

## SISUKORD

Sissejuhatus	
<i>Ain-Elmar Kaasik</i> .....	3
Depressiooni psühhofüsioloogia: kurbuse normaalsuse piirid	
<i>Jaanus Harro</i> .....	5
Ärevusseisundite neurobioloogia	
<i>Eero Vasar</i> .....	13
Neurogenees täiskasvanu ajus	
<i>Aleksander Žarkovski, Allen Kaasik, Tamara Žarkovskaja, Külli Jaako</i> .....	17
Bioloogilise kirurgia perspektiivid neurodegeneratiivsete haiguste korral	
<i>Toomas Asser</i> .....	21
Dementsus Alzheimeri tõvest – teadmised ja rakendus	
<i>Ülla Linnamägi</i> .....	27



## SISSEJUHATUS

Akadeemik *Ain-Elmar Kaasik*

Inimese närvisüsteemi ehituse ja talitluse iseärasused on loonud intellekti, mis on liigile ainuomane. Oleme indiviididena kordumatud mitte üksnes keha vaid ka vaimu poolest. Mitmesuguste närviotsesside variaablus on märksa suurem kui see on nt vereringe või seedetegevuse osas. Samas on närvisüsteemiga seonduvas märksa enam teadmatust ja oletusi kui inimkeha teiste elundite ja süsteemide suhtes. Inimese närvisüsteemis on ligikaudu 100 miljardit neuronit, millest igaüks on sünaptilises ühenduses veel keskmiselt 10000 neuroniga. Neis sünaptilistes ühendustes toimivad muust organismist üsnagi sõltumatud biokeemilised protsessid, mis kokkuvõttes tagavad nii mälu, mõtlemise, meeleolu kui ka motoorsed reaktsioonid. Kuigi närvisüsteemi morfoloogiast teatakse üsna palju juba ammu, on ka selles valdkonnas ilmnenud uusi fakte. Kummutatud on tõekspidamine, et pärast sündi ei toimu peaaegu enam neuroneogeneesi. Samas võib kindlalt väita, et tuhandete inimajus toimivate geenide (mis tegelikult teevad meist inimese!) molekulaarne mehhanism on täielikult teadmata. Kuigi tunneme proteiine, mis reguleerivad inimese kesknärvisüsteemi eri osade arengut ja funktsiooni (müeliiniga seotud proteiinid, närvisignaale edastavad proteiinid, apoptoosi reguleerivad proteiinid), ei tea me peaaegu mitte midagi nende seostest vastavate geenidega. Siiski on erandeid, Huntingtoni tõbe põhjustava geeni kromosomaalne lokaliseerimine tehti kindlaks juba 1983. aastal. *ApoE4* alleeli olemasolu soodustab Alzheimeri tõve kujunemist, kuid ei ole selle ainus põhjus. Mõlemad haigused avalduvad proteiinstruktuuri anomaalia neuroneid kahjustava toime kaudu. Me ei tea, miks mõned meist jäävad vaimuhaigeteks või miks närvisüsteemi põhikomponendid – neuronid – mõnikord närvisüsteemi küllalt lokaliseeritud piirkondades “enneaegselt” vananevad, põhjustades neurodegeneratiivseid haigusi.

Eeltoodud üksikud asjaolud selgitavad, miks neurobioloogilised ja nendega seotud kliinilised uurimused on eriti viimastel aastakümnetel omandatud olulise koha. Selles valdkonnas on ka eesti teadlastel märkimisväärsed saavutusi. Käesoleva seminari materjalides on esitatud neist osa. Kuivõrd seminari põhitähelepanu oli pööratud seniste teadmiste rakenduslikule aspektile, leiduvad kogumikus ka vastavad ülevaated. Väärrib märkimist, et mitmed neurobioloogia valdkonnas tuntuks saanud eesti teadlased töötavad edukalt välismaal. Neist võiks siinjuures nimetada akadeemik Mart Saarmat, kes on Helsinki Ülikooli Biotehnoloogia Instituudi direktor ja dr. Toomas Neumani, kes juhatab neurobioloogia valdkonnas tehtavat uurimistööd Cedars-Sinai Meditsiinikeskuses Los Angeleses, Kalifornias.



## DEPRESSIOONI PSÜHHOFÜSIOLOOGIA: KURBUSE NORMAALSUSE PIIRID

*Jaanus Harro*

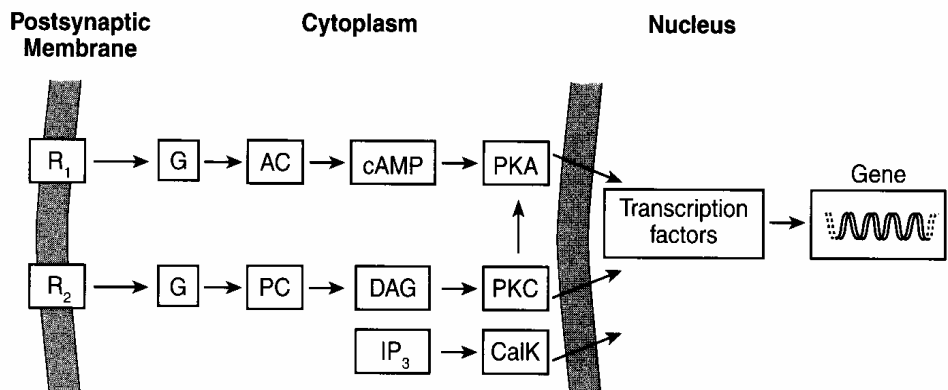
Tartu Ülikooli psühholoogiaosakond, Käitumis- ja Terviseteaduste Keskus

Argikõnelustes ja paraku mõnikord ka meditsiinis peetakse depressiooni millekski tahtenõrkuse või asjatu närvilisuse väljenduse taoliseks, kuid selline vaatenurk ei ole õigustatud. Depressiooni puhul on inimese toimetulekuvõime ja elu kvaliteet häiritud sama palju kui krooniliste südamehaiguste ning rohkem kui kõrgvererõhutõve, suhkurtõve või krooniliste liigestehaiguste puhul. WHO eksperdid prognoosivad, et aastal 2020 on depressioon arengumaades enneaegse surma ja haiguste tõttu kaotatud eluaastate (*disability-adjusted life years*) põhjusena esimesel kohal, arenenud riikides aga koos ajuveresoontehaigustega südame isheemiatõve järel teisel-kolmandal kohal (Murray ja Lopez, 1996).

Depressiooni diagnoositakse meditsiinis kokkulepitud haigustunnustemustri esinemisel. Depressiooni olulisemad tunnused on alanenud meeleolu suuremal osal päevast, märgatavalt vähenenud huvi kõige vastu ning väsimus või energiavähesus peaaegu iga päev. Lisatunnuste hulka kuuluvad muutused kehakaalus või unehäired, nähtav psühhomotoorne erutatus või pidurdatus, mõtlemis- ja keskendumisraskused, väärtusetuse- või põhjendamatu süütunne, korduvad surma- ja enesetapumõtted (Bauer kaastöötajatega, 2002). Kindla hulga pea- ja lisatunnuste olemasolul ja püsimisel kindla ajavahemiku vältel diagnoositakse depressiooni. Samas ei ole selline diagnostiline lähenemisviis niivõrd teaduslikult põhjendatud, kui võrd just eeskätt konsensuslik (van Praag, 2001). Kõige selgemalt annab sellest tunnistust depressioonidiagnooside vohamine: lisaks traditsioonilistele sügavale depressioonile ja düstüümiale räägitakse üha rohkem ebatüüpilisest depressioonist, "väikesest" depressioonist, taastuvast lühiajalisest depressioonist, ärevusdepressioonist, topeltdepressioonist, subsündromaalsest depressioonist, ja peale selle ka depressiivsest isiksusest.

Inimese käitumine, vaimu- ja hingeelu saavad alguse ajast, neuronite kommunikatsioonist. Arvestades närvirakkude arvukust, mitmekesisust ja plastilisust on kindel, et psüühika keerulisemate ilmingute neurobioloogiline mehhanism ei saa niipea lõplikult selgeks. Suurem osa sellest, mida teame depressiooni neurobioloogiast, on selgunud depressiooni tekitavate ja leevendavate ravimite toimemehhanismide uurimisel. Kuivõrd moodne psühhofarmakoloogia on olnud keskendunud neuronitevahelisele teabevahetusele keemilistes sünapsides, on ka meie teadmised depressioonist eeskätt sellel tasemel. Käesoleval ajal kasutamist leidvad depressiooniravimid on aga rohkem kui tosina erineva primaarse toimemehhanismiga molekulaarsel tasandil. Ühelt poolt osutavad ravimite abil saadud teadmised mitme erineva neurotransmitter- ehk virgatsainesüsteemi osatähtsusele depressiooni patogeneesis, teiselt poolt aga on ilmne, et seletust tuleb otsida ka rakusisese signaaltransduktsiooni ja geeniekspressioonimustrite tasemeilt (joonis 1).

1950ndatel aastatel alanud psühhofarmakoloogilise revolutsiooni eelõhtul kasutati sügava depressiooni arstimisel ravimeist eeskätt morfiini ja amfetamiini, teadmata hulk inimesi aga "ravis" ennast ise (ja teeb seda seniajani) alkoholiga. Kuivõrd meeleolu otseselt mõjustavad ravimid ei ole depressiooniravis pikemas perspektiivis kuigi tõhusad, võibki alles alates monoamiinide oksüdaasi inhibitoride ja monoamiinide tagasihaarde blokaatorite kasutuselevõttust hakata rääkima depressiooni ravimravist. Esimesed teoreetilised ettekujutused depressiooni patofüsioloogiast osutasid erinevate monoamiinstruktuuriga virgatsainete – noradrenaliini, serotoniini või dopamiini – vähesusele sünapsides.

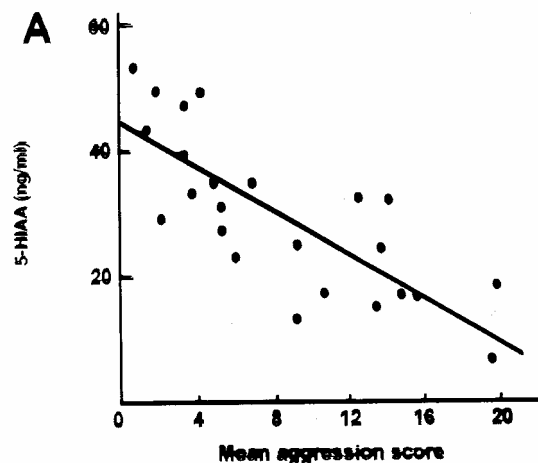


Joonis 1. Depressiooni patofüsioloogia uuringud on keskendunud postsünaptilisel membraanil toimivale. Otstarbekas on suurendada tähelepanu "presünaptilises" neuronis toimivale (kujuteldavalt vasakul) ja rakusisestele signaaliprotsessidele, kaasa arvatud geeniekspressioon.

XX sajandi lõpul tõusis neist teooriatest kõige mõjukamaks serotoniini vähesuse teooria, mis põhineb eeskätt valikuliselt serotoniini tagasihaaret pärssivate ravimite (SSRI-de) laialdasel levikul. Siinkohal on oluline ära märkida, et selle ravimiterühma edu pole tingitud nende suuremast tõhususest eelmise ravimipõlvkonnaga võrreldes, vaid soodsamast kõrvaltoimete profiilist. Kuigi praktilisele meditsiinile ja patsientidele on kõrvaltoimete puudumine väga oluline, ei tohtinuks teadlased selliselt pinnalt luua ühemõõtmelisi teoreetilisi konstrukte! Pedro Delgado ja kaastöötajate uuringud (1998) näitasid, et küllaldane serotoniinisaldus ajus on tõepoolest hädavajalik primaarselt serotoniinineuronite kaudu toimivate ravimite depressioonivastase toime ilmumiseks (ja küllaldane noradrenaliinisaldus ajus on vajalik esmaselt noradrenaliinineuronite kaudu toimivate ravimite toime ilmumiseks). Samas näitasid need uuringud, et ravimata katsealustel, patsiendid sealhulgas, serotoniinisalduse vähendamine ajus depressiooni kaasa ei too.

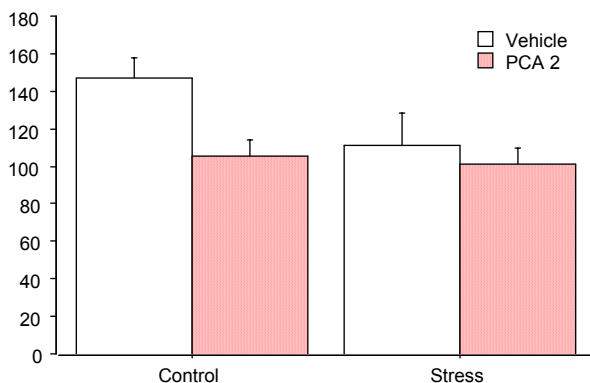
Teiseks oluliseks uuenduseks, mis sunnib muutma depressiooniteooria aluseid, on nn kolmanda põlvkonna antidepressantide tulek. Need ravimid ei ole nii suure molekulaarse spetsiifilisusega kui teine põlvkond, seejuures on igal olulisemal ravimil teistest veidi erinev esmane toimemehhanism.

