

# Otsoniterapia hoitokeinona retinitis pigmentosaan

Miika Sallinen

**Yhteenveto:** Retinitis pigmentosa (RP) on perinnöllinen silmäsairaus, joka pahimmillaan johtaa sokeuteen. Lääketiede ei ole tuntenut tautiin tehokasta hoitoa. Kuitenkin jo 1980-luvun lopulla varsinkin Kuubassa kehitettiin otsoniterapiaan perustuvaa hoitoa RP-potilaille, ja alustavat tulokset olivat lupaavia. Osassa tutkimuksista ei kuitenkaan pystytty osoittamaan, että Kuubassa hoitoja saaneiden potilaiden näkö olisi parantunut. Tämä vaiensii tutkimukset ja mielenkiinnon aiheeseen. Sittemmin uudet tutkimukset ovat kuitenkin kyenneet osoittamaan toista. Aluksi monet silmälääkärit tekivät raportteja yksittäispotilaista, ja viimeiset tutkimukset ovat hyvin varteenotettavia kaksoissokkotutkimuksia. Tämä katsaus käsittelee suoritettuja RP-potilaiden otsoniterapiatutkimukset ja pyrkii selvittämään syitä aluksi ristiriitaisiin tuloksiin. Johtopäätöksenä otsoniterapian todetaan olevan ilmeisen toimiva hoitomuoto, mutta selventävät ja varmentavat lisätutkimukset ovat yhä tervetulleita.

*Avainsanat:* Otsoniterapia, otsonihoito, retinitis pigmentosa, Kuuban hoitomuoto

## Johdanto

Retinitis pigmentosa (RP) eli verkkokalvon pigmentisurkastuma on perinnöllinen rappeuttava silmäsairaus. Sitä esiintyy noin yhdellä henkilöllä 4000:sta ja maailmanlaajuisesti taudin kantajia on miljoonia. Verkkokalvo eli retina on silmän takana näköön perustuvaa informaatiota vastaanottava ja muokkaava aistinjärjestelmä, joka lähettää tiedot edelleen aivojen käsiteltäviksi. Verkkokalvolla sijaitsevien sauvasolujen vähittäinen tuhoutuminen aiheuttaa ensin hämäräsokeutta ja sittemmin näkökentän supistumista. Tällaisen putkinäön asemasta voi esiintyä myös näkökentän sumentumista, mikä haittaa lukemista ja ihmisten kasvojen tunnistamista. Sairaus voi johtaa sokeuteen, mutta useimmilla retinitikoilla säilyy näön jäänteitä. Tauti etenee salakavalasti. Sairastunut tottuu vähitellen heikkenevään näkönsä eikä aina havaitse vammautumistaan. Usherin syndrooma on eräs RP:n muoto, jossa sama geeni vaikuttaa myös kuuloon, ja se onkin yleisin kuurosokeuden aiheuttaja.

Retinitis pigmentosaan ei lääketieteen mukaan ole tehokasta hoitokeinoa, joskin suurien A-vitamiiniannosten on havaittu hidastavan taudin etenemistä (Berson ym. 1993). 1980-luvun lopulla, kun Kuubassa alettiin tutkia otsonin lääkkänsä käyttökelpoisuutta, RP oli eräs ensimmäisistä tutkituista taudeista. Alustavat tulokset (Menéndez ym. 1989) olivat erinomaisia.

Tiedot niistä levisivät ajan mittaan myös Yhdysvaltoihin ja muualle maailmaan, ja satoja ellei jopa tuhansia potilaita saapui Kuuban hoidettavaksi. Tämä kiinnosti myös länsimaalaisia tutkijoita, ja esimerkiksi Harvardin yliopiston tutkijat tohtori Eliot Bersonin (1996) johdolla analysoivatkin kymmentä potilasta sekä ennen vierailua että sen jälkeen. Tulokset eivät olleet rohkaisevia, ja niinpä menetelmää alettiinkin vahvasti kyseenalaistaa. Näitä tuloksia tukee myös norjalaisen tutkijan aiemmat havainnot (Hetland 1994). RP:n hoidossa saatuja ristiriitaisia tuloksia on käytetty koko otsoniterapian mustamaalaamiseen. Esimerkiksi monella internetin keskustelupalstalla viitataan juuri Bersonin ym. (1996) tekemään analyysiin, ja sen perusteella jopa monia muitakin Kuubassa tehtyjä otsonihoitotutkimuksia on pyritty kyseenalaistamaan ja leimaamaan epäluotettaviksi.

Asia ei kuitenkaan ole näin yksinkertainen. Negatiivisetkin tutkimustulokset ovat olleet ristiriidassa hoidettujen potilaiden omien kokemusten kanssa. Myös muut useissa maissa tehdyt tutkimukset ovat päätyneet erinomaisiin tuloksiin (Menéndez ym. 1989, Gierek-Lapinska ym. 1992, Perone ym. 1996, Marmer & Parks 1998a&b, joskin yhtä tutkimusta (Copello ym. 2003) lukuun ottamatta tutkimukset ovat hyvin suppeita. Tämän katsauksen tarkoituksena on käydä mahdollisimman tarkasti läpi kaikki RP:n otsonihoidoista ilmestyneet tutkimukset ja pohtia sen tiedon perusteella, miksi tulokset ovat ristiriitaisia ja onko otsonihoito todella tehokasta.

## Kiistan synty

### *Ensimmäiset tutkimukset Kuubassa*

Kuuban Kansallinen tieteiden tutkimuskeskus (*Centro Nacional de Investigaciones Científicas*) aloitti jo 1980-luvun puolivälissä RP:tä käsittävän tutkimuksen (Menéndez ym. 1989). Tutkimukseen valittiin 200 suhteellisen nuorta potilasta, joista pääosa oli 20-25 vuoden ikäisiä. Heille annettiin otsonihoitoja joko lihaksensisäisenä injektioina tai otsoni-autohemoterapiana yhteensä 15-20 hoitokertaa peräkkäisinä päivinä.

Tulokset olivat erinomaisia. Potilaiden näkökenttä kasvoi, heidän näkönsä tarkentui ja värien erotuskyky parani. Kaikkiaan 200 potilaasta huomattavaa paranemista havaittiin 124 potilaalla ja havaittavaa paranemista vielä 54 potilaalla. Ainoastaan 22 potilaalla paraneminen oli olematonta, tai tila jopa heikkeni. Parhaimmillaan näkö pysyi kohentuneena jopa kaksikin vuotta otsoniterapiakuurin jälkeen. Esimerkiksi *Revista CENIC Ciencias Biológicas* -lehdessä julkaistussa alkuperäistutkimuksessa oli kuvat kolmen potilaan näkökentästä ennen hoitoja ja reilu vuosi niiden jälkeen. Parhaimmillaan kapea putkinäkö oli lähes täysin normalisoitunut.

Artikkelissa mainittiin myös toisesta rinnakkaistutkimuksesta, jossa tämä hoitomuoto oli yhdistetty verisuonten mikrokirurgiaan (toimenpiteestä ei mainittu tarkemmin). Tätä toimenpidettä sovellettiin varsinkin niihin potilaisiin, joihin pelkkä otsonihoito ei tehonnut, ja tulokset olivat olleet erinomaisia.

Vaikka nämä tutkimukset julkaistiin pienissä kuubalaisissa tiedelehdissä, niiden tekijät olivat aktiivisia ja yrittivät saada sanaa levitettyä mm. osallistumalla erilaisiin kansainvälisiin kongresseihin. Sana levisi myös potilaiden joukossa, ja esimerkiksi tunnetun terveyskirjailijan Nathaniel Altmanin Bestseller *Oxygen Healing Therapies* lienee myös vaikuttanut siihen, että hoitomuoto sai kohtalaisesti julkisuutta varsinkin Yhdysvalloissa. Tämä ei liene yllätys, sillä RP:hen ei tunneta tehokasta hoitoa, joten menetettävää ei sinänsä ollut. Kaikki mikä antoi toivoa, haluttiin luonnollisesti ottaa vastaan.

### *Kritiikki ja negatiiviset tutkimustulokset*

Hoitomuoto oli kuitenkin tuntematon ja ennakkoluuloja herättävä. Täten yllättävänä ei myöskään voi pitää sitä kritiikkiä, jota varsin pian alkoi esiintyä. Ensimmäisenä kritiikkiä esitti Australian retinitis pigmentosa –säätiön johtaja Leonie Kelleher *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* –lehdessä vuonna 1992. Hän oli saanut käsiinsä kuubalaisen tohtori Orlifio Peláezin lähettämää informaatiota hoidoista, joita myös kansainvälinen retinitis pigmentosa -yhdistys oli

käynyt läpi. Heidän suosituksensa oli, ettei hoitomuotoa kokeiltaisii seuraavista syistä.

