



#4

Muistijälkien kirjoittaminen aivojen kovalevyllle unen aikana takkuilee Alzheimerin taudissa

Heikki Tanila



Abstract

"Why do we need to sleep?" is still a question with no unambiguous answer. New findings from brain research suggest that one important function of sleep is to enable the transfer of temporary memories from deep brain structures to long-term storage in the cerebral cortex. This article describes from step to step how this process is thought to occur at the level of a single neuron and neural networks. The transfer of episodic memories from the hippocampus in the medial temporal lobe to the cerebral cortex explains a well-known paradox: an elderly person with Alzheimer's disease can remember even small details of decade-old events but fails to remember what happened only a few hours ago. Transfer of the memory engram particularly during sleep and typical sleep fragmentation at early stages of Alzheimer's disease can at least partly account for the poor memory of recent events. A better understanding of the underlying factors and mechanisms can help us develop new treatments to strengthen the weak parts in this chain of events and thereby enhance remembering of new events.

1. Johdanto

Yksi aivojen hämmästyttävimmistä ominaisuuksista on kyky napata jokin merkityksellinen ohikiitävä hetki elämätämme ja tallentaa se jonnekin muistilokeroihin yhtä sujuvasti kuin videokamera. Parhaimmillaan vielä vuosien tai jopa vuosikymmenten jälkeen se voidaan herätellä henkiin ja kokea kaikilla aisteilla ihan kuin se olisi juuri tapahtunut. Kertaus on opintojen äiti, näin on ajateltu myös oppimisen neurobiologiassa. Samojen asioiden, kuten vaikka nimen ja kasvojen, esiintyminen yhdessä toistamiseen johtaa siihen, että nämä kaksi erillistä asiaa yhdistyvät mielessä. Vastaavasti saman liikesarjan toistaminen satoja tai tuhansia kertoja saa pianistin sormet toistamaan herkästi ja virheettömästi pitkän ja vaativan juoksutuksen koskettimistolla. Varsin hyvin tunnetaan solu- ja molekyyli-tasolla mekanismeja, jotka hiovat hermosolujen viestintää toistuvissa tapahtumissa ja näin vähitellen muodostavat aivoihin hyvin pysyvän biologisen muistijäljen. Sen sijaan tapahtumamuistissa on kysymys siitä, että aivot tallentavat pitkän useiden aistien välityksellä koetun ainutlaatuisen tapahtumasarjan yhden ainoan toistokerran perusteella. Ja kaiken lisäksi tämä kertaluontoinen tallennettu muistijälki voi parhaassa tapauksessa säilyä mielessä koko loppuiän. Muistitutkijoita on vuosikymmenien ajan hämmästyttänyt se, miten tämä on ylipäänsä mahdollista.

2. Leikkaus vei muistin

Ratkaisevan tärkeä havainto tiettyjen aivojen osien keskeisestä merkityksestä tapahtumamuistin toiminnassa saatiin odottamatta yhden leikkauksen sivutuotteena 1950-luvun jälkipuoliskolla. Nuori mies, joka parhaiten tunnetaan nimikirjaimistaan H.M., oli pitkään sairastanut erittäin vaikeahoitoista epilepsiaa, joka ilmeni lähes päivittäin yleistyvänä kohtauksina, jotka invalidisoivat potilaan täysin. Mikään siihen aikaan käytössä olleista epilepsialääkkeistä ei estänyt toistuvia kohtauksia. Viimeisenä keinona neurokirurgit tarjosivat H.M:lle uudenlaista leikkausta, jossa poistettiin pieni

Leikkauksella oli kuitenkin myös yllättävä sivuvaikutus: potilas näytti täydellisesti menettäneen muistinsa.

viipale aivojen ohimolohkon sisäpinnalta molemmin puolin. Ajatuksena oli se, että tämän alueen tiedettiin lähettävän hermoyhteyksiä laajasti eri puolille aivoja, minkä ajateltiin edesauttavan aluksi paikallisen sähköpurkauksen leviämistä nopeasti koko aivoihin. Pitkän harkinnan

jälkeen päädyttiin leikkaukseen. Leikkaus onnistui teknisesti hyvin kokeneen kirurgin varmoissa käsissä. Potilaan toivuttua ilmeni myös, että hoitavien lääkäreiden ajatus oli ollut aivan oikea. Leikkauksen jälkeen yleistyneet kohtaukset harvenivat niin, että H.M. saattoi jatkaa entisen lääkityksen avulla jokseenkin epileptisistä kouristuskohtauksista vapaata elämää. Itse asiassa H.M. eli yli 80-vuotiaaksi. Leikkauksella oli kuitenkin myös yllättävä sivuvaikutus: potilas näytti täydellisesti menettäneen muistinsa (Tanila 1996). Hän ei leikkauksen jälkeen tuntenut hoitavaa lääkäriään, joka joutui kerta toisensa jälkeen esittäytymään kuin täysin tuntematon henkilö, vaikka oli varmasti H.M:n kanssa istunut monta kertaa pitkät tovit keskustelemassa leikkauksen hyödyistä ja riskeistä. H.M. myös eksyi toistuvasti uudessa ympäristössä eikä ikinä oppinut löytämään uutta reittiä.

