)	Tutkia, onko NR-lisäyksellä vaikutusta DNA:n metylaatioon	Kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu kliininen tutkimus	N=14 63,9 ± 8,0 v. 11 / 4 1,8 ± 0,4 2,2 ± 1,0 v.	N=15 63,7 ± 11,0 v. 14 / 1 1.9 ± 0,6 1,7 ± 1,1 v.	1000 mg NR tai plaseboa 30 päivän ajan	▪ NR:lla ei ollut vaikutusta DNA-metylaation homeostaasiin > NR on turvallista

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Niasiiniryhmä Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	Kontrolliryhmä Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	Käytetty hoito	Keskeisimmät tulokset
Wakade ym. 2021 (Yhdysvallat)	Tutkia, parantaako pieni annos niasiinilisää päivittäin Parkinsonin tautia sairastavien motorisia oireita	Satunnaistettu, lumekontrolloitu kokeellinen tutkimus	N=14 68,2 ± 6 v. 16 / 2 2,25 ± 1,75 6 ± 6 v.	N=17 68 ± 10,7 v. 19 / 2 2,75 ± 1,25 5,6 ± 4,2 v.	6 kk päivittäinen plasebo tai 250 mg niasiinilisä, jota seurasi 6 kk päivittäinen 250 mg niasiinilisä kaikille	▪ Parannus UPDRS III -pisteissä molemmissa ryhmissä ▪ Jäykkyys ja liikkeiden hitaus parani
Wakade ym. 2015 (Yhdysvallat)	Tutkia, miten pieni annoksinen niasiinilisä vaikuttaa GPR1109A:han, niasiini-indeksiin ja Parkinsonin taudin oireisiin	Tapaustutkimus	N=1 65 v. 1/0 2,5 7 v.	-	Päivittäin 250 mg niasiinilisä 45 päivän ajan	▪ 4,5 pisteen parannus (UPDRS III) ▪ Unen laatu parani ▪ Käsiala parani

Lyhenteet: H&Y=Hoehn and Yahr scale, NAD=nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi, NR=nikotiiniamidiribosidi, PT=Parkinsonin tauti, TMT=Trail making test, UPDRS III=Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor section.

*Mukana vain tutkimuksen loppuun asti suorittaneet.

Taulukko 2. Eläintutkimuksia nikotiiniamidin hermostoa suojaavista vaikutuksista

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmalli	Otos (N)	Altistusaika	Aine (annos)	Keskeisimmät tulokset
Anderson ym. 2008 (Yhdysvallat)	Tutkia, eri NAM-annosten hermostoa suojaavia vaikutuksia solukuolemaa vastaan kahdessa erilaisessa (akuutti*/subakuutti**) MPTP-mallissa	eläinmalli (hiiret)	hiiret N=98	Akuutti MPTP: 1 vrk Subakuutti MPTP: 5 vrk NAM: 1 vrk	NAM (125, 250, 500 mg/kg) MPTP (20 mg/kg)	▪ NAM vähensi aivojuovion dopamiinin ehtymistä ja mustatumakkeen solukatoa akuutin ja vähemmissä määrin subakuutin MPTP-annon jälkeen
Anderson ym. 2006 (Yhdysvallat)	Tutkia hermoja suojaavien aineiden, kuten NAM:n, hermoja suojaavia vaikutuksia Parkinsonin taudin hiirimallissa	eläinmalli (hiiret)	hiiret N=119	Akuutti MPTP: 1 vrk Subakuutti MPTP: 5 vrk NAM: 1 vrk	NAM (500 mg/kg) MPTP (20 mg/kg)	Akuutti MPTP: ▪ NAM suojasi aivojuovion DA- ja TH-tasoja sekä SN:n DAergisiä hermosoluja Subakuutti MPTP: ▪ NAM ei vaikuttanut aivojuovion DA- tai TH-tasoihin, mutta suojasi SN:n hermosoluja ▪
Rehman ym. 2022 (Etelä-Korea)	Tutkia NAM:n mahdollisia suojamekanismeja Parkinsonin taudissa	eläinmalli (hiiret)	hiiret N=40 Kont: N=10 MPTP: N=10 MPTP+NAM: N=10 Kont+NAM: N=10	NAM: 10 vrk MPTP: 5 vrk	NAM (500 mg/kg) MPTP (30 mg/kg)	NAM ▪ vähensi oksidatiivista stressiä ▪ suojasi hermosolujen tuhoutumiselta ja vähensi hermotulehdusta ▪ palautti MPTP:n laskemia TH -ja DAT-tasoja hiirten aivoissa ▪ vähensi alfa-synukleiinin ilmentymistä hiirten aivoissa ▪ vähensi tulehduksellisia sytokiineja

Lyhenteet: DA=dopamiini, DAT=Dopamiinin kuljettajat, Kont=kontrolli, NAM=nikotiiniamidi, SN=substantia nigra, TH=tyrosiinihydroksylaasi, vrk=vuorokausi