- Hoidoilla ei ole tunnettua tieteellistä perustetta.
- Hoidoista ei ole saatavilla hyväksyttävää julkaistua tietoa, joka osoittaisi sen olevan tehokasta RP:n hoidossa.
- Potilaiden täydellinen tutkiminen jälkikäteen ei ole mahdollista, koska tohtori Peláez kieltäytyy paljastamasta kaikkia tietoja hoitotoimenpiteistään.
- On syytä olla huolestunut siitä että tämä toimenpide voi olla joissakin tapauksissa haitallinen.

Tällaiset huolet saivat lisäpontta vuonna 1994, kun kahdeksan henkilön norjalainen potilasryhmä matkusti Kuubaan saamaan hoitoja. Heidät analysoitiin puoli vuotta myöhemmin, jolloin kolmella potilaalla näkö oli huonontunut ja yhdelle oli leikkauksen vuoksi syntynyt diplopia, eli esineiden näkeminen kahtena, joka aiheutuu silmälihasten toiminnan tai niiden säätelyn häiriöistä. Vaikka raportissa mainittiin myös jotain positiivista, kuten erään henkilön parantuneesta värien erotuksesta, sen kokonaiskuva oli varsin negatiivinen. Koska artikkeli oli kirjoitettu norjaksi, se ei sellaisenaan saavuttanut suurta tiedeyhteisöä, mutta sen englanninkielinen tiivistelmä löytyy tärkeimmistä tietokannoista ja abstraktijulkaisuista, joten tiivistelmän negatiivinen sanoma levisi paremmin.

Samoihin aikoihin myös saksalaiset silmä lääkärit raportoivat\* kahdesta Kuubassa käyneestä potilaasta, joille oli kehittynyt diplopia. Nämä tutkijat eivät analysoineet suurempaa joukkoa, vaan nämä potilaat löytyivät lähinnä siksi, että he olivat tulleet näyttämään oireitaan. Koska jopa satoja saksalaispotilaita oli varmasti jo tuohonkin aikaan käynyt Kuubassa, tällaiset yksittäistapaukset eivät ole merkittävä todiste hoitoja vastaan. Joka tapauksessa myös tämä raportti osaltaan lisäsi skeptisyyttä kuubalaisten menetelmiä kohtaan.

Varsinainen takaisku tuli kuitenkin vuonna 1996, kun kenties maailman tunnetuimmat retinitis pigmentosaa tutkineet tutkijat Harvardin yliopistosta analysoivat kymmentä Kuubassa käynyttä potilasta. Tämä analyysi tehtiin 6-8 kuukautta sen jälkeen kun potilas oli ollut Kuubassa. Raportti (Berson ym. 1996) ei ollut kauttaaltaan negatiivinen, sillä siinä todetaan että kaikkien potilaiden omakohtainen kokemus näön paranemisesta jollain tavoin, oli positiivinen. Toisaalta kaksi potilasta ei enää jälkeinpäin ollut siitä varma. Kenenkään mielestä hoidoista ei ollut haittaa.

Sen sijaan Snellen-näön terävyystestissä koheneminen oli vain vähäistä, samoin kuin näkökentän laajuudessa, eikä sitä luonnehdittu tilastollisesti merkittäväksi. Tämäkin raportti käännettiin negatiiviseksi, kun tutkijat alkoivat sulkea

\* Tämä raportti julkaistiin *Zeitschrift für praktiken Augenheilkunde* –lehdessä vuonna 1994. En ole nähnyt alkuperäisraporttia, mutta yksi sen tekijöistä kirjoitti aiheesta kommentoidessaan Kuubalaista hoitoa *Archives of Ophthalmology* –lehdessä vuonna 1997 (Gerding).

pois potilaita. Eräs 50-vuotias mies suljettiin pois, koska hänen näöntarkkuutensa oikeassa silmässä oli kohentunut poikkeuksellisen paljon. Samoin muuan 27-vuotias nainen poistettiin, kun hänen näkökenttensä oli kasvanut silmästä riippuen 3-4 -kertaiseksi, mutta tätä kohenemista ei enää uudempien hoitojen jälkeen havaittu. Tätä potilaiden poissulkemista perusteltiin poikkeustapauksilla, ja kohenemisen oletettiin johtuvan joidenkin RP-potilaiden luonnollisista vaihteluista (mielenkiintoista, ettei tutkijat missään vaiheessa edes spekuloineet, että kuubalaisella hoidolla olisi ollut osuutta asiaan).

Kun nämä potilaat oli suljettu pois, näönterävyydessä ei edelleenkaan ollut merkittävää muutosta, mutta näkökenttä sen sijaan laski keskimäärin 12,9 %, mitä tutkijat luonnehtivat tilastollisesti merkittäväksi. Näön kannalta merkityksellisempi 30 hertsin sauvan ERG amplitudi putosi tämän 6-8 kuukauden mittajakson aikana keskimäärin 15,5 %. Tämä on hieman enemmän kuin RP-potilaiden aiempien tutkimusten tulokset, joissa vuodessa laskua olisi 10-18,5 %. Näiden tietojen perusteella tutkijat tekivät johtopäätöksen, että hoitomuoto voisi keskimäärin jopa nopeuttaa potilaan tilan heikkenemistä. Tämä johtopäätös oli erittäin outo, sillä tulokseen päästiin vain sulkemalla pois osa potilaista, tai ottamalla huomioon sellaisen parametrin, jonka merkitys näön kannalta on toisarvoinen. Tutkittuja potilaita oli lisäksi vain yhdeksän kappaletta (kymmenes kuoli ennen useimpia analyysejä). Merkityksellisen potilasjoukonkaan vuoksi tutkimuksesta ei olisi pitänyt tehdä mitään johtopäätöstä suuntaan tai toiseen.

Puutteistaan huolimatta artikkeli kuitenkin julkaistiin *Archives of Ophthalmology* -lehdessä, ja sitä höystettiin vielä saman lehden kolumnilla (Weleber 1996), joka niin ikään leimasi hoidot tehottomiksi ja jopa vaarallisiksi. Tässä vaiheessa alkoi vahvasti näyttää siltä, että kuubalainen hoitomuoto voitaisiin haudata lopullisesti. Näin olisi ehkä tapahtunutkin, jos tutkimustulokset olisivat olleet pelkästään tyrmäviä. Itse asiassa näissä negatiivisissa tutkimuksissa yksikään tutkija ei ollut itse hoitanut potilaita. He olivat vain analysoineet Kuubassa hoitoja saaneiden potilaiden tuloksia vähintään puoli vuotta hoitojen jälkeen. Muutamat silmälääkärit ja tutkimusryhmät ovat kokeilleet otsonihoitoja itse, ja heidän tuloksensa näyttää kääntävän tilanteen taas pääläelleen.

## Positiivisten tutkimusten esiintulo

### *Ensimmäiset tutkimukset Kuuban ulkopuolella*

Kuubalaista hoitomuotoa on kritisoitu siten, ettei siitä ole tuotettu tieteellistä todistusaineistoa tieteellisiin *peer review* -lehtiin. Itse asiassa tässä väitteessään kriitikot (esim. Gerding 1997) ovat olleet vain puoliksi oikeassa. Pitääkin nimittäin paikkansa, ettei englanninkielisissä tunnetuissa tiedelehdissä vielä

tuolloin ollut artikkeleita otsonihoitojen tehosta retinitis pigmentosaan. Toisaalta Bolognan yliopistossa suoritettu tutkimus ikääntymiseen liittyvästä verkkokalvon rappeutumisesta oli julkaistu *Panminerva Medica* -lehdessä jo vuonna 1990.

Retinitis pigmentosastakin oli ilmestynyt jo kolme tutkimusta. Kuubalaisten laaja tutkimus oli julkaistu espanjaksi sekä *Revista CENIC Ciencias Biológicas* että *Revista Cubana de Oftalmologia* -lehdissä jo vuosina 1989 ja 1990. Tätä tutkimusta on käsitelty jo aiemmin.

Sen sijaan varsin pian tämän jälkeen, vuonna 1992, puolalaiset tutkijat (Gierek-Lapinska ym.) julkaisivat puolalaisessa *Klinika Oczna* -lehdessä tutkimuksia kaikkiaan 174 potilaasta, jotka kärsivät erilaisista silmätauteista ja joita hoidettiin otsoniterapialla. Alkuperäisartikkeliä en kielivaikeuksien vuoksi ole voinut lukea, mutta sen tiivistelmän mukaan joukossa oli useita RP-potilaita, joilla havaittiin kohenemista sekä parantuneena näöntarkkuutena että laajentuneena näkökenttänä.