Alue, joka H.M:ltä leikkauksessa poistettiin, käsitti suurimman osan hippokampuksesta, merihevosien pyrstön muotoisesta rakenteesta ohimolohkon sisäpinnalla, sekä sitä ympäröiviä aivokuoren osia sekä mantelitumakkeen eli amygdalan. Ajan tavan mukaisesti neurokirurgia piirsi leikkauksertomukseen hyvin tarkasti poistamansa alueen, mikä pystyttiin hyvin vahvistamaan kolmisenkymmentä vuotta myöhemmin aivojen magneettikuvauksella. Tieteellisesti tämä odottamaton leikkauksen haittavaikutus oli sensaatio: pienen aivokudoksen poisto johtaa hyvin dramaattiseen muistinmenetykseen. Oliko täällä siis se aivojen muistilokero?

H.M. ehti eläessään osallistua yli 40 v. ajan useampaan psykologiseen kokeeseen kuin kukaan muu ihminen tällä planee-

talla. Hän oli hyväntahtoinen ja mielellään lupautui kerta toisensa jälkeen mukaan näihin tutkimuksiin, osittain varmaan myös siksi, ettei hän muistanut sitä, kuinka rasittavia pitkät istunnot saattoivat ollakaan. Vähitellen näissä tutkimuksissa selvisi, että H.M:n muistiaukko oli itse asiassa paljon kapeampi kuin aluksi näytti. Yllättävintä oli se, että H.M. pystyi virheettömästi palauttamaan hyvinkin tarkkoja yksityiskohtia lapsuudestaan tai kouluvuosiltaan, mutta ei muistanut lainkaan, mitä tapahtui vain 5 minuuttia aiemmin. Tämä sama ristiriita on varmaan tuttu kaikille, joiden lähipiirissä on muistisairautta poteva vanhempi henkilö. Lapsuus ja sotavuodet ovat heillä kirkaana mielessä, mutta eilisestä ei tunnu olevan mitään muistikuvaa.

3. Hippokampus on tapahtumamuistin välitalennuspaikka

H.M:n tapaus laukaisi valtavan kiinnostuksen leikkauksessa poistettujen aivojen osion toiminnan ymmärtämiseksi. Kesti kuitenkin 25 vuotta ennen kuin H.M:n kaltainen valikoiva muistin menetys pystyttiin tuottamaan kokeellisilla leikkauksilla koe-eläimille. Havaintoja täydennettiin neurotoksiineilla, joka pystyvät valikoivasti tuhoamaan hermosolut paikallisesti ilman, että alueen läpi kulkevat hermosäikeet vaurioituvat. Näin saatiin lopulta rajattua hippokampus tapahtumamuistin kannalta keskeiseksi aivorakenteeksi, joka on välttämätön esimerkiksi kuljetun reitin muistintalennuksessa. Muillakin H.M:ltä poiste-

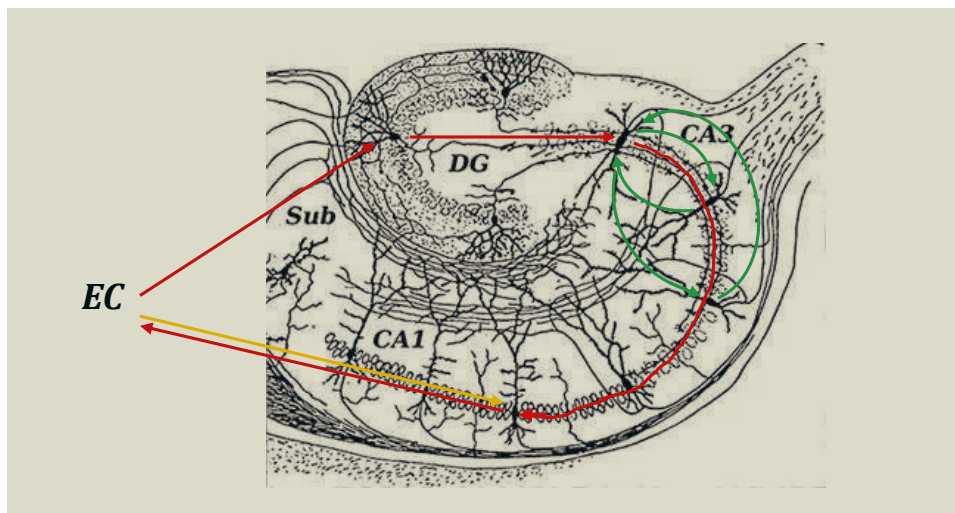
tuilla aivorakenteilla osoittautui olevan merkitystä muistille, mutta erilaisissa muistitoiminoissa. Erilaisilla huolellisesti kontrolloiduilla koeasetelmilla pystyttiin osoittamaan, että hippokampuksen merkitys esimerkiksi paikkamuistissa on ajallisesti rajallinen. Sen poistaminen tai toiminnallinen lamaaminen rotalla ei vaikuttanut jo noin viikko aiemmin opitun paikan muistamiseen, mutta esti uuden oppimisen tai edellisenä päivänä opitun muistamisen. Tästä pääteltiin, että hippokampuksen täytyy olla jonkinlainen väliaikainen muistivarasto, jolla on vain rajallinen kapasiteetti. Jotta hippokampukseen tallentunut tuore kokemus voisi säilyä muistissa vuosien ajan, se on siirrettävä säilömuistiin aivokuorelle, jonka teoreettinen säilytystila on lähes rajaton. Muistin väliaikainen tallentuminen hippokampukseen selittää hyvin sen, että ohimolohkon sisäosia vaurioittavat sairaudet, kuten Alzheimerin tauti, vaikuttaa ensisijaisesti vain hippokampuksesta riippuvaisiin muistijälkiin, siis lähiaikoina tallentuneisiin, kun taas vanhat muistot ovat jo ehtineet iskostua aivokuorelle.