*4 injektiota 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiiniä (MPTP)/vrk 2 h välein, 1 vrk ajan, **2 injektiota MPTP:tä/vrk 4 h välein, 5 vrk ajan

5.2 Niasiinin mahdolliset vaikutusreitit Parkinsonin taudissa

Neuroinflammaatio, eli hermotulehdus, on keskeinen osa Parkinsonin taudin patofysiologiaa (Wakade ym. 2018). Mekanismeja hermotulehduksen taustalla Parkinsonin taudissa on kuitenkin vaikeaa löytää (Wakade ym. 2018). Taulukossa 3 on esitelty tutkimuksia, joissa on tutkittu niasiinin mahdollisia vaikutusreittejä.

Parkinsonin tautia sairastavilla on todettu lisääntyvän GPR109A-reseptori, joka on G-proteiiniin kytketty tulehdusta estävä reseptori (Wakade ym. 2014). Wakade ja kumppanit (2014) ehdottivat, että GPR109A -reseptori on ratkaiseva osa kroonista tulehdusta ja mikroglia-aktivaatiota Parkinsonin taudissa mustatumakkeessa, ja että tämä tulehdustila korreloi GPR109A-tasojen kanssa veren makrofaagissa. Wakade ja kumppanit (2014) myös raportoivat ensimmäisenä GPR109A:n ilmentymisen voimistumisesta Parkinsonin tautia sairastavien veressä ja mustatumakkeen mikroglioissa. Tämä on lisäosoitus Parkinsonin taudissa meneillään olevasta tulehdusprosessista. Niasiinilla taas on korkea affiniteetti GPR109A:han ja se toimii GPR109A:n agonistina. GPR109A:han liittyy useita toisiolähettejä, jotka ovat hyödyllisiä solujen selviytymiselle. Niasiini toimii erilaisten mekanismien, GPR109A:han liittyvien ja ei-liittyvien, kautta solujen sisällä. On vielä kuitenkin vaikea ennustaa, mitä toimintareittiä niasiini käyttää pääasiassa ja näitä Parkinsonin taudin patologiaan liittyviä polkuja ja solutyyppejä ei vielä tunneta hyvin (Wakade ym. 2014 & 2015). On kuitenkin todettu, että niasiinin tulehdusta estävä vaikutus välittyy nimenomaan sen reseptorin GPR109A:n kautta (Chong ym. 2021).

GPR109A reseptoria esiintyy makrofageissa ja neutrofiileissä enemmän kuin muissa ihmisen elimissä ja kudoksissa (Wakade ym. 2014). Osana luontaista immuniteettia makrofagien ja neutrofiilien tiedetään ylittävän vuotavan veriaivoesteen ja erittävän sytokiineja (mm. interleukiinit, tuumorinekroositekijä, gammainterferoni), jotka puolestaan voivat käynnistää ja säädellä hermostoa rappeuttavia tulehdusreaktioita (Wakade ym. 2018). Wakade ja kumppanit (2018) tutkivat mekanismeja Parkinsonin tautiin liittyvän hermotulehduksen taustalla. He totesivat, että pieni niasiiniannos Parkinsonin tautia sairastavilla voi vaikuttaa makrofagien polarisaatioon tulehdusta edistävästä, M1-tyypistä, tulehdusta ehkäisevään, M2-tyyppiin niasiinireseptorin GPR109A:n kautta. Niasiinin vaikutus makrofagien polarisaatioon saattaa

selittyä sillä, että sen sitoutuminen GPR109A-reseptoriin voi saada aikaan NFkB-signalointireitin tukahduttamisen ja antidioksanttimekanismien sekä mitokondrioiden NAD:n tehostumisen. Pidetään erittäin todennäköisenä, että NFkB-signalointireitin tukahduttaminen ja M2-tyypin makrofagien tulehdusta ehkäisevät toiminnot saavat aikaan niasiinin aiheuttamat hermostoa suojaavat vaikutukset Parkinsonin taudissa (Moehle ja West 2015). Vielä ei tiedetä, kuinka makrofagit sitoutuvat mikrogliaan ja pysyvät kiinni Parkinsonin taudissa, mutta niasiinilisä saattaisi vähentää näiden aktivoituneiden mikroglioiden ja makrofagien osallistumista jatkuvaan hermotulehdukseen (Wakade ym. 2014).

