

Vanhenevat aivot

Matti Haltia

Aivojen normaaliin vanhenemiseen liittyvien rakenteellisten muutosten selvittäminen on osoittautunut sekä työlääksi että perin ongelmalliseksi. Niinkin yksinkertaiselta kuulostavan asian kuin aivojen painon mahdollisten muutosten tutkimisessa on yllättäviä sudenkuoppia.

Eräs varhaisimmista säilyneistä vanhuutta ja henkistä toimintakykyä koskettelevista dokumenteista on kuvaus vanhuuden vaivoista egyptiläisen Ptah Hotin maksiimeissa 800-luvulta e.Kr.:

”Vanhuus on laskeutunut ylleni; lapsuuteni heikkous on palannut, ja nukun kaiken aikaa... Olen tullut unohtelevaiseksi enkä enää kykene muistamaan eilispäivää.”

Vastaavan näkemyksen henkisten kykyjen heikentymisestä vanhuudessa juurruttivat Euroopan filosofis-kirjalliseen perinteeseen 500–300-luvuilla e.Kr. Pythagoras, Platon ja hänen oppilaansa Aristoteles, lääkärin poika. Eräänä ensimmäisistä Pythagoras yhdisti aivot ja ajattelun ja hänen mukaansa vanhuus alkoi 63 vuoden iästä. Antiikin filosofien teoksista näkemys vanhuuden ja henkisen rappeutumisen yhteydestä siirtyi keski- ja uuden ajan kirjallisuuteen. Myös antiikin lääketiede oli omaksunut tämän näkemyksen. Hippokrateen (n. 460–377 e.Kr.) koulukunta katsoi aivojen kuivuvan ja kylmenevän iän myötä ja siten altistavan vanhukset melankolialle (masennus). Myöhäisen kreikkalais-roomalaisen lääketieteen vaikutusvaltaisimman edustajan Galenoksen (n. 130–200 j.Kr.) mukaan henkisten toimintojen heikentyminen oli vanhuuden väistämätön seuraus, jonka aiheutti aivojen otsalohkoissa muodostuvan ”spiritus animales” -prinsiipin väheneminen iän myötä. Galenoksen suunnattoman auktoriteetin kannattamina nämä käsitykset säilyivät keski- ja uuden ajan lääketieteessä 1800-luvulle asti. Esimerkiksi Pariisin Salpêtrière-sairaalan ensimmäinen lääkäri ja modernin psykiatrian

pioneeri Philippe Pinel (1745–1826) katsoi Galenoksen tavoin, että ”démence sénile” oli vanhuuden väistämätön seuraus.

On syytä korostaa, että lyhyttä Aleksandrian kautta lukuun ottamatta antiikin lääkärit eivät tehneet ruumiinavauksia eikä heillä näin ollen ollut todellisia edellytyksiä ymmärtää sen enempää hermoston normaalia kuin patologistakaan rakennetta ja toimintaa. Tämä mahdollistui vasta, kun 1800-luvun lopulla kehittyneitä uusia mikroskooppisia menetelmiä alettiin järjestelmällisesti käyttää ruumiinavauksissa irrotettujen hermostonäytteiden tutkimuksessa. Soveltaen näitä menetelmiä baijerilainen neuropatologi Alois Alzheimer (1864–1915) osoitti, että mm. aikoinaan perin yleinen *dementia paralytica* (joka sittemmin tunnistettiin aivokupaksi) ja nykyisin Alzheimerin nimeä kantava tauti pohjautuivat tyypillisiin mikroskooppisiin aivomuutoksiin, joita ei ollut vastaavan ikäisillä terveillä henkilöillä. Dementia oli siis oire aivojen sairauksista, ei vanhuudesta sinänsä. Moderni tutkimus on kuitenkin kuvannut rakenteellisia aivomuutoksia myös toiminnallisesti terveiksi katsotuilla vanhuksilla. Suppeassa katsauksessani tarkastelenkin sekä ”normaaliin” että ”patologiseen” vanhenemiseen liittyviä aivokudoksen muutoksia.