4. Hippokampus on märehijä

Hippokampuksen erityistehtävä tapahtumien tallentaja voidaan pitkälle selittää sen hienorakenteen perusteella. Eri aisteista saatava tieto saapuu hippokampukseen ohimolohkon sisäpinnalla olevan entorinaalisen aivokuoren kautta. Oleellista on se, että tieto saapuu kahta eri reittiä, joko pitempää hammaspoimu (DG) – CA3 – CA1 ketjua pitkin tai suoraan CA1 alueelle

(Kuva 1). Näin ollen CA1 alueen pyramidisoluilla on samanaikaisesti tietoa siitä, mitä tapahtuu nyt ja mitä tapahtui hetki (noin 30 ms) sitten. Arvellaan, että juuri tällainen tyypillinen viivepiiri mahdollistaa tapahtumaketjun havaitsemisen ja tallentamisen muistiin. Lisäksi informaation sisältö eroaa huomattavasti DG:n ja CA3:n tasolla. Kukin DG:n hermosolu saa tietoa vain yhdeltä entorinaalisen aivokuoren solulta, jolloin jokainen näitä hermosoluja aktivoiva havainto voi tallentua ainutlaatuisena. Ketjussa seuraava CA3 alue toimii juuri päinvastoin. Tämän alueen hermosolut saavat 90 %:sti tietoa toisilta CA3 alueen soluilta. Tämä luonnollinen rakenne on täsmälleen sama kuin synteettisissä hermo verkoissa oleva autoassosiatiivinen kerros. Tässä kerroksessa kiertävä informaatio auttaa sirpaleisen, vain osittain tallentuneen havainnon täydentymistä aiemmilla muistikuvilla.

Keskeinen hippokampuksen toiminnallinen piirre on sen toiminnan vaihteellisuus. Hippokampus on kuin 2-tahtinen moottori. Kun eläin on aktiivinen ja liikkeellä tai jos se on vilkeudessa (REM), kaikki tämän aivorakenteen hermosolut värähtelevät jrsijöillä 7-8 Hz ns. theta-rytmissä. Kun taas eläin on liikkumattomana hereillä tai hidasaaltouudessa (NREM), alueen sähköinen toiminta on tyypillisesti epäsäännöllistä, mutta siinä on isoja jännitevaihteluita. Tämän epäsäännöllisen toiminnan lomassa havaitaan kuitenkin CA1 alueella paikallisesti 50-500 ms kestäviä säännöllisiä 150-250 Hz värähteitä (ihmisellä 100-140 Hz). Tämän kaksitahtisuuden perusteella maailman johtava hippokampuksen sähköisen toiminnan tutkija, unkarilais-amerikkalainen György Buzsáki (1989) kehitti 1980-luvun puolivälissä edelleen pätevänä pidetyn

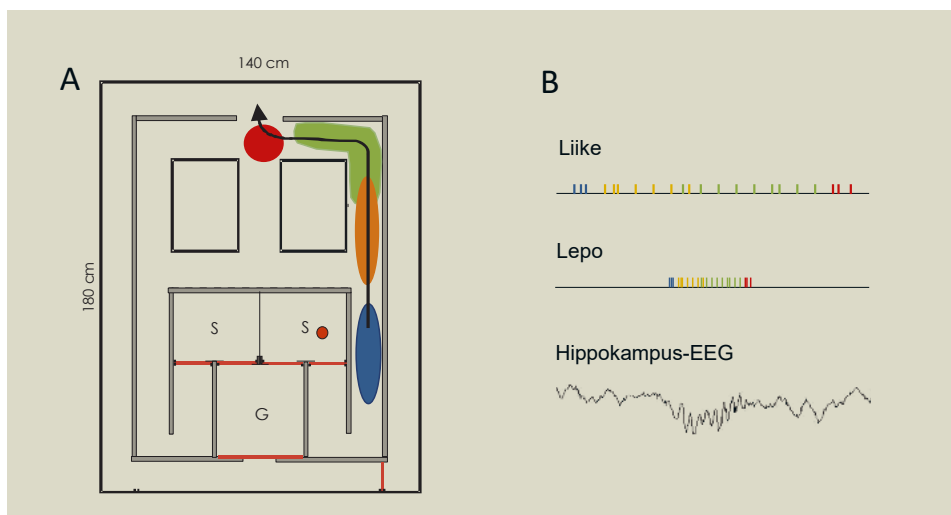


Kuva 1. Informaation kulku hippokampuksen hermostopiireissä. Entorinaaliselta aivokuorelta (EC) tulee ns. lävistäjärata hippokampuksen hammaspoimun (DG) jyväissoluihin, joista viesti lähtee eteenpäin CA3-alueen pyramidisoluille. Nämä lähettävät viestin edelleen CA1-alueen pyramidisoluille, jotka palauttavat viestiketjun EC:lle (punaiset nuolet). EC:ltä lähtee CA1-alueen soluille myös suora ratayhteys (oranssi nuoli), jolloin yksittäinen CA1 pyramidisolu saa tietoa samanaikaisesti siitä, mitä aistitietoa EC:lle on tullut kahdessa eri aikapisteessä. Näiden suorien ratayhteyksien lisäksi CA3-alueella on lukemattomia paikallisia silmukoita tämän alueen pyramidisolujen kesken (vihreät nuolet). (Mukailtu S. Ramon y Cajalin klassisen piirroksen pohjalta).

