

STRESSIN FYSIOLOGINEN VAIKUTUS UNEEN, MUISTIIN JA OPPIMISEEN

Sanni Kurtti
LuTK-kandidaatin tutkielma
Joulukuu 2016
Oulun yliopisto

TIIVISTELMÄ

Oulun yliopisto

Biologian koulutusohjelma, eläinfysiologia

Tekijä: Sanni Kurtti

Opinnäytetyön nimi: Stressin fysiologinen vaikutus uneen muistiin ja oppimiseen

Työn ohjaaja: Henrika Honkanen

Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Joulukuu 2016 Sivumäärä: 29

TIIVISTELMÄ

Fysiologiset stressivasteet auttavat organismeja sopeutumaan muuttuviin ympäristön olosuhteisiin. Akuutilla stressillä on usein selviytymistä parantava ja kroonisella stressillä selviytymistä ja hyvinvointia heikentävä vaikutus organismin toimintakykyyn. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella stressin vaikutusta niihin aivojen alueisiin, jotka ohjaavat unta, muistia ja oppimista.

Stressihormoneille altistuminen on aivojen fysiologisen ja psykologisen kehityksen kannalta välttämätöntä. Erityisen alttiita stressihormonien positiivisille ja negatiivisille vaikutuksille ovat hippokampus, mantelitumakkeet ja frontaaliaivokuori. Akuutti stressi parantaa suoriutumista erilaisissa muistitoimintoja vaativissa tehtävissä ja haasteissa. Hormonikonsentraatio vaikuttaa kognitiiviseen toimintakykyyn käännetyn U-käyrän mukaisesti.

Kroonistunut stressi ja stressiperäiset sairaudet ovat yleistynyt ongelma tämän päivän yhteiskunnassa. Nukkuminen jää usein vähäiseksi, mikä puolestaan aiheuttaa ongelmia monissa muistitoimintoja vaativissa tehtävissä. Pitkäaikaisella stressihormoneille altistumisella on havaittu olevan myös aivojen rakenteita muovaava vaikutus, jotka voivat pahimmassa tapauksessa jäädä pysyviksi.

Tulevaisuuden stressitutkimuksessa ollaan kiinnostuneita yksilöllisyyden, seksuaalisuuden ja ympäristön aiheuttamista eroista stressiresponssissa. Näistä tutkimuksista voisi olla apua esimerkiksi porrastetusti etenevien muistisairauksien ja mielenterveysongelmien hoidossa.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	4
2	STRESSIN FYSILOGIA.....	6
2.1	Akuutti ja krooninen stressi	6
2.2	HPA-akseli	8
2.3	SAM-järjestelmä	10
2.4	Stressihormonit	11
2.4.1	Glukokortikoidit.....	11
2.4.2	Katekoliamiinit	13
3	AIVOJEN RAKENNE JA TEHTÄVÄT	14
3.1	Hippokampus	15
3.2	Mantelitumakkeet	17
3.3	Frontaaliaivokuori.....	18
4	UNI	20
4.1	Stressin vaikutus uneen	22
4.2	Unen puute stressitekijänä	23
4.3	Unen vaikutus muistiin	25
5	MUISTI JA OPPIMINEN	27
5.1	Akuutin stressin vaikutus muistiin.....	29
5.2	Kroonisen stressin vaikutus muistiin.....	32
6	YHTEENVETO	36

1 JOHDANTO

Eliöiden evolutiivinen menestys riippuu niiden kyvystä sopeutua muuttuviin ympäristöoloihin. Olosuhteisiin mukautumista edesauttavat elimistön neuroendokriiniset stressivasteet, jotka muuttavat elimistön toimintaa haasteen kohdattuaan ja parantavat yksilön selviytymismahdollisuutta. (Lightman 2008) Aivot ohjaavat stressireaktioita ottamalla vastaan ärsykeitä ympäristöstä ja lähettämällä käskyjä muualle elimistöön välittävien hormonien ja muiden fysiologisten aineiden avulla. (McEwen 2000)

Stressihormoneille altistutaan sikiövaiheesta läpi elämän aina kuolemaan saakka. Niille altistuminen on normaali osa ihmisen fysiologista ja psykologista kehitystä. Stressihormonien vaikutukset aivoissa, käyttäytymisessä ja kognitiossa riippuvat paljon altistumisen ajoituksesta, kestosta, geenien välisestä vuorovaikutuksesta ja organismin aikaisemmasta altistumisesta stressitekijöille. (Lupien, McEwen et al. 2009) Viime vuosikymmeninä on tutkittu yhä enemmän organismien mukautumista akuuttiin ja krooniseen stressiin. Lyhytaikaisella akuutilla stressillä on osoitettu olevan suojaava ja adaptiivinen vaikutus organismin kykyyn vastata haasteeseen esimerkiksi immuunijärjestelmää tehostamalla ja tapahtumamuistia parantamalla. Kroonistunut pitkäaikainen tai toistuva stressi voi puolestaan altistaa sairaudelle tai jopa muuttaa aivojen rakennetta ja toimintaa väliaikaisesti tai pysyvästi. (McEwen 2000)

Stressivasteet ovat kehittyneet parantamaan organismien selviytymistä äärimmäisessä vaarassa, kuten saalistus- tai kamppailutilanteessa. Tällaiset akuutit stressitilanteet ovat tämän päivän ihmisille hyvin harvinaisia. Pitkäaikainen ja toistuva stressille altistuminen on kuitenkin yleistä yhteiskunnassamme, jossa työskennellään kellon ympäri sekä altistutaan työ- ja opiskeluelämän paineille ja vaatimuksille. Tällaiseen elämäntapaan stressivasteet ovat usein aivan liian voimakkaita ja kroonistuessaan muuttavat elimistön toimintaa aiheuttaen sairautta tai jopa kuolemaa. Stressiin liitettyjä terveyshaittoja ovat esimerkiksi sydän- ja verisuonitaudit, aineenvaihdunnanhäiriöt sekä mielenterveydelliset ongelmat. (Lightman 2008) Tämä tekee stressistä erittäin ajankohtaisen ja tärkeän tutkimuskohteen.

Tässä työssä keskitytään akuutin ja kroonisen stressin fysiologisiin vaikutuksiin niissä aivotoinnissa, jotka ohjaavat unta, muistia ja oppimista. Suuri osa tämän päivän

työstä on ajattelutyötä, mikä tekee näiden toimintojen turvaamisesta merkityksellistä. Uni on suuressa roolissa muisti- ja oppimisprosessien käsittelemisessä ja sen puute toimii jo itsessään stressitekijänä (Meerlo, Sgoifo et al. 2008). Koska tarkoituksenmukainen stressille altistaminen on usein epäeettistä jo koe-eläimillä toteutettuna, ovat varsinkin ihmiskokeet melko suppeita tai rajoittuneita jo sairastuneisiin ihmisiin.

2 STRESSIN FYSIOLOGIA

Stressi tarkoittaa tapahtumaa tai tapahtumasarjaa, jonka eliö kokee selviytymistä uhkaavana hätätilana tai haasteena. Tilanne saa eliössä aikaan fysiologisia ja käytöksellisiä muutoksia eli stressivasteita. Kun aivot havaitsevat uhan, koordinoitujen fysiologisten stressivasteiden saavat aikaan autonomisten, neuroendokriinisten, metabolisten ja immunologisten järjestelmien aktivaation (Lupien, McEwen et al. 2009). Fysiologiset stressivasteet auttavat eliöitä selviytymään muuttuvissa ympäristön olosuhteissa. Stressi on ollut elintärkeää evoluution, sopeutumisen sekä selviytymisen kannalta ja on tärkeä osa yksilön normaalia kehitystä ja toimintaa vielä tänäkin päivänä. (McEwen 2000)

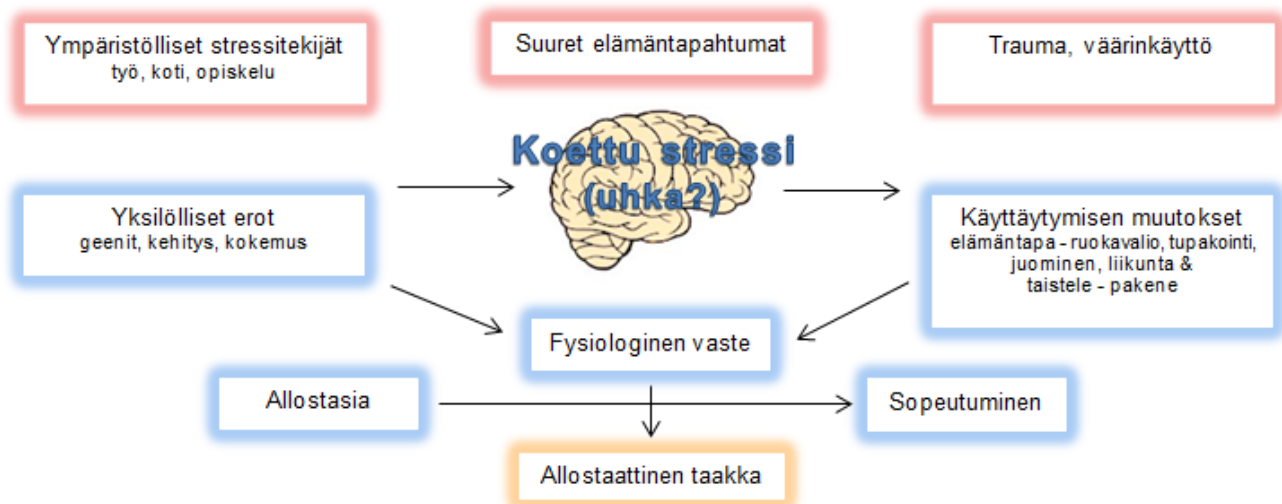
Yleisimmät fysiologiset stressivasteet ovat neuroendokriinisten hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin eli HPA-akselin (Hypotalamus-Pituitary-Adrenal cortex axel) ja sympaattisen lisämunuaisydin järjestelmän eli SAM-järjestelmän (the sympathetic adrenal medullary system) aktivoituminen, joiden päätehtävänä on tuottaa stressihormoneja. Stressihormonit saavat aikaan fysiologisia muutoksia aivoissa ja muualla elimistössä. Näiden muutosten tarkoituksena on ohjata elimistön voimavaroja niin että niitä kulutetaan vähemmän niihin toimintoihin, jotka eivät ole sen hetkisen selviytymisen kannalta tärkeitä ja keskittämällä ne toimintoihin, jotka parantavat eliön välitöntä selviytymistä. Voimavarat siirretään esimerkiksi lisääntymistä, ruuansulatusta ja kasvua edistävästä toiminnoista rasva- ja proteiinimetaboliaan, josta saadaan energiaa sekä sydän- ja verisuoniston toiminnan kiihdyttämiseen, jotta hapetta ja glukoosia saadaan luustolihasille (Gunnar, Cheatham 2003). Vaikka stressin vaikutuksia välittävillä hormoneilla onkin merkittävä suojaava ja adaptiivinen vaikutus eliön fysiologiaan lyhyellä aikavälillä, voi niillä pitkällä aikavälillä liikaa tai väärin tuotettuna olla patologinen vaikutus etenkin immuunijärjestelmässä ja aivoissa. (McEwen 2000)