Näiden lisäksi ainakin italialaiset tutkijat (Perone ym. 1996) ovat julkaisseet yhden menestyksellisen tapaushistoriikin eräästä otsonihoitoja saaneesta RP-potilaasta, jolla niin ikään havaittiin kohenemista. Tätäkään *Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica* -lehdessä julkaistua artikkelia en ole nähnyt, mutta siitäkin huolimatta sekin osaltaan kumoaa kriitikoiden väitteitä, ettei näistä hoidoista ole ollut julkaistua tietoa. Toki tämä tieto on ollut suppeaa ja sellaisenaan varmasti riittämätöntä. Myöhemmin tilanne on onneksi selvästi parantunut.

### *Uusia amerikkalaisia havaintoja*

Ensimmäinen huomionarvoinen kritiikki Bersonin ym. (1996) testejä vastaan, ilmestyi länsimaissa vuonna 1998. Tuolloin Atlantassa toimivat silmälääkäri Robert Marmer ja hänen avustajansa Susan Parks kirjoittivat omia tutkimustuloksiaan *Annals of Ophthalmology* -lehteen. Ensimmäisessä artikkelissaan (Marmer & Parks 1998a) he kertovat näistä hoidoista seuraavaa:

*"Clinica Internacional de Retinosis Pigmentaria Havannassa Kuubassa antoi ilmoituksen, jonka mukaan he suorittivat hoito-ohjelmaa retinitis pigmentosaan ja potilailla, jotka tätä hoitoa saivat, havaittiin kohenemista heidän näkötoiminnoissaan. Tohtori Orfilio Pelaez Molina, tämän hyvin varustetun laitoksen johtaja, on vakuuttunut että tämä toimintamalli edesauttaa retinitis pigmentosapotilaiden toimia tehokkaammin. Potilaat joka puolelta maailmaa matkustivat Kuubaan hoitoihin. Myös joukko USA:laisia potilaita saapui salaa näihin hoitoihin.*

*Kuuban vierailun jälkeen potilaiden tarkastelussa, esitietojen tutkimisen ja hoitajakson havaitsemisen jälkeen, me huomioimme kohenemista potilaiden monissa näköön liittyvissä toiminnoissa. Lisäksi potilaat kertoivat näkevänsä värejä kirkaammin, ja*

*rinnastivat että he kykenivät erottamaan värisävyjä ja yksityiskohtaisempia kohtia värillisissä kankaissa ja ympäristössä. Tämä parantunut näkökyky näytti tuovan toivoa noille potilaille, jotka etsivät apua taistellakseen retinitis pigmentosan vaikutuksia vastaan."*

Nämä havainnot olivat täysin päinvastaisia kuin Bersonilla ym. (1996). Marmer ja Parks olivat hyvin selvillä Bersonin ja kollegoiden tuloksista, ja he päättivät ratkaista tätä ristiriitaa omilla kokeillaan. He hankkivat klinikalleen otsonigeneraattorin ja suorittivat omat tutkimuksensa kahdella RP-potilaalla. Nämä tapaukset olivat erittäin rohkaisevia ja ne esitetään seuraavassa:

Ensimmäinen tapaus (Marmer & Parks 1998a) oli 38-vuotias nainen. Hänellä oli bilateraalinen kaventunut näkökenttä, joka aiheutti hänelle liikkumisvaikeuksia jopa tutuissakin ympäristöissä. Myös vähävaloinen ympäristö aiheutti potilaalle huomattavia rajoituksia. Häntä hoidettiin otsoni-autohemoterapialla 15 hoitokertaa. Hoidoissa potilaalta otettiin 200 ml verta, joka otsonoitiin 50 µg/ml otsonipitoisuudella ja infusoitiin takaisin potilaaseen. Hoitoja annettiin peräkkäisinä päivinä yhteensä 15 kertaa. Ennen otsonihoitoja potilaalle oli suoritettu Farnsworth 100 värisävyjen havainnointitesti. Samoin hänen verensä hiilidioksidi- ja happiosapaineet tarkastettiin toisessa laboratorioissa. Molemmat testit tehtiin uudelleen hoitajakson päätyttyä.

Tulokset olivat lupaavia. Veren happiosapaine oli noussut 92 mmHg:sta 108 mmHg:en. Potilas ei lainkaan kärsinyt mistään hengitys- tai verenkiertosairauksista, joten veren lisääntynyt happipitoisuus oli otsonihoitojen ansiota. Farnsworth 100 värisävyhavaintotestissä potilas teki ennen hoitoja 236 virhettä, kun hoitojen jälkeen virheiden määrä oli pudonnut 148:aan. Myös tätä tulosta luonnehdittiin erittäin merkittäväksi.

Toinen tutkittu tapaus (Marmer Parks 1998b) oli 38-vuotias mies. Hänen tärkeimpänä oireenaan oli heikentynyt toimintakyky vähävaloisessa ympäristössä. Esimerkkinä hän luonnehti, että joka aamu saapuessaan töihin, hänen täytyi kulkea valoisan seudun kautta. Saapuessaan auringonvalosta sisätiloihin, hän ei kyennyt edes hississä painamaan oikeaa nappia. Hänen paras näöntarkkuutensa oli muutoin kohtuullisen hyvä (20/40 oikeassa ja 20/30 vasemmassa silmässä). Ennen otsoniterapiaa potilas altistettiin 10 sekunnin stimuloivaan valorasituskokeeseen. Tästä ärsykkeestä palautumiseen meni 3,32 sekuntia. Kontrastitestissä potilaan päivänäöntarkkuudeksi saatiin 20/70 molemmissa silmissä, mutta kun reunoilta aiheutettiin häikäistymistä, potilas ei kyennyt havaitsemaan testikohteita. Hämärätestissä potilas ei kyennyt lukemaan merkkejä lainkaan.

Tätäkin potilasta hoidettiin edellisen tavoin otsoni-autohemoterapialla yhteensä 15 peräkkäisinä päivinä tehtyinä hoitokertoina. Tämän jälkeen potilaan jo ennestään varsin hyvä näöntarkkuus oli parantunut oikeassa silmässä 20/25:een ja pysynyt vasemmassa

ennallaan 20/40:ssa. 10 sekunnin valorasituksesta palautumiseen meni hoidon jälkeen enää 0,10 sekuntia – siis yli 30 kertaa vähemmän kuin ennen hoitoja. Myös oikean silmän kontrastierkkyys päivänvalossa koheni 20/50:een, mutta pysyi ennallaan vasemmassa silmässä. näkökentän reunoilta aiheutetussa häikäisytestissä potilas ei edelleenkään kyennyt näkemään keskelle. Sen sijaan hämärätestissä näkö oli kohentunut ja molempien silmien näöntarkkuus oli tuolloin 20/100.

Näiden havaintojen perusteella Marmer ja Parks totesivat otsoniterapian olevan toimiva hoitokeino retinitis pigmentosaan. Hekin myöntävät, että hoitovaikutuksen kesto ei ole tutkittu, mutta se on joka tapauksessa useita kuukausia. Säännöllinen hoitojen toisto voisi heistä olla toimiva keino näiden kohentuneiden toimintojen ylläpitoon ja estämään tai hidastamaan silmän rappeutumista, joka seuraa ilman tämällyypistä hoitoa.

#### *Uudempia kaksoissokkotutkimuksia*

Bersonin ym. (1996) negatiivisesti sävytetty tutkimus sai kuubalaisen lääkärin Orlifio Peláezin kirjoittaman vastineen *Archives of Ophthalmology* –lehteen. Kommentoidessaan Peláezin puolustuspuheenvuoroa, Eliot Berson (1997) kollegoineen toivoivat Peláezin esittävän randomisoidun kaksoissokkotutkimuksen *peer review* –tiedelehteen. Kuubassa oli tuolloin tehty jo useitakin retinitis pigmentosaa koskevia otsonihoitotutkimuksia, ja useita niistä esitettiin toisessa kansainvälisessä otsonin sovellutuksia käsittelevässä symposiumissa Havannassa vuonna 1997. Ainoastaan yksi näistä tutkimuksista oli tehty kaksoissokkoperiaatteella, ja käsitellen sitä pian enemmän. Sitäkään ei ole julkaistu kansainvälisessä foorumissa.

