

Alois Alzheimer ja hänen monet tautinsa

Nimen Alzheimer tuntee nykyisin lähes jokainen kadunmieskin, ja sen tunnettuus lisääntynee iän karttuessa. Alzheimer-sanalla viitataan arkisessa kielenkäytössä kuitenkin yleensä vain yhteen niistä sairauksista, joita Alois Alzheimer ansiokkaasti tutki. Koska hänen syntymästään on tänä vuonna kulunut 150 ja kuolemastaan kohta 100 vuotta, lienee aiheellista valottaa myös tämän neurotieteen vaatimattoman suurmiehen henkilöä, hänen laaja-alaista työtään, sen taustaa ja mullistavia vaikutuksia neuropatologian, psykiatrian ja neurologian globaaliin kehitykseen.

Alois Alzheimer syntyi notaarin poikana 14.6.1864 idyllisessä Marktbreit am Mainin pikkukaupungissa Baijerissa. Hän aloitti korkeakouluopintonsa Berliinissä ja Würzburgissa ja suoritti lääketieteellisen loppututkintonsa Tübingenin yliopistossa. Valmistuttuaan hän työskenteli 14 vuotta Frankfurtin kaupungin mielisairaalassa (Städtische Heilanstalt für Irre und Epileptische), lopulta ylilääkärinä Emil Siolin alaisuudessa. Frankfurtissa hänen työtovereihinsa lukeutuivat muun muassa huippu-tutkijat Carl Weigert, Ludwig Etinger ja Franz Nissl. Todennäköisesti juuri muutamaa vuotta vanhempi Nissl sai Alzheimerin kiinnostumaan aivojen patologiasta. Heistä tuli läheiset elinikäiset ystävykset, vaikka Nisslin työ painottuikin vähitellen puhtaaseen teoreettiseen neuroanatomiaan. Alzheimer sen sijaan halusi ratkaista kliinisesti relevantteja ongelmia. Hän omistautui keskushermoston patologisteen anatomiaan, jonka keskeisenä tehtävänä hän piti kliinisten oireyhtymien taustalla olevien sairauksien tunnistamista ja luonnehdintaa. Vuonna 1903 Alzheimer siirtyi kuuluisan

Emil Kraepelinin (1856–1926) johtaman Münchenin yliopiston hermotautien klinikan neuropatologian laboratorion johtajaksi ja toimi ajoittain myös klinikan ylilääkärinä. Alzheimerin ohella Kraepelinin maineikkaassa laitoksessa työskentelivät mm. Franz Nissl, Korbinian Brodmann ja Walther Spielmeier, kaikki aikansa johtavia neuroanatomeja ja neuropatologeja.

Aika Münchenissä oli Alzheimerin elämän tuloksekkainta. Vaativan kliinisen työnsä ohella hän ohjasi ajoittain paria kymmentäkin eri puolilta maailmaa laboratorioonsa saapunutta nuorta lääkäriä aivopatologian saloihin. Ylioppilasaikoinaan hilpeänä ja vallattomana tunnettu mies oli vaimonsa varhaisen kuoleman jälkeen omistautunut täysin työlleen. Hänen oppilaansa ja kollegansa luonnehtivat häntä vakavaksi, äärimmäisen vaatimattomaksi ja perin juurin hyväksi ihmiseksi. Vähäisinä vapaahetkinään hän nautti luonnosta, kasveista ja eläimistä. Tutkimuksillaan kansainvälistä kuuluisuutta saavuttanut Alzheimer sai vuonna 1912 kutsun Breslaun (nykyisin Puolan Wrocław) yliopiston psykiatrian varsinaiseksi professoriksi ja klinikan esimieheksi. Hän koki kutsun suurimpien toiveidensa täyttymykseksi. Sitäkin traagisempaa oli, että hän sairastui jo junamatkalla Breslauhun, ja hänet jouduttiin viemään rautatieasemalta suoraan sairaalaan. Hän menehtyi kolmen vuoden kuluttua 52-vuotiaana sairauteen, jota pidettiin kroonisena sepsiksenä (endocarditis lenta?) (1, 2).