2.1 Akuutti ja krooninen stressi

Stressi voidaan jakaa kestoensa perusteella välittömään ja lyhytaikaiseen akuuttiin sekä toistuvaan tai pitkäaikaiseen krooniseen stressiin. Akuutit stressivasteet edistävät sopeutumista ja selviytymistä hermostollisten, kardiovaskulaaristen, autonomisten, immuunisten ja metabolisten järjestelmien avulla. Vasteen voimakkuus on riippuvainen

stressin ajoituksesta, kestosta, geenien vuorovaikutuksesta ja aikaisemmasta tai sen hetkisestä altistumisesta muille stressitekijöille. (McEwen, Bruce 2008)

Krooninen stressi voi edistää ja pahentaa aivojen patofysiologiaa, aiheuttamalla väliaikaisia tai pysyviä muutoksia aivojen morfologiassa tai kemiassa. Kroonisessa stressissä samat stressijärjestelmät toimivat väärin säädeltynä yksilön selviytymistä vastaan. Stressin kroonistumista aiheuttaa toistuva stressille altistuminen, epäonnistunut sopeutuminen ja allostaattisten eli homeostasiasia palauttavien järjestelmien toiminnan heikentyminen. Järjestelmien toiminta perustuu veren ja muiden kudosten koostumuksen säätelyyn. Krooninen stressi ja yksilöllinen elämäntyyli kuten tupakointi, ylipaino, alkoholin käyttö tai huonolaatuinen uni aiheuttavat yhdessä allostaattista ylikuormitusta. Krooninen stressi rasittaa etenkin stressihormoneille alttiita aivojen osia kuten hippokampusta, frontaalialivokuorta sekä manteliumaketta. (McEwen, Bruce 2008)

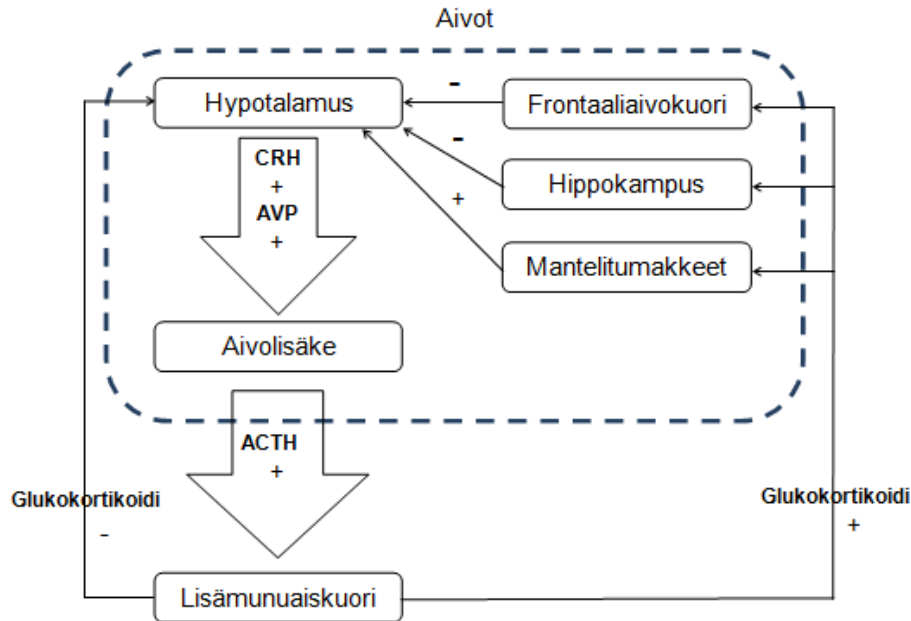


Kuva 1.

Yksilölliset erot vaikuttavat koetun stressin voimakkuuteen. Fysiologinen stressivaste määräytyy yksilöllisten erojen ja elämäntavan yhteisvaikutuksesta. Akuutin stressin aiheuttaman fysiologisen vasteen avulla mukaudutaan tilanteeseen. Vasteen ollessa liian voimakas tai pitkäkestoinen, voivat järjestelmät kääntyä sopeutumista vastaan, jolloin allostaattinen taakka kasvaa. (Kuva mukailtu McEwen 1998)

2.2 HPA-akseli

Stressi laukaisee hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin (HPA), jonka aktivoitumisen lopputuotteena lisämunuaisen kuorikerroksesta erittyy glukokortikoideja. Hypotalamuksen paraventrikulaarisen ytimen hermosolut vapauttavat kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH) ja arginiini vasopressiiniä (AVP), jotka laukaisevat adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) erittymisen aivolisäkkeestä. ACTH saa aikaan glukokortikoidien vapautumisen lisämunuaisen kuorikerroksesta. HPA-akselin reaktiivisuus stressiin johtuu osittain glukokortikoidien kyvystä säädellä CRH:n ja ACTH:n vapautumista sitoutumalla kohdereseptoreihinsa. Kun stressivaste on laantunut, glukokortikoidit laukaisevat järjestelmän eri tasoilla negatiivisen palautevaikutuksen sitoutumalla kohdereseptoreihinsa lisämunuaisessa, hypotalamuksessa sekä muissa aivojen osissa kuten hippokampuksessa ja frontaaliaivokuoressa. Tämän seurauksena HPA-akseli sammuu ja homeostasia palautuu normaalitilaan. (Lupien, McEwen et al. 2009)



Kuva 2.

Kaavakuva HPA-akselista. Hypotalamus erittää CRH:ta ja AVP:tä, jotka laukaisevat ACTH:n vapautumisen aivolisäkkeestä. ACTH saa aikaan glukokortikoidien erittymisen lisämunuaisten kuorikerroksesta, jotka kulkeutuvat aivoihin ja sitoutuvat kohdereseptoreihinsa frontaaliaivokuorella, hippokampuksessa ja manteliumakkeessa. Glukokortikoidien sitoutuminen reseptoreihin ja niiden erittyminen itsessään laukaisevat negatiivisen palautevaikutuksen hypotalamuksessa, joka lopettaa CRH:n ja AVP:n tuottamisen. Manteliumake voi aktivoida HPA-askelia tunnelatautuneiden tapahtumien yhteydessä vaikuttamalla suoraan hypotalamukseen. (Kuva mukailtu Gunnar, Cheatham 2003.)

HPA-akselin voi tunnelatautuneissa tilanteissa kytkeä päälle myös manteliumakkeet (amygdala). Tämä parantaa elion selviytymistä esimerkiksi pelkoa aiheuttavissa tilanteissa (McEwen 2000). Myös muut stressiin osallistuvat tekijät autonominen hermosto, tulehdukselliset sytokiinit ja aineenvaihdunnan hormonit vaikuttavat HPA-akselin aktiivisuuteen. (Lupien, McEwen et al. 2009)

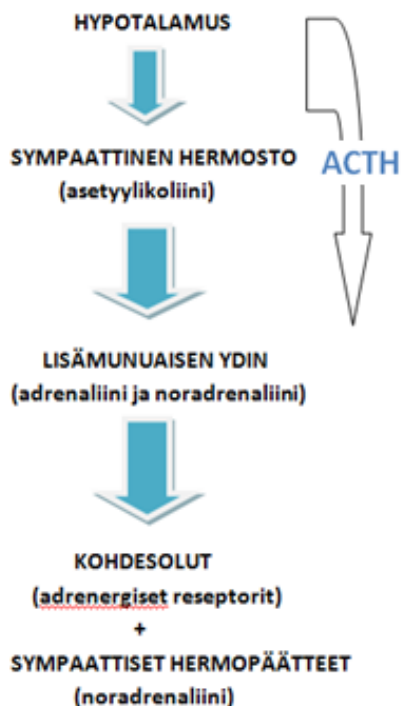
HPA-akselin aktiivisuus toimii stressivasteen lisäksi myös elimistön päivittäisten toimintojen tukena. Se toimii esimerkiksi osana elion uni-valve rytmin säätelyä, osallistuu hiilihydraattimetabolian säätelyyn sekä edistää muistia ja oppimista (Gunnar, Cheatham 2003).