Seuraavan kaksoissokkotutkimuksen tekeminen kuitenkin alkoi Peláezin entisen assistentin Mirtha Copellon johdolla tammikuussa 1999 päättyen kesäkuussa 2000. Sen tulokset esitettiin Kansainvälisen otsonijärjestön 15. maailmakongressissa Lontoossa syyskuussa 2001, ja ne julkaistiin täydellisenä kongressin julkaisuissa, ja viimein myös *Ozone: Science and Engineering* –tiedelehdessä kesällä 2003. Muutamista aiemmista tutkimuksista poiketen, tässä tutkimuksessa hoitomuotona oli yksinomaan otsoniterapia, eikä potilaille suoritettu mitään kirurgisia toimenpiteitä. Helpon saatavuuden vuoksi käsitellen tätä tutkimusta varsin tarkasti.

Tutkimus käsitti yhteensä 68 potilasta, jotka jaettiin kahteen 34-potilaan ryhmään. Tutkimusryhmä sai otsonia peräsuolihuuhteluna 200 ml kerrallaan (pitoisuus 200 mg/l) 15 peräkkäisenä päivänä. Kontrolliryhmän potilaita hoidettiin samalla tavoin, mutta heidän suolihuuhtelunsa tehtiin ilman otsonia pelkällä hapella. Potilaat itse eivätkä ne lääkärit ja tutkijat, jotka tutkivat potilaiden kehitystä, eivät tieneet, kumpaan ryhmään potilaat kuuluivat. Tältä

osin tutkimus noudatti täydellistä kaksoissokkoperiaatetta.

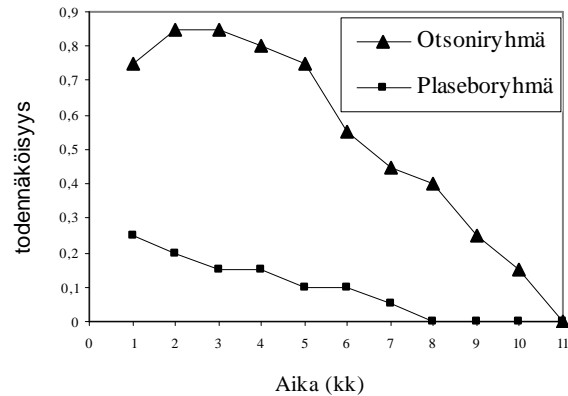
Potilasryhmät eivät poikenneet oleellisesti toisistaan. Otsonia saaneiden keski-ikä oli hieman alhaisempi (35,62±11,31 vs. 39,31±9,56 v.), mutta vastaavasti heidän näkönsä niin näön terävyyden kuin näkökentän laajuudenkin suhteen oli jonkin verran heikempi. Mikään näistä eroista ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä.

Potilaista tutkittiin pääasiassa näkökentän laajuuden kehittymistä Goldman-perimetrillä. näön tarkkuus analysoitiin hoitojen alussa lähinnä siksi, etteivät ryhmät eroaisi toisistaan merkittävästi. Näkökentän laajuutta analysoitiin kuukausittain hoitojen jälkeen 12 kuukauden ajan. Kohenemista luonnehdittiin merkittäväksi, jos näkökenttä oli laajentunut vähintään 25 % vähintään kahden peräkkäisen kuukauden mittauksissa. Lisäksi potilaat oli jaettu neljään ryhmään taudin kehitysasteen mukaan, joista kaksi ensimmäistä oli aikaisempaa astetta (asteet I ja II) ja kaksi jälkimmäistä edistynyttä astetta (asteet III ja IV). Molemmista ryhmistä oli kustakin asteesta yhteensä yhdeksän potilasta, paitsi IV asteen potilaita, joita oli seitsemän.

Tulokset olivat hyvin selkeitä. Otsonia saaneista potilaista 30:lla (88 %) havaittiin merkittävää kohenemista, kun kontrolliryhmässä ainoastaan kahdeksalla (26 %). Lisäksi kontrolliryhmäläisten koheneminen oli lyhytaikaista, mitä voidaan odottaakin pelkältä plasebolta. Erot olivat tilastollisesti merkittäviä (p < 0,05). Lisäksi otsoniryhmäläisten kokonaiskohentuminen oli noin kolminkertainen kontrolliryhmään nähden (p = 0,009). Aikaisemman asteen potilaissa havaittiin selvästi parempia tuloksia, pidemmälle kehittyneisiin verrattuna. Heidän näkökenttensä laajeni keskimäärin 44,7 %, kun myöhemmällä tasolla kohenemista oli parhaimmillaan keskimäärin 21,8 %. Kontrolliryhmässä erot olivat vastaavia, mutta eivät kuitenkaan tilastollisesti merkittäviä.

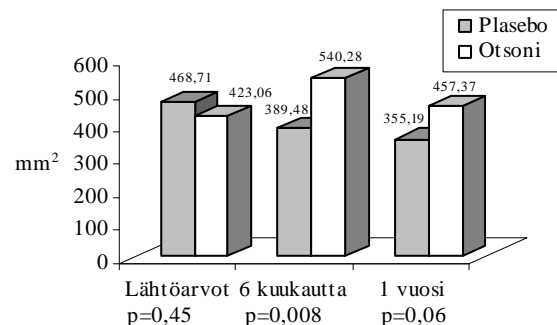
Jälkiseurannassa tuloksien havaittiin säilyvän useita kuukausia. Ensimmäisen puolivuotiskauden aikana merkittävästi kohentuneita potilaita oli otsoniryhmässä 26 kappaletta, kun toisen jakson aikana vain seitsemän. Ero oli tilastollisesti merkittävä (p=0,0001). Kontrolliryhmässäkin kohentuneita oli aluksi enemmän, mutta ero myöhempään ei ollut tilastollisesti merkittävä (7 vs. 4, p = 0,2).

Kuvassa 1. on havainnollistettu todennäköisyys, jonka mukaan on mahdollista saavuttaa merkittävää näkökentän laajenemista. Kuva paljastaa, että varsinkin hoitojen alussa lähes kaikkien potilaiden näkökenttä oli kasvanut merkittävästi, eli vähintään 25 % kahden peräkkäisen mittaussuorituksen aikana. Vasta noin seitsemän kuukauden kuluttua puolilla potilaista tätä merkittävää kohenemista ei enää havaita. Tässä yhteydessä lienee paikallaan muistuttaa, että sekä Berson ym. (1996) että Hetland (1994) tutkivat potilaitaan vasta yli puolen vuoden kuluttua hoidoista.



**Kuva 1. Kaplan-Meier analyysi merkittävän kohenemisen todennäköisyydestä. Huomaa, että plaseboryhmässä koheneminen oli selvästi satunnaisempaa ja lyhytaikaisempaa (Copello ym. 2003).**

Puolen vuoden jälkiseurannan tulokset olivat hyvin selviä. Otsoniryhmäläisten näkökenttä oli kasvanut keskimäärin 27,7 % alkuperäisestä, kun kontrolliryhmällä se oli vastaavasti laskenut 16,9 %. Ero oli tilastollisesti hyvin merkittävä (p = 0,008). Vuoden kuluttua otsoniryhmäläisillä oli yhä keskimäärin 8,0 % alkuperäistä suurempi näkökenttä, kun kontrolliryhmässä se oli laskenut 24,2 %. Suuremmasta vaihtelusta johtuen eroa ei enää tässä vaiheessa luonnehdittu aivan tilastollisesti merkittäväksi (p = 0,06). Tarkemmat tulokset on esitetty kuvassa 2.



**Kuva 2. Goldman-perimetrillä mitatut näkökentän alat molemmissa ryhmässä vuoden jälkiseurannan aikana (Copello ym. 2003).**

Johtopäätöksessään tutkijat toteavat, että otsoniterapia näyttää olevan tehokas hoitokeino RP:n tavalliseen muotoon. Vaikka tutkimuksessa ei havainnollistettukaan useiden hoitokausien vaikutusta, tutkijoiden mielipide oli, että hoitoja olisi syytä toistaa säännöllisesti, jotta voidaan ylläpitää saatua kohentunutta näkökenttää. Tutkijat myöntävät, että potilasjoukko oli suhteellisen pieni, mutta tulokset olivat sen verran selviä, ettei niitä voi selittää sattumalla tai pelkällä plasebovaikutuksella. Täten heidänkin mielestään otsoniterapia on toimiva ja tehokas ei-invasiivinen vaihtoehto potilaille, varsinkin koska muut vaihtoehdot eivät ole turvallisia, tai niiden

tulokset ovat vain heikosti positiivisia. Täten he rohkaisevat jatkamaan otsoniterapian mahdollisuutta RP:n hoitoon ja suosittelevat laajemman ja pitkäaikaisemman tutkimuksen suorittamista.