Eespool tõusis muuhulgas küsimus, kuidas on kliiniline depressioon seotud depressiivse isiksusega ehk püsiva iseloomuliku kalduvusega depressiivselt reageerida. Bioloogilise psühhiaatria võtmetulemuseks, mis suunanud depressiooniuurijaid serotoniinile keskenduma, on lisaks ravimitele olnud serotoniini peamise metaboliidi 5-HIAA madalam kontsentratsioon suitsiidiohvrite ajuvedelikus (Åsberg kaastöötajatega, 1987). See peaks näitama, et suitsiidi puhul on serotoniinineuronite talitus nõrgenenud. Tänapäevaks on ilmnunud, et suitsiidi ja depressiooni vahele võrdusmärgi tõmbamine neurobioloogilistes uuringutes on eksitav. Tõepoolest, suitsiid on depressiooni puhul siiski erijuhtum, pealegi ei ole enesetapu sooritanuil tingimata depressiooni. Suitsiidi psühholoogiliseks alusteguriks on aga kindlasti impulsiivsus, ning inimesel ning teistel loomaliikidel tehtud katsed kinnitavad üksmeelselt, et impulsiivsuse üheks aluseks on serotoniinineuronite kaasasündinud või omandatud nõrgem talitusvõime (joonis 2).



Joonis 2. Enesehinnangulise agressiivsuse skoorid impulsiivsust õhutavas katseolukorras regressioonanalüüsis 5-HIAA sisaldusega ajuvedelikus. Tugev negatiivne korrelatsioon osutab serotoniinineuronite nõrkusele halvemini kontrollitud agressiivsusega subjektidel.

Paaril viimasel aastal elas see ebatäpne mõttekäik, mis serotoniini depressiooniuringute absoluutsesse fookusesse nihutas, läbi omalaadse *deja vu*: suitsiidikatseid sooritanute uurimisel leiti, et nende seas esineb sagedamini polümorfismi trüptofaani hüdroksülaasi, serotoniini sünteesi kiirust määrava ensüümi geenis (Mann kaastöötajatega, 1997). Samas ei õnnestunud seda geneetilist variatsiooni mittesuitsidaalsete depressioonipatsientide uurimisel leida – ilmselt oli taas tegemist impulsiivsuse ja autoagressiivsuse, mis tõepoolest põhinevad serotoniinineuronite nõrkusel, efektide vaatlemisega valitud mudeli iseärasuste tõttu (Harro ja Orelund, 2001). Kokkuvõtteks – impulsiivsematel inimestel on serotoniin-süsteem nõrgem kui tasakaalukail, depressiooni võivad ebasoodsates oludes haigestuda aga mõlemad; siiski on esimestel puudulikumate sotsiaalsete sidemete tõttu depressiooniks suurem eelsoodumus. SSRI-d parandavad sotsiaalsust nii tervetel uuritavatel kui patsientidel, seejuures depressioonivastasest efektist sõltumatult (Knutson kaastöötajatega, 1998). Sama efekti võib neil ravimitel näha ka katsetes ahvide ja rottidega. Samas on ka teistpidi: serotoniinineuronite piiratud kahjustus neurotoksiin paraklooramfetamiini (PCA) väikese annusega, mis ei kutsu esile depressioonilaadset sümptomaatikat, vähendab sotsiaalset aktiivsust (joonis 3), nagu seda teeb ka krooniline vahelduv stress (Harro kaastöötajatega, 2001). See tulemus osutab muu hulgas ka praegu toimuva laialdase “inimeksperimenti” võimalikele kaugtagajärgedele, kuivõrd PCA toime kvalitatiivselt ei erine MDMA ehk *Ecstasy* kestva tarvitamise toimest.

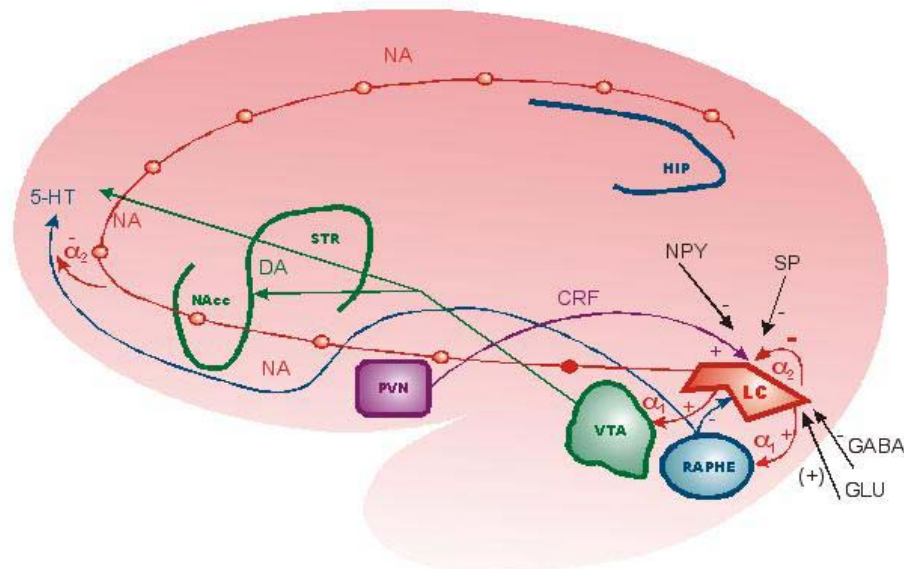


Joonis 3. Väike, vaid vähest 5-HT-närvilõpmete degeneratsiooni esile kutsuv annus PCAd (2 mg/kg) vähendab sarnaselt kroonilise stressiga rottide sotsiaalset aktiivsust, mis osutab ärevuse suurenemisele. Kõik rühmad erinevad oluliselt ( $p < 0,05$ ) kontrollrühmast.

Tänaseks peaks olema selge, et teoreetilised vaidlused selle üle, kas depressioon on pigem noradrenaliini või serotoniini vähesusest, või koguni noradrenaliini liigrohkusest, ei ole teadmiste edasiviimise mõttes enam palju paremad spekulatsioonidest musta või kollase sapi liiast või nappusest. Põhimõtteliselt uute teadmiste ja uute ravimite loomise allikateks on uued lähenemisviisid, millest mainiksin seitset: keskendumine potentsiaalselt depressiooniga seotud rakusisestele transduktsioonimehhanismidele, närvikasvufaktoritele, ajurakkude struktuursetele valkudele, geeniekspressiooni mustritele, depressiooni patogeneesi käsitlemine erinevate ajuosade koostöö, virgatsainesüsteemide koostöö kontekstis, depressiooni etiopatogeneesi eksperimentaalne modelleerimine. Mõistagi on otstarbekas neid lähenemisviise ja varasemaidki omavahel kombineerida.

Meie uurimisrühm lähtub süsteemsest paradigmat ehk siis kolmest viimatinimetatud lähenemisviisist, uurides eksperimentaalselt süsteemsete mudelite loogikast tulenevalt olulisi spetsiifilisi rakulisi ja molekulaarseid mehhanisme. Depressiooni patofüsioloogia mõistmiseks on vaja keskenduda depressiooni "paradoksile". Depressioon on kroonilise ja retsidi-veeruva kuluga häire, mille episoodid alluvad hämmastavalt hästi platseeboravile. Depressiooni puhul on ajus sedastatavad orgaanilised muutused, samas allub depressioon kognitiivsele psühhoteeraapiale. Depressiooni nüüdisaegne ravi võtab nädalaid, samas on võimalik spontaanne (või unedeprivatsiooniga indutseeritud) sümptomite kadumine üleöö. On palju farmakone, mis tõstavad tuju, kuid need ei sobi depressiooni ravimiseks; depressiooniravimid aga eufooriat ei tekita ning uimastite klassi ei kuulu. Peale nende paradoksile vajab arvestamist individuaalse tundlikkuse ja keskkonnamõjude koostoime aspekt: millal stress mõjub distressina, mis vahe on ärevushäirel ja depressioonil, kus on neurobioloogiline piir talutava ja talumatu meeleoluhäire vahel.

## "The Healthy Brain"



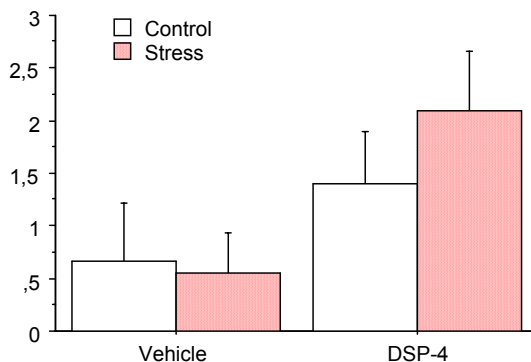
Joonis 4. Neurobioloogilised mehhanismid, mille tasakaal on oluline meeleoluhäirete vältimiseks. LC – locus coeruleus, VTA – ventraalne tegmentum, PVN – hüpotaalamuse paraventriculaarne tuum, STR – juttkeha, NAcc – naalduv ehk *accumbens*-tuum, HIP – hippokampus, NA – noradrenaliin, 5-HT – serotoniin, DA – dopamiin, CRF – kortikotropiini vabastusfaktor, NPY – neuropeptiid Y, SP – substants P, GLU – glutamaat, GABA – gamma-aminovõihape,  $\alpha_1$  – ja  $\alpha_2$  – adrenotseptorid. Ülejäänud selgitused ja hüpoteesid võimalike hälvete puhul depressiooni arenemisel on tekstis.



Ülalööldust lähtudes ja olemasolevaid depressiooniteooriaid analüüsidis oleme kesken-  
dunud *locus coeruleus*'est (LC) üleneva noradrenergilise närviülekanne kui meie arvates  
depressiooni patogeneesi mõistmiseks keskse närvisubstraadi uurimisele (joonis 4). LC  
talitus tagab tähelepanu suunamise olulistele sündmustele ning ei ole esmaselt afektiivsust  
mõjustav. LC aktiveerub kohe igasuguste stressorite peale, kuid ka taastab enda rahuoleku  
teistest ajukeskustest kiiremini, kui ilmneb, et kestvaks häireandmiseks ei ole põhjust. Kuid  
neurokeemilise tasakaalu kadumisel LC süsteemis, mil pre- ja postsünaptilised adaptiivsed  
protsessid ei suuda kompenseerida keskkonnamõjusid, muutub see muidu kognitiivseid  
protsesse kontrolliv süsteem meeleolukõikumiste allikaks. Arvatavasti on viimased seotud ka  
tasakaalunihetega serotoniinineuronite talitluses, sest *raphe*-tuumadest alguse saav suuraju  
serotonergiline innervatsioon on LC kontrolli all. Samas on depressioonile iseloomulik ka  
selline kognitiivsete protsesside muutumise muster, mis osutab LC talitluse püsivatele  
muutustele. Depressiooni üks peatunnuseid, energianappus ja anhedoonia, näib seostuvat  
keskajus, eeskätt ventraalses tegmentumis paikneva A10-rakurühma vähenenud  
aktiivsusega, mille tulemusena on dopamiini vabanemine juttkehas ja naalduvas ehk  
*accumbens*-tuumas puudulik ja motivatsioonilised protsessid nõrgenenud. Kuna ventraalse  
tegmentumi dopamiinineuronite aktiivsus sõltub LC-st lähtuvast ergutavast sisendist, on  
motiveeritud käitumise nõrgenemine LC alatalitluse loomulikuks järelmiks. Pole välistatud, et  
depressioonipatsientidel mõnikord esinev kalduvus uimastite tarvitamiseks (patsiendid  
suitsetavad sagedamini ja ei suuda loobuda, võivad kalduda alkoholismi) on omakorda  
põhjustatud LC - ventraalne tegmentum – juttkeha/*accumbens* – teljel postsünaptilise  
ülitundlikkuse väljakujunemisest.

Kokkuvõttes oleme postuleerinud depressiooni tekkemehhanismi kui ennastlevitava ja  
dünaamilisena püsiva monoamiinineuronite talitluse häire: toonilise aktiivsuse  
vähenemine noradrenaliinineuronite suurenenud autoinhibitsiooni tingimustes tekitab  
ajapikku postsünaptilise ülitundlikkuse, mis virgatsainete vabanemisel tugevate stiimulite-  
stressorite mõjul põhjustab ülemäära tugeva või kiire reaktsiooni; noradrenaliinineuronite  
tooniline pidurdatus toob kaasa toonilise aktiivsuse vähenemise serotoniini- ja  
dopamiinineuronite talitluses, mis omakorda viib postsünaptilise ülitundlikkuse tekkimisele  
neis neurokeemilistes süsteemides. Meeleoluhäire püsival kujul tekib siis, kui kestvamad,  
neuropeptiide kasutavad närviotsused häältestavad ajutüve monoamiinineuronid  
ebaadekvaatsele baasaktiivsusele.