Taulukko 3. Tutkimuksia niasiinin vaikutusmekanismeista

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Tutkittava ryhmä Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	Kontrolliryhmä Otos (N)*, ikä, sukupuolijakauma, (mies/nainen), taudin vakavuus (H&Y), taudin kesto	Käytetty hoito	Keskeisimmät tulokset
Giri ym. 2019 (Yhdysvallat)	Selvittää niasiinin tulehdusta estävien vaikutusten taustalla olevat molekyylimekanismit PT:ssä	Kokeellinen tutkimus, tarkempia tietoja ei annettu	Ikäsovitettu PT sairastavien ryhmä: N=2	Terve kontrolliryhmä: N=2	-	▪ Niasiinihoidolla voi olla potentiaalia vähentää tulehdusta GPR109A:n kautta
Wakade ym. 2018 (Yhdysvallat)	Selvittää, millä mekanismeilla niasiini vaikuttaa PT:een liittyvään hermotulehdukseen ja sairastavien elämänlaatuun	Kokeellinen tutkimus, tarkempia tietoja ei annettu	N= - 62,5 v. (keskiarvo) - 2 (0,9) / 2.1 (0,7) 5 v. Yhteensä tutkimuksessa 46 PT:tä sairastavaa. Ryhmittäisiä lukumääriä ei ilmoitettu.	N= - 62 v. (keskiarvo) - 2,9 (0,9) 7 v. Yhteensä tutkimuksessa 46 PT:tä sairastavaa. Ryhmittäisiä lukumääriä ei ilmoitettu.	Plasebo, 100 mg ja 250 mg niasiinia	▪ Niasiini muuttaa makrofagien polarisaatiota (GPR109A:n kautta) M1-tyypistä M2-tyyppiin ▪ Niasiini parantaa PT:tä sairastavien elämänlaatua
Wakade ym. 2014 (Yhdysvallat)	Arvioida GPR109A reseptorin, niasiinitasojen ja EEG-yöunen välisiä suhteita PT:tä sairastavilla	Kokeellinen tutkimus, tarkempia tietoja ei annettu	N=22 71 ± 8 v. 15 / 7 2.3 ± 0,7 10 ± 6 v.	N=35 Nuori terve kontrolliryhmä: 6M+6N (25±1 v.) Ikäsovitettu terve kontrolliryhmä: 13M+10N (69±7 v.)	-	▪ GPR109A:n ilmentymisen lisääntyminen veressä sekä mustatumakkeessa PT:tä sairastavilla ▪ Niasiinitasot alhaisemmat PT:ssä ja liittyivät lisääntyneeseen kehon kivun kokemiseen ja lyhentyneeseen syvän unen kestoon

Lyhenteet: GPR109A=G Protein-Coupled Receptor 109A, H&Y=Hoehn and Yahr scale, M=mies, N=nainen, NAD=nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi, PT=Parkinsonin tauti

*Mukana vain tutkimuksen loppuun asti suorittaneet.

6 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli saada tietoa niasiinin vaikutuksesta Parkinsonin tautiin ja sen oireisiin sekä niasiinin mahdollisesta potentiaalista sairauden yhtenä hoitomuotona. Sen lisäksi haluttiin selvittää niasiinin mahdolliset vaikutusreitit. Kirjallisuuskatsauksen perusteella niasiinilisä vaikuttaa parantavasti varsinkin sairauden motorisiin oireisiin ja lisäksi positiivisia vaikutuksia havaittiin myös ei-motorisissa oireissa. Parannusta nähtiin muun muassa lihasjäykkyydessä, liikkeiden hitaudessa, mielialassa ja väsymyksessä. Sen sijaan tulokset niasiinin vaikutuksesta uneen ja sen laatuun olivat vaihtelevia. Niasiinilla näyttäisi olevan hermoja suojaavia ja hermotulehdusta vähentäviä vaikutuksia, mutta aihetta on saatu tutkittua kunnolla vasta eläinmalleilla. Niasiini näyttäisi olevan hyvin siedettyä pienillä (100–250 mg) päiväannoksilla, eikä sen aiheuttamia vakavia sivuoireita ole havaittu.

Niasiinin vaikutuksia Parkinsonin taudin oireisiin on tutkittu vasta melko vähän. Kirjallisuuskatsaukseen löytyi kuusi tutkimusta, jotka keskittyivät tutkimaan niasiinin vaikutuksia sairauden oireisiin. Suurin osa näistä tutkimuksista on tehty vasta 2020-luvulla, mikä kertoo tutkimusaiheen tuoreudesta. Toisaalta niasiinin ja sen aktiivisen muodon NAD:n tutkiminen on tällä hetkellä todella aktiivista, joten tutkimukset niasiinin vaikutuksista Parkinsonin taudissa todennäköisesti lisääntyvät. Valituissa tutkimuksissa oli käytetty paljon samoja mittareita, esimerkiksi motorisia toimintoja arvioivaa UPDRS-asteikkoa, minkä takia tulosten vertailu oli mahdollista. Toisaalta tutkimuksissa oli käytetty myös itse raportoitavia kyselyitä, kuten FSS, VAFS ja geriatrinen depressioasteikko (GDS), joiden tulokset perustuvat subjektiivisiin arvioihin. Niiden kohdalla yksittäiset tulokset eivät ole täysin vertailtavissa, mutta kyselyiden tulosten muutoksia voidaan vertailla ja useissa tutkimuksissa havaittiin positiivinen muutos kyselyiden pisteissä. Wakaden ym. (2015) tutkimuksessa taas tutkittavan vastaukset saattoivat vääristyä sokkouttamisen puutteen vuoksi. Tulokset kuitenkin noudattivat samoja piirteitä, kuin muissa tutkimuksissa. Tutkimusten tulokset olivat muutenkin samankaltaisia keskenään, eikä missään tutkimuksessa tullut muista radikaalisti eroavia tuloksia.