teorian kaksivaiheisesti muistijäljen tallentumisesta hippokampuksessa. Theta-toiminnan aikana hippokampus lukee aistitietoa ulkomaailmasta, kun taas epäsäännöllisen sähköisen toiminnan aikana se kertaa välimuistissa olevaa tietoa erityisesti CA3-alueiden silmukoiden avulla. Tämä jo talletetun tiedon kierrättäminen, 'märehtiminen', mahdollistaa teoriassa sen, että yksittäinen ainutkertainen tapahtuma itseasiassa pystytään lukemaan muistiin lukemattomia kertoja. Teoria on kiehtova, mutta onko vuosien saatossa löydetty mitään konkreettisia teорияa tukevia havaintoja?

Jo 1970-luvulla fysiologian ja lääketieteen Nobelin v. 2014 saanut amerikkalais-

englantilainen John O'Keefe huomasi, että rotan hippokampuksen yksittäiset hermosolut näyttivät olevan aktiivisia vain kuin eläin oli tutkimusympäristön tietyssä osassa. Iso joukko näitä 'paikkasoluja' muodostaa ikään kuin sisäisen kartan kustakin ympäristöstä (Eichenbaum 1999). Myöhemmin näitä paikkasoluja on löydetty myös ihmisiltä epilepsiapotilaissa tehtyjen hippokampusmittausten yhteydessä. Kun eläin liikkuu kapeaa kujaa pitkin, näiden paikkasolujen toiminnalliset kentät asettuvat väkisinkin jonoksi (Kuva 2A). Toisin sanoen rotan edetessä kujaa pitkin yhteen suuntaan siinä ympäristössä aktiiviset hippokampuksen hermosolut laukeavat aina peräkkäin samassa järjestyk-



Kuva 2. (A) Iso sokkelo, jossa rotan tulee risteyskohdassa (mustan nuolen kärki) valita vasen tai oikea reitti maalialueelle (G) sen mukaan onko lähtenyt liikkeelle vasemmasta vai oikeasta lähtöaitiosta (S). Musta viiva edustaa yhtä mahdollista kuljettua reitinpätkää. Samanaikaisesti mitatuista kymmenistä hippokampuksen pyramidisoluista neljällä (eri värit) niiden toimintakentät osuvat reitin varrelle. (B) Ylin viiva kuvaa näiden neljän hermosolun laukomia aktiopotentiaaleja reaaliajassa, kun rotta siirtyy mustan viivan osoittaman matkan. Keskimmäinen viiva edustaa hetkeä lähtöaitiossa tapahtuneen torkahduksen aikana, jolloin samojen hermosolujen nähdään hetkellisesti laukovan aktiopotentiaaleja juuri samassa järjestyksessä kuin joskus aikaisemmin samana päivänä. Alin viiva kuvaa hippokampuksen paikallista EEG:tä torkahdushetken aikana. Keskellä kuvattu neljän hermosolun perättäinen purkautuminen osuu samaan aikaan paikallisessa EEG:ssä näkyvien nopeiden väreiden kanssa.

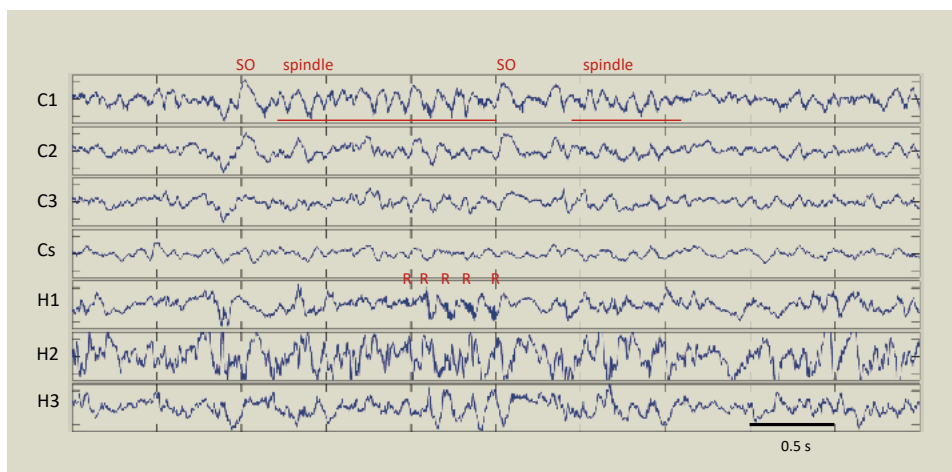
sessä. Kun tällaisia hermosoluja mitataan samanaikaisesti 50 tai enemmän, voidaan pelkästään niiden aktiivisuutta samanaikaisesti seuraamalla kertoa luotettavasti muutaman cm tarkkuudella, missä osassa sokkeloa eläin kullakin hetkellä liikkuu. Vastaavat mittaukset silloin, kun eläin hetkellisesti pysähtyy paikoilleen tai hidasaaltounen aikana, paljastivat jaksoja, jolloin samat hermosolut laukesivat tällöinkin peräkkäisessä järjestyksessä (joko samassa tai päinvastaisessa kuin liikkeen aikana), mutta paljon lyhyemmällä aikavälillä (Kuva 2B). Nämä jaksot sattuivat tarkasti päällekkäin CA1 alueella mitattavien nopeiden väreiden kanssa.