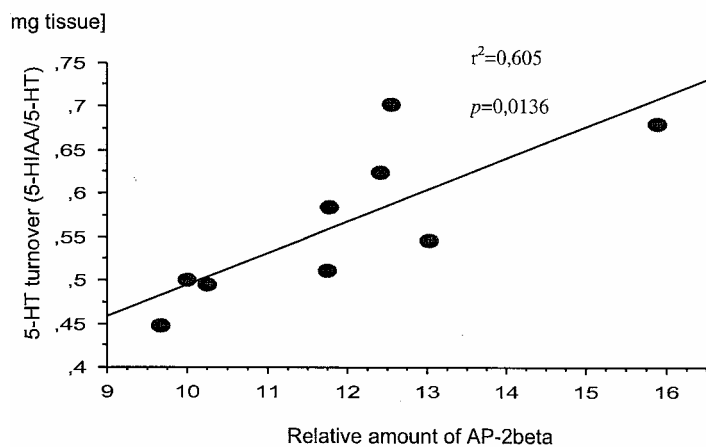
Kuigi kroonilise stressi kui ühe depressiooni etiopatogeneetilise teguri mõju  
neurobioloogilistele mehhanismidele on uuritud väga palju, nagu ka ulatuslike  
neurokeemiliselt spetsiifiliste ajukahjustuste mõju käitumisele, on seni üllatavalt vähe uuritud,  
kuivõrd mõjustab organismi stressitaluvust mõningane (mitte ulatuslik) nõrkus ühes või teises  
neurokeemilises süsteemis. Joonisel 5 on näidatud, kuidas väike selektiivne kahjustus LC  
projektsioonides, mis on tekitatud neurotoksiin DSP-4 manustamisega, suurendab kroonilise  
stressiga koostoimes katseloomade emotsionaalset reaktsiooni uuele keskkonnale.



Joonis 5. Defekatsioonide arv avarälja  
testis pärast DSP-4 (10 mg/kg) manustamist  
ja kroonilist stressi. DSP-4 + Stress suurendab  
lahustirühmadega võrreldes oluliselt  
( $p < 0,05$ ) defekatsioonide arvu, mis osutab  
suurenenud emotsionaalsele reaktsioonile  
uudsesse keskkonda paigutamisel.

Monoamiinineuronite enesepidurduse mehhanisme mõjustavad mitmesugused neuro-peptiidid, mille toime on baastingimustes paljudel juhtudel peaaegu olematu, kuid mis vabanemisel toimivad pikaajaliselt, kuna ajus ei ole nii efektiivseid neuropeptiidide toimet lõpetavaid protsesse kui teiste virgatsainete jaoks (Hököfelt kaastöötajatega, 2000). Depressiooni patogeneesis on ilmne koht sellistel neuropeptiididel nagu kortikotropiini vabastusfaktor (CRF), neuropeptiid Y, tahhükiniinid (substants P jt), opioidid ja galaniin. Nende ja vahest ka teistegi peptiidide toime ajutüves, aga suurajuprojektsioonides, vajab veel intensiivset uurimist. Meie uurimistöö lähtub praegu konkreetsetest hüpoteesidest erinevate neuropeptiidide toimeisearasuste kohta stressiga toimetuleku ja “meeleheite” olukorras (Harro ja Oreland, 2001).

Monoamiinineuronite talitluse “rütmihäired” ajutüves peavad, vaatamata nende neuronite suurele potentsiaalile oma aktiivsust plastiliselt reguleerida, olema depressiooniseisundis suhteliselt püsivad, tundide kuni päevade lõikes. On tõenäoline, et lisaks neuropeptiidide vabanemisel tekkivatele modulatsioonimuutustele seisneb osa püsistunud närviaktiivsusest geenitranskriptsiooni dünaamikas. Seni on suhteliselt vähe teada sellest, kuidas erinevate monoamiinineuronite talitluse transkriptsiooniline kontroll teostub. Paljudest potentsiaalselt olulistest transkriptsioonifaktoritest oleme seni tegelnud AP-2 perekonnaga. AP-2β geenis esineb polümorfism, mis on tavalisem tavapärastel inimestel (Damberg kaastöötajatega, 2000). Meie esialgsed uuringud näitavad, et AP-2β ekspressioon ajutüves korreleerub mitmete monoamiinineuronite aktiivsuse näitajatega projektsioonipiirkondades, eriti ilmne on aga frontaalkorteksi serotoniini metabolismi sõltuvus AP-2β-st (Damberg kaastöötajatega, 2001).



Joonis 6. Serotoniini käibe (*turnover*) sõltuvus frontaalkorteksis AP-2β-sisaldusest ajutüves. Lineaarne regressioon näitab tugevat positiivset seost.

## ÜLDISEKS KOKKUVÕTTEKS

Piiri normaalse ja ebanormaalse kurbuse vahele tõmbab iga inimene ise; kas siis aktiivselt, näiteks otsustades, et tuleb psühhiaatrilist või psühholoogilt abi otsida, või siis passiivselt, minetades toimetulemisvõime ühiskonnas (ja kahjuks sageli ilma professionaalse abita jäädes). Depressioon on tänapäeval ravitav ja ravimeetodid on enneolematult mitmekesised. Seega on depressioon praegu probleemiks isegi rohkem rahvatervishoiule – levimuse kindlakstegemise, sõeltestimise, hoiakute kujundamise, abiandmise korraldamise küsimustes – kui teaduslikule meditsiinile. Samas aitaks nimetatud probleemide lahendamisele kaasa depressiooni olemuse parem mõistmine ning kiirematoimeliste ning individualiseeritud

lähenemist võimaldavate raviviiside loomine, mis jäävad arstiteaduse prioriteetseteks suundadeks.

#### KIRJANDUS

M. Åsberg, D. Schalling, L. Träskman-Bendz, A. Wägner, Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena, in H.Y. Meltzer (ed.) Psychopharmacology: the Third Generation of Progress. Raven Press, New York, 1987, pp. 655-668.

M. Bauer, P.C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H.-J. Möller, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder, World J. Biol. Psychiatry 3 (2002) 5-43.

M. Damberg, H. Garpenstrand, J. Alfredsson, J. Ekblom, K. Forslund, G. Rylander, L. Oreland, A polymorphic region in the human transcription factor AP-2 $\beta$  gene is associated with specific personality traits, Mol. Psychiatry 5 (2000) 220-224.

M. Damberg, M. Eller, M. Tönissaar, L. Oreland, J. Harro, Levels of transcription factors AP-2 $\alpha$  and AP-2 $\beta$  in the brainstem are correlated to monoamine turnover in the rat forebrain, Neurosci. Lett. 313 (2001) 102-104.

P.L. Delgado, F.A. Moreno, R. Potter, A.J. Gelenberg, Norepinephrine and serotonin in antidepressant action: evidence from neurotransmitter depletion studies, in M. Briley, S. Montgomery (Eds.), Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium. Martin Dunitz, 1998, pp.141-161.

J. Harro, L. Oreland, Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implication of locus coeruleus, Brain Res. Rev. 38 (2001) 79-128.

J. Harro, M. Tönissaar, M. Eller, A. Kask, L. Oreland, Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry, Brain Res. 899 (2001) 227-239.

T. Hökfelt, C. Broberger, Z.-Q.D. Xu, V. Sergeev, R. Ubink, M. Diez, Neuropeptides - an overview, Neuropharmacology 39 (2000) 1337-1356.

B. Knutson, O.M. Wolkowitz, S.W. Cole, T. Chan, E.A. Moore, R.C. Johnson, J. Terpstra, R.A. Turner, V.I. Reus, Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention, Am. J. Psychiatry 155 (1998) 373-379.

J.J. Mann, K.M. Malone, D.A. Nielsen, D. Goldman, J. Erdos, J. Gelernter, Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients, Am. J. Psychiatry 154 (1997) 1451-1453.

C.J.L. Murray, A.D. Lopez, The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, MA, Harvard University Press, 1996.

H.M. van Praag, Nosologomania: a disorder of psychiatry, World J. Biol. Psychiatry 1 (2000) 151-158.



## ÄREVUSSEISUNDITE NEUROBIOLOOGIA

Eero Vasar

Tartu Ülikooli füsioloogia instituut

Ärevus kuulub negatiivsete emotsioonide hulka, kuid füsioloogilistes piirides aitab ta isendil kohastuda olukordades, kus organismis peituvate varujõudude mobiliseerimine on hädavajalik. Ärevus on emotsioon, mis on tihedalt seotud organismi vastusega mitmesugustele stressogeensetele teguritele, sõltumata sellest, kas need on füüsilist või psüühilist laadi. Lähtudes ohustavate faktorite reaalsest või potentsiaalsest olemasolust on võimalik ärevusseisundeid jagada kaheks – hirmuks ja ärevuseks. Hirmu emotsioonist räägitakse, kui on tegemist otseselt ähvardava ohuga. Ärevuse puhul ei ole tegemist otsese ohuga, ohustav tegur on potentsiaalne ja ta on välditav. Mõnikord kaotab ärevus oma kohastumusliku tähenduse ja muutub inimese elukvaliteeti oluliselt häirivaks haiguslikuks seisundiks. Seda juhul, kui ärevusega kaasnevad reaktsioonid on ülemäärased või ärevusseisund kestab liiga kaua. Järelikult ei ole patoloogilise ja füsioloogilise ärevuse erinevus mitte kvalitatiivset laadi, vaid see kannab kvantitatiivset iseloomu.

Ärevushäirete puhul võib rääkida geneetilisest eelsoodumusest, kuid selline valmisolek ei sõltu ühest või kahest geenist, sest see on paljude geenide koostoime tulemus. Geneetiline eelsoodumus ei pruugi realiseeruda haigusliku seisundina, kui inimene suudab vältida väliseid tegureid, mille suhtes on tema kohastumisvõime ebapiisav. Kaasaegsed uuringud lubavad väita, et geneetiline eelsoodumus ärevushäirete ja depressiooni suhtes on seotud analoogsete geenidega. Teostatud uuringute põhjal on leitud, et depressiooni puhul esineb tunduvalt sagedamini "lühikest" dopamiini D<sub>4</sub> retseptori geeni võrreldes psüühiliselt tervete inimestega. Serotoniini (5-HT) tagasihaarde valgu geeni polümorfism on seotud suurenenud ärevuse ja kalduvusega depressiivsetele seisunditele. Nimelt on leitud, et nimetatud valgu geeni lühike alleel on seotud 5-HT tagasihaarde valgu moodustumise vähenemisega närvikoos ja sellest tingituna suurenenud ärevusega. Hispaanias korraldatud uuringus leiti, et paanikahäire all kannatavatel inimestel esineb 15 kromosoomi teatud alade duplikatsioon (DUP-25), selles piirkonnas on umbes 70 erinevat geeni. Sisuliselt on tegemist nende geenide suurenenud ekpressiooniga. Nende hulgas on ajast pärineva neurotrofiini BDNF ja kolme nikotiini retseptori alaühiku geenid. Huvitav on märkida, et BDNF peetakse oluliseks teguriks antidepressantide toimes.

Ärevusseisundeid seostatakse närviringidega, mis seovad limbilise süsteemi struktuure teiste ajuosadega. Eriti olulised on siin mandeltuuma otsesed ja vahendatud seosed otsmikukoore, hüpotalamuse ja ajuveejuha ümbritseva hallainega. Viimaste aastate uuringud lubavad väita, et hirmu ja ärevuse emotsioone vahendavad erinevad, kuid väga lähestikku paiknevad närviringid. Ärevust seostatakse eelkõige *stria terminalis*'e sängituumaga, samal ajal kui mandelkeha tsentraalne tuum on kesksel kohal hirmu neuroanatomilistes mehhanismides.

Ärevushäirete neurokeemias on olulisel kohal tasakaalu nihkumine erutusprotsesside prevalveerumise kasuks. Antud seisukoha kasuks viitab asjaolu, et kloori iooni närvirakku tungimist soodustavad ained (põhjustavad rakumembraani hüperpolarisatsiooni) on efektiivsed ärevushäirete ravis. Eriti väärivad mainimist bensodiasepiini trankvillisaatorid, mis oluliselt potentseerivad  $\gamma$ -aminovõihappe A-tüüpi (GAVH<sub>A</sub>) retseptori poolt vahendatud kloori ionide tungimist närvirakku. Transgeenset tehnoloogiat rakendades on leitud, et GAVH<sub>A</sub> retseptori puudulikkusega hiirtel on võrreldes geneetiliselt mittermodifitseeritud liigikaaslastega märkimisväärselt suurenenud ärevus. Viimased uuringud näitavad, et bensodiasepiinide ärevusevastane toime on seotud GAVH<sub>A</sub> retseptori  $\alpha_2$  alaühikuga. GAVH<sub>A</sub> retseptori  $\alpha_1$  alaühik vahendab nende ainete krambivastast ja sedatiivset toimet. 5-HT on

teiseks oluliseks närviülekanedes osalevaks virgatsaineks, mille abil on osutunud võimalikuks mõjustada ärevushäireid. 5-HT<sub>1A</sub> retseptori agonistid ja 5-HT<sub>2A/2C</sub> retseptori antagonistid avaldavad anksiolüütilist toimet nii loomeksperimentides kui ka inimestel teostatud uuringutes. 5-HT tagasihaarde inhibiitorid on efektiivsed paanikahäire ja depressiivsete seisundite ravis. 5-HT-ergiliste mehhanismide olulisele rollile ärevushäirete patogeneesis viitavad geneetiliselt modifitseeritud loomadega teostatud uuringud. 5-HT<sub>1A</sub> retseptori puudulikkusega hiirtel esineb suurenenud ärevus, samal ajal kui 5-HT<sub>2C</sub> retseptorite geneetiline väljalülitamine vähendab ärevust katseloomadel.