Häiriöt HPA-akselin säätelyssä, reaktioreitissä tai palautevaikutuksessa aiheuttavat glukokortikoidien yli- tai alituotantoa, joka voi olla haitallista elion toiminnalle. Pitkäaikainen tai toistuva stressitila aiheuttaa HPA-akselin hyperaktivaatiota, jolloin glukokortikoideja vapautuu liikaa. Tällöin ne voivat olla muuttua niiden aivojen osien

toimintaa, jotka säätelevät uni-valve rytmiä, kognitiivista toimintaa ja muita tärkeitä mekanismeista. Pitkäaikainen glukokortikoideille altistuminen voi aiheuttaa vakavia terveydellisiä haittoja kuten oppimisen, muistin ja unen häiriöitä sekä mielenterveysongelmia. (Lupien, McEwen et al. 2009)

2.3 SAM-järjestelmä

Sympaattinen lisämunuaisydin järjestelmä (SAM) on fysiologinen järjestelmä sympaattisen hermoston ja lisämunuaisen ytimen välillä. Stressitekijän havaittuaan sympaattinen hermosto välittää viestin keskushermoston preganglionarisille hermoille, joka asetyylikoliinin välityksellä antaa lisämunuaisen ytimen kromafiinisoluille käskyn erittää katekoliamiineja. Aktivoitumisen jälkeen noradrenaliinia erittyy lisäksi sympaattisissa hermopäätteistä. Eritysvaste on HPA-akseliin verrattuna äärimmäisen nopea, mikä tekee siitä tärkeän erityisesti taistele-tai-pakene tilanteissa, jossa keho on valmistettava äärimmäiseen valmiustilaan fyysistä ponnistusta varten. Vaikutukset ovat yleensä kuitenkin melko lyhytaikaisia ja ne kytkeytyvät pois tyrosiinihydroksylaasientsyymien negatiivisella palautevaikutuksella. Katekoliamiinien erittymisen voi laukaista myös aivolisäkkeen erittämä ACTH, jonka reseptoreita sijaitsee myös lisämunuaisytimessä. (McCarty 2016)



Kuva 3.

Kaava kuva SAM-järjestelmästä. Hypotalamus aktivoi sympaattista hermostoa, joka saa asetyylikoliinin laukaisemaan lisämunuaisytimessä katekoliamiinien erittymisen. Tämän jälkeen katekoliamiineja erittyy myös sympaattisen hermoston hermopäätteistä esimerkiksi aivoissa. Hypotalamuksen säätelemä HPA-akseli kiihdyttää myös osaltaan lisämunuaisen eritystoimintaa.

SAM-järjestelmällä on tärkeä rooli esimerkiksi elimistön glukoosimetabolian, natrium tasojen, verenpaineen, pulssin ja muiden metaboliatapahtumien ylläpitämisessä ja säätelyssä (McCarty 2016). Järjestelmän häiriöt uhkaavat elimistön homeostasiasaa. Myös sympaattisen hermoston tai HPA-akselin hyperaktiivisuus voivat aiheuttaa katekoliamiinien liikaeritystä tai erityskierron häiriöitä, jotka aiheuttavat ongelmia esimerkiksi uni-valve rytmiin, muistiin ja oppimiseen. Korkeat katekoliamiinitasot myös nostavat sykettä ja pulssia, joka voi kroonistuessaan aiheuttaa sydän- ja verisuonisairauksia. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

2.4 Stressihormonit

Glukokortikoidit ja katekoliamiinit ovat stressin hormonaalisia välittäjiä. Niiden määrät elimistössä vaihtelevat tapahtumasta ja stressintasosta riippuen. Katekoliamiinien aiheuttamat toiminnan muutokset näkyvät pääsääntöisesti glukokortikoidin vaikutuksia nopeammin. (McEwen, Sapolsky 1995) Useiden eläinten glukokortikoideja kutsutaan yleisellä nimellä kortikosteronit. Ihmiselle tärkein glukokortikoidi on kortisoli. Katekoliamiineista stressihormoneina pidetään adrenaliinia ja noradrenaliinia. (McCarty 2016)

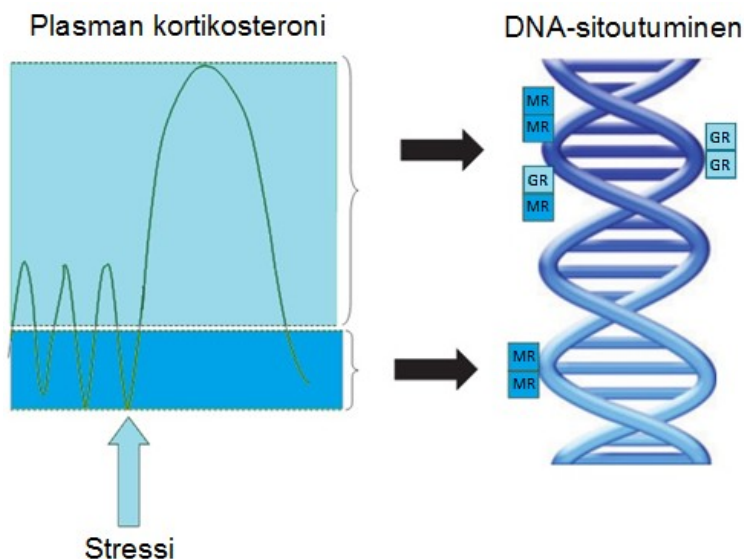
Sekä glukokortikoidien että katekoliamiinien määrät vaikuttavat kohdesolujensa toimintaan käännetyn U-muotoisen käyrän mukaisesti. Toimintakyky yleensä kasvaa hormonikonsentraation noustessa tiettyyn pisteeseen saakka, jonka jälkeen niiden hyödylliset vaikutukset kääntyvät laskuun. Optimipisteen ylittäneet konsentraatiot ovat yleensä haitallisia tai jopa vahingollisia kohdesoluille. (McEwen 2000, Salehi, Cordero et al. 2010)

2.4.1 Glukokortikoidit

Glukokortikoideja erittyä HPA-akselin aktivaation seurauksena lisämunuaisen kuorikerroksesta. Normaalisti HPA-akseli erittää glukokortikoideja sirkadiaalisen rytmin mukaisesti niin että niiden tasot lähtevät nousemaan unen puolessa välissä ja saavuttavat huippunsa juuri ennen heräämistä (Payne, Nadel 2004). Glukokortikoidien erittyminen stressitilanteessa alkaa vasta minuuttien kuluttua stimuluksen jälkeen. Niillä on sekä genomisia että non-genomisia vaikutuksia kohdesoluihinsa. Glukokortikoidit voivat toimia kohdereseptoreihinsa sitoutumalla transkriptiotekijöinä geeniekspression

säätelyssä, jolloin niiden vaikutukset alkavat näkyä vasta tuntien kuluttua stimuluksen saapumisesta. Genomiset vaikutukset voivat olla pitkäaikaisia, jonka vuoksi kroonisen stressin oireyhtymissä puhutaan usein ainoastaan glukokortikoidien vaikutuksesta. (McEwen, Sapolsky 1995)

Glukokortikoideja sitovia reseptoreita on kahdenlaisia ja niitä esiintyy monissa aivojen osissa. Reseptorit sijaitsevat solujen tuman pinnalla, proteiinikompleksiin sitoutuneena. Glukokortikoidin sitoutuminen saa aikaan proteiinikompleksin irtoamisen, jolloin reseptori homodimerisoituu toisen reseptorin kanssa. Syntynyt dimeeri siirtyy tuman sisään ja sitoutuu geenin glukokortikoidiresponsiiviselle (GRE) alueelle ja joko lisää tai vähentää kyseisen geenin luentaa (Joels et al. 1992). Reseptorit ovat affiniteetiltään eli kemialliselta sitomistaipumukseltaan erilaisia. Mineralokortikoidireseptorit (MR) ovat affiniteetiltään suurempia kortisolille, jolloin kortisoli sitoutuu ensimmäisenä niihin. Glukokortikoidireseptorit (GR) ovat affiniteetiltään mineralokortikoidireseptoreja matalampia, jolloin kortisoli sitoutuu niihin vasta kortisolitasojen ollessa poikkeuksellisen korkeana esimerkiksi stressin aikana. Tämän vuoksi useimmat stressin aiheuttamat elimistön toiminnan muutokset johtuvat aktivoituneiden glukokortikoidireseptorien aikaansaamista geeniekspression muutoksista. (Payne, Nadel 2004)



Kuva 4.

Akuutin stressin ja glukokortikoidi pulssien vaikutus kohdegeeneihin (GRE). Glukokortikoiditasojen ollessa matalalla, sitoutuvat ne ensisijaisesti mineralokortikoidireseptoreihin (MR), mutta tasojen kohotessa myös glukokortikoidireseptoreihin (GR). (Kuva mukailtu Lightman 2008.)