Parkinsonin taudin etenevän luonteen takia motoristen toimintojen paraneminen niasiinin antamisen jälkeen on olennaisesti ja kliinisesti merkittävää. On syytä kiinnittää huomiota myös mittareihin, joissa nähtiin vain pientä tai ei mitään muutosta niasiinin annon jälkeen, koska oireiden pysyminen samana voi myös kertoa niasiinilisän hyödyistä. Esimerkiksi Chongin ja kumppanien (2021) tutkimuksessa tutkittavilla ei havaittu merkittävää muutosta yöllisten heräämisten määrissä. Toistuvat heräämiset heikentävät unen laatua ja toimintaa päiväsaikaan, joten heräämistiheyksien pysyminen samana voi tarkoittaa lisäravinteen positiivista vaikutusta. Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa yhtenä heikkoutena oli suhteellisen pienet otoskoot (N=1–46) ja jopa kahdessa tutkimuksessa tutkittiin niasiinin vaikutuksia vain yhdellä henkilöllä. Tämän lisäksi tutkimuksissa oli vain muutamia naisia, joten mahdollisia sukupuolieroja ei pystytä arvioimaan. Parkinsonin tautia sairastaa hieman naisia enemmän miehet, minkä takia tutkittavissa toistui miesten suuri osuus. Näiden heikkouksien lisäksi tutkimuksissa annettiin niasiinia melko vähän aikaa (1–12 kk), jolloin kaikkia niasiinin aiheuttamia merkittäviä muutoksia oireissa ei välttämättä saatu havaittua.

Niasiinin vaikutusmekanismeista Parkinsonin taudissa on vielä vasta vähän tietoa. Niasiini toimii solujen sisällä monien erilaisten mekanismien kautta, mutta on vielä kuitenkin vaikea ennustaa, mitä vaikutusreittiä niasiini käyttää pääasiassa. Tutkimukset kuitenkin osoittavat, että niasiinin tulehdusta estävä vaikutus välittyy nimenomaan sen reseptorin GPR109A:n kautta (Chong ym. 2021). Niasiinin vaikutusta hermojen suojaamiseen ja hermotulehdukseen ei ole vielä saatu tutkittua ihmisillä, mutta sytokiinien pitoisuuksien mittaamisella on saatu jotain viitettä siihen suuntaan, että niasiinilla olisi hermoja suojaavia vaikutuksia (Brakedal ym. 2022; Chong ym. 2021). Eläimillä, esimerkiksi hiirimalleilla, sen sijaan on saatu lupaavia tuloksia niasiinin positiivisista vaikutuksista hermotulehdukseen Parkinsonin taudissa (Anderson ym. 2008,2006; Rehman ym. 2022). Hiirimallit kuitenkin vain jäljittelevät Parkinsonin taudissa todettuja muutoksia, joten tuloksia tulee tulkita varovaisesti.

Parkinsonin tauti yleistyy tällä hetkellä nopeimmin kaikista neurologisista sairauksista ja sitä sairastavien määrän on myös ennustettu kasvavan suurella vauhdilla seuraavien sukupolvien aikana (Dorsey ym. 2018). Parkinsonin taudista ei voi parantua ja sen oireet pahenevat sairauden

edetessä heikentäen sitä sairastavien elämänlaatua, minkä takia on tärkeää kehittää uusia ratkaisuja oireiden helpottamiseksi. Tämänhetkiset sairauden hoitoon käytetyt lääkkeet aiheuttavat sivuoireina ei-motorisia oireita, joissa niasiini voisi potentiaalisesti auttaa. Niasiinilla taas ei ole todettu merkittäviä sivuoireita. Niasiinin havaitut positiiviset vaikutukset sairauden oireiden helpottamiseksi ovat merkittäviä ja niasiini on potentiaalinen lisä sairauden hoitoon.

7 Johtopäätökset

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella niasiinilla on vaikutusta Parkinsonin taudin oireisiin niitä lieventäen ja parantaen. Tuloksia on kuitenkin syytä tulkita siltä osin varoen, että tutkimuksia on tehty vasta melko vähän ja niissä oli myös suhteellisen vähän tutkittavia. Parkinsonin taudista ei voi parantua, jonka takia on tärkeää kehittää entistä parempia hoitomuotoja sairauden oireiden lievittämiseksi. Niasiini on yksi potentiaalinen vaihtoehto ja sen mahdollisuutta Parkinsonin taudin hoitomuotona tulisi tutkia lisää.