Aivojen normaali vanheneminen

Aivojen normaaliin vanhenemiseen liittyvien rakenteellisten muutosten selvittäminen on osoittautunut sekä työlääksi että perin ongelmalliseksi. Niinkin yksinkertaiselta kuulostavan asian kuin aivojen painon mahdollisten muutosten tutkimisessa on yllättäviä sudenkuoppia. Esimerkiksi pitkään vallinnut käsitys aivojen painon merkittävästä vähenemisestä iän myötä (useita prosentteja vuodessa 70 ikävuo- den jälkeen) on osoittautunut kyseenalaiseksi. Ruumiinavauslöydöksiin pohjautuvissa aikaisemmissa tutkimuksissa oli nimittäin vertailtu vanhusten aivojen painoja samanaikaisesti

kuolleiden nuorten yksilöiden aivojen painoihin huomioimatta ns. sekulaarista muutosta ruumiin koossa. Eurooppalaisethan ovat 1800–1900-luvuilla kasvaneet kookkaammiksi sukupolvesta toiseen, joten eri sukupolvien edustajien suora vertailu antaa harhaanjohtavia tuloksia.

Eräissä varhaisissa tutkimuksissa oli myös päädytty käsitykseen hermosolujen lukumäärän huomattavasta ikääntymiseen liittyvästä vähenemisestä. Näissä töissä ei kuitenkaan oltu huomioitu mm. tutkimusmenetelmien aiheuttamia kudoksenäytteiden tilavuuden muutoksia, jonka nykyiset stereologiset menetelmät mahdollistavat. Ehkä ongelmallisinta on kuitenkin määrittää normaaliuden raja. Monilla kliinisesti terveillä iäkkäillä yksilöillä on todettavissa lieväästeisiä mikrokooppisia aivomuutoksia, jotka vastaavat laadultaan Alzheimerin taudissa tai Parkinsonin taudissa tavattavia. On otettava kantaa siihen, edustavatko kyseiset muutokset alkavaa vielä oireetonta tautiprosessia vai kuuluvatko ne ”normaaliin” vanhenemiseen. Myös lukuisat muut taudit tulisi kliinisin ja neuropatogisin perustein sulkea pois, ennen kuin tutkimusmateriaali voidaan hyväksyä ”normaaliksi”.

Iäkkäiden yksilöiden aivoissa lukinkalvo on usein paksuuntunut, isoaivipoimut ovat hieman kaventuneita ja uurteet vastaavasti leventyneitä. Aivokammiot, erityisesti sivukammiot ovat lievästi laajentuneita. Aivojen valkeassa aineessa on lähinnä magneettikuvauksissa havaittu muutoksia, joiden histopatologinen luonne on edelleen avoin. Nämä muutokset viittaavat aivojen tilavuuden lieväästeisiin muutoksiin, mutta yksiselitteisiä johtopäätöksiä on toistaiseksi vaikea tehdä em. ongelmat huomioiden.

Mikroskooppisella tasolla on eniten tutkittu iän vaikutusta hermosolujen lukumäärään. Uudet stereologisin menetelmin saadut tulokset ihmisellä ja muilla kädellisillä eivät yleisesti ottaen juuri tue aikaisempia väitteitä isoaivokuoren hermosolujen huomattavasta kadosta iän myötä. Hermosolukatoa ei normaaliyksilöillä havaittu edes ns. entorinaalisessa aivokuoreessa, joka on Alzheimerin taudissa herkimmin vaurioituvia alueita. Mahdollisena poikkeuksena on hermosolujen lievä kutistuminen ja kato muistitoimintojen kannalta tärkeän aivoturson (*hippocampus*) ns. CA1-sektorissa. Mainittavaa hermosolukatoa ei ole havaittu myöskään useimmissa tutkituissa aivokuoren alaisissa tumakkeissa. Sen sijaan vallitsee suhteellinen yksimielisyyttä siitä, että aivorungon mustatumakkeen (*substantia nigra, pars compacta*) hermosolut vähenevät merkittävästi iän myötä. On toistaiseksi avoin kysy-

