

Heikki Tanila

Voiko terveiden henkilöiden muistia parantaa lääkkeillä?

Terveiden henkilöiden muistia parantavalle lääkkeelle on selvä tilaus. Yleismuistilääkkeen kehittäminen on osoittautunut kuitenkin erittäin vaikeaksi. Muistimekanismien tutkimus on selvästi osoittanut, että aivoissa ei ole yhtä erillistä muistia vaan joukko rinnakkaisia muistijärjestelmiä ja niissä vielä erikseen eri prosessointivaiheita. Muistin prosessoinnissa voidaan erottaa tarkkaavuus- ja työmuisti, säilömuistiin tallennus, muistijäljen vahvistuminen ja mieleenpalautus. Näiden toimintaa muuntelevat osittain samat hermovälittäjäaineet, joiden optimipitoisuus on kuitenkin erilainen eri prosesseissa. Siksi esimerkiksi säilömuistiin tallennusta vahvasti tukevat stressihormonit heikentävät samoina pitoisuuksina mieleen palauttamista. Lisäksi kaikille muistia muunteleville lääkeaineille on ominaista jyrkkä käänteinen U-muotoinen annos-vastekäyrä. Nykyisin on käytettävissä iso joukko muistia tehostavia lääkeaineita, mutta ne ovat tehokkaita yleensä vain tietyille henkilölle tiettyyn tilanteeseen räätälöidyllä annoksella.

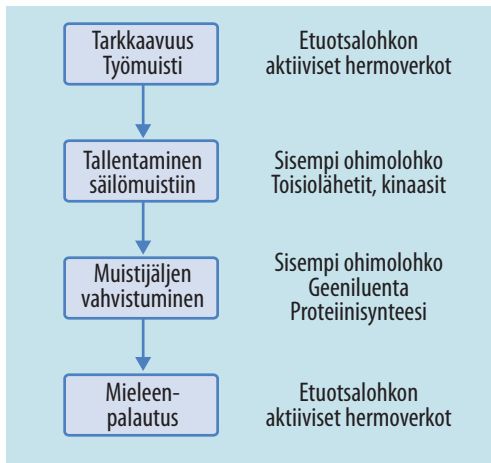
U nohtaminen on inhimillistä mutta harmittavaa. Kukapa meistä ei ole joskus lomamatkansa aluksi joutunut palaamaan kotiin hakemaan matkalla mieleen tullutta välttämätöntä esinettä tai tarkistamaan, onko viimeinenkin ovi varmasti tullut lukittua. Tai joutunut noloon tilanteeseen, kun on ollut iltatilaisuudessa esittelemässä kollegoita toisilleen, eikä jonkun henkilön nimi yhtäkkiä vain ole millään tullut mieleen, vaikka onkin heti tilanteen jälkeen taas muistunut kirkkaana mieleen. Varttuneiden kollegojen arkipäiväinen turhauttava kokemus on sekin, että uuden kielen sanat tai uuden potilasjärjestelmän komennot eivät kertaamisesta huolimatta tunnu jäävän muistiin kuten joskus opiskelujen alkuaikoina. Muistisairaiden, ennen muuta Alzheimerin tautia sairastavien, tautiprosessin tuntemiseen perustuvista muistilääkkeistä on Aikakauskirjassakin kirjoitettu lukuisia kattavia artikkeleita, mutta vähemmälle huomiolle on jäänyt kysymys, voiko sinänsä terveiden henkilöiden muistia tehostaa lääkkein. Kuvaamani esimerkit heijastavat suuren ihmisjoukon kokemaan tarvetta, ja

näille markkinoille on vuosien kuluessa tullut lukuisia muistia tehostavia lääkeaineita (smart drugs, nootropic drugs). Onko tällainen muistilääke vain toiveajattelua vai onko sellainen kenties jo löydettävissä lähimmästä apteekista? Pyrin vastaamaan tähän kysymykseen lääkkeiden tunnettujen vaikutusmekanismien pohjalta ja käsittelemään myös ”muistidopingiin” liittyviä eettisiä kysymyksiä.

Mihin muistilääke tulisi kohdistaa?