Kirjallisuuskatsauksen tulosten vahvistamiseksi tarvitaan lisää pidempään kestäviä, kontrolloituja ja kaksoissokkoutettuja tutkimuksia. Varsinkin pidempi kestoiset tutkimukset ovat perusteltuja, jotta niasiinin kaikki mahdolliset vaikutukset Parkinsonin tautiin saadaan havainnoitua. Pidempi aika näyttäisi, saadaanko oireiden kehittyminen jopa pysäytettyä tai ainakin merkittävästi hidastettua. Tutkimuksissa olisi hyvä käyttää samoja mittareita ja samoja määriä niasiinia kuin jo tehdyissä tutkimuksissa, jolloin tulokset olisivat keskenään vertailukelpoisia.

Lähteet

Airas L, Saraste M. Mikrogliasolut – aivojen puhdistajat ja puolustajat. Lääkärikirja Duodecim 2020;136(7):751–8. https://www.duodecimlehti.fi/duo15489 (Luettu 30.8.2023)

Alisky J. Niacin improved rigidity and bradykinesia in a Parkinson's disease patient but also caused unacceptable nightmares and skin rash--a case report. Nutritional neuroscience 2005;8(5/6):327-329. doi:10.1080/10284150500484638

Anderson DW, Bradbury A, Schneider JS. Broad neuroprotective profile of nicotinamide in different mouse models of MPTP-induced parkinsonism. Eur J Neurosci 2008;28:610-617. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06356.x

Anderson DW, Bradbury KA, Schneider JS. Neuroprotection in Parkinson models varies with toxin administration protocol. Eur J Neurosci 2006;24:3174-3182. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05192.x

Atula S. Parkinsonin tauti. Lääkärikirja Duodecim 2023. https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00055 (Luettu 21.6.2023)

Bohannon RW. Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. Clin. Interv. Aging 2019;14:1681–1691. doi:10.2147/CIA.S194543

Brakedal B, Dölle C, Riemer F, ym. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson’s disease. Cell metabolism 2022;34:396-407. doi:10.1016/j.cmet.2022.02.001

Brück A, Sequeiros RB, Frantzén, ym. Kohdennettu ultraääni vapinan hoidossa. Lääkärikirja Duodecim 2023;139(9):713-20. https://www.duodecimlehti.fi/duo17670 (Luettu 30.8.2023)

Calvani R, Picca A, Landi G, ym. A novel multi-marker discovery approach identifies new serum biomarkers for Parkinson's disease in older people: an exosomes in Parkinson Disease (EXPAND) ancillary study. GeroScience 2020;42:1323-1334. doi:10.1007/s11357-020-00192-2

Chong R, Wakade C, Seamon M, Giri B, Morgan J, Purohit S. Niacin Enhancement for Parkinson's Disease: An Effectiveness Trial. Front Aging Neurosci 2021;13:667032. doi:10.3389/fnagi.2021.667032

Conze DB, Crespo-Barreto J, Kruger CL. Safety assessment of nicotinamide riboside, a form of vitamin B3. Human & experimental toxicology 2016;35(11):1149-1160. doi:10.1177/0960327115626254

Dollerup OL, Britt C, Mads S, ym. A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. The American journal of clinical nutrition 2018;108(2):343-353. doi:10.1093/ajcn/nqy132

Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, ym. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2018;17:939-53. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3

Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, ym. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. iScience 2023:26(3):106278. doi:10.106/j.isci.2023.106278

Giri B, Belanger K, Seamon M, ym. Niacin Ameliorates Neuro-Inflammation in Parkinson's Disease via GPR109A. Int. J Mol Sci 2019;20(18):4559. doi:10.3390/ijms20184559

Hasegawa Y, Inagaki T, Sawada M, Suzumura A. Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells and monocytes/macrophages in Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand. 2000;101:159–164. doi:10.1034/j.1600-0404.2000.101003159.x

Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, Seidler A, Vieregge P, Nischan P. Diet and Parkinson's disease. II: a possible role for the past intake of specific nutrients: Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. Neurology 1996;47:644-650. doi:10.1212/wnl.47.3.644

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181

Lautrup S, Sinclair DA, Mattson MP, Fang EF. NAD+ in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. Cell Metab 2019;30:630-655. doi:10.1016/j.cmet.2019.09.001

Liikehäiriösairauksien liitto. UPDRS-FIN. https://www.liikehairio.fi/palvelut/ammattilaisille/updrs-fin (Luettu 5.7.2023)

Moehle MS, West AB. M1 and M2 immune activation in Parkinson's disease: Foe and ally? Neuroscience 2015;302:59-73. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.018

Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction for therapeutic strategies. Bosn J Basic Med Sci 2021;21(4):422-433. doi:10.17305/bjbms.2020.5181

Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M. Ravitsemustiede. (8. painos). Helsinki: Duodecim 2021.