Näyttäisi siltä, että levon aikana valveilla koettu tapahtumaketju kertautuisi levon aikana hetkellisesti pikakelauksella (n. 8-kertainen nopeus) kymmeniä kertoja tunnissa. Tällaista aktiivisen toiminnan aikana havaittua tapahtumaketjun kertaamista hippokampuksessa levon aikana pidetään tällä hetkellä vakuuttavimpana näyttönä siitä, että Buzsakin 2-vaiheteoriat hippokampuksessa tapahtuvasta tapahtumaketjun muistiin tallennuksesta pitää paikkansa.

5. Muistijäljen siirtyminen hippokampuksesta aivokuorelle unen aikana

Tällainen lyhyiden tapahtumien kertausksettien esiintyminen unen aikana herätti tutkijat miettimään, voisiko sama mekanismi liittyä myös hypoteettiseen muistitiedon siirtoon hippokampuksesta aivokuorelle. Lukuisissa koeasetelmissa on osoitettu, että intensiivinen oppittelujakso välittömästi seuraavan torkahduksen aikana ei tapahdu opitun aineksen unohtamista vaan pikemminkin suoritus paranee. Toisien sanoen unijakson jälkeen tehdyssä testissä koehenkilöt suoriutuvat paremmin kuin välittömästi oppimistapahtuman perään tehdyssä testissä. Mielenkiintoista kyllä, tämä ilmiö tulee kaikkein selvimmän esiin yksinkertaisten liikesarjojen oppittelussa, joissa hippokampusta ei lainkaan tarvita, mutta se nähdään myös tyypillisessä hippokampuksesta riippuvaisessa suunnistustehtävässä. Tämä muistin vahvistuminen unen aikana voi toki selittyä myös hippokampuksen sisällä tapahtuvassa tapahtumaketjujen kertaamisessa unen aikana. Toisaalta voitiin osoittaa, että opitun sokkelossa suoritetun muistitehtävän aikana hippokampuksessa nähdään selkeä glukoosimetabolian lisääntyminen 5 vrk oppimistapahtuman jälkeen, mutta ei enää 25 vrk jälkeen oppimistapahtumasta (Bontempi 1999). Sen sijaan aivokuoren etuosissa muistitehtävän aikainen aktivoituminen voimistui selvästi myöhemmässä aikapisteessä. Ikään kuin muistijälki olisi siirtynyt tällä aikavälillä hippokampuksesta aivokuorelle.

Jälleen kerran törmättiin ongelmaan, joka soti kaikkea biologisen muistijäljen synnystä kertynyttä tietoa vastaan. Vaikka yksittäiset tapahtumat voitaisiin koodata enintään 0.5 s kestäviksi paketeiksi hippokampuksessa, miten ne voisivat siirtyä aivoissa pakettina paikasta toiseen ja kertalukemalla tallentua toisen aivoalueen hermoverkkoihin. Taas parhaaksi selitykseksi tarjoutuivat aivorytmit. Kaikkien nisäkkäisen hidasaaltounelle tyypillisiä ilmiöitä aivosähkökäyrässä ovat < 1 Hz taajuudella esiintyvät yksittäiset hitaat aallot sekä 10-15 Hz taajuudella esiintyvät 0.5-2 s kestävät säännölliset unisukkulat. Hitaiden aaltojen keskellä aivokuoren hermosolujen toiminta vaimenee, kun taas aallon loppuvaiheessa niiden ärtyvyys lisääntyy perustason yläpuolelle. Unisukkulat ajoittuvat yleensä juuri tähän myöhäiseen vaiheeseen. Aivokuoren hitaiden aaltojen ajatellaan olevan puhtaasti aivokuorelta lähtöisin, kun taas unisukkulat syntyvät aivokuoren ja sen vireystilaa säätelevän talamuksen välisessä silmukassa. Lukuisat havainnot unenaikaisissa sähköisissä mittauksissa rotilla ja hiirillä ovat osoittaneet, että aivokuoren hidasaallot ja unisukkulat ovat myös ajallisesti kytkeytyneet hippokampuksen nopeisiin väreisiin (Kuva 3). Nykyisin vallitsevan saksalaisten Matthias Möllen ja Jan Bornin teorian (Mölle & Born, 2011) mukaan näiden kolmen värähtelyn kytkeytyminen toisiinsa hetkellisesti mutta toistuvasti unen aikana luo edellytykset sille, että hippokampuksesta voidaan kontrolloidusti siirtää näitä lyhyitä informaatiopaketteja aivokuoren etuosiin, jonne CA1 alueella on suorat ratayhteydet. On selvää, että tällainen sveitsiläisen kellon tarkkuudella toimiva hieno mekanismi on myös herkkä kaikenlaisille häiriöille, joita eri aivosairaudet tai