Viimaste aastate uuringud on üha enam tähelepanu suunamas uuele virgatsainete perekonnale – neuropeptiididele. Neuropeptiid-ergilises närviülekanedes esineb mitmeid iseärasusi, mis viitavad nende bioaktiivsete molekulide osalusele ärevusseisundite regulatsioonis. Esiteks, neuropeptiidid vabanevad ainult väga intensiivse närviülekande tulemusena, näiteks tugevate stressogeensete faktorite mõjul. Teiseks, mitmete neuropeptiidide suurimad sisaldused on leitud ajustruktuurides, mis on otseselt seotud emotsionaalse käitumise regulatsiooniga. Siin tasub märkida mandelkõhna, hüpotalamust, otsmikukoort ja ajuveejuha ümbritsevat hallainet. Senised eksperimentaalsed ja kliinilised uuringud lubavad loota, et neuropeptiidide abil on tulevikus võimalik eristada ärevushäireid ja depressiivseid seisundeid. Käesoleval hetkel võib väita, et koletsüstokiniin on eelkõige seotud paanikahäirega, kortikoliberiin ja substants P on depressiivsete seisundite mediaatorid. Neuropeptiid Y seos inimpatoloogiaga on momendil ebaselge, kuid võib oletada, et see neuropeptiid võiks olla seotud generaliseerunud ärevusega. Lisaks osalusele emotsionaalse käitumise regulatsioonis mõjustavad paljud neuropeptiidid ka söögiisu. Eksisteerib omapärane paradoks: neuropeptiidid, mis suurendavad söögiisu vähendavad ärevust (näiteks neuropeptiid Y) ja söögiisu vähendavad peptiidid suurendavad ärevust (koletsüstokiniin, kortikoliberiin).

Vaatamata olulistele edusammudele on kaasaegne lähenemisviis ärevusseisundite neurobioloogiale liialt keemilise sünapsi keskne. Mitmekülgsema lähenemisviisi vajalikkusele viitavad TÜ füsioloogia instituudis viimase aasta jooksul teostatud uuringud. Hästi on teada, et labori tingimustes elavate rottide eksponeerimine kassilõhnale kutsub neil esile ärevusseisundi. Uuriti kassilõhna mõju geenide ekspressioonile roti mandelkõhna, mis on keskne limbilise süsteemi struktuur ärevuse regulatsioonis. Nendes uuringutes leiti, et nimetatud manipulatsioon põhjustab väga erinevate geenide ekspressiooni suurenemist mandelkõhna. Suureneb wolframiini ja karboksüpeptidaas E geenide ekspressioon, mis viitab suurenenud neuropeptiidide sünteesile nimetatud aju piirkonnas. Tõusnud on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaasi alfa (+) isoformi katalüütilise alaühiku geeni tase, millest võib järeldada, et närviraku membraanidel on toimunud nihked erutusprotsesside ülekaalu suunas. Täheldatav on NFB42, närviraku elutsükli kontrolliva faktori, geeni ekspressiooni suurenemine. Need on vaid üksikud näited väga mitmekesistest muutustest mandelkõhna toimel. Seega on vajalik uurida, millistes tingimustes sünaptiline ülekande aset leiab. Ilmselt aitab selline lähenemisviis senisest enam mõista patoloogiliste ärevusseisundite neurobioloogilisi tagamaid.

## RAHVUSVAHELINE HAIGUSTE KLASSIFIKATSIOON (RHK-10) ÄREVUSSEISUNDITEST

### Generaliseerunud ärevus

Peamiseks jooneks on üldistunud ja püsiv ärevus, mis ei ole seotud kindlate keskkonnatingimustega või ei ole see tendents tugevalt väljendunud (s.t see on vabalt lainetav ärevus). Sarnaselt teiste ärevushäiretega võivad kliinilises pildis domineerivad sümptomid varieeruda. Sagedasemateks kaebusteks on püsiv närvilisus, värisemine, lihaspinge, higistamine, peapööritus, südamekloppimine, nõrkustunne ning epigastralse düskomforti tunne. Kartus, et inimene ise või tema sugulased võiksid haigestuda või juhtub mingi õnnetus, on sageli väljendunud koos teiste murede ja halbade eelaimustega. See häire on sagedasem naistel ja tavaliselt seotud kroonilise keskkonnastressiga. Kulg on varieeruv, sageli lainetav ja krooniline.

### Paanikahäire

Põhiliseks iseärasuseks on korduvad rasked ärevushood e paanikahood, mis ei ole seotud kindla situatsiooni või muude välistingimustega ning seetõttu on subjektile ootamatud ja prognoosimatud. Nii nagu teistegi ärevusseisundite korral võivad domineerivad sümptomid varieeruda, tavalised on ootamatu algusega südamekloppimine, valu rindkeres, lämbumistunne, nõrkus- ja ebareaalsustunne (depersonalisatsioon või derealisatsioon). Peaaegu alati on surmahirm, hirm kaotada enesekontroll või hulluks minna. Hood kestavad tavaliselt minuteid, vahel ka kauem; nii hoogude sagedus kui ka häire kulg varieeruvad. Paanikahoo ajal tugevnevad hirm ja vegetatiivsed sümptomid sedavõrd, et patsient katkestab käimasoleva tegevuse ja lahkub situatsioonist sageli kiirustades või põgenedes, sõltumata sellest, kus ta parasjagu viibib. Kui hoog tekib spetsiifilises situatsioonis, nagu bussis või rahvahulgas, võib patsient hakata hiljem seda situatsiooni vältima. Sagedased ja ettearvamata paanikahood põhjustavad hirmu üksinda jäämise või avalikesse kohtadesse mineku ees. Paanikahoogudele lisandub sageli püsiv hirm paanikahoogude kordumise ees.





## NEUROGENEES TÄISKASVANU AJUS

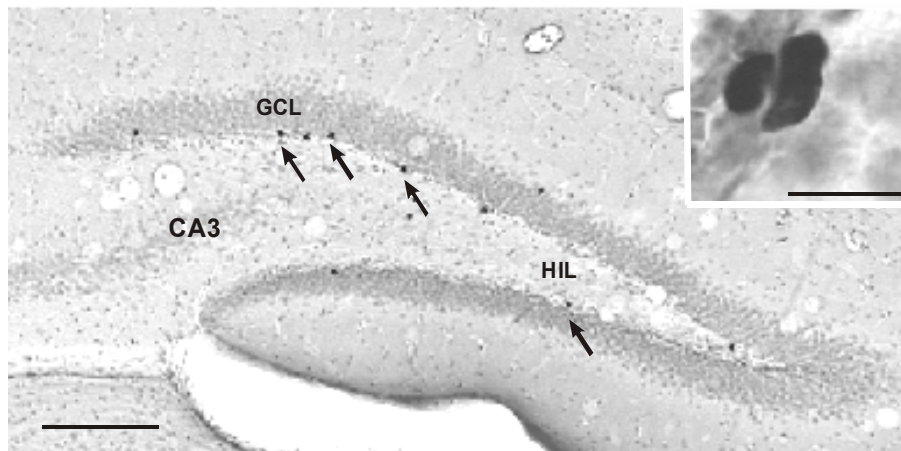
Aleksander Žarkovski, Allen Kaasik, Tamara Žarkovskaja, Külli Jaako

Tartu Ülikooli farmakoloogia instituut

Läbi 20nda sajandi peeti närvirakke taastumatuteks. Tegelikuses seadsid dogma, et kesknärvisüsteemi neuronid ei suuda taastuda, esimest korda kahtluse alla Altman ja Daz juba ligikaudu 40 aastat tagasi (1965), demonstreerides uute neuronite teket täiskasvanud rottil. Paraku jäi see avastus aga piisava tähelepanuta, sest ajus ei suudetud tuvastada tüvirakke.

Tänu viimasel aastakümnel välja arendatud meetoditele, mis võimaldavad märgistada proliferereeruvaid rakke ning jälgida nende diferentseerumist närvi- või gliiarakkudeks, on teadlased nüüdseks näidanud uute neuronite teket nii lindudel, paljudel täiskasvanud imetajatel kui ka inimesel. Neuronaalseid tüvirakke, millest uued neuronid tekivad, on leitud põhiliselt kahes eesaju piirkonnas: subventrikulaarses tsoonis ning hipokampuse *gyrus dentatus*'es. Subventrikulaarses piirkonnas tekkivate neuronite eellasrakud migreeruvad *tuberculum olfactorium*'i, kus toimub edasine diferentseerumine neuroniteks. *Gyrus dentatus*'es genereeritakse uusi rakke hiiluse ja granulaarrakkude kihi vahelises tsoonis, mida nimetatakse subgranulaarseks tsooniks (joonis 1). Eellasrakud migreeruvad seejärel granulaarrakkude kihti, diferentseeruvad granulaarneuroniteks ning integreeruvad seejärel vastava piirkonna närviringidesse.

Päevas tekib närilistel *gyrus dentatus*'es umbes 1000-3000 uut rakku. Uute genereeritavate neuronite arv näib võrreldes neuronite koguhulgaga granulaarrakkude kihis (200 000–300 000) olevat küll väike (Jacobs jt, 2000), kuid eluea kohta arvestatuna võib see juba moodustada ligi 20% neuronite koguarvust. Lisaks võivad need uued rakud olla oma funktsioonilt olulisemad kui olemasolev neuronite populatsioon.



Joonis 1. Neurogenes täiskasvanud hiire hipokampuses. Paremäl üleval uued eellasrakud suurendatuna. Nooltega tähistatud uued rakud on märgistatud proliferatsioonimarkeri bromodesoksüüridiiniga (BrdU). Lühendid: GCL – granulaarrakkude kiht, HIL – hiilus, CA3 – Cornu Ammoni regioon

Hipokampaalne neurogenees on tõenäoliselt seotud hipokampuse füsioloogiliste funktsioonidega, nagu mälu, õppimine, emotsioonid. Samuti võivad neurogeneesi häired mängida rolli ka mitmetes hipokampaalse päritoluga patoloogilistes protsessides, nagu ajuisheemia, epilepsia, depressioon jne.

## NEUROGENEESI FÜSIOLOOGILINE REGULATSIOON

Neurogeneesi reguleerivad mitmed endogeensed ja eksogeensed faktorid, mis võivad mõjutada proliferatsiooni, migratsiooni, küpsemist ja uute rakkude elulemust. Hiljutised uuringud on näidanud rikastatud keskkonna, füüsilise aktiivsuse, ruumilise õppimise soodustavat mõju neurogeneesile (Kempermann jt, 1997; Gould jt, 1999; van Praag jt, 1999) ning viitavad selle tähtsusele mälu kujunemisel. Shors jt (2001) näitasid, et neurogeneesi pärssimine metüülasoksüülmetanooliga kahjustas ka hipokampaalset õppimisvõimet.

Samuti väheneb neurogenees vananedes, mil neurogenessi langus on tõenäoliselt seotud suurenenud glükokortikoidide produktsiooniga, kuna glükokortikoidid pärsivad eellasrakkude proliferatsiooni. Samaselt väheneb neurogenees stressi ja/või kõrge glükokortikoidide taseme korral (Cameron jt, 1995). Neurogeneesi intensiivsus sõltub ka geneetilisest taustast. Erinevat liini hiirtel võib uute rakkude tekke intensiivsus erineda kuni kaks korda. Neurogenees sõltub ka soost ja östrogeenide kontsentratsioonist. Hipokampaalne neurogenees on kõrgem emastel rottidel ja intensiivistub nii östruse ajal kui eksogeensete östrogeenide manustamisel.

Neurogeneesi mõjutavad ka mitmed neurotransmitterid. Glutamaat pärsib ning glutamaadireseptori antagonist stimuleerib neurogeneesi. Lisaks glutamaatergilisele süsteemile mõjutab neurogeneesi ka serotonergiline süsteem (Gould, 1999). Serotoniin stimuleerib uute rakkude teket ning serotoniini defitsiit omab vastupidist toimet, mistõttu serotoniini tagasihaaret inhibeerivad antidepressandid viivad neurogeneesi suurenemisele (Brezun jt, 1999). Samast positiivset toimet neurogeneesile omab ka antimaniakaalne ravim liitium. Tõenäoliselt on serotoniini toime neurogeneesile kaudne ning seotud neurotrofiinide (BDNF) ekspressiooni tõusuga (Vaidya jt, 1997).

## NEUROGENEES JA AJU PATOLOOGIAD

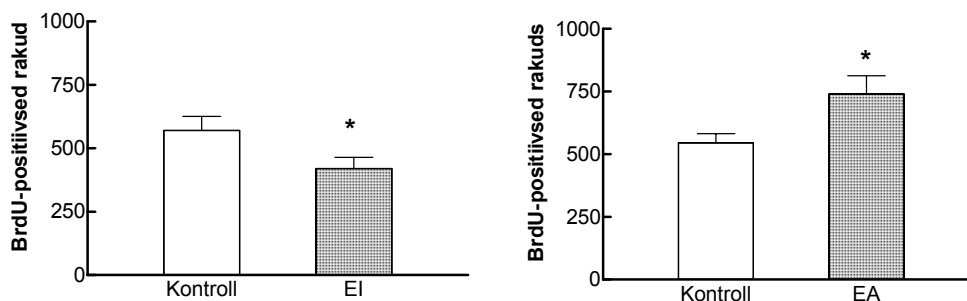
Neurogeneesi suurenemist on hipokampuse piirkonnas täheldatud mitmete närvirakkude surmaga seotud patoloogiate korral (insult, trauma). Sel juhul on neurogenees käsitletav kompensatoorse adaptiivse reaktsioonina, mis võib osaleda mälu taastumises. Samaselt võib neurogenees aktiveeruda ka neurotoksiinide toimel. Etanooli ühekordne manustamine noortele rottidele põhjustab *gyrus dentatus*'es nii neuronite apoptootilise surma kui ka neurogeneesi suurenemise (Zharkovsky jt, 2002). Samas on küsitav, kuivõrd aitab neurogeneesi suurenemine neis mudelites kaasa aju taastumisele. Neurogeneesi tõusu on näidatud ka kaiinhappe või elektokonvulsiivse shoki poolt tingitud krampide ja ajukahjustuse järgselt (Benzon jt, 1997). Krampidejärgne neurogeneesi aktivatsioon on seotud jämedate, aberrantsete nn *mossy fiber*'ite tekkega (Cavalheiro jt, 1991), mis võivad kaasa tuua üldise erutatavuse tõusu hipokampuses. Võimalik, et etanooli manustamise või epilepsiaga kaasnev neurogeneesi aktivatsioon viib vaid uute ektoopiliselt paiknevate ja aberrantseid ühendusi moodustavate neuronite tekkeni, mille tulemusena tõuseb üldine erutatavus. Samuti näitavad elektrofüsioloogilised uuringud, et erinevalt vanadest granulaarneuronitest puudub uutel GABAergiliste interneuronite poolne inhibeeriv kontroll, mis võib olla nende suurenenud erutatavuse põhjuseks (Wang jt, 2000).