#### *Muita kaksoissokkotutkimuksia*

Vaikka Copellon ym. (2003) tutkimustulokset olivat tilastollisesti selvästi merkittäviä, yksi positiivinen tutkimustulos on todistusaineistona varsin vähäinen. Onneksi muitakin kaksoissokkotutkimuksia on jo tehty, ja ensimmäinen esitettiin jo niinkin aikaisin kuin vuonna 1997. Valitettavasti tätä tutkimusta ei tietyvästi ole julkaistu, mutta se esitettiin Toisessa kansainvälisessä otsonin sovellutuksia käsittelevässä symposiumissa Havannassa vuonna 1997, ja tämän symposiumin tutkimuksista tiivistelmät ovat saatavilla.

Tutkimus (Moreno ym. 1997) käsitti 123 iältään 15-63-vuotiasta potilasta. Potilaat jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista 62 muodosti tutkimusryhmän ja loput 61 kontrolliryhmän. Potilaille tehtiin Snellen-näöntarkkuusmittaus ja Goldman -näkökenttämittaus sekä ennen hoitoja että niiden jälkeen. Hoitomuotona oli otsoni-autohemoterapia, jossa potilaalta otettiin verta, otsonoitiin se, ja infusoitiin takaisin potilaaseen. Kontrolliryhmän verta ei otsonoitu, vaan se infusoitiin käsittelemättömänä.

Tulokset puhuivat selvästi otsonin puolesta. Puolen vuoden kuluttua näön tarkkuus oli kohentunut 21 %:lla potilaista, pysynyt samana 74,2 %:lla ja heikentynyt ainoastaan 4,8 %:lla. Näkökentässä muutokset olivat selvempiä. Se oli laajentunut 46,7 %:lla, pysynyt samana 41,9 %:lla ja heikentynyt 11,35 %:lla. Vaikka kontrolliryhmän tuloksista ei tiivistelmässä mainitakaan, ryhmien välisten erojen mainittiin olevan tilastollisesti merkittäviä, ja kontrolliryhmässä koheneminen oli vähäisempää ja tilan heikkeneminen yleisempää. Vuoden kuluttua 91,9 %:lla kohenemista ei enää havaittu, eli tältä osin tulos on hyvin samankaltainen Copellon ym. (2003) julkaistun tutkimuksen kanssa. Nämäkin tutkijat suosittelevat hoitajakson uusimista vähintään kuuden kuukauden välein.

Myös uudempaa lisätutkimusta on jo ehditty tehdä. Havannassa järjestettiin huhtikuussa 2004 suuri otsonin lääkinnällisiä sovellutuksia käsittelevä symposium, jossa esitettiin vieläkin uudempi kaksoissokkotutkimus koskien RP:tä. Tutkimuksen kokotekstiä ole julkaistu, mutta tiivistelmän mukaan Copellon ym. (2003) edelliset tulokset eivät olleet sattumaa. Tutkimuksessa (Pérez Aguiar 2004) oli potilaita jo 186 kappaletta, joista ainoastaan 21 muodosti kontrolliryhmän. Tämä tutkimus oli edellisen kanssa hyvin samankaltainen. Siinäkin otsoni annettiin autohemoterapiana 15 peräkkäisenä päivänä. Myös tulokset olivat varsin vastaavia. Näkökentässä noin puolella havaittiin kohenemista puolen vuoden kulutta, kun näön tarkkuus oli kohentunut vain reilulla viidenneksellä. Siitä huolimatta tulokset olivat selvästi parempia kuin

kontrolliryhmällä, joka pääsääntöisesti heikkeni. Toivon mukaan tämä tutkimus julkaistaan lähitulevaisuudessa myös asianmukaisessa *peer review* -tiedejulkaisussa, sillä vasta silloin siitä tulee ns. varteenotettavaa todistusaineistoa. Tällaisenaankin myös sekin silti tukee Copellon ym. (2003) aiempaa tutkimusta ja sen johtopäätöksiä.

#### **Miksi tulokset olivat ristiriitaisia?**

Olen nyt käsitellyt saatavilla olevat RP:n otsoniterapiaa koskevat artikkelit. Niiden antamista tuloksista voidaan tehdä mielenkiintoinen havainto. Kaikki ne tutkimukset, joissa tutkijat ovat itse kokeilleet otsonia, ovat antaneet positiivisia tuloksia. Sen sijaan ne tutkimukset, joissa tutkijat pelkästään analysoivat muiden lääkäreiden suorittamia hoitoja kuukausia myöhemmin, eivät vastaavia tuloksia anna. Näille ristiriidoille ei löytyne yksinkertaista selitystä, mutta ehkä jokin tai useat seuraavista pohdinnoista voivat osua oikeaan.

#### *Itsekkäät ja taloudelliset näkökohdat*

On mahdollista, että ristiriitaisiin tutkimustuloksiin ovat vaikuttaneet itsekkäät ja taloudelliset näkökohdat. Otsoniterapia on erittäin halpa ja monipuolinen hoitomenetelmä, jota ei edes voi patentoida. Yleistyessään se voisi muodostua todelliseksi uhaksi länsimaiselle lääketeollisuudelle. Historia tuntee useita tapauksia, joissa lääketeollisuus on esittänyt vain omia lääkkeitään puoltavia tutkimuksia, mutta jättänyt pois negatiiviset tutkimukset. Tässä ei ole tarkoituksenmukaista käsitellä esimerkkejä yksityiskohtaisesti, mutta hyvän sellaisen löytää vaikkapa Alzheimerin tautiin käytetystä donepetsiilistä, jota käsitelen tarkemmin kirjassani (Sallinen 2004).

Valetutkimuksen tekeminen on helppoa, kun saa itse päättää, ketkä potilaat otetaan analysoitaviksi. Lisäksi "väärän" tuloksen antaneet potilaat voidaan helposti karsia pois. Ovatko Berson ym. (1996) syyllistyneet tällaiseen vääristelyyn? Sellaista en väitä. Totean kuitenkin, että monet taloudelliset intressit puoltavat valetutkimuksia, ja tässä tapauksessa sellaisen tekeminen olisi ollut hyvin helppoa.

Taloudellisten intressien lisäksi on huomioitava ennakoasenteet ja itsekkäät näkökohdat. Monet ns. koululääketieteen kannattajat suhtautuvat otsonin kaltaisiin vaihtoehtomenetelmiin suorastaan vihamielisesti, eivätkä pelkän oman asenteensa vuoksi halua julkaista positiivista tulosta, vaikka sellainen tulisikin. Bersonin tutkimusryhmässä on vielä yksi huomioonotettava seikka. He ovat maailman tunnetuimmat retinitis pigmentosaa tutkineet tutkijat. Jos kuubalainen hoitokeino olisi osoittautunut menestykselliseksi, se olisi tarkoittanut koko Bersonin tutkimusryhmän elämäntyon muuttuneen tarpeettomaksi. Täten heillä voi jo oman reviiirin puolustamisen vuoksi olla tarvetta mustamaalata

tehokasta hoitokeinoa. Se kun veisi maineen ja kunnian Kuubaan - maahan, jota amerikkalaiset ovat perinteisesti vihanneet.

Bersonin (1996) tutkimuksesta heijastuu negatiivinen asenteellisuus monessakin kohtaa. He mm. kysyvät tutkimuksessaan seuraavaa:

*"Randomisoidun protokollan puute Kuubassa tekee mahdottomaksi määrittellä tarkasti, millä laajuudella, jos millään, tämä väliintulo saattaa olla haitallinen".*

Tällainen pohdinta tuntuu käsittämättömältä. He käyttivät niin pientä potilasjoukkoa, ettei sen perusteella voi tehdä mitään johtopäätöksiä. Negatiivisten tulosten saamiseksi he joutuivat sulkemaan pois positiivisia tapauksia. Sen sijaan, että he olisivat pohtineet näiden positiivisten tapausten ilmeistä, joskin väliaikaista, näön kohenemista, he tutkivat vain tynkäjoukkoaan, ja spekuloiivat vain kuubalaisen menetelmän mahdollista haitallisuutta.