Rasvaliukoisuutensa ansiosta glukokortikoidit pääsevät vapaasti kulkemaan solukalvojen läpi. Sitä kulkeutuu ulos elimistöstä myös syljen ja virtsan mukana, jolloin sen määrää on helppo mitata tutkimuksissa (Gunnar, Cheatham 2003). Glukokortikoidit läpäisevät myös veri-aivoesteen (McGaugh, Roozendaal 2002). Glukokortikoidien

kohdereseptoreja on aivoissa erityisen paljon hippokampuksessa ja frontaalaisella aivokuorella, mikä tekee niistä erityisen alttiita glukokortikoidien vaikutuksille. Paitsi että glukokortikoideilla on monia aivojen kehittymiselle ja toiminnalle välttämättömiä vaikutuksia, ovat ne äärimmäisen haavoittuvaisia myös glukokortikoidien negatiivisille vaikutuksille. Ne voivat muun muassa kroonisessa stressitilassa tai muistisairauksissa aiheuttaa alueiden hermosolukapasiteetin laskua ja synaptisten yhteyksien vähenemistä, mikä vaikuttaa voimakkaasti niiden toimintaan. (McEwen 2000)

2.4.2 Katekoliamiinit

Lisämunuaisen ydin sekä sympaattiset hermopäätteet erittävät katekoliamiineja. Erittyminen noudattaa sirkadiaalista rytmiä, konsentraation ollessa korkeimmillaan valveilla olo aikana (Åkerstedt, Fröberg 1979). Katekoliamiinit toimivatkin myös valvetilaa ylläpitävinä hormoneina. Stressitilanne laukaisee sekunneissa viestikaskadin post-synaptisissa kohdesoluissa, jolloin katekoliamiinien vaikutukset näkyvät nopeasti, mutta ovat myös lyhytaikaisia (McEwen, Sapolsky 1995). Sekä adrenaliini että noradrenaliini toimivat hormonina verenkierrassa ja välittäjäaineena keskushermostossa. Tämän lisäksi noradrenaliini toimii myös sympaattisen ääreishermoston välittäjäaineena.

Katekoliamiinien arvoja mitataan pääasiallisesti veren plasmasta. Katekoliamiinien kohdesoluja löytyy aivojen lisäksi sydäimestä, verisuonista ja monista muista sisäelimistä. Ne sitoutuvat adrenergisiin reseptoreihin, joita on useita erilaisia niiden sijainnista riippuen. Reseptorit ovat affiniteetiltään erilaisia ja niillä on usein päinvastaisia vaikutuksia elimistön toimintaan. Katekoliamiinien vaikutukset ovat non-genomisia eli toiminta ei perustu kohdesolujen geeniekspression muutokseen vaan säätelymekanismeihin sympaattisen hermoston ja kohdesolujen synapseissa. Erittyminen synapsiväliin esimerkiksi nostaa sykettä ja lisää glukoosin ja insuliinin eritystä, jolloin toimintakyky uhkaavassa tilanteessa parantuu. Adrenaliini ei kykene läpäisemään veri-aivoestettä, jolloin se joutuu välittämään vaikutuksena noradrenaliinin erittymistä sympaattisista hermopäätteistä. (McGaugh, Roozendaal 2002).

3 AIVOJEN RAKENNE JA TEHTÄVÄT

Aivot ovat aisti-informaatiota vastaanottava ja muokkaava sekä hermostollisen säätelyjärjestelmän ja endokriinisen järjestelmän avulla muun elimistön toimintaa ohjaava keskushermoston osa. Aivot rakentuvat pääasiallisesti hermosolujen eli neuroneiden ja niiden tukisolujen muodostamasta hermokudoksesta. Hermosolut kykenevät siirtämään informaatiota eliön sisällä sekä ympäristön ja eliön välillä. Hermosolut ovat järjestäytyneet isoihin aivoihin niin että niiden soomaosat eli solukeskukset keskittyvät aivojen ulkoreunoille muodostaen harmaan aineen. Solukeskusten lisäksi harmaa aine sisältää hermosolujen tuojahaarakkeita eli dentriittejä. Sisäpuolelle jäävä valkea aine koostuu enimmäkseen hermosolujen viejähaarakkeista eli aksoneista. Impulssit kulkevat dentriittiä pitkin hermosoluun ja aksonia pitkin hermosolusta poispäin toiseen hermosoluun tai kohdekudokseen. Keskushermostoon katsotaan kuuluviksi isot aivot, pikkuaivot, aivorunko ja selkäydin. Aivorunkoon kuuluvat puolestaan keskiaivot, aivosilta ja ydinjatkos. Tiedostettu ja tahdosta riippuva toiminta keskittyy iso aivojen alueelle, kun taas muiden aivon osien toiminta on suurelta osin tiedostamatonta ja tahdosta riippumatonta. (Soinila et al. 2007, Purves et al. 2008)

Harmaasta aineesta koostuva isojen aivojen aivokuori jaetaan toiminnaltaan erilaistuneisiin aivolohkoihin. Aivokuori on kauttaaltaan poimuttunut ja lateraloitunut oikeaksi ja vasemmaksi aivopuoliskoksi, joiden välissä kulkee keskiuurre. Lateralisaation vuoksi vasemman aivopuoliskon hermottamat hermoradat kulkevat oikealle ja ohjaavat oikean puolen motoriikkaa ja toisinpäin. Aivokuoren alueet ovat yhteydessä toisiinsa valkean aineen aksonien välityksellä. Etummaisina aivokuoren osia on frontaalilohko eli otsalohko, jota reunustavat molemmin puolin ohimolohkot. Otsalohkon etuosa prefrontaalinen aivokuori vastaa aktiivisesta ajattelusta ja persoonallisuuden kannalta tärkeistä toiminnoista, kun taas takaosa prosessoi liikeaistimuksia. Ohimolohkoissa toimii muisti ja kuuloaistimusten käsittely. Päälakilohko vastaa muun muassa tuntoaistimuksista ja takaraivolohko näköaistimuksista. (Soinila et al. 2007, Purves et al. 2008)

Aivokuoren lisäksi harmaasta aineesta koostuvia solukeskittyviä sijaitsee myös valkean aineen sisällä. Näitä aivojen osia kutsutaan tumakkeiksi, jotka säätelevät pääasiallisesti tiedostamattomia toimintoja. Aivoissa suurin osa tumakkeista sijaitsee

keskiaivoissa tai väliaivoissa aivorungon yläpuolella. Neuroendokriinisen järjestelmän ja autonomisen hermoston kannalta keskeisin tumake on hypotalamus, joka säätelee, ohjaa ja välittää useita selviytymisen kannalta elintärkeitä toimintoja kuten vuorokausirytmiiä ja seksuaalitoimintoja yhdessä sitä ympäröivien aivon osien kanssa. Hypotalamus on vahvassa vuorovaikutuksessa limbisen järjestelmän kanssa. Limbisen järjestelmän muodostavat hippokampus, fornix eli hypotalamuksen aivokaari, mamillaarikappale, manteliumakkeet ja useat aivokuorirakenteet (limbinen lohko), jotka kiertävät aivorunkoa. Järjestelmä vastaa yhdessä tunteiden ja motivaation syntymisestä. Limbisen järjestelmän osilla on lisäksi myös muita tehtäviä. Hippokampus on tiedostetun muistitoiminnan keskeisin osa. Manteliumakkeet puolestaan käsittelevät tunteita, säätelevät seksuaalitoimintoja ja klassista ehdollistumista. (Soinila et al. 2007, Purves et al. 2008)

Stressin kannalta keskeisimpiä aivojen osia ovat endokriinisen järjestelmän ja autonomisen hermoston integrointikeskus hypotalamus, joka vastaa stressivasteiden käynnistymisestä ja ylläpidosta. Hippokampus, frontaalivokuori ja manteliumake ovat puolestaan stressihormoneiden vaikutuksille erityisen alltiita aivojen alueita. Stressihormonit vastaavat osittain näiden aivon osien normaalista kehityksestä ja hyödyllisistä toiminnan muutoksista akuutin stressin aikana, mutta aiheuttavat pitkällä aikavälillä niiden rakenteen ja toiminnan patologisia muutoksia.

3.1 Hippokampus

Hippokampus eli aivoturso on selkärankaisten etuaivokuoren molempien ohimolohkojen keskiosan pohjassa sijaitseva pitkulainen harmaan aineen alue. Osat ovat yhteydessä toisiinsa aksonikimpusta muodostuvan fornixin välityksellä. Fornix muodostaa yhteyden myös hypotalamukseen mamillaarikappaleen kautta. Hippokampus toimii deklaratiivisen eli tiedostetun muistin muodostamisessa käsitellen, tallentaen ja siirtäen tietoa yhdessä sitä ympäröivien aivon osien kanssa. Se toimii myös tunteiden muodostumisessa osana limbistä järjestelmää. (Purves et al. 2008) Hippokampuksen pinnoilla on paljon stressihormoneja sitovia reseptoreja, etenkin mineralokortikoidi- ja glukokortikoidireseptoreja, josta johtuu sen voimakas alltiisuus stressihormonien vaikutuksille (McEwen, Sapolsky 1995). (Soinila et al. 2007, Purves et al. 2008)

Hippokampuksen kehittyminen alkaa keskushermoston viisirakkulavaiheessa pääteivojen (telecephalon) selänpuoleisesta alueesta samaan aikaan aivokuoren kanssa (Purves et al. 2008). Prenataalivaiheessa muodostuvat hippokampuksen päänrakenteet ja sen toiminta ohjelmoidaan. Ihmisen hippokampus jatkaa kehittymistään noin kaksi vuotta syntymän jälkeen, jolloin siinä tapahtuu osien erilaistumista. Se on tuona aikana erityisen herkkä ympäristön aiheuttamille hormonaalisille vaikutuksille. (Lupien, McEwen et al. 2009)