Mitmete patoloogiliste seisundite korral on täheldatud ka neurogeneesi langust. Akuutne või krooniline stress ja suurenenud glükokortikoidide tase pärsivad *gyrus dentatus*'es neurogeneesi ning viivad samas ka hipokampaalse (episoodilise, deklaratiivse, kontekstuaalse, ruumilise) mälu halvenemisele (Gould jt, 1997; Tanapat jt, 1998). Kuna stress ning glükokortikoidide tase võivad olla seotud mitmete psühhiaatriliste haigustega,

kaasa arvatud depressiooni ja posttraumaatilise stressiga, on tulnud välja hüpoteesiga, et just vähenenud neurogenees on nende haiguste väljakujunemise või süvenemise patoloogiliseks faktoriks (Jacobs jt, 2000). Mitmed uuringud viitavadki hipokampuse ruumala vähenemisele depressiooni ning posttraumaatilise stressi korral (Bremner jt, 1995).

## NEUROGENEES JA ADIKTIIVSED AINED

Neurogeneesi *gyrus dentatus*'es mõjutavad ka sõltuvust tekitavad ained. Neurogenees väheneb kroonilise morfiini manustamise korral ning sama on täheldatud ka rottidel kroonilise heroini isemanustamise korral (Eisch jt, 1997). Samas näitavad meie katsed, et sõltuvust tekitavate ainete (etanool, morfiin, kokaiin) toime neurogeneesile võib olla märksa keerulisem. Neurogenees väheneb küll kroonilise etanooli manustamise ajal ning vahetult pärast seda, kuid suureneb oluliselt ärajätuperioodil (joonis 2).



Joonis 2. Neurogenees täiskasvanud hiire *gyrus dentatus*'es etanooli intoksikatsiooni ajal ning ärajätuperioodil. Lühendid: Ei - etanooli intoksikatsioon; EA - etanooli abstinents.  $P < 0,05$

Lisaks mõjutab etanool ka uute tekkivate rakkude fenotüüpi. Immunohistokeemiline kolokalisatsioonianalüüs näitas, et hiirtel, kellele manustati etanooli, vähendas oluliselt neuroniteks diferentseeruvate rakkude arv (Jaako jt, 2002). Võimalik, et etanooli manustamise korral pikeneb uute rakkude jäämine proliferatiivsesse faasi. Samas suurenes etanooli toimel astrogliaaks diferentseeruvate rakkude arv. Kuivõrd on eespool toodud hipokampuse rakulise struktuuri muutused seotud etanooli õppimisvõimet ja mälu halvendava toimega jääb siiski ebaselgeks.

Sarnaselt on kahefaasiline ka kroonilise kokaiini manustamise mõju neurogeneesile: vähenemine manustamisperioodil ning suurenemine ärajätuperioodil (Zharkovsky jt, 2002). Kuivõrd on antud muutused seotud sõltuvuse neurobioloogiaga vajab täiendavat selgitamist.

## PERSPEKTIIVID

Uute neuronite teke ning nende seos õppimise ja mälu täiskasvanud aju on tänaseks veenvalt tõestatud. Neurogenees pärssub mitmete stressi ja kõrge glükokortikoidide tasemega seotud psühhiaatriliste häirete ning aktiveerub kompensatoorselt mitmete patoloogiate (trauma, epilepsia ning samuti sõltuvusainete manustamise) korral. Neurogeneesi molekulaarsete mehhanismide selgitamine looks võimaluse uute neurogeneesi reguleerivate farmakonide otsimiseks. Samuti loovad täiskasvanu neurogeneesi uuringud aluse rakulise teraapia rakendamiseks aju patoloogiate korral.

## KIRJANDUS

Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 1965, 24:319-35.

Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E, Nanobashvili A, Kokaia M, Lindvall O. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, 94:10432-7.

Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, Delaney RC, McCarthy G, Charney DS, Innis RB. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995, 152:973-81.

Brezun JM, Daszuta A. depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 1999,89:999-1002.

Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci*. 1995, 15:4687-92.

Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia*. 1991, 32:778-82.

Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000, 97:7579-84.

Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci*. 1997, 17, 2492-8.

Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*. 1999, 2:260-5.

Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21:46-51.

Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*. 2000, 5:262-9.

Jaako K., Zharkovsky T., Kaasik A., Zharkovsky, A. Chronic ethanol intoxication reduces neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Brain Research* (submitted).

Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997, 386:493-5.

Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000, 20:9104-10.

Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*. 2001, 410:, 372-6.

Zharkovsky T, Kaasik A, Jaako K, Zharkovsky A. Neurogenesis and neurodegeneration in the dentate gyrus of juvenile rat hippocampus after single administration of ethanol. *Brain Research*, 2002 (submitted).

Tanapat P, Galea LA, Gould E. Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci*. 1998, 16:235-9.

Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci*. 1997, 17:2785-95.

van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999, 96:13427-31.

Wang S, Scott BW, Wojtowicz JM. Heterogenous properties of dentate granule neurons in the adult rat. *J Neurobiol*. 2000, 42:248-57.

Zharkovsky A., Beljaev S, Gontcharova N, Zharkovsky T, Kaasik A. Repeated cocaine administration and hippocampal neurogenesis. *Neuroreport*, 2002 (submitted).

## BIOLOOGILISE KIRURGIA PERSPEKTIIVID NEURODEGENERATIIVSETE HAIGUSTE KORRAL

Toomas Asser

Tartu Ülikooli närvikliinik

Neurokirurgia on kliinilise neuroteaduse valdkond, mis tegeleb elava pea- ja seljaajuga, seega psüühika anatoomilise ja füsioloogilise substraadiga. Neurokirurgilise ravi teoreetiliseks lähte-kohaks on kogemuslik arusaam, et patoloogia eemaldamine mõjustab haiguse loomulikku kulgu, taastab normaalse funktsiooni või leevendab sümptomeid. Seejuures peab risk ja tüsistuste tekke võimalus olema piisavalt väike. Kirurgia lähtub teadmistest, et kahjustatud koe reparatsioon ning organite või nende düsfunktsionaalsete osade asendamine leevendab sümptomeid ja taastab häiritud funktsiooni. Kirurgia pole siiski pelgalt tehniline saavutus, vaid vahend arstile, kes tegeleb patsiendi kui tervikuga, kasutades kirurgiat kui üht ravimeetodit.

### SUUNDUMUSED NÄRVIHAIGUSTE DIAGNOSTIKAS JA KIRURGILISES RAVIS

Praegu üldpraktiseeritav neurokirurgiline tehnika eeldab haiguskoldele toimimiseks otsest ja enamasti ulatuslikku ning sellele järgnevat mehaanilist mõjustust. Olemasolevat võib seetõttu tinglikult nimetada ka mehaaniliseks neurokirurgiaks. Viimaste aastatega on see suund märkimisväärselt arenenud miniaturiseerumise suunas. Näiteks võib tuua nn minimaal-invasiivsed tehnikad – endoskoopilise kirurgia, mikrokirurgia ja suhteliselt uue ja kiiresti areneva valdkonna – endovaskulaarse neurokirurgia. 1991 aastast kasutusele võetud ning tänaseks maailmas laialdaselt kasutatav endovaskulaarne tehnika on võimaldanud alates 2001 aastast ka Eestis, Tartu Ülikooli Kliinikumis edukalt diagnoosida ja ravida eelnevalt ravimatuid ajuvere-soonte haigusi. Guglielmi spiraalid ehk nn Guglielmi Detachable Coils (GDC) on platinast, juhtevarda küljest irrutatavad elastsed spiraalid (*coil*) mida kasutatakse ajuarterite aneurüsmide, aju arteriovenoossete malformatsioonide (AVM), karotiid-kavernossete fistulite ja mitmete teiste ajuveresoonte haiguste raviks. Närvahaiguste diagnostilised tehnoloogiad on kiiresti arenemas mitteinvasiivse visualiseerimise suunas, hindamaks kesknärvisüsteemi mikrokeskkonda rakulisel tasandil. Peaaju asub kinnises koljus, seljaaju ümbritseb aga lülisammas. See raskendab mõistetavalt nii nende kliinilist uurimist kui ka ravi. Diagnostilise tehnoloogia edasise arengu aluseks on olemasolevad magnet-resonants-tomograafia (MRT), kompuutertomograafia (KT) ja positron-emissioon tomograafia (PET). Koos võimaldavad need varakult leida haiguslikke muutusi ning täpsemalt hinnata kesknärvisüsteemi haigusi. Varasem ning täpsem diagnostika loob eeldused, et lähiaasta-kümnetel võtta raviotstarbel kasutusele bioloogilisi ja ka mittebioloogilisi (näit. mikrokiibid) implantaate. Ajukasvajate, epilepsia, liikumishäirete ja insuldi raviks otsitakse hetkel võimalusi kasutada närvikoe transplantaate. Antud valdkonda on hakatud kutsuma bioloogiliseks kirurgiaks või ka restoratiivseks kirurgiaks. On põhjust arvata, et tulevikus saab kesknärvi-süsteemi toimida bioloogiliste vahenditega, näiteks tüvirakkude siirdamisega erinevatel kliinilistel eesmärkidel. Eranditeks bioloogilise kirurgia rakendamise suhtes jäävad trauma ning lülisamba degeneratiivsed haigused, mille korral mõistetavalt säilib vältimatult vajadus mehaanilise kirurgia järele ka tulevikus.

## NEURODGENERATIIVSED HAIGUSED, PARKINSONI TÕBI JA SELLE RAVI PROBLEEMID

Degeneratiivsed haigused on spetsiifilisi neurongruppe haaravad haigused, mille korral degene-reeruvad ühe kindla transmittersüsteemi rakud. Tegemist on sümmeetrilise, pidurdamatult progresseeruva protsessiga. Degeneratiivsed haigused omavad erinevat etioloogiat, neil on erinev kliiniline avaldus ja kulg. Neurodegeneratsiooni uurimisel võiks eristada kolme erinevat lähenemisviisi: 1) kliiniline: ravitakse sümptomeid, defineeritakse haigus; 2) histopatoloogiline: defineeritakse haigus, otsitakse põhjust; 3) geneetiline: otsitakse põhjust, ravitakse põhjust.

Parkinsoni tõbi (PT) kui üks neurodegeneratiivsetest haigustest on sümptomite kompleks, mis kujuneb erinevate faktorite koostoimel põhiliselt ühele aju piirkonnale - substantia nigra'le. Haigus tekib vastusena mitmete välis- ning sisekeskkonna faktori toimele normaalse vananemise ning geneetilise soodumuse foonil. Geneetilised faktorid on seejuures küll olulised kuid mitte kriitlise tähtsusega. Tegemist on suhteliselt sagedase haigusega. PT levimus Eestis – 176/100000 ning haigestumus 19/100000/ aastas [1]. Eestis on umbes 2500 Parkinsoni tõvega inimest.

Alates 1970. aastatest on PT ravis seni efektiivseimaks levodopa-preparaadid, mille kasutamisega kaasnevad aga 5-6 aastase ravi järel kõrvaltoimed – motoorsed fluktuatsioonid ja düskineesiad. Haiguse süvenedes lisanduvad halvasti ravile alluvad sümptomid: tardumis-episoodid, autonoomse närvisüsteemi häired, kukkumised jm. Parkinsoni tõve korral on raviplaani tegemisel eesmärgiks kestva aktiivse elu, iseseisvuse ja sõltumatuse säilitamine. Haigus ei ole ka tänapäeval väljaravitav kuid leevendada saab selle kõiki peamisi avaldusi. Kaasuvad ravimite kõrvaltoimed muudavad ravistrateegilisi otsuseid ning on ka põhjuseks, miks otsitakse pidevalt uusi ravi võimalusi. Juba enne efektiivsete ravimite kasutusele võtmist raviti PT ka kirurgiliselt ning aastate vältel on kirurgilise ravi võimalused oluliselt avardunud. Üheks põhimõtteliselt uueks suunaks on seejuures viimase kümnekonna aasta jooksul kujunemas neuuraalse koe siirdamine ajju.

## PARKINSONI TÕVE KIRURGILINE RAVI

Parkinsoni tõve kirurgilise ravi võimalused on grupeeritavad kolmeks erinevaks suunaks: 1) ablatiivsed meetodid (kahjustuskolde tekitamine ajju); 2) aju süvastruktuuride kestev stimulatsioon ning 3) närvirakkude siirdamine ajju.