Toki myös kuubalaisilla on voinut olla taloudellisia näkökohtia. Maa tarvitsee valuuttaa, ja kaikenlainen ulkomainen turismi on varmasti tervetullutta. On kuitenkin huomioitava, että kuubalaiset ovat aktiivisesti tarjonneet menetelmiä myös muiden käyttöön ja yrittäneet julkaista tutkimuksiaan länsimaissa. Otsonia ei voi patentoida, joten kenellä tahansa on oikeus käyttää sitä. Esimerkiksi Suomesta ei ole mitään järkeä lähteä Kuubaan otsonin perässä, kun hoitoja voi saada täälläkin. Toinen kysymys on kirurgiset toimenpiteet, joita annettiin vaan Kuubassa (en tiedä, annetaanko enää). Ne ovat toki jonkinlainen markkinointikikka, mutta toisaalta varsinkin viime vuosina tutkimus on kohdistunut yksinomaan otsoniin, eikä viimeaikaisissa tutkimuksissa ole enää käytetty mitään kirurgiaa. On silti todettava, että ainakaan minä en ole löytänyt tutkimuksia, joissa yksityiskohtaisesti selvitetään ne kirurgiset toimenpiteet, joita potilaille on tehty. Niitä on kuitenkin esitetty kansainvälisissä kongresseissa, joten siltä osin kyseessä tuskin lienee markkinointiin perustuva tiedon pimentäminen.

Toivottavasti mitkään halpamaiset näkökohdat eivät ole vaikuttaneet ristiriitaisiin tutkimustuloksiin. Valitettavasti sen vaihtoehdon poissulkeminen voi olla hyväuskoista hölmöyttä. Onneksi ristiriitaisiin tuloksiin voi löytyä myös muita selityksiä.

#### *Puutteellinen potilasjoukko*

Vastatessaan Bersonin ym. (1996) tutkimukseen, tohtori Orfilio Peláez (1997a) tuo esiin muutamia näkökohtia potilasjoukon puutteellisuudesta. Ensinnäkin Bersonin tutkimus käsitti vain kymmenen potilasta, joista kolmella RP oli perinnöllinen X-kromosomiin liittyvä muoto ja yhdellä Usherin syndrooma, jotka molemmat ovat taudin huonosti paranevia muotoja. Täten normaaleja RP-tapauksia on ollut vain kuusi kappaletta, ja hekin ovat Bersonin

tutkimusryhmän vapaasti valitsema. Mistään ei käy ilmi, että potilaiden valinta ja tulosten analysointi olisi tehty kontrolloidusti satunnaisotannalla, mikä on tärkeä kriteeri laadukkaalle tutkimukselle.

Lisäksi kuudesta normaalista tapauksesta, kahdella potilaalla näkö jopa parani (Bersonin ym. potilaat 2. ja 4.). Toisen näistä Berson ym. (1996) tosin sulki pois harvinaisena poikkeuksena. Hänellä kun näkö parani huomattavasti ensi hoitokerralla, mutta toisen myöhemmän jakson jälkeen, se oli jo taantunut. Toisella tapauksella (Bersonin ym. potilas 4) näön paraneminen oli vähäisempää, ja esiintyi ainoastaan näkökentän laajenemisena. Lopuilla neljällä potilaalla näkö kyllä heikkeni joko näön tarkkuuden tai näkökentän laajuuden suhteen tai sekä että. Heillä heikkeneminen oli kuitenkin vähäistä, ja mainittakoon että jokaisella heistä tauti oli jo hyvin pitkällä. Niillä, joilla näkökenttä oli vielä kohtalainen, näön tarkkuus oli jo lähes olematon ja toisinpäin. Copellon ym. (2003) tutkimuksessahan oli taudin kehityksen nojalla jaettu neljään luokkaan. Kaikkein pisimmälle edenneistä, huomattavaa paranemista (yli 25 % koheneminen) havaittiin vain 29,4 %:lla, eli vain vajaalla kolmanneksella.

Käytännössä kaikki lääkkeet tehoavat paremmin, jos se annetaan riittävän ajoissa. Bersonin ym. (1996) tutkimuksessa näin ei tehty, vaan sellaisia potilaita, joiden tauti ei ollut poikkeuksellinen (X:ään liittyvä tai Usher) tai merkittävästi edennyt, oli hoidossa vaan yksi. Sattumalta juuri tämä oli potilas 2., jolla näkö parani kaikin tavoin, ja joka otettiin pois analyysistä kun tehtiin tutkimuksen johtopäätös:

*"Siksi tämän tutkimuksen tulokset nostavat esiin mahdollisuuden, että toimenpiteet, joita potilaat Kuubassa saivat, saattavat keskimäärin pahentaa taudin kehittymistä."*

Oudosti valitun potilasjoukon nojalla tuollaisen johtopäätöksen esittämistä ei voi pitää juuri muuna kuin epäeettisenä mustamaalauksena kuubalaista hoitoa kohtaan.

Bersonin ym. potilaat olivat myös huomattavasti vanhempia kuin ensimmäisessä kuubalaistutkimuksessa (Menéndez ym. 1989) hoidetut. Tämä tutkimushan käsitti pääosin 20-25-vuotiaita potilaita, ja osalla heistä näön koheneminen oli säilynyt kaksikin vuotta hoitojen jälkeen. Bersonin ym. analysoimista potilaista alle 30-vuotiaita oli vain kaksi (joista toisella näkö parani paljon) ja loput yli 30-vuotiaita. Tämä ei selitä, miksi Berson ym. saivat negatiivisia tuloksia, sillä Copellon ym. (2003) kaksoissokkotutkimuksessakin oli vanhempia potilaita. Sen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että näiden potilaiden rappeuttava kehitys etenee nopeammin, eikä hoitoteho säily heissä niin pitkään. Berson ym., samoin kuin norjalaisetkin, analysoivat potilaat vasta 6-8 kuukauden kuluttua hoidoista. Ilmeisesti tuon ajan kulussa vaikutus näkyy selvimmin lähinnä nuorilla, joilla rappeuttava kehitys ei todennäköisesti ole niin

nopeaa eikä tauti ole ehtinyt kehittyä pitkälle. Tätä hypoteesia tukee myös Copellon ym. (2003) kaksoissokkotutkimuksen alustavat havainnot.

Norjalaisen potilasryhmän puutteellisuudesta on vaikeampi sanoa mitään varmaa, sillä heidän tuloksiaan ei esitetä yksityiskohtaisesti, vaan raportissa keskitytään vain yksittäisten potilaiden enemmän tai vähemmän heikkoihin esimerkkeihin. Potilaiden keski-ikä oli kuitenkin 36 vuotta, ja kaksi heistä sairasti Usherin syndroomaa. He olivat Norjan näkövammaliiton valitseamia, joten näiden tietojen perusteella voidaan olettaa, että heidän tautinsa oli jo ainakin pääosin kohtalaisen pitkälle edennyt.

#### *Puutteelliset tiedot potilaiden hoidosta*

On mahdollista, että länsimaista Kuubaan saapuneita potilaita ei ehkä ole hoidettu parhaalla mahdollisella tavalla. Missään negatiivisessa tutkimusraportissa ei kerrota, mitä hoitoa potilaat saivat, ja miten paljon. Otsonihoidoista ainoa vinkki on Bersonin ym. (1996) otsikossaankin mainitsema otsonoitu veri. Tämä viittaa laajaan otsoni-autohemoterapiaan. Miten paljon potilaat näitä hoitoja saivat, ja miten pitkään he viipyivät Kuubassa, on niin ikään arvoitus. Norjalaisessa tutkimuksessa (Hetland 1994) mainitaan, että potilaat olisivat olleet Kuubassa kolme viikkoa. Laajaa autohemoterapiaa annetaan tavallisesti vain kahdesti viikossa, sillä se rasittaa kyynärtaipeen laskimoita, mikä rajoittaa hoitojen suorittamista. Tämän perusteella norjalaispotilaat olivat saaneet vain viidestä kuuteen hoitokertaa. Tämä on paljon vähemmän kuin tutkimuksissa (esim. Copello ym. 2003, Marmer & Parks 1998ab) käytetyt 15 hoitokertaa potilasta kohden.

Toisaalta esim. Menéndez ym. (1989) samoin kuin Marmer ja Parks (1998a&b) antoivat laajaa autohemoterapiaakin päivittäin, joten ei sekään mahdotonta ole. Joka tapauksessa hoitojen lukumäärä ja perusteellisuus ovat epäselviä. Tämä voi selittää Bersonin ym. (1996) ristiriitaiset havainnot, joiden mukaan potilaat itse kokivat näkönsä parantuneen, mutta tuloksia ei havaittu 6-8 kuukauden kuluttua tarkastuksissa.

Voidaan todeta, että tutkimustuloksiin liittyy eturistiriitoja. Negatiivisten tulosten julkaisijoilla ei ole ollut mitään tietoa potilaiden hoidoista. Tohtori Peláez (1997a) valitteli myös, etteivät he myöskään edes konsultoineet kuubalaisten kanssa, jotka kenties olisivat voineet antaa oleelliset hoitotiedot kustakin potilaasta. Tällöin olisi myös selvinyt, oliko hoito ollut riittämätöntä. Puutteistaan johtuen nämä negatiiviset tutkimukset (Berson ym. 1996, Hetland 1994) eivät kelpaa vakuuttavaksi todistusaineistoksi otsonihoitoja vastaan RP:n hoidossa.