Mitä paremmin muistimekanismien salat ovat viime vuosikymmeninä tutkijoille auenneet, sitä ilmeisemmäksi on käynyt se, että aivoissa ei ole yhtä erillistä muistiyksikköä. Pikemminkin aivoissa on useita rinnakkaisia muistijärjestelmiä, joilla on omat lainalaisuutensa (1). Tarkastelen ilmaisumuistia (deklaratiivinen muisti), jolla tarkoitetaan sellaista muistin sisältöä, joka on tietoisesti palautettavissa mieleen ja jota arkipäiväisessä kielenkäytössä tarkoittamme muistista puhuttaessa. Tietomuistissakin voidaan erotella useita eri vaiheita, jotka perus-

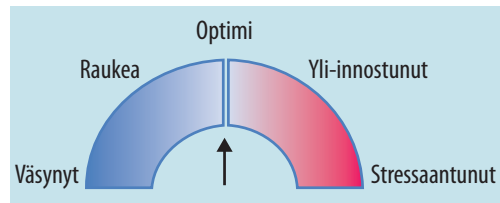




KUVA 1. Tietomuistin eri prosessointivaiheet ja niitä vastaavat neurobiologiset mekanismit. Sekä kriittinen aivoalue että tunnetut solu- ja molekyylytason mekanismit eroavat eri prosessointivaiheissa.

tuvat erilaisiin neurobiologisiin mekanismeihin (KUVA 1). Jotta voisimme luoda uudesta asiasta minkäänlaista mielikuvaa, asian on tultava tarkkaavuuden piiriin. Huomattava osa arkipäivän unohduksista, kuten autonavainten häviäminen väärään taskuun, johtuu siitä, että huomiomme ei ole suunnattu kyseiseen asiaan. Huomion suuntaamisen lisäksi mieleen painettava muistiaines vaatii yleensä käsittelyä työmuistissa. Molemmat prosessit liittyvät ennen kaikkea etuotsalohkon aktiivisten hermoverkkojen toimintaan. Jotta muistettavasta asiasta jäisi pysyvä tietoinen muistijälki, tarvitaan ohimolohkon sisärakenteiden apua.

Solu- ja molekyylytason toiminnallisen muistijäljen muuttuminen rakenteellisesti vaatii kalsiumionien pääsyä hermosolun sisään, mikä yleensä tapahtuu glutamaatin NMDA-reseptorin kautta (1). Tämä käynnistää ketjureaktiomaisen signalointiketjun, jossa tietyt kinaasientsyymit lisäävät kohdeproteiiniensa fosforyloitumista, jolloin monien muiden proteiinikinaasien, reseptorien tai kuljettajaproteiinien aktiivisuus lisääntyy. Aktiiviset hermoyhteydet vahvistuvat välittömästi, kun solukalvolle kuljetetaan lisää tavallisimpia glutamaatin AMPA-reseptoreita. Nämä muutokset riittävät pitämään yllä uusia asiayhteyksiä 1–2 tuntia, mutta pysyvämmän muistijäljen synty edellyttää signaalin pääsyä tumaan, valikoivan geeni-



KUVA 2. Muistitoimintojen muuntelun käännteinen U-käyrä lämpökaavionä. Kokeellisissa tutkimuksissa tämä yhteys on kaikkein selkeimmin osoitettu siinä, kuinka dopamiinireseptorien 1 ja 5 agonistit vaikuttavat työmuistia ylläpitäviin pyramidisoluihin apinan etuotsalohkossa. Pitkään muistitehtävää tehneellä ja hieman raukealla eläimellä hermosolujen signaalin ja kohinan suhde paranee näiden agonistien avulla, mutta stressaantuneella eläimellä suotuisa vaikutus tulee esiin samojen reseptorien antagonisteilla (2).

luennan käynnistymistä ja valikoivaa proteiinisynteesiä. Toisaalta taas jo tallentuneen muistitiedon palauttaminen mieleen on prosessi, johon osallistuvat osittain samat otsalohkon hermoverkot kuin tarkkavaisuuteen ja työmuistiinkin. Osa muistamisprosessista perustuu siis hetkittäisesti aktiivisena toimiviin hermoverkkoihin, kun taas toiset prosessit ovat pitkälti samoja molekyylytason muutoksia kuin yleiset solun kasvuun liittyvät tekijät. Iso ongelma yleisen muistiläkkeen kehittämisessä on se, että näihin hyvin erilaisiin prosesseihin vaikuttavat osittain samat välittäjäaineet, joiden optimipitoisuudet ovat kuitenkin kaukana toisistaan.