Suhteellisen lyhyen elämänsä aikana Alzheimer keskittyi nimenomaan isoavokuoren patologiaan kliinisissä oireyhtymissä, jotka hänen aikanaan oli mielletty psykiatrisiksi. Hänen neuropatologiset löydöksensä pakottivat muokkaamaan käsitykset dementiaan johta-



Alois Alzheimer (1864–1915)

Kuva: The National Library of Medicine

vista keskushermoston sairauksista kokonaan uuteen uskoon ja myötävaikuttivat aikansa suuren vitsauksen paralysis progressivan etiologian selvittämiseen, mikä myöhemmin mahdollisti ennaltaehkäisyn ja hoidon. Alzheimerin menestyksellisen työn edellytyksinä olivat vuosisadan vaihteessa kehitetyt uudet neurohistologiset erikoismenetelmät, jotka mahdollistivat hermosolujen (Nisslin värjäys), niiden ulokkeiden ja neurofibrillien (Bielschowskyn ja Cajalin hopeaimpregnaatiot) ja myeliinituppien ja gliasolujen (Weigertin värjäykset) yksityiskohtaisen analyysin (1, 2).

Paralysis progressiva

Alzheimerin keskeisiä tutkimuskohteita – yhteistyössä Franz Nisslin kanssa – oli paralysis progressiva, yksi aikansa yleisimpiä parantumattomia mielisairaudeksi luokiteltuja tiloja. Esimerkiksi 1900-luvun alussa lähes 10 % Münchenin psykiatrian klinikan kaikista potilaista oli paralyttikkoja. Alzheimerin habilitaatiotutkimus *Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse* (1904) pohjautui 170 neuropatologisesti analysoituun obduktiotaipaukseen, jotka oli koot-

tu vain seitsemässä vuodessa hänen Frankfurtin klinikastaan! Tässä klassisessa julkaisussa Alzheimer kuvasi sairauden tyypilliset kudostuotokset ja erotteli ne muista tunnetuista aivosairauksista. Hän katsoi sairauden olennaisimmiksi piirteiksi isoavokuoren ja sen hermosolujen vähittäisen tuhoutumisen ja aivoverisuonten seinämien tulehdusprosessin, joka painottuu isoavokuoreen. Kyseessä oli ensimmäinen yleinen psykiatrinen sairaus, jonka osoitettiin pohjautuvan aivokudoksen elimellisiin vaurioihin. Alzheimerin kuvaukset aivoverisuonten tulehdusprosessista vahvistivat epäilyä sairauden mikrobiotauksta ja myötävaikuttivat ratkaisevasti sen etiologian selvittämiseen (1). Vuonna 1913 Noguchi ja Moore osoittivat taudin aiheuttajaksi *Treponema pallidum* -mikrobin. Viimeistään antibioottien aikakaudella aivokuppa onkin lähes hävinnyt kehittyneistä maista.

Arteriosklerootiset dementiat

Alzheimer tutki ansiokkaasti myös arterioskleroosiin kytkeytyviä aivomuutoksia. Hänen ja samanaikaisesti hänestä riippumatonta tutkimusta tehneen Otto Binswangerin (1852–1929) huolelliset kliinis-neuropatologiset analyysit loivat perustan nykykäsitteelle verisuoniperäisen dementian muodoista. Vuonna 1894 he kuvasivat neljä erillistä vaskulaarista dementoivaa sairautta: arteriosklerootisen aivorappeuman, seniilin kortikaalisen atrofian, postapoplektisen dementian ja kroonisen subkortikaalisen enkefaliitin. Vuonna 1902 Alzheimer nimitti viimeksi mainitun Binswangerin taudiksi ja katsoi sen pohjautuvan syvää valkeaa ainetta huoltavien pitkien valtimoiden vaikeaan arterioskleroosiin (1).