Kuva 3. Hiiren aivokuoren ja hippokampuksen sähköisen toiminnan mittaus 3-kärkisillä elektrodeilla hidasaaltouen aikana. Aivokuoren sisäisellä kanavalla (C1) nähdään kaksi selvää hidasaaltoa (SO) sekä niitä seuraavat unisukkulat (punainen viiva). Pitemmän ensimmäisen unisukkulan loppuvaiheessa nähdään hippokampuksen CA1-alueen kanavalla (H1) useita lyhyitä värkeitä, jotka ajallisesti myötäilevät aivokuoren unisukkulan jännitevaihteluita. Cs = perinteinen kalloruuvielktrodikanava, jossa ei nähdä hidasaaltoa eikä unisukkuloita.

aivosolujen toimintaa häiritsevät lääkkeaineet tai päihitteet voivat aiheuttaa.

6. Unen häiriöt ja muistin heikentyminen Alzheimerin taudissa

Yksi varhaisimmista Alzheimerin taudin (AT) oireista on yöunen häiriytyminen. Tämä ei tarkoita ainoastaan unessa vietetyn ajan lyhenemistä vaan myös unen sisäisen rakenteen muutosta. Unijaksoista tulee lyhyempiä ja erityisesti syvän hidasaaltouen määrä suhteellisesti vähenee. On osoitettu, että hidasaaltouen lyheneminen on suoraan yhteydessä

tautiprosessissa keskeisen aivokuoren etuosaan kertyneen beeta-amyloidin määrään ja heikentyneeseen tuoreen muistiaineksen vahvistumiseen unen aikana (Mander 2015). Tämä sopii hyvin yhteen AT:lle tyypillisen varhaisoireeseen, vaikeuteen painaa pysyvästi mieleen viimeaikaisia tapahtumia, vaikka yksittäinen yksityiskohta saattaisikin vielä tallentua ja vanhat muistot ovat vielä kristallinkirkkaita. Käynnissä olevissa tutkimuksissamme olemme kiinnostuneet AT:ssa esiintyvistä unen aikaisten aivorytmien muutoksista ja siitä, voisivatko ne selittää osittain tapahtumamuistin varhaisen heikkenemisen.

Käytämme tutkimuksissa AT:ia mallintavia siirtogeenisiä APP/PS1 hiiriä, joiden perimään on istutettu AT:n harvinaista perinnöllistä muotoa aiheuttavat geenit. Hiirille kehittyä varhaisaikuu-

suudessa täysin ihmisen taudin kaltaisia amyloidiplakkeja pääasiassa aivokuorelle ja hippokampukseen, ja kuten ihmisen taudissakin, muistin heikkeneminen tulee ilmeiseksi vasta kun amyloidikertymien nopein kasvu on jo tasoittunut, mikä hiirillä tapahtuu niiden keski-ikää vastavassa 1 v. iässä. Tyypillisesti muistioire ilmenee hiirillä selvimmin hippokampuksen toiminnasta riippuvaisessa paikkaoppimistehtävässä. Olemme hiljattain osoittaneet, että siirtogeenisillä hiirillä hippokampuksen nopeiden väreiden ja aivokuoren hidasaaltoja seuraavien unisukkuloiden kytkeytyminen unen aikana on heikentynyt villityypin

sisaruksiin verrattuna (Zhurakovskaya 2019). Ei kuitenkaan tiedetä, heijastuvatko nämä muutokset suoraan oppimiseen ja muistiin. Toisaalta on osoitettu, että onnistuneen oppimistapahtuman jäljessä unijaksossa, varsinkin sen alussa,

esiintyy tavallista unijaksoa enemmän hippokampuksen nopeita väreitä (Eschenko 2008). Toisaalta ei tiedetä, väheneekö oppimistapahtuman väreitä lisäävä vaikutus AT:ssa tai tautia mallintavilla hiirillä. Näitä asioita selvittelemme käynnissä olevassa tutkimussarjassamme.

Unen rakenteen ja sen aikaisen muistijäljen siirtymisen taustalla olevien aivorytmien epäsynkronian lisäksi unen aikaista muistin jälkeen siirtymistä hippokampuksesta aivokuorelle voi AT-potilailla haitata hippokampuksen ylimääräinen sähköinen toiminta. Nimittäin pitkään on tiedetty, että epileptisten kouristusko-

tausten määrä on selvästi suurempi AT-potilailla kuin ikäverrokeilla. Toisaalta epileptiset kouristuskohtaukset ovat kaiken kaikkiaan hyvin harvinaisia tapahtumia. Sen sijaan tuoreet tutkimukset ovat paljastaneet, että jopa noin 40 % varhaista AT:ia sairastavilla esiintyy yksittäisiä epileptisiä piikkiurkauksia, joista henkilö itse ei ole tietoinen (Vossell 2016). Nämä ovat vuosikausia jääneet huomaamatta, sillä ne esiintyvät lähes yksinomaan unen ja erityisesti hidasaaltouuden aikana, kun tähän saakka kaikki EEG-tutkimukset AT-potilailla on tehty päivällä poliklinikakäynnin yhteydessä.