Muistia tehostavat piristeet

Kaikkein käytetyin lääkeaineryhmä muistin tehostamiseksi ovat erilaiset piristeet, jotka vaikuttavat aivokuoren ja erityisesti etuotsalohkon vireystilaan ja tarkemmin hermosolujen ärtyvyyteen. Näiden vaikutusmekanismien ymmärtämiseksi on keskeistä hahmottaa vireystilan ja aivokuoren toiminnan välinen käännteinen U-käyrä (KUVA 2) (2). Jos henkilö on hieman raukea, kuten toistotyössä työvuoron lopussa, työmuistin ja tarkkaavuuden toimintaa voidaan tehostaa piristeellä, mutta toisaalta sama piriste vie esimerkiksi lukiolaisen, joka hermostuneena on aloittamassa ensimmäisiä ylioppilaskir-

joituksiaan, vireystilan vain yhä kauemmaksi optimaalisesta.

Kofeiini. Klassinen esimerkki tällaisesta muistiin vaikuttavasta piristeestä on kofeiini, joka salpaa hermosolujen adenosini A_{2A} -reseptoreja ja estää aineenvaihdunnan sivutuotteena soluvälitilaan kertyvän adosiinin estävää vaikutusta aivojen vireystilaa ylläpitävien hermosoluihin (3). Osa kirjallisuudessa kuvatuista kofeiinin positiivisista muistivaikutuksista voidaan lukea koetilannetta edeltävän kahvittoman jakson aiheuttamien kofeiinin vieroitusoireiden korjaamisen hyväksi, mutta kontrolloiduissa koeasetelmissä kofeiinin on osoitettu selvästi parantavan tarkkaavuutta ja työmuistia univajeen jälkeen ja olevan tehokkaampi iäkkäillä kuin nuorilla aikuisilla (4). Kahvikupillista vastaava kofeiiniannos toimii myös jännitystä laukaisevana ("kahvi irrottaa kielen kannat"), kun taas suuret kofeiiniannokset, joihin päästään nauttimalla kofeiinitabletteja tai tiettyjä energiajuomia, ovat ahdistusta ja tuskaisuutta lisääviä (4).

Dopamiinin takaisinoton estäjät. Kofeiinia spesifisemmin otsalohkon hermoverkkoihin vaikuttavat erilaiset dopamiinin takaisinoton estäjät. Amfetamiinin käytöllä piristeenä on pitkät perinteet, mutta sen lääkkeellistä käyttöä rajoittaa sen huomattava riippuvuuspotentiaali. Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoidossa amfetamiinin on pitkälti korvannut sitä selektiivisempi dopamiinin takaisinoton estäjä metyyliifenidaatti, kun taas modafiniilia, joka vaikuttaa myös muun muassa histamiinin neurotransmissioon, käytetään narkolepsian hoidossa. Koe-eläintutkimuksissa on havaittu, että aivokuoren etuosan ja tyvitumakkeiden dopamiininkuljetusmekanismit eroavat hyvin selvästi, mistä seuraa se, että dopamiinin takaisinoton estäjät vaikuttavat aivokuoren etuosiin huomattavasti pienempinä annoksina kuin tyvitumakkeisiin. Näin on teoriassa mahdollista optimoida tarkkaavuutta kiihottamatta motoriikkaa yleisesti tai aiheuttamatta riippuvuuden kehittymistä (5). Näiden lääkkeiden vaikutus työmuistiin ja tarkkaavuuteen noudattaa käänteistä U-käyrää hyvin jyrkästi. ADHD-

Vanhin dokumentoitu muistia tehostava aine on noradrenaliini.

lapsien ja nuorien sekä niiden, joiden aivokuoren dopamiinipitoisuus on muuten pieni, hoidossa on saatu psykostimulantteja käyttämällä suotuisia vaikutuksia, kun taas esimerkiksi stressi suurentaa aivokuoren dopamiinipitoisuudet yli optimitason jo ilman lääkitystäkin.