Äidin stressihormonit osallistuvat sikiön kehittyvän hippokampuksen ohjelmointiin. Sikiö kehittää responssin stressihormoneille, jolloin se on valmis käsittelemään niitä myös syntymän jälkeen. Prenataalivaiheessa liian korkeille stressihormonikonsentraatioille altistuminen voi kuitenkin johtaa hippokampuksen rakenteellisiin ja toiminnallisiin muutoksiin. Muutosten myötä yksilö voi myöhemmin elämässään kärsiä oppimisvaikeuksista, unihäiriöistä tai käyttäytymisen häiriöistä kuten ylivilkkaudesta. (Glover 1997). (Lupien, McEwen et al. 2009)

Syntymän jälkeistä stressin vahingollisuutta hippokampukselle on tutkittu paljon. Vastasyntyneelle voimakkaimpia stressivasteita on sen pitkäaikainen erottaminen äidistä. Yksilöillä, jotka saavat syntymän jälkeen rakastavaa, läsnä olevaa ja sensitiivistä hoivaa, on matala glukokortikoidiresponssi, joka suojaa aivojen kehitystä stressihormonien vaikutukselta. Jyrisijäkokeet ovat osoittaneet niiden yksilöiden, jotka on varhaisessa vaiheessa erotettu emostaan, käyttäytyvän aikuisiällä passiivisesti alistuvammin, eivätkä puolustaudu voimakkaissa psykososiaalisissa tilanteissa (Gardner et al. 2005). Ne ovat myös huomattavasti alttiimpia stressijärjestelmien yliaktiivisuudelle ja glukokortikoiditasojen nousulle. Samankaltaisia muutoksia on huomattu myös ihmisillä. Mitä pitempään laiminlyönti tuona aikana kestää, sitä suurempi on fysiologisen ja psyykkisen kehityksen viivästymisen aste ja sitä kauemmin kestää stressijärjestelmien palautuminen ennalleen, kun olosuhteet palautuvat normaaliksi. (Gunnar, Cheatham 2003) On kuitenkin myös todisteita siitä että vakavan trauman lapsuudessa kokeneet yksilöt kehittävät eräänlaisen sietokyvyn stressille. Tällaisten yksilöiden glukokortikoidien erittyminen on selvästi alentunut normaali yksilöön verrattuna (Gilbertson et al. 2002). Tämä saattaa kuitenkin kehittää post-traumaattisen stressihäiriön myöhemmin aikuisuudessa. (Lupien, McEwen et al. 2009)

Kroonisesti korkeat glukokortikoiditasot altistavat hippokampuksen plastisuuden muutoksille myös myöhemmissä elämänvaiheissa. Plastisuuden muutokset johtuvat glukokortikoidien kyvystä tuhota hermosoluja ja synapsiyhteyksiä sekä estää

neurogeneesiä ja uusien yhteyksien muodostumista (McEwen 2000). Lapsuuden laiminlyönneistä tai traumaista kehittynyt hippokampuksen pienentyminen altistaa aikuisiällä mielenterveyden häiriöille kuten masennukselle tai post-traumaattiselle stressihäiriölle (Smith 2005). Plastisuuden muutokset ovat osittain palautuvia, mikäli stressihormoneille altistuminen lakkaa (Gould et al. 1997). Ikääntymiseen liittyy hippokampuksen luonnollista pienentymistä ja stressihormoni määrien nousua. Stressistä johtuva glukokortikoidien määrän nousu voi kuitenkin nopeuttaa hippokampuksen biomarkkereiden toimintaa, jotka saavat aikaan voimakasta synapsiyhteyksien heikentymistä ja hermosolukapasiteetin laskua. Vanhuusiässä tapahtuviin voimakkaisiin plastisuuden muutoksiin liittyy altistumista muistihäiriöille ja -sairauksille (McEwen, Sapolsky 1995). (Lupien, McEwen et al. 2009)

3.2 Mantelitumakkeet

Mantelitumake eli amygdala on kaksiosainen etuaivojen ohimolohkon monimutkainen tumake, joka muodostuu harmaasta aineesta. Ne ovat voimakkaasti yhteydessä hypotalamukseen, hippokampukseen ja sensoriseen aivokuoreen. Mantelitumakkeet toimivat osana limbistä järjestelmää ja säätelevät etenkin autonomista, emotionaalista ja seksuaalista käyttäytymistä. Sillä on myös keskeinen rooli ehdollistumisessa. Mantelitumakassa esiintyy β - ja α_1 -adrenergisia reseptoreja, jotka molemmat sitovat noradrenaliiniä (McGaugh, Roozendaal 2002). Mantelitumakkeen toiminta on aktiivisimmillaan tunnelatautuneissa tapahtumissa, joissa kohonneet stressihormonitasot kiihdyttävät sen toimintaa noradrenaliinin kautta. (Purves et al. 2008)

Mantelitumakkeen kehittyminen alkaa samaan aikaan muiden tyvitumakkeiden muodostumisen käynnistyessä viisirakkulavaiheessa pääteivojen vatsanpuoleisesta osasta. Sen eri osien kehitys jatkuu aikuisikään saakka. Esimerkiksi murrosiässä on tärkeää erityisesti sen etuosan tilavuuden kasvu. Mantelitumakkeet ovat siis pitkän aikaa alttiita stressin aiheuttamille hormonitasojen muutoksille. Altistuminen korkeille glukokortikoidikonsentraatioille prenataalivaiheessa aiheuttavat jyrksijöllä CRH-resptori määrän kasvua mantelitumakkeissa, joka altistaa myöhemmin mielialanhäiriöille kuten masennukselle ja ahdistuneisuudelle (Cratty et al. 1995). Äidistä erottamisella havaittiin olevan samankaltainen vaikutus (Gunnar, Cheatham 2003).

Toisin kuin hippokampus, mantelitimakkeiden tilavuuden on todettu kasvavan kroonisen stressin aikana dentriittien haaroittuessa. Tämä on saattanut parantaa eläinten evolutiivista menestymistä pelon ja vaaran havaitsemisen helpottuessa. Tällöin myös laiminlyötyjen lasten mantelitimakkeiden pitäisi olla aikuisiällä suurentunut, mutta tätä ei olla vielä toistaiseksi tutkittu. (Lupien, McEwen et al. 2009)

Mantelitimakkeen kehityksen häiriöt tai vammat voivat aiheuttaa alentunutta kykyä hallita seksuaalisuutta, lukea toisen tunteita ja käyttäytymistä tai kokea pelkoa tai muita voimakkaita tunteita (Purves et al. 2008). Tämä vaikuttaa ihmisen kykyyn solmia sosiaalisia suhteita ja painaa mieleen voimakkaita tunteita herättäviä tapahtumia. (Lupien, McEwen et al. 2009)

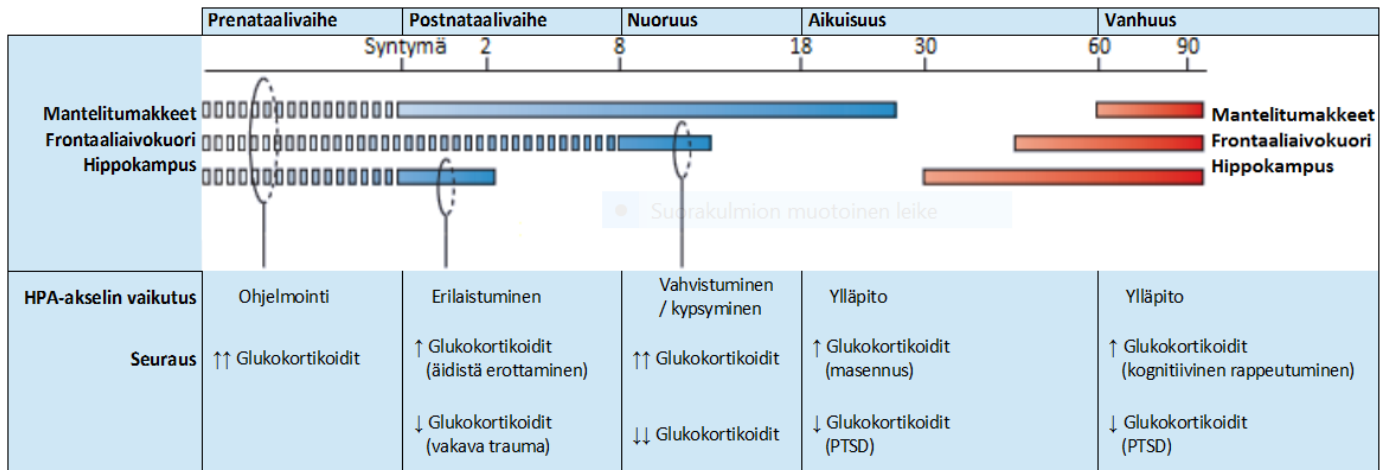
3.3 Frontaaliaivokuori

Frontaaliaivokuori eli frontaalilohko tai otsalohko on aivokuoren etummaisina osa. Sen eri alueet säätelevät muun muassa motorisia toimintoja, persoonallisuuden muodostumista sekä kognitiivista ja sosiaalista käyttäytymistä. Frontaaliaivokuori osallistuu myös aktiiviseen ajattelutyöhön ja stimulin vasteen suunnitteluun. Motoristen ja mentaalisten toimintojen ajatellaan sijoittuvan enemmän lohkon etupuolelle, kun taas persoonallisuus ja harkintakyky lohkon takaosaan. (Soinila et al. 2007, Purves et al. 2008)