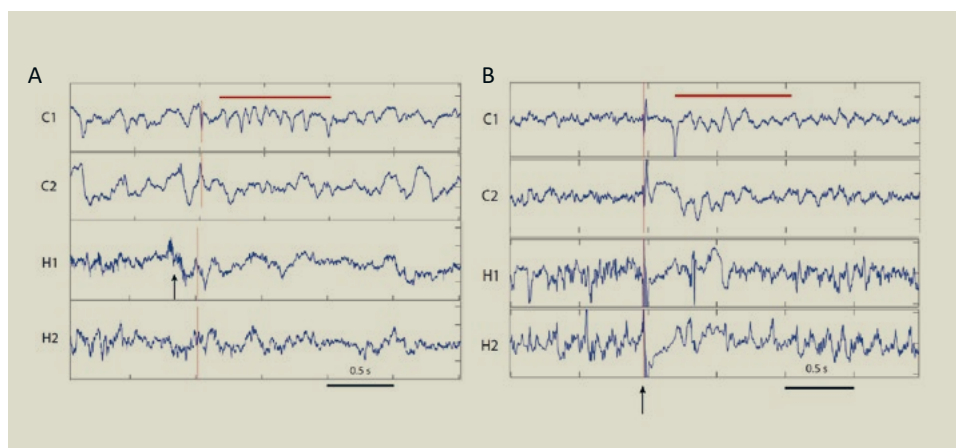
Yksi varhaisimmista Alzheimerin taudin oireista on yönen häiriintyminen.

Hyvin heikolla sähköärsykkeellä hippokampukseen aiheutettu epileptistä piikkiurkausta jäljittelevä aktivaatio rotalla oppimista seuraavan unijakson aikana vähentää nopeiden hippokampusväreiden määrää ja heikentää paikkamuistia (Gelinas 2015). On myös mahdollista, että tällaiset ylimääräiset sähköpurkaukset voivat sotkea hippokampuksen ja aivokuoren keskustelua unen aikana sekoittamalla vuoropuhelulle välttämättömien rytmien synkroniaa. Toinen muistin tallentumisen kannalta vielä haitallisempi vaihtoehto on se, että satunnainen hippokampuksen häiriöpiikki kytkeytyy aivokuoren hidasa-

aaltoon ja unisukkulaan nopean hippokampusväreen tavoin, mutta ilman mielekästä informaationvälitystä. Tällöin voisi syntyä satunnaisia vääriä muistijälkiä. Omat alustavat tuloksemme osoittavat, että tällainen satunnainen kytketyminen on todella mahdollista. Nimittäin AT:n kaikilla tavallisimmilla siirtogeenisillä hiirimalleilla esiintyy myös epilepsiaa ja aivan samoin kuin AT-potilailla, niillä esiintyy yksittäisiä piikki-purkauksia unen aikana (Kuva 4). Tarkoituksemme on selvittää, onko näillä piikki-purkauksilla suoraa haitallista vaikutusta tuoreen oppimistapahtuman muistamisessa.

Käynnistämme juuri laajaa tutkimus-sarjaa, jossa AT:ia mallintaville APP/PS1 hiirille tai niiden villityypin sisarille implantoidaan monikärkiset mikroelektrodit hippokampukseen ja aivokuorelle ja koulutetaan ne suorittamaan yksinkertaisia paikkamuistitehtäviä, jotka ne pystyvät tehtävän periaatteen opittuaan oppimaan

muutamalla suorituskerralla. Oppimista-pahtuman jälkeen hiiret saavat rauhassa nukkua kotihäkissään 3 h ajan video-EEG seurannassa, minkä jälkeen testaamme, kuinka hyvin ne muistavan ennen unijaksoa oppimansa tehtävän. Koeasetelman mahdollistaa unijakson rakenteen ja mahdollisten piikki-purkausten määrän korreloinnin kyseisen päivän muistisuorituksen kanssa. Odotamme, että kullakin hiirellä muistisuoritus vaihtelee päivästä toiseen. Tutkimus antaa tietoa AT:n kaltaisten aivomuutosten vaikutuksesta unen rakenteeseen ja sen yhteydestä tuoreen muistijäljen tallentumiseen aivokuorelle unen aikana. Hiiritöiden rinnalla mittaamme varhaista AT:ia ja muistiongelmia potevien henkilöiden uni-EEG:tä kotona tapahtuvien mittauksin, jolloin yönun laatu on parempi ja totuudenmukaisempi kuin unipoliklinikalla tapahtuvassa mittauksessa.



Kuva 4. (A) Normaali tilanne. Hippokampuksen nopea väre (nuoli) ajoittuu päällekkäin aivokuoren hitaan aallon (päättyy punaiseen pystyviivaan) kanssa, jota seuraa unisukkula (punainen vaakaviiva). (B) Patologinen tilanne. Hippokampuksesta lähtevä ja aivokuorelle leviävä epileptinen piikki-purkaus (nuoli) virittää aivokuorelle pienen purkauspiikin ja unisukkulan (punainen vaakaviiva). C1-2 frontaalisen aivokuoren kanavia, H1-2 hippokampuksen kanavia.