#### **Onko otsoniterapialla teoreettisia perusteita RP:n hoidossa?**

Otsoniterapian käyttöä kritisoitiin alkuvaiheessa mm. sillä, ettei sillä ole teoreettisia perusteita (mm. Kelleher 1992, Gerding 1997). Tässä suhteessa kriitikot olivat osittain oikeassa, sillä tuohon aikaan länsimainen lääketieteellinen kirjallisuus sisälsi vain vähän tietoa otsoniterapian mekanismeista. Myöhemmät tutkimukset ovat kuitenkin selvästi osoittaneet, että otsoniterapialla on selkeitä vaikutuksia moniin RP:hen oleellisesti vaikuttaviin seikkoihin.

- Otsoniterapia tehostaa verenkiertoa ja mahdollistaa paremman hapensaannin heikosti hapettuneisiin kudoksiin (esim. Giunta ym. 2001, Clavo ym. 2003, Clavo ym. 2004). On täysi syy epäillä, että myös silmän verenkierto ja hapensaanti paranevat.
- Otsoniterapia stimuloi antioksidanttijärjestelmää, jolloin rappeuttava ja haitallinen kehitys hidastuu, pysähtyy tai palaa jopa hieman ennalleen (esim. Leon ym. 1998, Bocci 1996, Hernández ym. 1995).
- Otsoniterapialla voidaan stimuloida kärsivien solujen soluhengitystä ja omia elintoimintoja (esim. Shimizu & Shiratori 1999, Akioka ym. 2002).

Otsonin terapeuttisista mekanismeista on ilmestynyt jo useita hyviä katsausartikkeleita ja kirjoja (esim. Bocci 2002, 2004, Sallinen 2004). Nykyisen tietämyksen perusteella otsoniterapian käyttöön RP:n hoidossa on paljonkin perusteita. Lisäperusteeksi voisi mainita myös muissa silmäsairauksissa saadut lupaavat tulokset. Esimerkiksi Bolognan yliopiston professori E. Riva Sanseverino kollegoineen raportoivat hyvistä tuloksistaan ikääntymiseen liittyvän verkkokalvon rappeutumisen hoidossa jo vuonna 1990. Sittemmin Sienan yliopistossa on saavutettu vieläkin lupaavampia tuloksia samassa taudissa (Diadori & Bocci 2002). Teoreettisesti hoitoihin on siis sen verran hyvät perusteet, ettei vuosikymmenen takaista kritiikkiä voi varsinkaan nykypäivänä ottaa vakavasti.

#### **Onko otsoniterapiassa potentiaalista vaaraa?**

Ennen kuin otsoniterapiaa uskaltaa kokeilla, potilasta kiinnostaa varmasti myös hoitoihin liittyvät riskit. Norjalaistutkimus (Hetland 1994) Samoin kuin Gerding (1997) kertoivat yhteensä kolmesta potilaasta, joille oli Kuuban hoitojen seurauksena kehittynyt diplopia. Tällaisten seikkojen ei ole syytä pelottaa potilaita, sillä otsonilla ei ole mitään tekemistä näiden vaurioiden kanssa. Esimerkiksi kirjassani (Sallinen 2004) käsitelin satoja tutkimuksia, eikä yhdestäkään peräsuoliuhuteluun tai autohemoterapiana annetusta otsonihoidosta ollut mitään haittaa näölle. Päinvastoin, muutamat tutkijat mainitsivat jopa erikseen, miten potilaat kertoivat näkönsä parantuneen otsoniterapiakuurin jälkeen, vaikka heidän tautinsa ei edes ollut mikään silmäsairaus.

Diplopan syynä onkin juuri ne kirurgiset toimenpiteet, joita Kuubassa suoritettiin. Tämän

myöntää myös kuubalaislääkäri Orlifio Peláez, ja kirjeessään *Archives of Ophthalmology* -lehteen hän kommentoi tapauksia seuraavasti (Peláez 1997b):

*”Lisäksi, okulaarien liikkeiden poikkeamat ovat eräitä tämän kirurgian mahdollisia komplikaatioita. Vuosien aikana tämä tekniikka on kehittynyt vähentämään kirurgisia traumoja ja liikkeiden rajoittumista. Olemme kyenneet vähentämään komplikaatioita alle 0,5 %:iin tapauksista. Suurin osa niistä on ohimeneviä operaationjälkeisiä diplopioita, jotka eivät vaadi kirurgista korjausta. Tohtori Gerdingin ryhmällä on ollut epäonni tarkastella kahta sellaista tapausta. Meillä on tulokset ja lääketieteelliset raportit yli 2000 tapauksesta, joissa tällaiset komplikaatiot ovat paljon harvinaisempia kuin täällä todistetaan. Se tosiasia, että liikeongelmia kehittyi kahdelle potilaalle tässä pienessä otoksessa, ei estä tai yleistä tämän havainnon paikkansapitävyyttä suurempaan potilasryhmään.”*

Peláezin todistusta sivuvaikutusten vähäisestä määrästä voi olla vaikea varmistaa. Joka tapauksessa on selvää, että kaikki tällaiset oireet ovat juuri kirurgian, eikä otsoniterapian aiheuttamia.

## Yhteenveto

Samassa artikkelissa tohtori Peláez joutui puolustamaan kuubalaisia hoitoja seuraavin sanoin (Peláez 1997b):

*” Skepsismi ja vihamielisyys meitä kohtaan on ylittänyt kaikki ymmärrettävät rajat. Monissa tapauksissa vastaavien terapeuttisten sovellutusten tulokset on julkaistu ja keskusteltu paljon pienemmällä kritiikillä. Mielestämme hyökkäykset meitä ja kollegoitamme kohtaan, jotka ovat saaneet meiltä informaatiota, ovat saattaneet vaikuttaa tiedelehtiä kieltäytymällä julkaisemasta artikkeleitamme. Joka kerta, kun ”Kuuban terapiaa” esitetään, julkaisujen puuttumista käytetään argumenttina meitä vastaan, aivan kuin julkaisu itsessään todistaisi jollakin olevan absoluuttista tieteellistä arvoa. Me olemme suhtautuneet tilanteeseen avoimesti esittämällä tuloksiamme arvioitaviksi erilaisiin tieteellisiin foorumeihin, toivottaen kontaktit tervetulleiksi ja hyväksymällä osallistumisen erilaisiin yhteistyöprojekteihin senkin riskin uhalla, että löytäisimme vastakkaisia tuloksia. Tieteellisen yhteisön on aika tulla entistä avoimemmaksi ja hyväksyä toisten tutkimukset ilman sellaisia ennakoasenteita.”*

Nyt, lähes kahdeksan vuotta myöhemmin, monet asiat ovat muuttuneet. Kuubalaisten tutkimusten teho on todistettu kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa, josta on saatu erinomaiset tulokset ja joka on julkaistu arvostetussa helposti saatavilla olevassa englanninkielisessä tiedelehdessä. Riippumattomat tutkijat ovat pienemmissä tutkimuksissaan kyenneet

osoittamaan otsoniterapian tehon retinitis pigmentosaan, ja nämäkin tutkimukset on julkaistu asianmukaisessa tiedelehdessä. Muista rappeuttavista silmänsairauksista on myös saatu hyvin lupaavia tutkimuksia. Siitä huolimatta tiedeyhteisön skeptisyydessä ei oleellista muutosta ole tapahtunut. Aluksi hyviä tuloksia vähäteltiin ja lopuksi niistä on vaiettu lähes täysin. Sen sijaan erityisesti Bersonin ym. (1996) erittäin puutteellista tutkimusta käytetään yhä argumenttina otsoniterapiaa vastaan. Tämä käsittämätön asenteellisuus ja mustamaalaus on voinut johtaa siihen, että jopa sadat tuhannet sokeutuvat potilaat ovat jääneet ilman tehokasta hoitoa.

Pitäisikö otsoniterapia ottaa viipymättä käyttöön RP-potilaiden hoidossa? Tämä on vaikea kysymys. Hoidoilla on jo todellista tieteellistä perustaa pelkästään teoreettiselta kannalta. Tästä huolimatta *peer review* -lehdissä julkaistuja kaksoissokkotutkimuksia on vain yksi (Copello ym. 2003). Senkin potilasmäärä on varsin rajoittunut, joskin aivan riittävä selvän tilastollisen eron saamiseen. Toisaalta muitakin kaksoissokkotutkimuksia on jo tehty, mutta tunnettuun tiedejulkaisuun ne eivät ainakaan vielä ole päässeet, joten siltä osin nämä todistusaineistot ovat vain osittain käypää.