Nikotiini. Keskeinen etuotsalohkon (myös hippokampuksen) toimintaa muunteleva aine on nikotiini, joka vaikuttaa erityisesti asetyylikoliinin nikotiinireseptoreihin $\alpha 7$ ja $\alpha 4\beta 2$. Nikotiinin on kuvattu vaikutta-

van selkeän positiivisesti muistitehtävissä suoriutumiseen. Osan tästä voidaan laskea liittyvän koeasetelmasta johtuvaan nikotiinivierotuksen korjaamiseen, mutta kontrolloiduissa koeasetelmissä on pystytty osoittamaan nikotiinin nopeuttavan annoksen mukaan reaktioaikaa, parantavan keskittymiskykyä ja tehostamaan lyhytkestoista muistia (6).

Tunne-elämys vahvistaa muistijäljen taltioitumista

Vanhin dokumentoitu muistia tehostava aine on noradrenaliini. Äkinäinen epämiellyttävä ja pelästyttävä kokemus vapauttaa lisämunuaisesta adrenaliinia ja glukokortikoideja (ihmisellä kortisoli, jyrksijöillä kortikosteroni). Näiden antaminen koe-eläimen verenkiertoon välittömästi oppimistapahtuman jälkeen tekee heikostakin muistijäljestä pitkäkestoisen (7). Vuosien intensiivinen tutkimus on osoittanut, että perifeerinen stressihormonien signaali välittyy aivojen mantelitumakkeeseen, johon paikallisesti annettu noradrenaliinin beetareseptorin salpaaja estää kokonaan näiden vaikutuksen, kun taas paikallisesti mantelitumakkeeseen annettu noradrenaliini vahvistaa muistijälkeä hyvin monissa erilaisissa muistitehtävissä (7).

Noradrenaliinilla on keskeinen merkitys tässä emotionaalisessa muistijäljen tehostumisessa, mutta myös lukuisiin muihin hermovälittäjäaineisiin kohdistuvat lääkkeet (esimerkiksi dopamiinin D1-reseptorin ja nikotiinireseptorin agonistit) toimivat samalla tavoin. Oleellista on ajoitus, sillä lääke tulee antaa enintään neljä tuntia oppimistapahtuman jälkeen. Toisaal-

TAULUKKO. Aineita, joiden on havaittu vaikuttavan suotuisasti terveiden koehenkilöiden muistiin.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Muistiprosessi	Viite
Kofeiini	Adenosiini 2A -reseptorin salpaus	Aivokuoren vireystilan lisääminen	4
Nikotiini	$\alpha 7$ - ja $\alpha 4\beta 2$ -nikotiiniasetyylikoliinireseptorien stimulointi	Tarkkaavuus, työmuisti, säilömuistiin tallentaminen	6
Amfetamiini, metyyli-fenidaatti, modafliini	Dopamiinin (noradrenaliini) takaisinoton esto	Tarkkaavuus, työmuisti (pieni annos), säilömuistiin tallentaminen (iso annos)	2,5
Guanfasiini, klonidiini	Postsynaptisen $\alpha 2A$ -noradrenaliinireseptorin stimulaatio	Tarkkaavuus, työmuisti (pieni annos), vireystilan heikkeneminen (iso annos)	10
Ampakiinit	Glutamaatin AMPA-reseptorin kinetiikka	Säilömuistiin tallentaminen, muistijäljen vahvistaminen	11
Reboksetiini	Noradrenaliinin takaisinoton esto	Emotionaalisten muistikuvien tallentaminen säilömuistiin	12
Glukoosi	Hermosolujen energia-aineenvaihdunta? Insuliinin vapautus? Asetyylikoliinin synteesi? Adenosiinirifosfaattiherkän kaliumkanavan (K_{ATP}) salpaus?	Sanalistan tai kertomuksen mieleen painaminen. Vaikutus ilmenee vaativissa muistitehtävissä	8

ta sama noradrenaliinin tai glukokortikoidin annos ennen myöhempää muistin testausta selkeästi heikentää mieleenpalautusta ja työmuistia, jolloin lääkettä säännöllisesti käytettäessä muistia heikentävät vaikutukset dominoivat (7).