7. Tutkimuksen tulevaisuuden näkymiä

Mitä hyötyä tällaisesta tutkimuksesta on odotettavissa akateemisen mielenkiinnon lisäksi? Ensinnäkin tutkimus auttaa tunnistamaan ne unen elementit, jotka ovat kaikkein tärkeimpiä unen aikana tapahtuvalla muistijäljen vahvistumiselle ja toisaalta, kuinka ne muuttuvat tavallisimmassa muistisairaudessa. Tämän tiedon pohjalta voidaan yrittää korjata yöunen rakennetta. On osoitettu, että häiriintynyttä unen rakennetta voidaan korjata jossain määrin erilaisilla kajoamattomilla ärsytysmenetelmillä. Yhdessä tutkimuksessa unenaikainen kevyt pään pinnalle annettu hitaasti aaltoileva tasavirtaärsytys lisäsi varhaisvaiheen AT:ia sairastavien unen hidasaaltounen ja unisukkuloiden määrää ja paransi muistisuoritusta joissain tehtävissä (Ladenbauer 2017). Toisaalta pelkkä lyhyt äänipulssi, kun se ajoitetaan mitatun aivokuoren hidasaallon kanssa, lisää hidasaaltojen ja unisukkuloiden kytkeytymistä ja parantaa niin ikään suoriutumista joissain muistitehtävissä

(Ngo 2013). Tuoreissa omissa tutkimuksissamme havaitsimme, että nykyisin käytössä olevalla epilepsialääkkeellä voidaan löytää ainakin hiirillä annos, joka lähes kokonaan poistaa yöunen aikaiset epileptiset piikkiurkaukset vaikuttamatta itse unen rakenteeseen. Jos pystymme osoittamaan, että tämä hoito myös vähentää virheiden määrää yöunen jälkeisessä muistitehtävässä, hoitomuoto voi nopeastikin levitä potilaskäyttöön.

Hyvä unen laatu on pitkään ollut arvostettu terveyttä edistävä tekijä ja toisaalta unihäiriöt voivat pahimmillaan tehdä ihmisen toimintakyvyttömäksi. Tähän asti lääketiede on uniapnean hoitoa lukuun ottamatta pystynyt lähinnä tarjoamaan uniongelmaisille vain nukahtamista helpottavia lääkkeitä, joista useimmat sopivat huonosti pitkäaikaiseen käyttöön. Olemme lähestymässä uutta aikakautta, jossa unen määrän sijasta ryhdytään selvittämään unen rakennetta ja pyritään sitä tarvittaessa hienovaraisesti korjaamaan, ei unen itsensä vuoksi vaan unen tuoman paremman päiväaikaisen toimintakyvyn saavuttamiseksi. Unen vaikutus muistiin on tässä yksi tärkeä osa-alue.

Kirjoittaja

Heikki Tanila

Heikki Tanila, LT, Translationaalisen neurotieteen professori Itä-Suomen yliopiston A. I. Virtanen -instituutista on yli 35 vuoden ajan tutkinut aivojen muistimekanismeja sekä vanhenemiseen ja aivosairauksiin liittyvää muistin heikkenemistä. Hänen tutkimuksensa pääpaino on tällä hetkellä selvittää varhaisen Alzheimerin taudin solutasen muutosten yhteyttä lähimuistin heikkenemiseen käyttäen apuna siirtogeenisiä Alzheimerin taudin hiirimalleja.



Kirjallisuus

Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., & Jaffard, R. (1999). Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 400 (6745), 671-5. doi: 10.1038/23270.

Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-70. doi: 10.1016/0306-4522(89)90423-5.

Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209-26. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80773-4.

Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M., Born, J., & Sara, S.J. (2008). Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learn. Mem.*, 15(4), 222-8. doi: 10.1101/lm.726008.

Gelinas, J.N., Khodagholy, D., Theisen, T., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2016). Interictal epileptiform discharges induce hippocampal-cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nature Med.*, 22(6), 641-8. doi: 10.1038/nm.4084.

Ladenbauer, J., Külzow, N., de Boor, R., Avramova, E., Grittner, U., & Flöel, A. (2017). Promoting Sleep Oscillations and Their Functional Coupling by Transcranial Stimulation Enhances Memory Consolidation in Mild Cognitive Impairment. *J. Neurosci.*, 37(30), 7111-7124. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017.

Mander, B.A., Marks, S.M., Vogel, J.W., Rao, V., Lu, B., Saletin, J.M., Ancoli-Israel, S., Jagust, W.J., & Walker, M.P. (2015). β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neurosci.*, 18(7), 1051-7. doi: 10.1038/nn.4035.

Mölle, M. & Born J. (2011). Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog. Brain Res.*, 193, 93-110. doi: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00007-7.

Ngo, H.V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545-53. doi: 10.1016/j.neuron.2013.03.006.

Tanila, H. (1996). Leikkaus, joka vei muistin, *Duodecim*, 112(17), 1553-7.

Vossel, K.A., Ranasinghe, K.G., Beagle, A.J., Mizuiru, D., Honma, S.M., Dowling, A.F., Darwish, S.M., Van Berlo, V., Barnes, D.E., Mantle, M., Karydas, A.M., Coppola, G., Roberson, E.D., Miller, B.L., Garcia, P.A., Kirsch, H.E., Mucke, L., & Nagarajan, S.S. (2016). Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 80(6), 858-870. doi: 10.1002/ana.24794.

Zhurakovskaya, E., Ishchenko, I., Gureviciene, I., Aliev, R., Gröhn, O., & Tanila, H. (2019). Impaired hippocampal-cortical coupling but preserved local synchrony during sleep in APP/PS1 mice modeling Alzheimer's disease. *Sci Rep.*, 9(1), 5380. doi: 10.1038/s41598-019-41851-5.