Frontaaliaivokuori kehittyy viisirakkulavaiheessa pääteivojen selänpuoleisesta osasta yhdessä muun aivokuoren ja hippokampuksen kanssa. Erityisesti lohkon etuosan kehittyminen kestää pitkään. Kehitys kestää pitkälle murrosikään saakka, jonka aikana harmaan aineen eli hermosolujen soomaosien määrä vähenee ja valkea aine eli synaptisten yhteyksien haaroittuminen lisääntyy. Stressihormonit osallistuvat myös frontaaliaivokuoren ohjelmointiin sikiön prenataalisessa vaiheessa. Sikiövaiheen loppupuoliskolla koettu korkea stressi voi kuitenkin olla vahingollista kehitykselle estäen dentriittien tiheytymistä orbifrontaalialueella (Murmu et al. 2006). Äidistä erottaminen aiheuttaa samankaltaista CRH-reseptorien lisääntymistä frontaaliaivokuorella kuin hippokampusissa ja mantelitimakkeissa ja lisää näin stressiherkkyyttä. Frontaaliaivokuoren kehitys kiihtyy murrosiässä, jolloin harmaa aine suurimmilta osin korvataan valkoisella aineella. Tässä kehityksen vaiheessa aivot ovat erityisen herkkiä kehityksen häiriöille. Synapsiyhteyksien häiriöt aiheuttavat ongelmia

yksilön persoonallisuudessa sekä tunteiden ja käyttäytymisen hallinnassa (Jones, Field, Davalos 2000). (Lupien, McEwen et al. 2009)

Kroonisesti korkeiden glukokortikoiditasojen on havaittu pienentävän frontaalin aivolohkon tilavuutta. Tämä on seurausta glukokortikoidien aiheuttamasta synapsiyhteyksien surkastumisesta ja uusien yhteyksien muodostumisen estämisestä. Lisäksi stressihormonit kiihdyttävät normaaliin ikääntymiseen liittyvää synapsiyhteyksien heikentymistä, jolla voi olla vaikutusta esimerkiksi persoonallisuuden muuttumiseen muistihäiriöiden tai muiden stressiperäisten sairauksien yhteydessä. (Lupien, McEwen et al. 2009)



Kuva 5.

Glukokortikoidien vaikutus aivoihin elämän eri vaiheissa. Äidin glukokortikoidit osallistuvat aivojen kehitykseen sikiön prenataalivaiheesta lähtien. Hippokampuksen aktiivinen kehitys lakkaa toisen ikävuoden aikana, mutta on altis glukokortikoidien vaikutuksille koko elämän ajan. Frontaaliaivokuoren kannalta kriittinen kehitysvaihe on murrosikä, jolloin syntyy suurin osa alueen synaptisista yhteyksistä. Mantelitumakkeen kehitys jatkuu aikuisikään saakka. Ikääntymiseen liittyy normaalia hermosolujen ja synaptisten yhteyksien surkastumista, jota glukokortikoideille altistuminen voi nopeuttaa. (Kuva mukailtu Lupien, McEwen et al. 2009.)

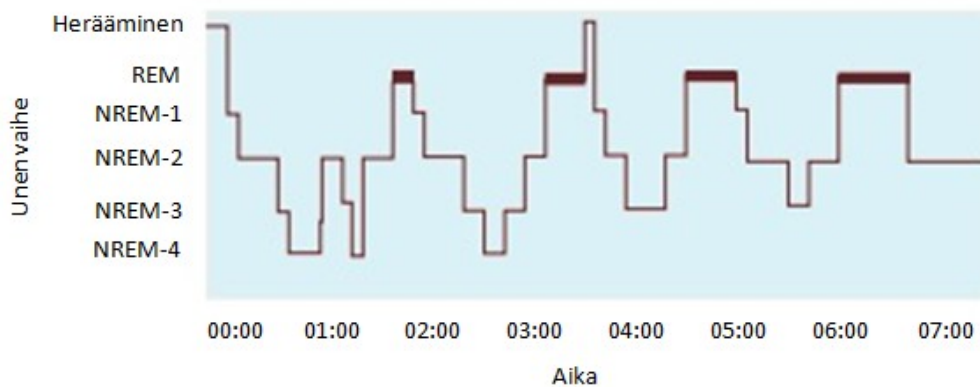
4 UNI

Nukkuminen on ainakin nisäkkäillä ja joillain matelijoilla havaittu mielen ja kehon tila, jossa eliön tajunnallisuus muuttuu hetkellisesti. Muutos on erotettavissa neurofysiologisesti aivosähkökäyrän (EEG) aaltoilun perusteella. Tajunnallisuuden lisäksi myös monet elintoiminnot muuttuvat, kuten sydämen lyöntitiheys, lihasjännitys ja ruuansulatus. Nukkuminen on eläimen elinkyvyn kannalta välttämätöntä ja siihen kulutetaan suuri osa elämästä. Esimerkiksi ihminen nukkuu koko elämästään noin yhden kolmasosan. Evolutiivisia syitä nukkumiselle on ollut hankalaa selvittää, sillä eläin on nukkuessaan melko haavoittuvainen. Energiankulutuksen näkökulmasta nukkumisen aikana eläin kykenee täydentämään aivojen glykogeenivarastoja. Yöllä nukkuminen säästää myös energiaa, jota kuluisi kehon lämmittämiseen kylminä yöntunteina valveilla ollessa. Monet päiväeläimet tarvitsevat ruuan etsimiseen ja petojen välttämiseen valoa, jonka vuoksi niiden kannattaa hakeutua yöksi suojaan ja pysyä huomaamattomina. Tutkimukset ovat myös osoittaneet että nukkumisen ja uneksimisen aikana eläin käy läpi valveilla kokemiaan tapahtumia, jotka painetaan muistiin muuttamalla aivojen synaptisia yhteyksiä. Mieleen painetut muistot voivat parantaa eläimen selviytymistä myöhemmin tulevaisuudessa. (Purves et al. 2008)

Ihmisen uni-valverytmiä säätelee sisäinen sirkadiaalinen kello, jonka tarkoituksena on varmistaa riittävä unensaanti. Kellon toimintaan vaikuttavat geenit ja ympäröivät olosuhteet erityisesti vuorokaudenvaihtelusta johtuva valon ja pimeyden vaihtelu. Tämä vaihtelu havaitaan silmän fotoreseptoreissa, jotka välittävät tiedon näköhermoa pitkin aivoille. Käpyrauhanen reagoi valon muutoksiin lisäämällä tai vähentämällä melatoniinin vapauttamista. Melatoniini on ainoa nukahtamista aktivoiva hormoni, sillä muiden uni-valverytmiin liittyvien hormonien toiminta perustuu valveillaolon ylläpitämiseen. Kun näiden hormonien tasot laskevat, on mahdollista vaipua uneen. Hermovälittäjäaineet asetyylikoliini, noradrenaliini, serotoniini ja oreksiini ovat tällaisia valvetilaa ylläpitäviä hormoneja. Näiden ja monien muiden hormonien tasot vaihtelevat kehossa biologisen kellon mukaisesti. (Purves et al. 2008)

Uni voidaan EEG-käyrän perusteella jakaa tasoihin. Siirtyminen tasosta toiseen perustuu neurokemiallisten välittäjäaineiden etenkin serotoniini-, asetyylikoliini- ja noradrenaliinitasojen vaihteluun. Ortouni (NREM) ja vilkeuni (REM) ovat unen päätasot. NREM-uni (non-rapid eye movement) jaetaan neljään vaiheeseen I-IV, joista

viimeinen on kaikista syvin hidasaaltainen uni (slow wave stage, SWS). Tämän unenvaiheen aikana EEG-käyrän amplitudi on pitkä ja taajuus matala. Suurin osa alkuyön unesta on NREM-unta. REM-uni (rapid eye movement) vuorottelee NREM-unen neljän vaiheen kanssa noin 90 minuutin sykleissä. Sen aikana EEG-käyrän amplitudi on lyhyt ja värähtely voimakasta, jolloin aivojen aktiivisuus vastaa lähes valveillaoloa. Suurin osa unista nähdään REM-unen aikana. Sen määrä tuplaantuu yön loppupuoliskolla, kun hermojärjestelmän aktiivisuus on laskenut tarpeeksi matalalle, jotta retikulaarinen aktivaation säätöjärjestelmä vapautuu sen inhiboinnista (Hobson 1975). Unien sisältö ja erityyppisten muistojen mieleen painaminen vaihtelee unentasosta riippuen. (Payne, Nadel 2004)



Kuva 6.

Unisykli EEG-käyränä kuvattuna. REM-uni on aktiivisuudeltaan kaikkein korkein unen vaihe, jolloin aivojen aktiivisuus vastaa lähes valveilla oloa. NREM-uni jakautuu 4 vaiheeseen joista aivoaktiivisuudeltaan matalin on vaihe 4, hidasaaltainen uni (SWS). Unen vaiheet vuorottelevat keskenään noin 90 minuutin sykleissä. (Kuva mukailtu Stickgold 2005.)