Alzheimerin tauti

Jo vuonna 1898 Alzheimer oli todennut, että eräissä seniilin dementian tapauksissa aivokuoren hermosolujen rappeutuminen ja aivojen painon pieneneminen saattoivat kehittyä myös ilman aivoverisuonten havaittavia patologioita muutoksia. Vuonna 1906 hän esitelti Lounais-Saksan psykiatrien kokouksessa

Tübingenissä uuden preseniilin demencian muodon, jonka oli havainnut 56-vuotiaana kuollessa potilaassaan Auguste D. Ruumiinavauslöydöksiä luonnehtivat aivojen yleistynyt kutistuminen ja isoaiukuoren mikroskooppisessa tutkimuksessa hopeaväryäksessä näkyvät neuriittiplakit sekä hermosolujen sisäiset neurofibrillivyyhdet, joita ei ollut aikaisemmin kuvattu (3, 4). Alzheimer päätteli, että kyseessä oli uusi ei-verisuoniperäinen dementoiva sairaus, jonka Kraepelin sittemmin nimesi Alzheimerin taudiksi kuuluisan psykiatrian oppikirjansa 8. painoksessa vuonna 1910 lukien sen potilaan iän perusteella preseniilien demencioiden kategoriaan. Mainittakoon tässä yhteydessä, että vuonna 1907 Oskar Fischer Prahasta oli julkaissut 12 seniilin demencian tapausta, joita luonnehtivat neuriittiplakit (5). Oppikirjassaan Kraepelin kuitenkin erotti preseniilin ja seniilin demencian toisistaan ja sisällytti ”arteriosklerootisen mielenvikaisuuden” (”das arteriosklerotische Irresein”) seniilien demencioiden ryhmään. Hän katsoi seniilin demencian olevan normaalin vanhenemisen korostunut muoto, jonka ilmeisimmäksi syyksi hän tulkitsi vanhuuteen liittyvät verisuonimuutokset.

Alzheimerin vuonna 1906 Tübingenissä pitämän kokouksesitelmän lyhyessä painetussa referaatissa todetaan lopuksi: ”Keine Diskussion”. Esitelmä ei siis herättänyt minkäänlaista keskustelua (3). Alzheimerin tautia pidettiinkin yli puoli vuosisataa akateemisena harvinaisuutena, mihin todennäköisesti myötävaikuttivat Kraepelinin vaikutusvaltaisten kannottojen ohella koulutettujen neuropatologien puute ja vanhusten obduktioihin osoitettu vähäinen mielenkiinto. Tilannetta kuvaa oma kokemukseni palattuani neuropatologian erikoisopintojen jälkeen kotimaahan vuonna 1970. Olin merkinnyt erään neuropatologisesti tutkimani potilaan peruskuolinsyyksi ”Morbus Alzheimer”. Seurauksena oli jonkin ajan kuluttua närkästynyt puhelinsoitto kuolintodistuksia tilastoivalta viranomaiselta: ”Mitä tämä tämmöinen on? Eihän sellaista tautia ole kukaan koskaan ennen pannut kuolinsyyksi!” Vasta brittiläisen neuropatologin B.E. Tomlinsonin ja psykiatri Martin Rothin 1960-luvulla

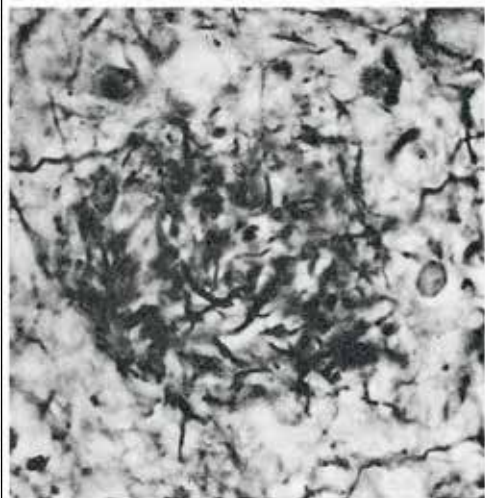
Ensimmäiset Suomessa Alzheimerin taudin aivomuutoksista julkaistut kuvat