Kirurgilist ravi on Parkinsoni tõve ravis kasutatud aastakümneid: pallidotoomiat 1940. aastate lõpust ja talamotoomiat 1950. aastatest. Talamuse ventrolateraalsete tuumade destruktsiooniga (talamotoomia) on põhiliselt võimalik vähendada vastaskehapoolse treemorit. Operatsioon on näidustatud, kui funktsionaalselt kõige häirivamaks sümptomiks on treemor sest teisi haiguse avaldusi talamotoomia oluliselt ei mõjuta. *Globus pallidum interna* stereotaktiline kahjustus (pallidotoomia) võimaldab vähendada eriti düskineesiaid. Aju süvastruktuuridesse siirdatud elektroodide abil rakendatav kõrgsageduslik stimulatsioon vähendab efektiivselt kõiki motoorseid sümptomeid ja düskineesiaid kuid meetodi negatiivseteks külgedeks on infektsioonihoht ja ülikõrge hind.

Levodopa kasutuselevõtmisega jäi kirurgiline ravi ajutiselt tagaplaanile, kuid viimase kümne aasta jooksul on vajadus selle järgi taas suurenemas. Peab rõhutama, et kirurgilist ravi vajab siiski vaid väike osa patsientidest. Sarnaste operatsioonide vältimatuks eelduseks on suhteliselt kalli stereotaktilise aparatuuri, neurofüsioloogiliste ja visualiseerimismeetodite olemasolu ning kogemus Parkinsoni tõvega haigete hindamisel ja jälgimisel. TÜ Närvikliinikus on aastakümnete jooksul kasutatud erinevaid ablatiivseid meetodeid, põhiliselt talamotoomiat, treemori vähendamiseks.

## NÄRVIKOE SIIRDAMINE AJJU

Esimesed kesknärvisüsteemi talitlust mõjustavad närvikoe siirdamised õnnestusid kahepaiksetel juba 1944. a. Täiskasvanud triitonil ning salamandril moodustusid transplanteeritud või replantee-ritud silmas uued retinotektaalsed ühendused koos nägemise taastumisega. Esimesed andmed organismi talitlust mõjustavate närvikoe siirdamiste kohta pärinevad 1970ndate aastate lõpust rottidel tehtud dopamiinergilise süsteemi kahjustusega katsetest. Siirdatud neuronid moodus-tasid uue dopamiinergiliste kiudude võrgustiku peremeesorganismi ajus, kusjuures transplan-taadi reinnervatsiooni ulatus korreleerus hästi funktsionaalse taastumise astmega.

Esimesel koetransplantatsioonil inimajju kasutati doonorina patsiendi enda neerupealse kude. Aastatel 1982–1985 siirdati Rootsis neljale Parkinsoni tõvega haigele stereotaktiliselt tema enda neerupealse kude [2]. Doonorkoe valimisel lähtuti eelkõige eetilistest kaalutlustest ning arvestati ka võimalikku immunoloogilist reaktsiooni, mis kaasuks inimlootelt pärineva koe kasutamise. Transplantatsioon ei põhjastanud olulisi kõrvalnähte. Tähelepani ligi kaks kuud kestvat mootorsete funktsioonide teatavat paranemist, kuid kuue kuu möödudes ei olnud esialgne positiivne efekt enam säilinud. Need operatsioonid kinnitasid siiski hüpoteesi, et Parkinsoni tõve ilminguid on võimalik vähendada katehoolamiine produtseerivate rakkude implanteerimisega basaalganglio-nidesse ilma olulise riskita haigele.

1987. a aprillis publitseeris Madrazo koos kaastöötajatega esimeste edukate neerupealse auto-transplantatsiooni tulemused kahel noorel Parkinsoni tõvega haigel [3]. Stereotaktilise implanteerimise asemel kasutati lahtist mikrokirurgilist tehnikat ning neerupealse tükid paigutati eelnevalt valmistatud õõnsusse *nucl. caudatus*'e peas. Pärast nende tulemuste avaldamist tõusis ajusiseste siirdamiste arv järsult. Aastatel 1986–1988 tehti üle 200 neerupealse säsiolluse autotransplantatsiooni operatsiooni, peamiselt Mehhikos ning Ameerika Ühendriikides. Nende tööde alusel avaldatud teaduslike uurimuste hulk oli aga minimaalne ning tugines põhiliselt ameerika arstide tulemustel. Mitme töögrupi ühistööna avaldati Ameerika Ühendriikides tehtud 90 operatsiooni tulemused. Ilmnes, et üksnes 40% haigetest võis täheldada mõningat seisundi paranemist. Seega polnud Madrazo ja tema kolleegide poolt saadud ülihead tulemused korratavad ja neerupealse koe siirdamist Parkinsoni tõve korral tuleb käsitleda kliinilise eksperimendina, millel tänaseks on vaid ajalooline roll.

1987. a siirdati kahele Parkinsoni tõvega patsiendile ilma olulise kliinilise tulemuseta striatumisse inimloote dopamiinergiliste rakkude suspensiooni. PET uuringul ilmnes, et ellu oli jäänud liialt vähe siirdatud rakke. Järgnes rida kliinilisi katseid selgitamaks närvikoe siirdamise erinevaid aspekte. 1990. aastaks oli ca 50 Parkinsoni tõvega haigele tehtud inimloote dopamiinergilise rakkude siirdamisi nii stereotaktilisel kui ka lahtisel meetodil. Tulemused olid aga raskesti võrreldavad, kuivõrd puudus ühtne meetodika ja hindamiskriteeriumid. Jõuti järeldusele, et ainsaks objektiivseks siirdatud koe hindamise meetodiks saab lugeda PET uuring ning et kogu valdkond vajab koordineeritud uurimist.

## NÄRVIKOE SIIRDAMISE PROBLEEMID

Närvikoe siirdamisega Parkinsoni tõve korral on kirurgiliselt püütud ravida ühte kroonilist neuro-degeneratiivset haigust. Probleem on komplitseeritum teiste neurodegeneratiivsete haiguste korral, nagu Alzheimeri tõbi või Huntingtoni tõbi. Oluline on selgitada täpne siirdamisjärgse paranemise mehhanism ja tõestada, et siirdatud rakud jäävad pikaks ajaks ellu ka erinevates haigusstaadiumis olevate inimeste ajus. Pole teada kui palju kudet tuleb inimajju implanteerida ning missugune peab olema kriitiline kliinilist efekti tagav ellujäävate neuronite arv. Siirdamisega kaasub difuusne hormoonide ja transmitterite vabanemine ning pole teada, kas kliiniline efekt on seotud troofiliste faktorite eritumise või siirdatud rakkude migratsiooniga. Veenvalt on näidatud, et siirdatud kude ja retsiipiendi aju mõjustavad

teineteist ning siirdatud kude intergreerub anatoomiliselt ning neuronid regenereeruvad retsipleri ajus. Parkinsoni tõve korral võib meile seni teadmata haiguse põhjus mõjustada ka siirdatud koe neuronite elulemust ning jätkete kasvu retsipleri ajus. Enamik siirdatud haigetest jätkab antiparkinsonistlike ravimite tarvitamist kuni operatsiooni ravitoime ilmneniseni, milleks võib kuluda mitu kuud ning on võimalik, et l-dopa ravi kiirendab säilinud dopamiinergiliste neuronite degenaratsiooni ning toimib ka siirdatud dopamiinergilistele neuronitele. Ka aju siirdatud koe suhtes tekib immunoloogiline äratõuke-reaktsioon, mille üksikuid tahke veel hästi ei teata.

## LOOTERAKKUDE SIIRDAMINE PARKINSONI TÕVE KORRAL

Parkinsoni tõbi on võrreldes teiste degeneratiivsete haigustega paremini uuritud tänu sellele, et haigus on loomeksperimentis modelleeritav ning neuronite kadu on suhteliselt piiratud alal ja tüübispetsiifiline (nigrostriarsed dopamiinergilised neuronid). Implantatsiooni sihtpunkt striatum on suhteliselt hästi piiritletud ja kindla suurusega anatoomiline struktuur, mis samuti hõlbustab uurimist. Praeguseks on maailmas üle 2000 Parkinsoni tõvega patsiendi, kellele on aju siirdatud dopamiini produtseerivat kudet, nendest üle 1000 USA-s. Alates 1988 aastast on 18 keskusel siirdatud Parkinsoni tõve korral inimloote kude ca 380 patsiendile, nendest ca 150 USA-s.

Iga arstliku tegevusega kaasub platseeboefekt ning ka Parkinsoni tõve medikamentoosse ravi korral on see leidnud kinnitust. Platseebo ravimid parandasid vähemalt 6 kuu kestel mootorikat 20–30% ulatuses. Teadaolevalt pole platseeboefekt testitav katseloomadel, mistõttu on oluline hinnata ka koesiirdamise toimet inimajju topeltpimekatse tingimustes. Seni on tehtud maailmas vaid üks vastavasisuline uurimus [4]. Aastatel 1995–1998 randomiseeriti 40 patsienti väljen-dunud Parkinsoni tõvega ning haiguse kestusega 13–15 a. Inimloote dopamiinergiline kude siirdati nendest 20-le ning 20-le tehti sarnane kirurgiline protseduur ilma ajukelmeid läbimata ja kude siirdamata (platseeboogrupp). Võrreldavad patsientide vanusgrupid (üle või alla 60 eluaasta) ning haiguse raskusaste olid võrdsed. Tulemusi hinnati ühe aasta möödudes sõltumatute uurijate poolt. Noorematel patsientidel (<60 a) ilmnes oluline kuni mõõdukas mootorika paranemine, vähenes rigiidsus ja bradükineesia. Eakamatel patsientidel ei saavutatud aga olulist paranemist või nende seisund pigem halvenemis. Oluline objektiviseeritav tulemus oli see, et 2/3 siirdatud haigetel ilmnes paranemine PET uuringute alusel, mida ei ilmnunud aga ühelgi nn platseeboopereeritud patsiendil. Positiivne muutus PET uuringul korreleerus hästi mootorika paranemisega noorematel patsientidel, mitte aga eakatel.

Selle randomiseeritud töö alusel järeldati, et loote dopamiinergilise koe siirdamine putamenisse vähendab noorematel haigetel mõõdukalt Parkinsoni tõve mootorseid avaldusi, et ilmselt on toime seotud dopamiini produktsiooniga ning et toime suureneb vähemalt 1 aasta jooksul koesiirdamise järgselt. Seejuures tekib määratlemata risk düskineesiate kujunemiseks. 4-l siirdatud koega patsiendil tekkisid seletamatud, kõndimist ja igapäevast elu häirivad düski-neesiad ning kaasuvalt ka näo düskineesiad. Osadel nendest tekkis raskusi neelamisega ning ühele rajati gastrostoom. Kuni pole suudetud düskineesiad loomkatsetes ennetada, pole looterakkude siirdamine soovitatav.

Looterakkude kasutamisel on rida tehnilisi piiranguid. Olemasolevate tehnikatega jääb ellu ca 5–20% siirdatud neuronitest, mis tähendab, et kolmelt kuni viielt inimlootel võetud rakkudest jääb ellu ca 100000–150000 dopamiinergilist neuronit. Troofiliste faktorite lisamisega saab elulemust suurendada 2–3 korda, kuid arvestades inimloote rakkude saamisega seotud eetilisi ja tehnilisi probleeme on ilmne, et doonorkoe saamiseks tuleb leida alternatiivseid võimalusi. Hetkel on loote rakkude asemele ca 20 alternatiivset eksperimentaalset võimalust, näiteks embrüonaalsed ja patsiendi enda tüvirakud või silma võrkkesta rakud, mis sekreteerivad dopamiini ja neurotroofilisi faktoreid.



## KOKKUVÕTE

Kuigi loomkatsed ja senised kliinilised tulemused on teaduslikult huvitavad ja mõistetavalt paljulubavad, tuleb siiski rõhutada, et praegu neurodegeneratiivsete haiguste põhjusi ei teata ning seega puudub ka nende põhjuslik ravi. Konservatiivsed ravimeetodid suudavad teatud juhtudel vaid osaliselt haigusnähte leevendada, kuid need ei mõjusta vähimalgi määral haigusprotsessi kulgu. Selle taustal on ka rakkude siirdamine inimajju vaid varases inimeksperimendi staadiumis olev üks ravisuund. Nii haiged, haigete omaksed kui ka ühiskond laiemalt peab mõistma, et koe siirdamine inimajju on praegu ja lähiaastakümnetel eksperimentaalse iseloomuga. Lahendada on hulgaliselt sellega seotud teaduslikke ja eetilisi probleeme, mida saab teha üksnes süstemaatilise teadusliku uurimise raames. Sellesuunaliste töödega on pandud aga alus uuele suunale meditsiinis – bioloogilisele kirurgiale.

## KIRJANDUS

1. Taba, P., Asser, T. Prevalence of Parkinson's disease in Estonia. *Acta Neurologica Scandinavica*. In press.
2. Backlund, E.O., Granberg P.O., Hamberger, B. et al. *J Neurosurg*. 1985; 62:169-173.
3. Madrazo, I. et al. *N Engl J Med*. 1987; 316:831-834.
4. Freed, C.R., Greene, P.E. et al. Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2001;344(10):710-719.