mys, missä määrin verraten äskettäin osoitettu hermosolujen uutismuodostus aikuisiässäkin aivoissa saattaa korvata tuhoutuvia neuroneita. Hermosolujen kadon ohella toiminnallisesti merkittäviä seurauksia voi olla myös hermosolujen ja niiden ulokkeiden, mm. dendriittinystyjen kutistumisella ja karsiutumisen, jollaisesta eräät tutkimukset antavat viitteitä. Hermosolujen rappeutuvissa ulokkeissa sijainnevat myös äskettäin vanhusten aivoista tunnistetut, ubikvitiiniproteiinia sisältävät ”granular bodies”.

Varhaisimmin havaittu ja kiistattomin mikrokooppitason vanhenemismuutos on lipofuskiinirakeiden kertyminen hermosolujen sytoplasmaan. Kertymä alkaa näkyä eräissä hermosoluissa jo ensimmäisinä elinvuosina ja lisääntyy iän karttuessa. Kellanruskehtavan lipofuskiinin biologinen merkitys on edelleen joksikin tuntematon, mutta useilta ominaisuuksiltaan samankaltaista materiaalia kertyy hermosoluihin myös eräissä vaikeissa hermosoluja tuhoavissa sairauksissa, ns. neuronaalisissa seroidilipofuskinooseissa (NCL-taudit). Hermosolujen muutosten ohella ikääntyneiden yksilöiden aivoissa on todettu tähtisolujen ja niiden muodostamien gliasäikeiden lisääntymistä ja mikrogliasolujen aktivoitumista. Tähtisolujen ulokkeisiin muodostuu ns. corpus amylaceum-kappaleita ja valkeaan aineeseen ubikvitiinipitoisia ”dot-like”-rakenteita.

Aivojen patologinen vanheneminen

Rajoitun tässä ainoastaan ylivoimaisesti yleisimpään ikäsidonlaiseen aivosairauteen Alzheimerin tautiin. Kuten jo edellä mainittiin, iäkkäiden mutta kliinisesti terveiden henkilöiden aivoissa todetaan usein vähäisiä muutoksia, jotka laadultaan vastaavat Alzheimerin taudissa tavattavia. Osa tutkijoista katsoo näiden muutosten edustavan alkavaa, vielä oireetonta ”prekliinistä” Alzheimerin tautia. Varma Alzheimerin taudin diagnoosi edellyttää kuitenkin, että aivokudosmuutosten määrä ylittää tietyn solumuutostenvaraisen rajan ja että niihin liittyy kliinisesti todettu dementia.

Dementialla tarkoitetaan laaja-alaista, hankittua henkisten toimintojen häiriötä, joka haittaa potilaan ammatillista ja sosiaalista toimintakykyä ja johtuu elimellisestä syystä. Dementian osailmiönä on aina muistihäiriö ja lisäksi ainakin jokin seuraavista oireista: puheen, kätevyuden, tunnistamiskyvyn ja tavoitteisuuden häiriö. Alzheimerin tauti on vanhuuden dementian

ylivoimaisesti yleisin syy. Tauti on harvinainen alle 65-vuotiailla, mutta jo 65–74-vuotiaista suomalaisista sitä esiintyy 2 %:lla, 75–84-vuotiaista 6 %:lla ja yli 85-vuotiaista ainakin 15 %:lla.