Sulkava R, Asikainen I, Haltia M. Dementia. Duodecim 1978;94:348–60.

http://www.terveysportti.fi/d-hm/articles/1978_6_348-360.pdf



Kuva 1. Alzheimerin neurofibrillimuutos isoaiukuoren pyramidisolun sytoplasmassa näkyy voimakkaasti hopeaa sitovana tennismailaa muistuttavana muodostumana. Nuoli osoittaa normaalia heikosti impregnoitunutta hermosolua. Holmes \times 1 200.



Kuva 2. Seniili plakki isoaiukuoreessa. Holmes \times 1 200.

yhteistyössä toteuttamat dementoituneiden vanhusten systemaattiset kliinis-patologiset obduktiotutkimukset toivat Alzheimerin taudin vähitellen yleiseen lääketieteelliseen tietoisuuteen (6). He havaitsivat, että myös iäkkäillä dementiapotilailla oli yleisesti Alzheimerin preseniilissä tapauksessaan kuvaamia neuropatologisia muutoksia, joiden määrä korreloi dementian vaikeusasteeseen. Alzheimerin tauti osoittautuikin pian vanhusten ylivoimaisesti yleisimmäksi dementoivaksi sairaudeksi kehittyneissä maissa.

Alzheimerin taudin myöhempi tutkimus

Alzheimerin taudin kansanterveydellisen ja -taloudellisen merkityksen tajuaminen alkoi nopeasti kiihdyttää alan tutkimusta. 1970- ja 1980-lukujen havainnot kolinergisen neurotransmission heikentymisestä Alzheimer-potilailla johtivat ensimmäisten oireenmukaisten lääkehoitojen kehittämiseen 1990-luvun alussa. Vaikka suuri valtaosa Alzheimer-tapauksista on sporadisia, taudin molekyylylasen syyt ja patogeenesi alkoivat kuitenkin avautua vasta, kun brittiläisen John Hardyn ryhmä tunnisti ensimmäisen Alzheimerin tautia aiheuttavan geenivirheen Alzheimerin taudin harvinaista periytyvää muotoa sairastavassa suvussa (7). Kyseessä oli mutaatio amyloidiprekursoriproteiinin (APP) geenissä, jonka tuottamasta APP:sta pilkkoutuu kahden proteaasin toiminnan kautta neuriittiplakkien sisältämä amyloidipeptidi. 1990-luvulla löydettiin vielä geenit *preseniliini 1* ja *preseniliini 2*, joiden mutaatiot aiheuttavat pääosan muista perinnöllisistä Alzheimer-tapauksista. Näiden geenien tuottamat proteiinit osallistuvat vuorostaan APP:n pilkkomiseen. Nykyisen lääketutkimuksen eräänä keskeisenä tavoitteena onkin löytää molekyyleyjä, jotka estäisivät APP-peräisen amyloidin tai sen oligomeeristen esiasteiden kertymistä aivokuoreen.

Alzheimerin taudin genetiikka tarjoaa edelleenkin kiintoisia haasteita. Erään Alzheimerin itsensä myöhemmin julkaiseman tapauksen suvussa taudin on osoitettu periytyvän autosomissa dominantisti, mutta neljän elossa olevan potilaan DNA-näytteistä ei ole tois-