Koska useimmat tutkimukset eivät ole kaksoissokkokokeita, niiden todistusarvo ei ole paras mahdollinen. On silti syytä huomioida, että RP on perinnöllinen rappeumasairaus, johon mikään plasebo ei pidemmän päälle tehoa. Subjektivisissa testeissä, kuten näkökentän mittauksissa, plasebovaikutuksella voi olla vaikutusta, mutta selvää paranemista ei tällöinkään saavuteta, kuten esim. Copellon ym. (2003) kaksoissokkotutkimuskin osoittaa. Siksi pitäisin RP:tä eräänä sellaisista taudeista, joihin kaksoissokkotutkimukset eivät ole täysin välttämättömiä, mikäli potilaan paraneminen on selvää.

Tämän vuoksi myös Marmerin ja Parks (1998a&b) tapauskertomuksetkin ovat tavallaan tilastollisesti merkittäviä tutkimuksia, sillä heidän raportoimansa paraneminen itsestään on joko mahdotonta tai äärimmäisen harvinaista. Tapauskertomuksilla ja suppeilla otoksilla ei tietenkään saada kokonaiskuvaa siitä, millä todennäköisyydellä joku toinen henkilö voisi parantua. Myös eri taudin vaiheiden, tautityypin ja potilaan muiden ominaisuuksien vaikutukset vaativat tarkempaa määrittelyä.

Lääketieteen ei mielestäni pidä mennä siihen, että uudet menetelmät hyväksytään julkisen korvauksen piiriin liian heppoisin perustein. Jos kuubalaiset tutkimustulokset hyväksytään varauksetta, todistusaineisto on varmasti jo nyt riittävää. Mikäli näihin tuloksiin halutaan varmistuksia, laajemmat tutkimukset on viipymättä aloitettava myös länsimaissa. Mikä tahansa jatkailu voi haitata jopa miljoonien RP-potilaiden elämänlaatua.

Otsoniterapian kokeilu ei ole kovinkaan hintavaa, ja hoitomuotona se on turvallinen ja yhteensopiva muiden hoitojen kanssa. Koska retinitis pigmentosaan

ei ole olemassa muutakaan tehokasta hoitoa, otsoniterapian kokeilu on täysin perusteltua ja oikeutettua niin pitkään, kunnes todellinen parannuskeino tähän tautiin löydetään.

## Viitteet

- Akioka, Kenichiro; Rinji Shiratori; Yoshiro Kaneko & Setsuro Ogawa, Mechanism of action of ozone in maintaining energy metabolism in hemorrhagic shock. *Nihon University Journal of Medicine* **44**: 123-133, 2002.
- Altman, Nathaniel, *Oxygen Healing Therapies: for optimum health & vitality*. Healing Arts Press, Rochester, Vermont 1998.
- Berson, Eliot; Bernard Rosner; Michael A. Sandberg et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology* **111**: 761-772, 1993.
- Berson, Eliot; Juancho F. C. Remulla; Bernard Rosner; Michael A. Sandberg & Carol Wiegel-DiFranco, Evaluation of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Electric Stimulation, Ozonated blood, and Ocular Surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology* **114**: 560-563, 1996.
- Berson, Eliot; Juancho F. C. Remulla; Bernard Rosner; Michael A. Sandberg & Carol Wiegel-DiFranco, Evaluation of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Electric Stimulation, Ozonated blood, and Ocular Surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology* **115**: 133-134, 1997.
- Bocci, V., Does Ozone Therapy Normalize the Cellular Redox Balance? Implications for the Therapy of Human Immunodeficiency Virus Infection and Several Other Diseases. *Medical Hypotheses* **46**: 150-154, 1996.
- Bocci, Velio, *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation*, Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, Netherlands 2002.
- Bocci, Velio, Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of Inflammation* **13**(1): 3-11, 2004.
- Clavo, Bernardino; Juan L. Perez; Laura Lopez; Gerardo Suarez; Marta Lloret; Victor Rodriguez; David Macias; Maite Santana; Jesus Morera; Dolores Fiuza; Francisco Robaina & Martina Gunderoth, Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* **9**: 251-256, 2003.
- Clavo, Bernardino; Luis Catala; Juan L. Pérez; Victor Rodríguez & Francisco Robaina, Ozone therapy on Cerebral Blood Flow: A Preliminary Report. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* **1**(3): 315-319, 2004.
- Copello, Mirtha; Frank Eguía; Silvia Menéndez & Niusdalys Menéndez, Ozone therapy in patients with Retinitis Pigmentosa. *Ozone: Science & Engineering* **25**: 223-232, 2003.
- Diadori, A. & V. Bocci, Retinal degenerative disorders. Teoksessa: Velio Bocci, *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation*, Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, Netherlands 2002.
- Gerding, Heinrich, Evaluation of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Electric Stimulation, Ozonated blood, and Ocular Surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology* **115**: 1215, 1997.
- Gierek-Lapinska, A.; Z. Antoszewski; B. Myga & J. Skowron, [Preliminary report on using general ozone therapy in diseases of the posterior segment of the eye]. *Klinika oczna* **94**(5-6): 139-140, 1992.[puolaksi]
- Giunta, R.; A. Coppola; C. Luongo; A. Sammartino; S. Guastafierro. A. Grassia; L. Giunta; L. Mascolo; A. Tirelli & L. Coppola, Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissue in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Annals of Hematology* **80**: 745-748, 2001.
- Hetland, Jens. G., Behandling av retinitis pigmentosa: Åtte pasienter behandlet for retinitis pigmentosa/Ushers syndrom på Cuba. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* **114**(13) 1515-1516, 1994.
- Kelleher, Leonie, The 'Cuban treatment' for retinitis pigmentosa. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* **20**(2): 143-144, 1992.
- Leon, O. S.; S. Menendez; N. Merino; R. Castillo; S. Sam; L. Perez; E. Cruz & V. Bocci, Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of Inflammation* **7**: 289-295, 1998.
- Marmer, Robert H. & Susan Parks, Ozone Treatment in Retinitis Pigmentosa: Effect on Color Perception and Blood Gasses. *Annals of Ophthalmology* **30**: 161-163, 1998.
- Marmer, Robert H. & Susan Parks, Ozone Treatment in Retinitis Pigmentosa: Effect on Photo Stress and Contrast Sensitivity. *Annals of Ophthalmology* **30**: 164-166, 1998.
- Menéndez, S.; O. Peláez; M. Gómez; M. Copello; M. Mendoza & W. Díaz, Aplicación de la ozonoterapia en la retinosis pigmentaria. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* **20**: 84-90, 1989.
- Moreno, N.; O. Peláez, T. Alemán & C. Barcelo, Controlled clinical trial on the use of ozonated blood as a treatment for retinitis pigmentosa. In: *Abstracts: 2<sup>nd</sup> International Symposium on ozone Applications*, Ozone Research Center, Havana, Cuba 1997.
- Peláez, Orfilio, Evaluation of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Electric Stimulation, Ozonated blood, and Ocular Surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology* **115**:133, 1997a.
- Peláez, Orfilio, Evaluation of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Electric Stimulation, Ozonated blood, and Ocular Surgery in Cuba. *Archives of Ophthalmology* **115**: 1215-1216, 1997b.
- Pérez Aguiar, Lázaro J., Ozone therapy in Retinitis Pigmentosa. Presented in: *4th international Symposium on Ozone Applications*, April 6th to 9th, Havana, Cuba 2004.
- Perone, G., F. Incarbone; M. Schmidt & M. Franzini, Su di un distacco dell'epitelio pigmentato retinico, trattato con ossigeno ozono terapia. *Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica* **CXXII**(11): 593-597, 1996.
- Riva Sanseverino, E.; R. A. Meduri; A. Pizzino; M. Pranterà & E. Martini, Effects of oxygen-ozone therapy on age-related degenerative retinal maculopathy. *Panminerva Medica* **32**: 77-84, 1990.
- Sallinen, Miika, *Otsoni- ja vetyperoksidihoidot: Tutematonta lääketiedettä*. Pärnu 2004.
- Shimizu, Nobutaka & Rinji Shiratori, Effects of ozone administration on cerebral and hepatic tissue metabolism in hemorrhagic shock. *Nihon University Journal of Medicine* **41**: 325-338, 1999.
- Weleber, Richard G., The Cuban Experience: False Hope for a cure for Retinitis Pigmentosa. *Archives of Ophthalmology* **114**: 606-607, 1996.