Olisiko vanhuuden dementia hitaasti leviävä aivojen virusinfektio?

Alzheimerin tauti ja herpesvirukset

Monissa kroonisissa sairauksissa on mukana tulehdus, jonka yhtenä laukaisijana voi olla virus- tai bakteeri-infektio (Valtonen 2009). Tähän saakka infektiot ovat olleet vähemmän esillä vanhuusiän etenevän muistisairauden (dementian) yhteydessä. Voisiko herpesviruksilla olla osuutta Alzheimerin taudin kehittymiseen vanhuusiässä?

Vaikka tähänastinen näyttö on hajanaista ja osin ristiriitaista, Alzheimer-ongelman laajuus antaa aiheen tutkia kaikkia johtolankoja, etenkin jos potentiaalinen hoitokin on olemassa.

Jo vuonna 1982 Ball spekuloi dementian ja herpesvirusten yhteydellä, perusteluna herpesenkefaliitin ja Alzheimerin taudin muutosten sijoittuminen samoille aivoalueille: temporaali- ja frontaalialueille sekä hippokampukseen. Sittemmin erityisesti professori Ruth Itzhakin työryhmineen on julkaissut useita PCR-tekniikalla tehtyjä tutkimuksia, joissa he ovat selvittäneet tapaus-verrokkiasetelmassa tyypin 1 herpes simplex (HSV1) -viruksen ja Alzheimerin taudin yhteyksiä. Yhteyksiä on näyttänyt ilmenevän erityisesti niillä Alzheimer-potilailla, joilla on tunnettu geneettinen vaaratekijä, ApoE4 -genotyyppi (Dobson ym. 2003, Itzhaki 2004). Mutta myös negatiivisia tuloksia on raportoitu mm. Suomesta (Hemling ym. 2003).

Kliinisen tutkimuksen lisäksi aiheesta on kertynyt myös epidemiologisia havaintoja. Herpesvirusten ja dementian yhteys sai epäsuoraa tukea tutkimuksestamme, jossa ”viruskuormaan”, kolmen eri herpesviruksen (HSV1, HSV2 ja sytomegalovirus) samanaikaiseen seropositiivisuuteen, todettiin liittyvän huonompi kognitiivinen suorituskyky kotona asuvilla, keskimäärin 80-vuotiailla kardiovaskulaaripotilailla (Strandberg ym. 2005). Myös tässä aineistossa ApoE4:n samanaikainen esiintyminen lisäsi riskiä. Sen sijaan klamydia- ja mykoplasmavasta-aineiden esiintymiseen ei liittynyt dementiariskin lisääntymistä.

Ranskalaisessa väestötutkimuksessa todettiin erityisesti HSV:n reaktivaation (IgM-positiivisuus) ennustavan Alzheimerin tautia 14 vuoden seurannassa (Letenneur ym. 2008). Yhteyttä ei kuitenkaan todettu ApoE4-statukseen. Latinoväestöä koskevassa tutkimuksessa puolestaan toisen herpesviruksiin kuuluvan sytomegaloviruksen vasta-ainepitoisuus (muttei HSV1:n) liittyi kognition heikentymiseen seurannassa (Aiello ym. 2006). Poikkeavien löydösten syiksi on epäilty mm. viruksen tunnistamiseen liittyviä teknisiä syitä ja mahdollisia väestöeroja.

Mikä sitten olisi tapausten kulku aivoissa? Jotta herpesvirukset voivat aiheuttaa Alzheimerin tautia, on niiden päästävä keskushermostoon. Tällaisen kroonisen herpesinfektion olemassaolosta on erilaisia näkemyksiä. Yksi teoria on, että alun perin perifeerisessä hermossa piilevä herpesvirus voisi ikääntyessä ja immuunivasteen heikentyessä siirtyä keskushermostoon, jossa se neurotrooppisena ja toistuvasti reaktivoituessaan haittaa hermosolujen toimintaa tai tuhoaa niitä ja altistaa näin dementialle (Itzhaki 2004). ApoE4:n merkitys voi olla, että se joko edistää tai estää huonommin kuin muut ApoE-tyypit viruksen tunkeutumista hermosoluun, joskin myös muut mekanismit ovat mahdollisia (Hill ym. 2005). Neuronituhoa välittävä tekijä saattaa olla myös krooninen tulehdusreaktio (inflammaation on todettu liittyvän Alzheimerin tautiin) tai solukuoleman induktio mitokondriovaurion kautta (Saffran ym. 2007). Herpesviruksen

Duodecim 2009;125:1819–20

erään glykoproteiinin (gB) on myös todettu olevan rakenteeltaan lähellä beeta-amyloidia, josta koostuvat Alzheimerin taudille tyypilliset seniilit plakit. Tästä voi sukeutua monia patogeneettisiä mahdollisuuksia (Pyles 2001). Kokeellista näyttöä on siitä, että hermo- ja gliasolujen infektointi HSV1:lla lisää näiden solujen beeta-amyloidipitoisuutta (Wozniak ym. 2007). Tähän sopii se, että äskettäin on raportoitu HSV1:n DNA:ta esiintyvän aivojen amyloidiplakeissa merkitsevästi useammin Alzheimerin tautia sairastavilla kuin verrokeilla (Wozniak ym. 2009). Vaihtoehtoinen selitys tälle on tosin se, että amyloidiplakit yksinkertaisesti muuntuvat Alzheimerin taudissa helpommin virusta kerääviksi.