taiseksi löytynyt virheitä missään tunnetussa dementiageenissä (8). Suomesta on löydetty ensimmäisenä mm. kaksi *preseniliini 1* -geenin virhettä, joiden tuottamat fenotyypit poikkeavat merkittävästi klassisen Alzheimerin taudin kliinisestä kuvasta (9, 10). Toisessa näistä (11) myös neuropatologinen löydös on poikkeava: neuriittiplakkien sijasta aivokuoreessa on muodostumia, joita olemme kutsuneet nimellä ”cotton wool plaques” (12). Suomessa on lisäksi tehty ensimmäinen prospektiivinen, väestöpohjainen ja neuropatologisesti kontrolloitu tutkimus, jossa on osoitettu sporadisen Alzheimerin taudin tärkeimmän geneettisen riskitekijän *apolipoproteiini E4* -geenivariantin kytkeytyminen sairauteen ja APP:n fragmentista muodostuvan amyloidin kertymiseen iso-aivokuoreen (13, 14).

Lopuksi

Aleksandrian hellenistisen lääketieteen etevin edustaja Herofilos (toimi n. 322–255 eKr.) avasi ensimmäisenä ihmisen kallon tieteellisen tarkoituksellisesti. Hän paitsi kuvasi keskus- ja ääreishermoston sensorisine ja motorisine toimintoihin, myös ymmärsi niiden muodostavan rakenteellisen ja toiminnallisen kokonaisuuden. Hän katsoi aivojen poimuttuneine pintoineen olevan ihmisen ”hegemonikon”, kaikkea toimintaamme ohjaava elin (15). Hie-man karrikoiden voinee sanoa, että vasta 2 200 vuotta myöhemmin – mikroskooppisen neuroanatomian ja -patologian keinoin – päästiin oleellisesti pitemmälle iso-aivokuoren normaalin ja patologisen rakenteen ja toiminnan ymmärtämisessä. Tässä työssä Alois Alzheimerilla ja erällä hänen aikalaisillaan oli keskeinen osuus. Alois Alzheimer käynnisti loistokkaasti niiden moninaisten patologisten prosessien selvittämisen, jotka voivat johtaa dementiaan ja korkeimpien kognitiivisten toimintojemme aineellisen substraatin, iso-aivokuoren, tuhoon. Vasta viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana olemme alkaneet ymmärtää näitä prosesseja molekyylylasolla, mikä lisää toivoa ennaltaehkäisyn ja hoidon mahdollisuuksista. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Meyer J-E. Alois Alzheimer (1864–1915). Kirjassa: Grosse Nervenärzte, nide 2. Toim. Kurt Kolle. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1959, s. 81–8.
2. Goedert M, Ghetti B. Alois Alzheimer: His life and times. *Brain Pathol* 2007;17: 57–62.
3. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Tagung der südwestdeutschen Irrenärzte 1907.
4. Graeber MB. No man alone: The rediscovery of Alois Alzheimer's original cases. *Brain Pathol* 1999;9:237–40.
5. Goedert M. Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain* 2009;132:1102–11.
6. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205–242.
7. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, ym. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349:704–6.
8. Klünemann HH, ym. Characterization of the kindred of Alois Alzheimer's patient with plaque only dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:291–4.
9. Haltia M, Viitanen M, Sulkava R, ym. Chromosome 14 encoded Alzheimer's disease: genetic and clinicopathological description. *Ann Neurol* 1994;36:362–7.
10. Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (ç5182ç) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet* 1995;11:219–22.
11. Crook R, Verkkoniemi A, Perez Tur J, ym. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nature Med* 1998;4:452–5.
12. Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, ym. Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60: 483–92.
13. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, ym. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med* 1995;333:1242–7.
14. Peuralinna T, Tanskanen M, Mäkelä M, ym. APOE and AßPP gene variation in cortical and cerebrovascular amyloid-ß pathology and Alzheimer's disease: a population-based analysis. *J Alzheimers Dis* 2011;26:377–85.
15. von Staden H. Herophilus: The art of medicine in early Alexandria. Edition, translation and essays. Cambridge University Press, 1989.

Kiitän professori Pentti Tienaria käsikirjoitukseni lukemisesta ja arvokkaista kommentteista.

MATTI HALTIA, neuropatologian emeritusprofessori
Helsinki