Parkinsonin tauti: Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. 2022. https://www.kaypahoito.fi/hoi50042 (Luettu 21.6.2023)

Rehman IU, Khan A, Ahmad R, ym. Neuroprotective Effects of Nicotinamide against MPTP-Induced Parkinson's Disease in Mice: Impact on Oxidative Stress, Neuroinflammation, Nrf2/HO-1 and TLR4 Signaling Pathways. Biomedicines 2022;10:2929. doi:10.3390/biomedicines10112929

Schaeffer E, Vaterrodt T, Zaunbrecher L, ym. Effects of Levodopa on quality of sleep and nocturnal movements in Parkinson's Disease. J Neurol 2021;268:2506–2514. doi:10.1007/s00415-021-10419-7

von Bohlen und Halbach O. Animal Models of Parkinson's Disease. Neurodegenerative Dis 2005;2:313-320. doi: 10.1159/000092318

Wakade C, Chong R, Seamon M, Purohit S, Giri B, Morgan JC. 1. Low-Dose Niacin Supplementation Improves Motor Function in US Veterans with Parkinson's Disease: A Single-Center, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Biomedicines 2021;9(12):1881. doi:10.3390/biomedicines9121881

Wakade C, Giri B, Malik A, ym. Niacin modulates macrophage polarization in Parkinson's disease. J Neuroimmunol 2018;320:76-79. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.05.002

Wakade C, Chong R, Bradley E, Morgan JC. Low-dose niacin supplementation modulates GPR109A, niacin index and ameliorates Parkinson's disease symptoms without side effects. Clinical Case Reports 2015;3(7):635-637. doi:10.1002/ccr3.232

Wakade C, Chong R. A novel treatment target for Parkinson's disease. J Neurol Sci 2014;347:34-38. doi:10.1016/j.jns.2014.10.024

Wakade C, Chong R, Bradley E, Thomas B, Morgan J. Upregulation of GPR109A in Parkinson's Disease. PLoS ONE 2014;9(10):e109818. doi:10.1371/journal.pone.0109818

Liitteet

Liite 1. Tiedonhaun kuvaus

Tietokanta	Hakulauseke	Rajaukset	Hakutulos	Otsikko ja tiivistelmä, valitut	Koko teksti, valitut
Pubmed	Parkinson’s disease AND niacin	Englannin kieli Alkuperäinen tutkimusartikkeli Niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin tai etenemiseen	45	10	11
Pubmed	Parkinson's disease AND nicotinamide riboside	Englannin kieli Alkuperäinen tutkimusartikkeli Niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin tai etenemiseen	6	3	1
Scopus	Parkinson’s disease AND niacin	Englannin kieli Alkuperäinen tutkimusartikkeli Niasiinin vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin tai etenemiseen	56	7	7
Valittujen tutkimusten viiteluettelot					1
Yhteensä					20
Päällekkäisyydet huomioon ottaen, valitut					**12**

Liite 2. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
• Tutkimus käsittelee niasiinia Parkinsonin taudin hoitomuotona • Tutkimus käsittelee niasiinin vaikutusmekanismeja Parkinsonin taudissa • Tutkimus on julkaistu vertaisarvioidussa lehdessä • Tutkimusartikkeli on kokonaisuudessaan saatavilla Itä-Suomen yliopiston tietokantojen kautta • Julkaisukieli on englanti • Julkaisu on tieteellinen alkuperäinen tutkimusartikkeli	• Julkaisu on katsausartikkeli • Tutkimuksessa on tutkittu Parkinsonin taudin ehkäisyä • Tutkimuksessa oli tutkittu vain geenimutaatiosta johtuvaa Parkinsonin tautia

Liite 3. United Kingdom Parkinson's Disease Society -kriteerit

Vaihe 1. Parkinson oireyhtymän diagnoosi	Vaihe 2. Poissulkukriteerit	Vaihe 3. Parkinsonin taudin diagnoosia tukevia piirteitä