## DEMENTSUS ALZHEIMERI TÕVEST – TEADMISED JA RAKENDUS

Ülla Linnamägi

Tartu Ülikooli närvikliinik

*Demens* tähendab kreeka keeles ilma aruta, st dementsuse puhul on häiritud inimese kõrgem vaimutegevus: intellekt ning mälu. Vaimu ja aju seos on olnud sajandeid pigem filosoofiline küsimus ja tunnetusteooria (aistingu, taju ja kujutluse kujunemise) üks põhiküsimusi. Intellekt e vaimsete protsesside terviklik süsteem, mis haarab endasse nii inimõtleamise kui ka kõrgemad ajukoore funktsioonid, on olnud rohkem inimpsühholoogia uurimisvaldkond.

Hetkest, mil inimaju tegutsemise kvaliteet hakkab langema ja see funktsiooni langus ületab kriitilise piiri, osutub probleem meditsiiniliseks.

Arsti juurde jõuab osa kahaneva intellekti ja mälu inimesi siis, kui esinevad kognitiivsed häired ja kui nad ei saa hakkama igapäevatoimingutega. See annab arstile aluse dementsussündroomi diagnoosimiseks. Kognitiivsetest häiretest peaks diagnoosi kinnitamiseks esinema lisaks mäluhäirele vähemalt üks järgnevatest:

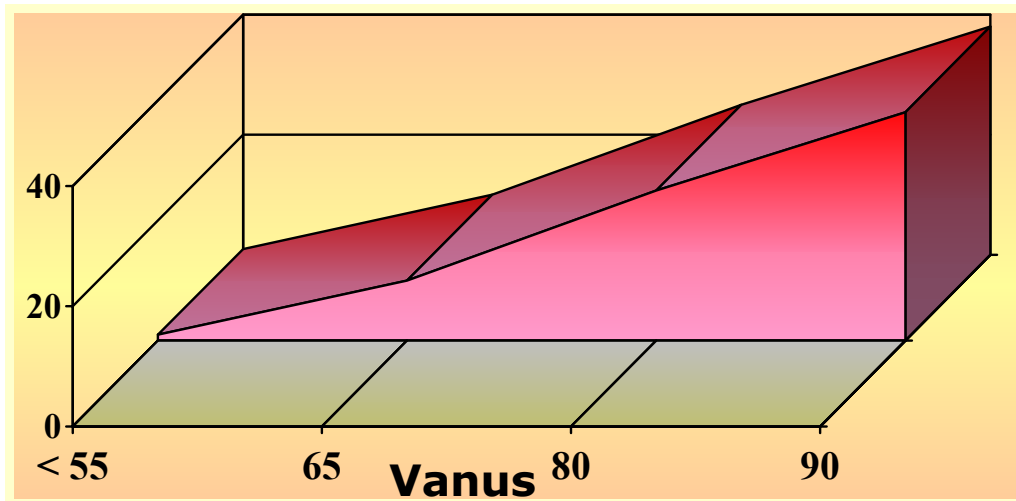
- 1) afaasia e kõnehäire (väljendub algselt sõnade leidmise raskuses ja hilisstaadiumis täielikus kõneoskuse kadumises);
- 2) apraksia e tegutsemishäire (esialgu iseloomulikud raskemate igapäevtoimingutega hakkamasaamise raskused, hilisstaadiumis oskamatus iseseisvalt süüa, neelata, isegi kõndida)
- 3) agnoosia e seni tuttavate objektide ja inimeste äratundmishäire.

Lisanduvad orienteerumise raskused nii ajas kui ruumis. Kahjustatud on loogiline mõtlemine ja arutlusoskus. Samas on lähedastele sageli häirivamad mitte nimetatud haigusilmingud, vaid haigestunu psüühika ja isiksuse muutused (klammerdumine lähedasse, pidev kahtlustamine, passiivsus või agressiivsus, hallutsinatsioonid, luulumõtted ja foobiad).

Dementsust on peetud ühiskonnale väga kulukaks haiguseks. Soomes 1991 aastal lõpetatud STAKES uurimuse alusel selgus, et sealse heaoluühiskonnas maksab dementsus ühiskonnale vaimuhaiguste järel teiste haigustega võrreldes tunduvalt rohkem. Peab aga arvestama, et sagedasemad vaimuhaigused algavad juba noores eas ja kulud tuleb jaotada tunduvalt pikemale ajaperioodile. Kolmandat-neljandat kohta jagavad neuroosid ja aju veresoonekonna haigused, viiendal kohal kulukuselt ühiskonnale on südame-veresoonekonna haigused.

Dementsust kui haigust diagnoositakse kogu maailmas umbes 5–8 % üle 65-aastaste vanusegrupis. Ekstrapoleerides neid andmeid Eestile, võiks meie rahva hulgas olla umbes 11000 kuni 15 000 dementsuse diagnoosiga inimest. Kuna keskmine eluiga Eestis on võrreldes arenenud riikidega veel madal, siis praegu on see number arvatavalt väiksem. Euroopa Liidu riikides arvatakse dementsuse levimust 50 aasta jooksul kahekordistuvat ja seda nn “kahekordse hallinemise” tõttu. Demograafiliste prognooside alusel keskmine eluiga pikeneb ja kuna sündimus on madal, annab see põhjust ennustada rahvastiku vanemaeliste gruppide osakaalu suurenemist.

Dementsuse esinemissagedus suureneb vanuse kasvades. Kui 55-aastaste hulgas on dementsuse levimus alla 1%, siis 80-aastastest inimestest on dementsuse sümptomitega juba üle veerandi elanikkonnast (vt joonis 1).



Joonis 1. Dementsuse levimus suureneb vanuse kasvades.

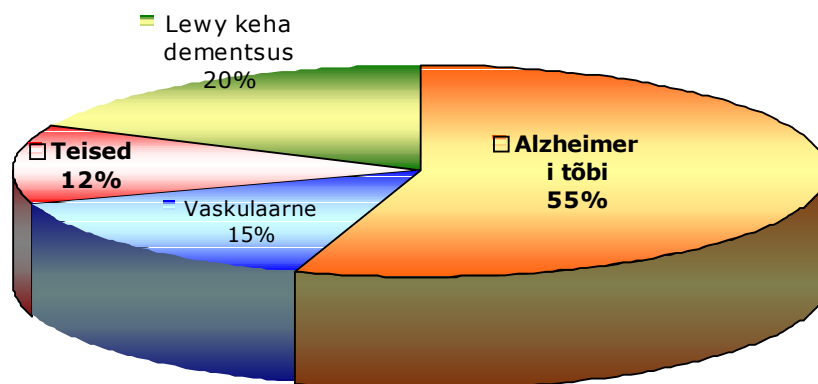
Dementsusi jagatakse

- neurodegeneratiivseteks;
- vaskulaarseteks;
- sekundaarseteks

sekundaarseteks neuroloogilisteks,

sekundaarseteks mitteneuroloogilisteks.

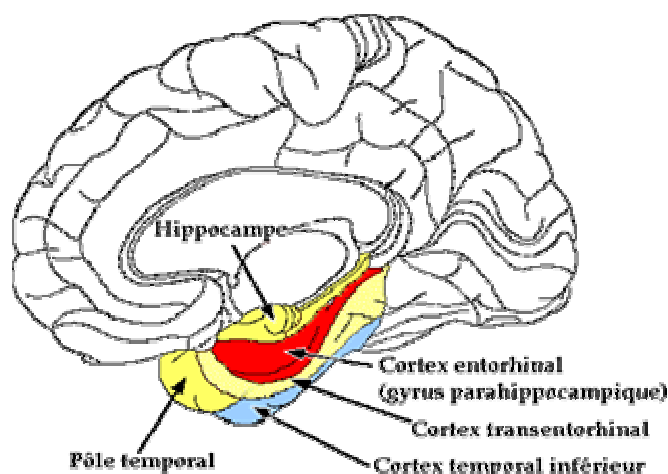
Neurodegeneratiivsetest dementsustest omakorda on sagedasim Alzheimeri tõbi (AT), ja samas on see ka sagedasim dementsuse põhjus üldse, moodustades üle poole kõigist dementsustest (vt joonis 2). Joonis on lihtsustatud, kuna tegelikkuses on paljudel juhtudel tegemist dementsuse segavormidega.



Joonis 2. Alzheimer tõbi on sagedasim dementsuse põhjus.

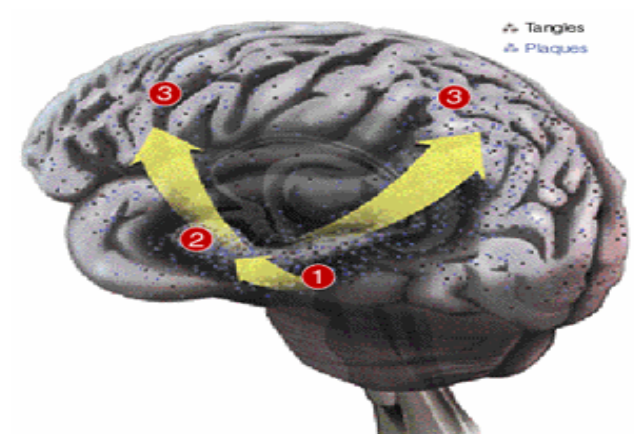
AT kindlaks diagnoosiks annab aluse spetsiifiliste histopatoloogiliste muutuste esinemine ajukoos: esinema peavad neuriitilised amüloidnaastud ja neurofibrillaarsed kämbud. Kuigi selliseid muutusi esineb ajukoos ka normaalse vananemisprotsessi korral ja ka teiste neurodegeneratiivsete haiguste puhul, on AT puhul neid märgatavalt rohkem ja nad on spetsiifilise lokalisatsiooniga.

Kahjustus algab entorinaalsetest ja transentorinaalsetest aju struktuuridest. (vt joonis 3). Need struktuurid on vajalikud uue mälujälje kujunemiseks ja varasemas perioodi kuuluvate mälujälgede kättesaamiseks. Kahjustus levib edasi hipokampusse, st ajustruktuuri, mis on oluline komplekssete mälujälgede kujunemiseks.



Joonis 3. Kust Alzheimeri tõve korral kahjustus algab.

Haiguse progresseerudes levivad ajukudet kahjustavad amüloidnaastud ka uusaju koorde prefrontaalsesse ja parietaalsesse piirkonda, mille ülesandeks on sorteerida sissetulevat informatsiooni ja selle alusel juhtida isiku käitumist ja tegevust (vt joonis 4).



Joonis 4. Millistesse piirkondadesse kahjustus AT korral levib.

Ennem kui haigusilmingud annavad aluse dementsuse diagnoosiks, st juba kerge kognitiivse kahjustuse korral, on võimalik abiuurimismeetodeid kasutades näha aju funktsiooni muutust. Positronemissioontomograafilise uuring näitab ajukoe glükoositarbimist ning degeneratiivsete

dementsuste korral on see kahjustatud piirkondades oluliselt vähenenud. See viitab, et patoloogiline protsess on käivitunud enne sümptomite teket ja visualiseeritava ajuatroofia kujunemist. Viimane muutub nähtvaks alles haiguse hilisemates staadiumides. Närvirakkude hävimise tagajärjel väheneb aju atroofiaga paralleelselt ka närvisüsteemi virgatsainete, eriti atsetüülkoliini hulk (kuni 90%).

Alzheimeri tõveks nimetatud haigusjuhtu kirjeldas esimesena 1907. aastal teadusajakirjanduses professor Kraepelini koolkonda kuuluv psühhiaater Alois Alzheimer, kui ta varajase algusega dementsusega kulgenud juhul pärast patsiendi surma leidis lahangujärgselt ajust spetsiifilisi histoloogilisi muutusi. Hiljem otsustasid tema õpilased hakata nimetama varase algusega spetsiifilise sümptomaatikaga dementsussündroomi Alzheimeri tõveks. Kui dementsus kujunes kõrgemas eas, nimetati seda kas aterosklerootilisteks või seniilseteks dementsusteks. Diagnoosikontseptsioon muutus pärast 1960ndaid, kui leiti, et ka kõrgemas vanuses tekkiva dementsuse korral on histoloogiline leid sarnane sajandi alguses kirjeldatuga. Praeguseks loetakse AT kõige sagedasemaks vanemaealiste haiguseks USAs.

ATga seonduvat probleemistikku, patogeneesi ja selle aluseks olevaid molekulaarbioloogilisi mehhanisme on võrreldes teiste dementsustega ka rohkem uuritud. Samas identifitseeritakse pidevalt AT-ga põhjuslikus seoses olevaid geenimutatsioone.

Patogeneesi käivitumisel on olulisim roll nn "pikal amüloidil", mis on neurotoksiin ja põhjustab lisaks histopatoloogiliselt nähtavate amüloidnaastude tekkele ka olulist ajurakkude funktsiooni häiret ja seejärel nende hävimist.

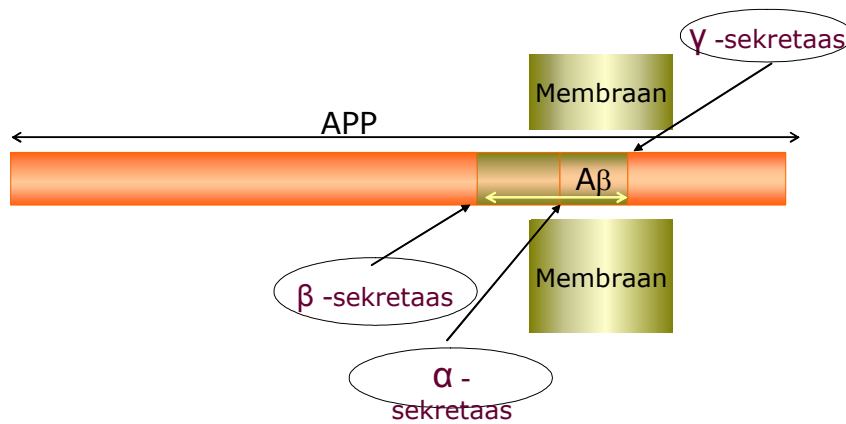
"Pika amüloidi" kuhjumine ajukoos põhjustab

- oksüdatiivset stressi ajukoos;
- põletikureaktsiooni,
- närvirakkude hukku;
- virgatsainete hulga vähenemist.