Unen häiriintyminen ja puute ovat nykypäivän vaativassa 24/7 yhteiskunnassa yleisiä ongelmia. Vähäinen uni aiheuttaa välittömiä muutoksia eläimen suorituskykyyn ja tarkkaavaisuuteen, mutta kroonistuessaan sillä voi olla vakavia vaikutuksia eläimen terveyteen aiheuttaen joskus jopa kuoleman. Stressi aiheuttaa uni vaikeuksia, mutta myös nukkumishäiriöitä kuten unettomuutta (insomnia). Unen puute toimii myös itse stressitekijänä lisäten stressijärjestelmien aktiivisuutta. Unen ja stressin suhde muodostaa nopeasti noidankehän, jossa stressi pitää henkilön hereillä, mikä saa puolestaan stressaamaan vielä enemmän. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

4.1 Stressin vaikutus uneen

Noradrenaliinin lisäksi myös adrenaliini noudattaa päivittäistä rytmiä nukkumisen ja valveilla olon välillä. Näiden ja muiden vireyttä ylläpitävien hormonien määrät ovat valveilla olo aikana korkealla, kunnes ne romahtavat eläimen nukahtaessa (Åkersted, Fröberg 1979). Katekoliamiinit ja asetyylikoliini pitävät yllä sympaattista hermostojärjestelmää, joka nukahtamisen jälkeen menettää kontrollinsa parasympaattiselle hermostojärjestelmälle. Stressissä sympaattisen hermoston aktiivisuus kasvaa entisestään stressihormonien nousun johdosta, ja kontrollin menettäminen tulee yhä haastavammaksi. Tällöin unen laatu muuttuu usein katkonaiseksi ja helposti keskeytyväksi. Unen katkonaisuutta pidetään yhtenäistä liian vähäistä unta tai valvomista haitallisempänä, koska nukkuminen ei noudata unisyklin mukaista unentasojen vaihtelua (Payne, Nadel 2004). Välittömän kognitiivisen ja toiminnallisen suorituskyvyn heikentymisen lisäksi lyhyt aikainenkin unen puute ja sympaattisen hermoston yliaktiivisuus aiheuttaa pulssin ja verenpaineen kohoamista (Folkow 1989). Kroonistuuessaan tämä voi aiheuttaa sydän- ja verisuonisairauksia sekä verenpainetauti esimerkiksi diabetekseen tai ylipainoon yhdistettynä. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

Myös HPA-akselin aktiivisuus noudattaa selkeää vuorokausirytmää, jota kontrolloi biologista kelloa ylläpitävä suprakiasmaattinen tumake hypotalamuksessa (Moore, Eichler 1972). Glukokortikoiditasot alkavat nousta yön puolesta välistä ja saavuttavat huippunsa juuri ennen heräämistä. Glukokortikoidien tarkoitus on valmistaa keho heräämiseen keräämällä energiaa. Lisäksi etenkin kortisolilla on rooli muistin lujittamisessa REM-unen aikana (Payne, Nadel 2004). HPA-akselin aktiivisuus laskee normaalitasoon heräämisen jälkeen, mutta univajeesta kärsivillä kortisolitasot eivät lähdekään laskuun vaan saattavat nousta uudelleen myöhemmin päivällä tai illalla (Spiegel, Leproult, Van Cauter 1999). Keho tulkitsee tämän käskynä pysyä hereillä, mikä vaikeuttaa nukahtamista. Kroonistuuessaan kohonneet kortisolitasot aiheuttavat hermosolujen plastisuutta aivoissa ja vähentävät neurogeneesiä, jotka tunnetaan monien mielenterveyshäiriöiden patopsykologisina mekanismeina (Spiegel, Leproult, Van Cauter 1999).

Stressi on nukkumisongelmien yleisin syy. Esimerkiksi stressaavien elämäntapahtumien ja unettomuuden puhkeamisen välille on löydetty selkeä syy-seuraussuhde (Healy 1981). On kuitenkin vaikea erottaa esimerkiksi onko jonkin

sairauden synnyn taustalla stressistä aiheutunut krooninen unihäiriö vai unihäiriöstä aiheutunut krooninen stressitila. Siksi on syytä tarkastella myös unen häiriöiden vaikutusta neuroendokriinisiin stressijärjestelmiin. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

4.2 Unen puute stressitekijänä

Unen puutteella on kyky muuttaa neuroendokriinisten stressijärjestelmien aktiivisuutta, jonka kroonistumisen seurauksena voi tapahtua rakenteellisia muutoksia aivoissa ja aivotointojen säätelyssä. Nämä muutokset voivat pahimmassa tapauksessa olla pysyviä. Pitkäaikaiset ja toistuvat unen häiriöt saattavat myös muuttaa stressivasteen herkkyyttä, jolloin heikommatkin ärsykkeet saattavat laukaista stressijärjestelmien aktivoitumisen. Lyhyt aikaisesta univajeesta toipuminen on mahdollista ja palauttaa järjestelmät normaalitilaan nopeasti, mutta kroonisten häiriöiden aiheuttamat neurobiologiset muutokset saattavat kertyä ajan mittaan ja aiheuttaa terveydellisen uhan myöhemmin. Sekä aikuisten että lasten nukkumiseen käytetty aika on vähentynyt viime vuosikymmenien aikana noin 1,5 tuntia ja jatkaa vähentymistään esimerkiksi vuorotyön vuoksi (Rajartnam, Arendt 2001, Tynjälä, Kannas, Välimaa 1993). Kontrolloituja ihmistutkimuksia univajeen vaikutuksesta stressijärjestelmiin on vähän, mutta jyrksijöillä aihetta on tutkittu jonkin verran. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

Rajoittunut uni pitää stressijärjestelmien aktiivisuuden jatkuvasti korkeammalla kuin normaali valveillaolo aikana. Univajeesta johtuva sympaattisen järjestelmän yliaktiivisuus sekä kohonneet katekoliamiini ja astetyylikoliininitasot aiheuttavat sykkeen ja pulssin nousua ja kroonistuessaan jopa sydän- ja verisuonisairauksia. Yliaktiivisuus vaikuttaa lisäksi kognitiivisiin toimintoihin ja tunneviireyteen, tehden keskittymisestä vaikeampaa (Zhong et al. 2005). Myös HPA-aktiivisuus ja glukokortikoidien tasot nousevat huonosti nukutun yön jälkeen. Palauttava uni saa aktiivisuuden nopeasti ennalleen, mutta pitkäaikainen unen puute ja siitä aiheutunut kortisolitasojen nousu vaikeuttaa sekä nukahtamista että pirstaloi unta (Sgoifo et al. 2006). Mitä pitempää stressijärjestelmien aktiivisuus säilyy koholla, sitä kauemmin vie stressihormonitasojen palautuminen ennalleen. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

Uniongelmiin aiheuttama stressijärjestelmien aktivaation seuraaminen ilman psyykkistä tai fyysistä kuormitusta voi olla keinotekoista. Esimerkiksi pelkkä hormonitasojen seuraaminen voi antaa hyvin erilaisia tuloksia kuormituksesta riippuen. Joissain tapauksissa unihäiriöisten hormonitasot eivät muutu lainkaan tai jopa laskevat.

Kun univajeisen stressihormonitasoja, pulssia ja verenpainetta mitattiin fyysisen suorituksen aikana, ei havaittu merkittäviä fysiologisia vaikutuksia. Koehenkilöt raportoivat kuitenkin unenpuutteen vaikuttaneen suorituksen subjektiivisen kokemuksen ja mielialan laskuun eli suoritus huonosti nukkuneena tuntui raskaammalta kuin virkeänä suoritettuna. Kaksi päivää valvoneiden koehenkilöiden kynnys uupumiseen fyysisen suorituksen aikana aleni jo 20%. Vaikka univaje ei siis vaikuttanut endokriinisesti suoritukseen, se tuntui emotionaalisesti ja kognitiivisesti raskaammalta. (Otzenberger et al. 1998)

Vaikka fysiologiset ja emotionaaliset stressitekijät liitetään neuroendokriinisten stressijärjestelmien lisääntyneeseen aktiivisuuteen, valtaosa stressivasteista säädellään ja modifoidaan eri aivopiireissä. Monet aivojen alueet aktivoituvat stressitekijän luonteesta riippuen, mutta osalla vasteen voimakkuus on eri stimuluksista riippuen. Onkin ehdotettu että fysiologiset stressitekijät välitetään suoraan neuroendokriinisille valvontakeskuksille, kun taas kognitiiviset ohjataan läpi multisynaptisen ja monimutkaisten limbisen etuaivo piirin (limbic-forebrain circuit). Tällöin fyysiseen haasteeseen vaadittava vaste eli glukoosin ja hapen nopea kuljetus lihaksiin tapahtuu nopeasti mutta emotionaalisen haasteeseen vastaaminen on hitaampaa. Siksi esimerkiksi unenpuutteen vaikutusta stressijärjestelmiin voisi olla parempi tutkia kognitiivisen tai emotionaalisten stressitekijöiden avulla. (Herman et al. 2003)

Kortikosteronitasojen nousua ei havaittu kuitenkaan tutkimuksessa, jossa univajeisen rotan stressivasteita tutkittiin emotionaalisen ahdistusta aiheuttavan stressitekijän avulla estämällä rotan liikkuminen. Tutkimuksessa mitattiin kuitenkin myös ACTH-vastetta, joka nousi voimakkaasti tutkimuksen aikana. Vaikka glukokortikoidit ovat HPA-akselin lopputuote, ei sen taso aina anna kokonaista kuvaa HPA-aktiivisuudesta. Stressivasteen luonteella ja mitattavalla parametrilla on suuri merkitys univajeen vaikutuksia tutkittaessa. (Sgoifo et al. 2006)

Ihmiskokeissa unta rajoitetaan enimmillään kaksi päivää, joka ei riitä kertomaan univajeen kroonisista vaikutuksista stressijärjestelmiin ja aivoihin. Rottakokeet kuitenkin paljastavat esimerkiksi ACTH-tasojen sekä CRH- ja serotoniinireseptorien herkkyden madaltuvan voimakkaasti viikkojen univajeen seurauksena (Sgoifo et al. 2006). Tämä tarkoittaa että matalammat ACTH-tasot laukaisevat lisämunuaisen stressivasteen aikaisempaa herkemmin eli stressin reaktiivisuus kasvaa myös muille stressitekijöille.