• Hypokinesia (hidastunut liikkeen aloittaminen ja etenevä toistuvien liikesuoritusten hidastuminen ja laajuuden vähentyminen)
• Ainakin yksi seuraavista:
  ▪ rigiditeetti eli lihasjäykkyys
  ▪ 4–6 Hz:n lepovapina
  ▪ Tasapainon epävakaus (jota ei aiheuta visuaalinen, vestibulaarinen, pikkuaivoperäinen tai proprioseptiivinen häiriö).
	• Toistuviin aivoinfarkteihin liittyvä portaittain etenevä parkinsonismi
	• Aikaisempia toistuvia aivovammoja
	• Sairastettu aivotulehdus
	• Okulogyyriset kriisit
	• Neuroleptihoito oireiden alkaessa
	• Pitkäkestoinen remissio Parkinson-oireissa
	• Täysin unilateraaliset oireet vielä kolmen vuoden kuluttua
	• Useampi kuin yksi parkinsonismitapaus suvussa
	• Supranukleaarinen katsepareesi
	• Pikkuaivoperäiset oireet
	• Aikainen ja vaikea autonominen häiriö
	• Aikainen ja vaikea dementia
	• Positiivinen Babinskin heijaste
	• Aivokasvain tai hydrokefalia aivojen kuvantamistutkimuksissa
	• Puuttuva vaste riittävän suuriannoksiselle levodopahoidolle
		• Toispuolinen alkuoire
		• Todettavissa lepovapinaa
		• Etenevä sairaus
		• Oiressa pysyvä asymmetrisyys
		• Hyvä vaste levodopahoidolle
		• Levodopahoidon aikana ilmaantuvat dyskinesiat
		• Levodopavasteen säilyminen yli 5 vuotta
		• Sairauden kesto yli 10 vuotta

Liite 3. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-Fin, III)

PARKINSON-POTILAAN MOTORINEN TUTKIMUS

ID:_____

Pvm ja aika_____ (off-vaihe / on-vaihe). Lääke klo_____

Puheen tuotto

0 Normaalia.

1 Puheen ilmeikkyys, ääntäminen ja/tai äänen voimakkuus lievästi heikentyneet.

2 Monotoninen, sammaltava, silti ymmärrettävä, kohtalaisesti vaikeutunut.

3 Huomattavasti heikentynyt, vaikea ymmärtää.

4 Ei ymmärrettävissä.

Kasvojen ilmeet

0 Normaalit.

1 Vähäinen hypomimia (ilmeettömyys), voisi olla normaaliksi tulkittava. 2 Lievä, mutta selvästi poikkeava ilmeikkyyden väheneminen. 3 Kohtalainen hypomimia (ilmeettömyys), huulet ovat erillään toisinaan. 4 Naamiomainen, vaikea tai täydellinen kasvojen ilmeettömyys. Huulet ovat erillään
vähintään 0,5 cm.

Lepovapina (pää, ylä- ja alaraajat)

Kasvoissa, huulissa, leuassa

0 Ei ole.

1 Lievää ja ajoittaista.

2 Lievää amplitudiltaan (laajuudeltaan) ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain
ajoittaista.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Oikeassa kädessä

0 Ei ole

1 Lievää ja ajoittaista

2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Vasemmassa kädessä

0 Ei ole

1 Lievää ja ajoittaista

2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Oikeassa jalassa

0 Ei ole

1 Lievää ja ajoittaista

2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Vasemmassa jalassa

0 Ei ole

1 Lievää ja ajoittaista

2 Lievää amplitudiltaan ja jatkuvaa. Tai kohtalaista amplitudiltaan, mutta vain ajoittaista.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

4 Huomattavaa amplitudiltaan, lähes kaiken aikaa.

Käsien liike- tai asentovapina

Oikeassa kädessä

0 Ei ole.

1 Lievää, esiintyy liikkeessä.

2 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy liikkeessä.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy sekä liikkeessä että asentoa ylläpitäessä.

4 Huomattavan suuriamplitudinen, häiritsee ruokailua.

Vasemmassa kädessä

0 Ei ole.

1 Lievää, esiintyy liikkeessä.

2 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy liikkeessä.

3 Kohtalaista amplitudiltaan, esiintyy sekä liikkeessä että asentoa ylläpitäessä.

4 Huomattavan suuriamplitudinen, häiritsee ruokailua.

Rigiditeetti *(jäykkyys)*

(arvioidaan passiivisista liikkeistä (lääkärin tai fysioterapeutin liikuttaessa raajaa) potilaan istuessa rentona; hammasratasilmiötä ei oteta huomioon)

Niskassa

0 Ei ole.

1 Vähäistä.

2 Lievää tai kohtalaista.

3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.

4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Oikeassa kädessä

0 Ei ole.

1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.

2 Lievää tai kohtalaista.

3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.

4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Vasemmassa kädessä

0 Ei ole.

1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.

2 Lievää tai kohtalaista.

3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.

4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Oikeassa jalassa

0 Ei ole.

1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.

2 Lievää tai kohtalaista.

3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.

4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Vasemmassa jalassa

0 Ei ole.

1 Vähäistä tai todettavissa vain peililiikkeen aikana (kun potilas liikuttaa vastakkaista raajaa) tai muun raajaliikkeen aikana.