Mielenkiintoinen on myös teoria, joka sitoo yhteen havainnot herpeksestä, kolesterolista ja dementiasta (Hill ym. 2005). Kokeellisissa tutkimuksissa hermosolun suuren kolesterolipitoisuuden on todettu altistavan amyloidiproteiinin kertymiselle ja pienen kolesterolipitoisuuden taas vähentävän sitä. Herpesviruksen siirtymisen hermosoluun on puolestaan todettu helpottuvan, jos solukalvon kolesterolipitoisuus on suuri.

On epäilemättä varsin mullistava ajatus, että vanhuusiän dementia olisi krooninen, vähitellen leviävä herpesvirusinfektio aivoissa. Ja jos tämä pitäisi paikkansa, mikä olisi sen kliininen merkitys? Herpesvirusten kantajien (joita enemmistö aikuisista on) ei pidä masentua, koska tavanomainen vanhuusikään liittyvä dementia, mukaan luettuna Alzheimerin tauti, on selvästi synnyltään monitekijäinen. Merkittävä potentiaalinen seuraus liittyisi Alzheimerin taudin ehkäisyyn ja hoitoon.

HSV1-seropositiivisuuden on raportoitu liittyvän skitsofreniapotilaiden kognitiivisiin oireisiin (Dickerson ym. 2003a), ja toisaalta valasikloviirihoito on helpottanut skitsofrenian oireita potilailla, jotka ovat seropositiivisia sytomegalovirusta vastaan (Dickerson ym. 2003b). Toistaiseksi tärkeimpiä Alzheimerlääkkeitä ovat koliiniesteraasin estäjät ja memantiini, joilla korvataan välittäjäainevajausta. Spesifisemmin dementiaprosessiin vaikuttavia hoitoja kaivataan. Aivan uusi avaus olisi satunnaistettu ja lumekontrolloitu kliininen koe, jossa selvitettäisiin viruslääkkeiden vaikutusta Alzheimerin taudin etenemiseen herpesviruksen reaktivaatioita ja reinfektioita estämällä. ■



TIMO STRANDBERG, professori
Oulun yliopisto, terveystieteiden laitos, geriatria
ja OYS:n, yleislääketieteen yksikkö
PL 5000, 90014 Oulu

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

• Aiello AE, Haan MN, Blythe L, Moore K, Gonzalez JM, Jagust W. The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years. JAGS 2006;54:1046–54.

• Ball MJ. Limbic predilection in Alzheimer dementia: is reactivated herpesvirus involved? Can J Neurol Sci 1982;9:303–6.

• Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. Arch Gen Psychiatr 2003(a);60:466–72.

• Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Yolken RH. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003(b);160:2234–6.

• Dobson CB, Wozniak MA, Itzhaki RF. Do infectious agents play a role in dementia? Trends Microbiol 2003;1:312–7.

• Hemling N, Röyttä M, Rinne J, ym. Herpesviruses in brains of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Ann Neurol 2003; 54:267–71.

• Hill JM, Steiner I, Matthews KE, Trahan SG, Foster TP, Ball MJ. Statins lower the risk of developing Alzheimer's disease by limiting lipid raft endocytosis and decreasing the neuronal spread of Herpes simplex virus type 1. Med Hypothes 2005;64:53–8.

• Itzhaki R. Herpes Simplex virus type 1, apolipoprotein E and Alzheimer' disease. Herpes 2004;11 Suppl 2:77A–82A.

• Letenneur L, Peres K, Fleury H, ym. Seropositivity to Herpes Simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. PLoS One 2008;11:e3637.

• Pyles RB. The association of herpes simplex virus and Alzheimer's disease: a potential synthesis of genetic and environmental factors. Herpes 2001;8:64–8.

• Saffran HA, Pare JM, Corcoran JA, Weller SK, Smiley JR. Herpes simplex virus eliminates host mitochondrial DNA. EMBO Rep 2007;8:188–93.

• Strandberg TE, Pitkälä K, Eerola J, Tilvis RS, Tienari PJ. Interaction of herpesviridae, APOE gene, and education in cognitive impairment. Neurobiol Aging 2005; 26:1001–4.

• Valtonen V. Infektiot kroonisten sairauksien synnyssä. Suom Lääkäril 2009;64:572.

• Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, Dobson CB. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. Neurosci Letters 2007;429:95–100.

• Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type I DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. J Pathol 2009; 217: 131–8.