Auttaako lisäpolttoaine muistia?

Yksi selitys sille, miten perifeeriset stressihormonit parantavat muistijäljen tallentumista, on niiden glukoosipitoisuutta nostava vaikutus. Tämän perusteella on pitkään tutkittu, voidaan-ko muistia tehostaa antamalla aivoille ylimääräistä glukoosia. Erityisesti tapahtumamuistista vastaavan hippokampuksen on havaittu olevan herkkä glukoosipitoisuuksien muutoksille. Terveille nuorille vapaaehtoisille yksinkertaisissa muistitehtävissä annetulla ylimääräisellä glukoosilla ei yleensä ole osoitettu kiistatta positiivista vaikutusta, kun taas mahdollinen testitilannetta edeltävä paasto ja hypoglykemia selkeästi heikentävät suoritusta. Sen sijaan iäkkäiden ja nuorten on osoitettu hyötyvän ylimääräisestä glukoosiannoksesta vaativien tehtävien yhteydessä (esimerkiksi huomion jakaminen kah-taalle), pitkittyneessä testitilanteessa ja erityisesti tarinoiden muistamisessa (8). Glukoosin vaikutusmekanismi muistitoimintoihin on kuitenkin osittain kiistanalainen, sillä ylimääräinen

glukoosiannos johtaa väijäämättä koehenkilöiden lisääntyneeseen insuliinineritykseen. Sekä suoraan aivoihin annettu glukoosi että insuliini ovat parantaneet koe-eläinten muistia tietyissä tehtävissä, ja Alzheimer-potilaille nenän kautta annetulla insuliinilla on saatu alustavasti lupaavia muistivaikutuksia (8).

Muistin tehostaminen vaikuttamalla suoraan geeniluentaan

Koska solunsisäiset säätelymolekyylit, jotka vastaavat muistijäljen synnyn alkuvaiheista, ohjaavat kaikkien solujen jakautumista ja erilaistumista, ne ovat haittavaikutustensa vuoksi huonoja lääkevaikutuskohteita. Sen sijaan ymmärrys DNA:ta suojaavien histoneiden säätelystä on lisääntynyt huomasti viime vuosina. Pysyvän muistijäljen synty edellyttää kromosomiston tiettyjen histonien avautumista, jotta geeninainesta päästään lukemaan. Tätä puolestaan säätelee pitkälti histonien asetylaatio. Histoniasetylaaseja estävät deasetylaasit (HDAC), joita tunnetaan lukuisia. Erityisesti HDAC2 näyttää olevan keskeinen muistijäljen kannalta keskeisten geenien luennassa (9). Monissa koe-eläintutkimuksissa on voitu osoittaa HDAC2:n lääkkeellisen eston tai geenin inaktivaation tehostavan oppimista. Tunnusomaista on se, että vaikutus ei tule esiin kahden tunnin

kuluessa oppimistapahtumasta vaan vasta, jos todella testataan pitkäkestoista muistia, mikä vastaa täysin valmisteen odotettua vaikutusta (9). HDAC:n estäjiä on vuosia käytetty syöpälääkkeinä, ja ne ovat osoittautuneet odotettua paremmin siedetyiksi. Toisaalta eri HDAC-alityyppien molekyyliarakenteet eroavat vain vähän toisistaan, ja nykyiset HDAC2:n estäjät estävät myös hermosoluja ohjelmoituneelta solukuolemalta suojaavan HDAC1:n toimintaa. Uusien valikoivien HDAC:n estäjien kehitykseen kohdistuukin paljon odotuksia eräänlaista metaplastisuutta (synapsien yleistä ja jatkuvaa muovautuvuutta) ylläpitävinä lääkkeinä.

Lopuksi

Käytössä on jo lukuisia tutkitusti muistia parantavia lääkkeitä (**TAULUKKO**) (2,4,5,6,8,10,11,12). On kuitenkin ilmeistä, että näistä saatava hyöty on rajallinen kapean käänteisen U-annosvas-teen vuoksi, minkä lisäksi optimaalinen annos on yksilö- ja tilannekohtainen. Lisäksi muistin dopingia rajoittaa se, että välittömästi oppimis- tapahtuman jälkeen annettu lääkeannos voi samanaikaisesti pahastikin haitata työmuistia ja mieleenpalautusta. Ehkä muistilääkkeiden käyttö pitäisi insuliinipumpun tavoin ajoittaa tarkasti tiettyihin hetkiin.