2 Lievää tai kohtalaista.

3 Huomattavaa, mutta täysi liikelaajuus saadaan helposti esiin.

4 Vaikea-asteista, liikelaajuus saadaan vaivoin esiin.

Sormien naputus (peukalo ja etusormi yhteen mahdollisimman nopeasti, suurin mahdollinen amplitudi, molemmat kädet erikseen)

Oikealla

0 Normaali.

1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.

2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain pysähtyä.

3 Selvästi vaikeutunut, usein vaikeuksia aloittaa liikesuoritus tai liikesuoritus keskeytyy.

4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasemmalla

0 Normaali.

1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.

2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain pysähtyä.

3 Selvästi vaikeutunut, usein vaikeuksia aloittaa liikesuoritus tai liikesuoritus keskeytyy.

4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Käsien liikkeet (kädet nyrkkiin mahdollisimman nopeasti, sormet ojennetaan, molemmat kädet erikseen)

Oikea

0 Normaali.

1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.

2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain keskeytyä.

3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.

4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen

0 Normaali.

1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt.
2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuoritus voi ajoittain keskeytyä.
3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Käsien nopeat toistuvaisliikkeet (diadokokineesi, käsien toistuvat pronaatio-supinaatioliikkeet (sisä- ja uloskierto) yläraajat suorina edessä mahdollisimman laajasti, molemmat kädet samanaikaisesti)

Oikea
0 Normaali.
1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen
0 Normaali.
1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.
4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Jalkojen ketteryys

Oikea
0 Normaali.
1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt
2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista
3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.

4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Vasen

0 Normaali.

1 Lievästi hidastunut ja/tai amplitudi pienentynyt

2 Kohtalaisesti vaikeutunut. Selvä ja nopea väsyminen. Liikesuorituksen keskeytyminen ajoittain mahdollista

3 Selvästi vaikeutunut. Toistuvaa jähmeyttä liikesuorituksen aloittamisessa tai liikesuorituksessa esiintyy keskeytymisiä.

4 Vain vaivoin suoriutuu tehtävästä.

Tuolista ylösnousu (potilasta pyydetään nousemaan kädet ristissä rinnalla tuolista, jossa selkänoja ja käsinojat)

0 Normaali.

1 Hidasta tai voi joutua yrittämään uudelleen.

2 Nousee käsinojista ponnistaen

3 Taipumusta kaatua taaksepäin ja voi joutua yrittämään uudelleen, mutta pääsee ylös omin avuin.

4 Ei kykene nousemaan ilman apua.

Asento (ryhti)

0 Normaali.

1 Ei täysin suora, hieman etukumara, voisi olla normaali iäkkäälle.

2 Kohtalaisen etukumara, selvästi poikkeava, voi kallistua lievästi jommallekummalle puolelle.

3 Vaikeasti etukumara, kyfoosi, voi kallistua kohtalaisesti jommallekummalle puolelle.

4 Erittäin vaikeasti kumarassa, äärimmäinen virheasento.

Kävely

0 Normaalia.

1 Hidasta, voi laahustaa lyhyin askelin, kävely ei kiihdy eikä vartalo kallistu eteenpäin.

2 Vaikeutunutta, mutta tarvitsee vain vähän tai ei lainkaan apua, voi kävellä lyhyin askelein, kävelyvauhti voi kiihtyä tai vartalo kallistua eteenpäin.

3 Huomattavasti vaikeutunutta, tarvitsee apua tai apuvälineen.

4 Ei kykene kävelemään edes avun turvin.

Tasapainon hallinta (testataan nykäisemällä tutkittavaa kevyesti olkapäistä nykäistään taaksepäin tutkittavan seistessä suorassa, jalat hieman erillään, silmät auki. Potilaalle kerrotaan etukäteen, mitä tehdään)

0 Normaali.

1 Retropulsio (ottaa askeleen, pari taaksepäin), mutta pystyy korjaamaan asentonsa.

2 Asennon korjausvaste puuttuu; kaatuisi ellei otettaisi kiinni.

3 Seisominen erittäin epävakaata, saattaa kaatua itsestään.

4 Ei kykene seisomaan ilman apua.

Bradykinesia ja hypokinesia (arvioidaan yleistä hitautta, epäröintiä, myötäliikkeiden vähyyttä, liikelaajuuden pienentymistä ja liikkeiden niukkuutta)

0 Ei esiinny.

1 Vähäistä liikkeiden hitautta, mikä voisi olla normaalia joillekin. Liikelaajuuksien pienentyminen mahdollista.

2 Lievää, mutta selvästi poikkeavaa liikkeiden hitautta ja vähäisyyttä, tai liikelaajuus jonkin verran pienentynyt.

3 Kohtalaista liikkeiden hitautta, vähäisyyttä tai liikelaajuuden pienentymistä.

4 Huomattavaa liikkeiden hitautta, vähäisyyttä tai liikelaajuuden pienentymistä.

YHTEENSÄ _____/108