Kaikki Alzheimerin taudin keskeiset mikroskooppiset muutokset ilmenevät aivojen harmaassa aineessa, ensisijaisesti isoivokuoressa. Näitä muutoksia ovat beeta-proteiinin saostuminen hermosolujen välitilaan (seniilit plakit) ja verisuonten seinämiin (*amyloidiangiopatia*), tau-proteiinin polymerisoituminen kierteissäikeiksi hermosolujen sytoplasmassa sekä hermosolujen kato. Seniilit plakit ilmenevät kahtena päämuotona. Diffuusit plakit alkavat yleistyä n. 60 vuoden iästä alkaen kliinisesti terveilläkin yksilöillä niin, että niitä tavataan jo noin 90 %:lla 100-vuotiaista. Sen sijaan neuriittiplakkeja nähdään merkittävässä määrin yleensä vain dementoituneilla. Päinvastoin kuin diffuuseissa plakeissa beeta-proteiini muodostaa neuriittiplakeissa tiiviin ns. amyloidiytimen, jota reunustaa rappeutuneiden hermosolujen ulokkeiden (neuriittien) kehä. Monien – mutta ei kaikkien – tutkijoiden näkemyksen mukaan diffuusit plakit ovat neuriittiplakkien esiaste. Alzheimerin taudin hermosoluvauriot alkavat ohimolohkon keskiosista tuhoten ensimmäisinä muistitoimintojen kannalta tärkeitä rakenteita (entorinaalinen aivokuori, aivoturso eli hippocampus). Vasta myöhemmin muutoksia ilmenee isoivokuoren assosiaatioalueilla.

Alzheimerin taudin geneettiset muodot ja riskitekijät

Alzheimerin tautia sairastavista potilaista valtaosalla (n. 95 %) on taudin satunnainen (sporadinen) muoto, joka alkaa myöhäisellä iällä. Pienellä

osalla potilaista tauti alkaa varhain, jopa 30–40 vuoden iässä, ja tällöin kyseessä on usein jokin Alzheimerin taudin vallitsevasti periytyvästä muodoista. Näiden harvinaisten periytyvien muotojen tutkimus on ollut olennaisen tärkeä Alzheimerin taudin molekyyliastausten selvittämisessä, joka on edellytys täsmällisten diagnostisten testien, ennaltaehkäisyn ja tehokkaiden lääkkeiden kehittämiseksi. Perinnöllisen Alzheimerin taudin tunnetut muodot pohjautuvat kolmen geenin, amyloidiprekursoriproteiini- (APP-), preseniliini 1- (PS1-) ja preseniliini 2-geenin (PS2) virheisiin. Suomesta on kuvattu kaksi uutta periytyvää Alzheimerin taudin muotoa, joista toinen muistuttaa kliinisesti Creutzfeldt-Jakobin tautia, toiseen taas liittyy demencian ohella alaraajojen halvautuminen. Myös sporadisessa Alzheimerin taudissa on todettu merkittäviä geneettisiä riskitekijöitä, etenkin yleinen apolipoproteiini E:n muoto, jonka merkitys varmistettiin suomalaisissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa.

APP-geeni tuottaa APP-proteiinia, josta kaksi proteiinia pilkkovaa entsyymiä (beeta- ja gamma-sekretaasi) vapauttaa beeta-proteiinin nimellä tunnetun patkän, seniilien plakkien keskeisen aineosan. Kaikissa Alzheimerin taudin periytyvissä muodoissa vapautuu tavanomaista enemmän pitkiä beeta-proteiinipätkiä, jotka saostuvat tavanomaista herkemmin. Molekyylit, jotka vaikuttavat APP-proteiinia hajottaviin entsyymeihin ja beeta-proteiinin tuotantoon ja saostumiseen, ovatkin suuren mielenkiinnon kohteina pyrittäessä kehittämään lääkkeitä Alzheimerin tautiin.

Kirjoittaja on professori Helsingin yliopiston Patologian osastolla, Haartman-instituutissa. Kirjoitus perustuu esitelämään Tieteen päivillä 8.1.