## AT JA SELLE VÕIMALIKUD GENEETILISED PÕHJUSED

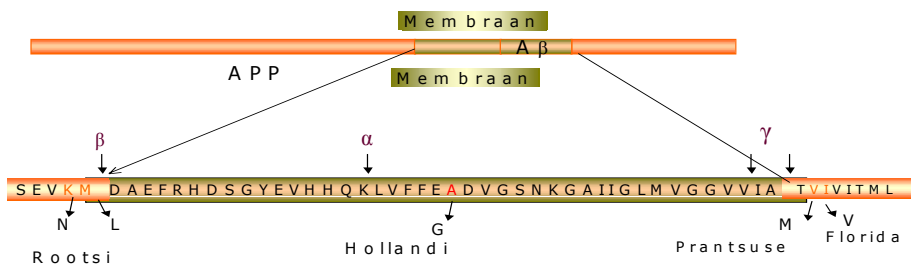
Molekulaargeneetilised uurimused on tõestanud vähemalt 4 geeni olemasolu, mille mutatsioonid suurendavad AT riski: Amüloidi prekursorvalgu (APP) geen 21. kromosoomil, preseniliin-1 (PS-1), preseniliin-2 (PS-2) ja apolipoproteiin E (apoE) geen vastavalt 14., 1. ja 19. kromosoomil (4, 5). APP, PS-1 ja PS-2 geenide mutatsioonid võivad põhjustada varajase perekondliku AT erinevaid vorme, mis manifesteeruvad juba 55. eluaastal või isegi varem. Perekondlike AT kujunemise aluseks olevad molekulaarmehhanismid ei ole lõplikult selged, on teada, et mutatsioonid APP, PS-1 ja PS-2 geenis häirivad APP normaalset lõhustumist ja selle tulemusena vabaneb tavapärasest enam 39/40-aminohappelist amüloid- $\beta$  peptiidi ( $A\beta_{39/40}$ ), eriti palju aga selle pikenenud vorme –  $A\beta_{42}$  ja  $A\beta_{43}$ . Viimaseid vabaneb ka hilise algusega AT puhul, kui geenimutatsioonid (v.a apoE4 kodeeriva apoE4 alleeli mutatsioon) ei ole leitavad.  $A\beta$  pikenenud vormide vesilahustuvus on tunduvalt väiksem, amüloidfibrillide ning struktuuritu  $\beta$ -amüloidi moodustamisvõime aga tunduvalt suurem kui  $A\beta$  lühematel vormidel, mis loob eeltingimused AT-spetsiifiliste histopatoloogiliste struktuuride, seniilsete amüloidnaastude ja neurofibrillaarsete kämpude tekkele aju parenhüümis.

Kõige täpsemalt on praeguseks selgitatud APPgeeni mutatsioone ja neist tulenevaid patoloogilisi muutusi. APP on transmembranne valk, mida on võimalik lõhustada nii  $\alpha$ -,  $\beta$ -, kui  $\gamma$ - sekretaasi poolt (vt joonis 5).



Joonis 5. Patoloogilise amüloidi ( $A\beta_{40-42}$ ) teke oma eelvalgu (APP) valesst lõhustamisest.

$\alpha$ -sekretaasiga lõhustamisel moodustuv amüloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptiidi eemaldatakse rakust kergesti. Kui esinevad aga punktmutatsioonid  $\alpha$ -sekretaasi toimepiirkonna lähedal (nt Hollandi mutatsioon), siis saab ülekaalu APP lammutamine  $\gamma$  ja  $\beta$ -sekretaasi poolt ja sel juhul tekib nn "pikk amüloid". Viimastvõivad põhjustada ka teadaolevad punktmutatsioonid  $\gamma$ - ja  $\beta$ -sekretaaside toimepiirkondade läheduses, mis kergendavad sekretaasi seondumist substraadile (Florida, Rootsi mutatsioonid jt).



Joonis 6. Punktmutatsioonid, mis põhjustavad "pika amüloidi" tekke sekretaaside toimepunktide afiinsust mõjustades.

Arvatakse, et nii PS1 kui PS2 on seotud  $\gamma$ -sekretaasi aktiivsusega.

#### OKSÜDATIIVNE STRESS KUI AT PATOGENEESI OLULINE MEHCHANISM.

AT patogeneesi neurokeemilised uuringud on näidanud, et  $A\beta$ -peptiidide autoagregatsioon ja neurotoksilisus tuleneb võimest genereerida hapniku reaktiivseid osakesi ja põhjustada oksüdatiivset stressi. Agregeerunud  $A\beta$ -peptiidide poolt tekitatud liigsed vabad radikaalid võivad esile kutsuda ka ajuvalkude muutusi. Lõpptulemusena võivad oluliselt kahjustada aju ülitähtsate transportvalkude, ensüümide ja tsütoskeleti valkude (nt tau-valgu) spetsiifilised funktsioonid.

Tulenevalt viimase aja uuringutest võib inimese 19 kromosoomis asuvate apoE alleelide ( $apo\epsilon 2$ ,  $apo\epsilon 3$  või  $apo\epsilon 4$ ) aktiivsus oluliselt mõjustada  $A\beta$ -peptiidide poolt indutseeritavat

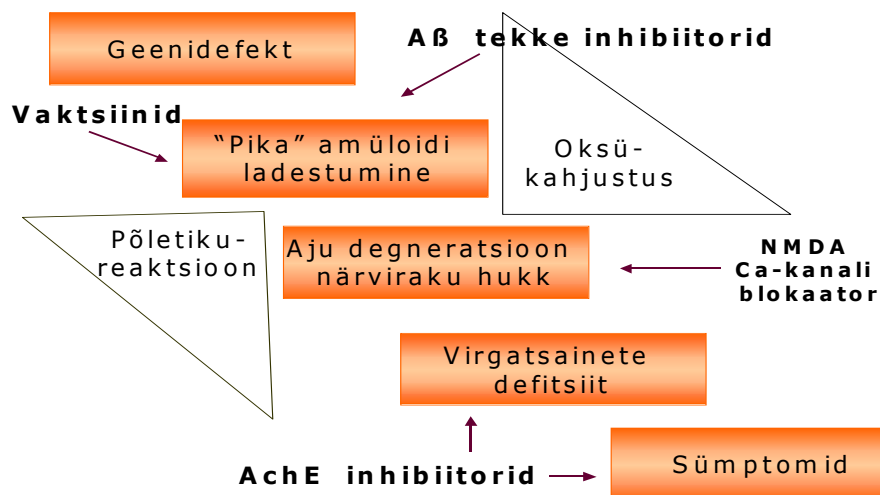
biomolekulide oksukahjustust. Näiteks on tõestatud, et suurem apoE4 hulk AT puhul on seoses otseselt oksüdatiivse stressi sügavuse, histopatoloogiliste struktuuride väljakujunemise ja isegi haigestujate keskmise vanusega.

## PÕLETIKUPROTSESSI OSA AT PATOGENEESIS

Oluliseks lüliks AT patogeneesis on põletikulised protsessid ajukoos koos komplemendisüsteemi aktiveerumisega. AT haigete lahingul saadud ajukoe uurimised on näidanud põletikumediaatorite suhteliselt suurt kontsentratsiooni seniilsete naastude ja neurofibrillaarsete kämpude vahetus ümbruses. Viimase aja arvamuste kohaselt on põletikureaktsioon ja liigne oksüdatiivne stress teineteist vastastikku mõjustavad AT patogeneesi mehhanismid. Nende aktiivsus võib haiguse arengu ühes või teises etapis olla suhteliselt erinev, mida oleks hea arvestada ravimi valikul haiguse erinevates staadiumides.

## MILLISED AT RAVITAKTIKAD ON KÄESOLEVATELE TEADMISTELE TOETUDES VÕIMALIKUD

Kogu eelneva teadmise rakenduslik sisu peaks väljenduma ravitaktika valikus (vt joonis 7).



Joonis 7. Alzheimeri tõve patogenees ja võimalikud ravitaktikad

Kui alustada praegu juba kättesaadavatest, siis on valida veel väheste preparaatide hulgast. Ravimiotsinguid alustati lihtsaimaist preparaatidest, mis küll sümptomeid vähendavad, kuid haiguse teket ei pidurda. 1979. aastal tõestati kolinergiline defitsiit ajus AT korral. Atsetüülkoliin on olulisim virgatsaine kognitiivsete protsesside realiseerumisel. 15 aasta jooksul suudeti tõestada, et kõigist võimalikest atsetüülkoliini defitsiiti kompenseerida püüdnud preparaatidest jäid kliiniliste katsetuste läbimise järgselt sõelale ainult atsetüülkoliini lammutamist pidurdavad antikoliinesteraasid ravimid, millest esimene, takriin, tuli ravimiturule 1993. aastal. Eestis on kättesaadavad hetkel rivastigmiin ja donepeziil (kaubanimedega Exelon ja Aricept). Virgatsaine taset ajus suudavad need preparaadid suurendada aga ainult suhteliselt lühikese ajaperioodi jooksul. Sellise ravi tõhusus püsib vähemalt 1 aasta, siis hakkab ravi kompensatoorne potentsiaal vähenema.

Kui minna järgmise praeguseks teadaoleva patoloogilise protsessi vahelesekkumise võimaluse juurde, siis on selleks ajukoe põletikulise reaktsiooni takistamine



mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (NSAID), millega loodetakse aeglustada AT progressiooni ja/või vältida AT teket. NSAID-ravimitest on AT puhul enam toimivateks osutunud tsükloksügenaas-2 inhibiitorid tselekoksiib (Celebrex) ja rofekoksiib (Vioxx). Arvatakse, et viimastel on lisaks põletikuvastasele toimele omane praegu veel ebaselge toime eelpool nimetatud  $\gamma$ - sekretaasi aktiivsuse modulaatorina.

OKSÜDATIIVSET STRESSI takistatakse looduslike ja sünteetiliste antioksidantidega. Antioksidantse toimega AT ravivahenditest on seni positiivset tulemust andnud E-vitamiini suuremad annused, teatud patsientidel ka *Ginkgo biloba* (hõlmikpuu lehtede ekstrakt). Viimase aja uuringud lubavad oletada, et AT teket ja progresseerumist on võimalik aeglustada mitmete looduslike ja sünteetiliste antioksidantide kombineeritud manustamisega. Arvestada tuleks ka östrogenide, fütoöstrogenide ja paljude bioflavonoidide neuroprotektiivset toimet, mis osaliselt realiseerub läbi oksüdatiivse stressi vähendamise.

Praeguseks tegeldakse AT uute ravimite otsimisel kõige rohkem "pika amüloidi" teket ja ladestumist pärssivate ravimite otsingutega. Immunoloogiliste meetoditega (sh vaktsiinidega) takistatakse amüloidfibrillide moodustumist A $\beta$ -peptiididest ja seeläbi  $\beta$ -amüloidi ladestumist ning AT-spetsiifiliste histopatoloogiliste struktuuride formeerumist. Seni teadaolevatel andmetel vaktsiinid ebasoovitavaid kõrvaltoimeid ei põhjusta ja seetõttu peaks need sobima AT raviks. Võimalik on inhibeerida ka A $\beta$ -oligomerisatsiooni. A $\beta$ -agregatsioonist püütakse blokeerida ainetega, mis takistavad konformatsiooni muutust, ja seda ApoE-d mõjustades.

AT raviks sekkutakse ka APP proteolüütilisse lõhustumisse ja pärsitakse neurotoksiliste A $\beta$ -peptiidide vabanemises osalevate ensüümide ( $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaas) aktiivsust. Sellise toimemehhanismiga ravimite otsingud on viinud  $\gamma$ -sekretaasi inhibiitori leidmisele, mis on kliiniliste katsetuste esimeses järgus.

Viimasena ja praeguseks futuristliku ja palju küsimusi tekitava sammuna võib arvestada GEENITERAAPIAT ja geeneetilise riski määramist. Kui see leitud, siis jääb küsimus, millal peaks alustama protektiivset ravi. Põhiküsimuseks on, et kuna haigus on kestnud sümptomite tekke ajaks juba aastaid, siis millal oleks õige geneetilise riski määramiseks patsienti testida?

Oluline on teada, et Alzheimeri tõve riski vähendavad või lükkavad sümptomite teket edasi kauakestev vaimne aktiivsus, intellektuaalselt kõrgeid nõudmisi esitav töö, piisav füüsiline aktiivsus elu jooksul, aktiivselt veedetud puhkeaeg ja naistel östrogen-asendusravi fertiilse eluperioodi lõppedes.

Tahaks, et lõppkokkuvõttena jääks kõlama, et AT on ühiskonnale üks kulukamaid haigusi. Praegu oleks AT ravis kõige lootustandvam "kokteil" erinevaid patogeneetilisi protsesse pidurdavatest ravimitest. Kuna haigestumise riski vähendavaid faktoreid on küllaldaselt uuritud, siis ei tohi unustada igapäevaelus sotsiaalse, emotsionaalse, intellektuaalse ja füüsilise koormuse vajalikkust.