Univajetta ja yksitoikkoisen työn aiheutta- maa aivokuoren alivirittymistä on iät ja ajat tehokkaasti hoidettu kahvilla ja tupakalla, ja varsinkin sotilaat ovat käyttäneet dopamiini- hermovälitykseen vaikuttavia piristeitä. Näiden käyttö on yleistynyt myös opiskelijoiden joukossa. Yhdysvalloissa yli 10 000 opiskelijaa käsittäneessä kyselyssä yli 4 % korkeakoulu-

Ydinasiat

- ▶ Muistitapahtumassa on monta proses- sointivaihetta, joiden neurokemiallinen muunneltavuus vaihtelee runsaasti.
- ▶ Yhteen muistiprosessiin suotuisasti vai- kuttava lääkeaine tai -annos voi heikentää toista prosessia.
- ▶ Kaikille muistia muuntelevien lääkeainei- den annosvasteille on ominaista jyrkkä käänteinen U-käyrä.
- ▶ Tärkeimmät muistiin vaikuttavat lääke- aineryhmät ovat piristeet ja muistijäljen vahvistumista tehostavat aineet.

opiskelijoista kertoi kuluneen vuoden aikana käyttäneensä vain reseptilääkkeenä saatavaa pi- ristettä parantaakseen opintosuoritustaan (13). Tämä on huolestuttavaa, sillä näiden lääkkei- den pitkäaikaiseen käyttöön liittyy lääkeriippu- vuuden riski ja mahdollisesti huonosti palautu- via muutoksia hermosolujen välisten synapsien rakenteessa. Kaikkein pelottavin tulevaisuuden näkymä on se, että yhä tiukkenevassa kilpai- luissa opiskelupaikoista muistidopingin käyttö yleistyy. Ehkä lähitulevaisuudessa pääsykokeet ja yleiset tenttipäivät alkavat rutiinimaisesti do- pingnäytteen otolla. ■

HEIKKI TANILA, LT, professori
A. I. Virtanen -instituutti
Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Is it possible to improve memory with drugs in healthy people?

The development of general medication for memory loss in healthy people has proven difficult. The brain harbors a number of parallel memory systems, which further involve different and separate stages of processing. The action of these stages is modified partly by the same mediators having, however, different optimum levels in distinct processes. Thus for instance stress hormones, powerfully supporting storage in long-term memory, will in similar concentrations impair implicit memory. A number of memory-enhancing drugs are available, but they are usually effective only individually and in tailored doses.

KIRJALLISUUTTA

1. Tanila H. Miten muisti toimii? Suom Lääkäril 2014;69:3451–7.
2. Arnsten AF, Wang M, Paspalas CD. Dopamine's actions in primate prefrontal cortex: challenges for treating cognitive disorders. *Pharmacol Rev* 2015;67:681–96.
3. Wigren HK, Stenberg T. Kuinka nukkuminen elvyttää aivojamme? *Duodecim* 2015;131:151–6.
4. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010;20(Suppl 1):S85–94.
5. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2015;77:940–50.
6. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;210:453–69.
7. McGaugh JL, Roozendaal B. Drug enhancement of memory consolidation: historical perspective and neurobiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;202:3–14.
8. Smith MA, Riby LM, Eekelen JA, Foster JK. Glucose enhancement of human memory: a comprehensive research review of the glucose memory facilitation effect. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:770–83.
9. Gräff J, Tsai LH. The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:311–30.
10. Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, ym. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 2007;129:397–410.
11. Partin KM. AMPA receptor potentiators: from drug design to cognitive enhancement. *Curr Opin Pharmacol* 2015;20:46–53.
12. Hurlemann R, Hawellek B, Matusch A, ym. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci* 2005;25:6343–9.
13. Smith ME, Farah MJ. Are prescription stimulants "smart pills"? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol Bull* 2011;137:717–41.