Tällainen HPA-askelin säätelyn muutos on yleistä myös esimerkiksi masennuksessa (Arborelius et al. 1999).

HPA-akselin aktiivisuutta säätelevät hypotalamuksen paraventrikulaarisessa ytimestä sijaitsevat CRH-hermosolut, kun taas sympaattisten stressihormonien ulosvirtausta noradrenergiset soluklusterit aivorungossa. Näillä järjestelmillä on vahva vastavuoroinen stimuloiva vaikutus eli stressitekijän kuten unenpuutteen vaikutus jompaan kumpaan järjestelmään lisää myös toisen aktiivisuutta. (Koob 1999) Lyhytaikainenkin unen puute aiheuttaa stressijärjestelmien lievää aktivaatiota, joka voi altistaa uniongelmiille myös seuraavana yönä. Jatkuvan tai toistuvan univajeen ja stressijärjestelmien aktivaatio aiheuttaa funktionaalisia ja rakenteellisia muutoksia aivoissa, jotka voivat kroonistaa vaivat. Kroonistuessaan nämä ongelmat aiheuttavat sairautta ja jopa kuolemaa. (Meerlo, Sgoifo et al. 2008)

4.3 Unen vaikutus muistiin

Nukkumisen aikana käydään läpi päivän tapahtumia ja yhdistellään uusia muistoja vanhoihin. NREM-unen aikana nähdyt unet ovat episodimaisia, kun taas REM-unen sisältö on ajan ja tilan sääntöjä rikkovaa (Schwartz 2003). Eri aivojen alueet ovat aktiivisena unen sisällöstä riippuen. Unien aikana viime aikaisia tapahtumia käsitellään, säilötään sekä yhdistetään aikaisemmin hankittuun tietoon eri hermostollisia järjestelmiä apuna käyttäen. Yön aikana aivot aaltoilevat niiden tilojen välillä, jotka johtavat joko episodisen tai proseduurisen lujittamiseen. Näiden tilojen vaihtelusta ajatellaan olevan vastuussa kortisoli, joka muiden välittäjäaineiden kanssa kontrolloi hippokampuksen ja neokorteksin välistä yhteyttä. (Payne, Nadel 2004)

Kortisolitasot alkavat nousta pulssimaisesti puolen yön jälkeen ja saavuttavat lopulta huippunsa juuri ennen heräämistä (Weitzman et al. 1979). Alkuyön kortisolitasoiltaan matala SWS-unien ajatellaan analysoivan ja säilövän episodialaisia muistoja. Korkea kortisolisen REM-unen aikana loppuyöstä käsitellään puolestaan proseduurisia muistoja. Kortisolitasojen nousu vaikuttaa hermostolliseen toimintaan sekä nongenomisesti toimintaa kiihdyttävien aminohappojen (arousal amino acids) määrää lisäämällä (Venero, Borell 1999) että genomisesti vaikuttamalla välillisesti hippokampuksen glukokortikoidi- ja mineralokortikoidireseptoreihin (McEwen 1991). Genomiset vaikutukset ilmenevät nongenomisista hitaammin. Reseptoritoiminnan muutokset aiheuttavat häiriöitä yhteydessä hippokampuksen ja neokorteksin välillä,

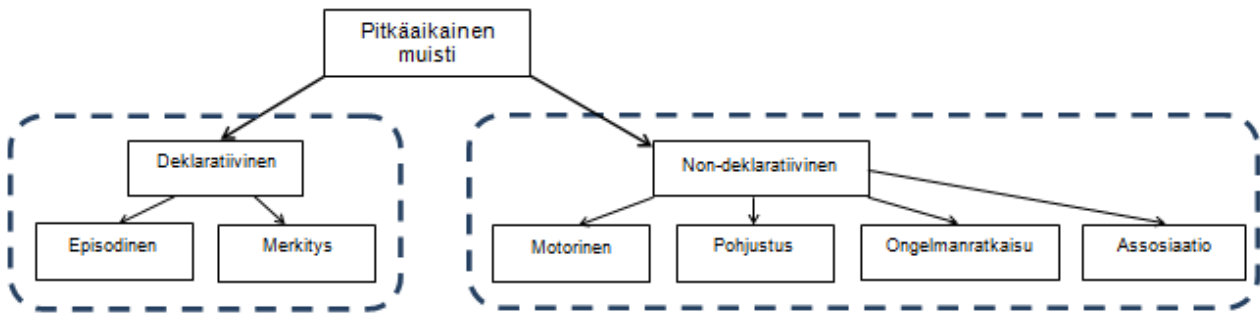
jotka yhdessä vastaavat muistojen pitempi aikaisemmasta säilömisestä. Hippokampuksen toiminnan häiriintyminen tekee unen sisällöstä epätodellista, hajanaista ja epäjohdonmukaista. (Payne, Nadel 2004)

Liian korkeat kortisolitasot alku tai koko yön aika aiheuttavat molempien deklarativisen muistin osa-alueiden episodisten ja semanttisten muistitoimintojen heikentymistä. Stressin aiheuttama kortisolitasojen kohoaminen saattaa aiheuttaa siis häiriöitä unen aikana tapahtuvassa viime aikaisten tapahtumien muistiin painamisessa. Esimerkiksi vakavasta masennuksesta, skitsofreniasta ja Cushingin oireyhtymästä kärsivillä potilailla, joilla on kroonisesti korkeat kortisolitasot, on havaittu vaikeuksia vaipua SWS-uneen ja lisääntynyt EEG-käyrän aaltoilutiheys REM-unen aikana (Shibley et al. 1992).

5 MUISTI JA OPPIMINEN

Yksi kiehtovimmista aivojen kompleksisista toiminnoista on niiden kyky varastoida ja palauttaa mieleen kokemuksen kautta hankittua tietoa. Ilman tätä kykyä eläimen on mahdotonta hyödyntää niitä kognitiivisia toimintoja, jotka vastaavat esimerkiksi tunteista, kommunikointikyvystä ja tarkoituksenmukaisesta käyttäytymisestä. Muisti on kehittynyt parantamaan eliöiden sopeutumisen ja selviytymiskykyä. Esimerkiksi sisäistämällä syy-seuraussuhteita vaaratilanteessa, oppii eläin välttämään vaaraa tai suosimaan hyödylliseksi kokemiaan toimintamalleja ja näin parantamaan selviytymismahdollisuuksiaan. Tällaista uuden hankitun tiedon tallentamista ja sen aiheuttamaa muutosta käyttäytymisessä kutsutaan oppimiseksi. Toinen tärkeä ja olennainen muistin osa on tiedon osittainen tai kokonaan unohtaminen. (Purves et al. 2008)

Ihmisen muisti voidaan jakaa kestoensa ja sisältämänsä informaation perusteella pienempiin kokonaisuuksiin. Lyhytkestoinen muisti pitää sisällään sensoriset muistit (aistitieto) ja työmuistiin. Pitkäkestoinen muisti sisältää puolestaan deklarativisen ja non-deklarativisen muistin. Deklarativinen muisti on säiliö, joka sisältää tietoisuudella tavoitettavissa olevan tiedon. Tällaisia muistinosia ovat episodinen eli tapahtumamuisti ja merkitysmuisti, joka sisältää esimerkiksi sanavaraston ja niiden merkityksen. Yhdessä nämä deklarativisen muistinosat muodostavat kokonaiskuvan yksilön menneisyydestä. Non-deklarativinen muisti on implisiivistä eli ei tietoisuudella tavoitettavissa. Sen osa-alueet voidaan jakaa proseduraaliseen ja alustusmuistiin sekä klassiseen ehdollistumiseen ja ei-assosiatiiviseen oppimiseen. Nämä osa-alueet pitävät sisällään motoriset taidot, tiedon pohjustus vihjeet, ongelmanratkaisutaidot ja assosiointitaidot. Samankaltaisia muistin rakenteita on havaittu myös muilla eläimillä. Tieto tallentuu porrastetusti välittömän muistin kautta työmuistiin ja siitä pitkäkestoiseen muistiin. Tiedon voi kadottaa eli unohtaa missä tahansa näistä vaiheista. (Purves et al. 2008)



Kuva 7.

Pitkäaikainen muisti voidaan jakaa tiedostettuun deklaratiiviseen ja tiedostamattomaan non-deklaratiiviseen muistiin. Deklaratiivinen muisti sisältää episodisen eli tapahtumamuistin ja merkitysmuistin. Motoriset taidot, pohjustusvihjeet, ongelmanratkaisu- ja assosiaatiotaidot kuuluvat puolestaan non-deklaratiiviseen muistiin. (Kuva mukailtu Stickgold 2005.)

Muisti ei ole passiivinen prosessi, joka umpimähkäisesti kerää, säilöö ja poistaa tietoa ympäristöstä. Sen sijaan siihen vaikuttavat monet muuttuvat tekijät esimerkiksi tilanne, josta tieto saadaan, aikaisemmat kokemukset, emotionaalinen tila tai kehossa sillä hetkellä vallitseva fysiologinen tila kuten verensokerin taso. Nämä tekijät määrittävät mikä tieto säilötään ja kuinka tarkasti. (McEwen, Sapolsky 1995)

Jotta tieto tallentuu pitkäkestoiseen muistiin täytyy tietoimpulssin kulkea toistuvasti samoja hermoratoja pitkin, mikä aiheuttaa radan hermosolujen välisten synapsien rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia. Muutosten seurauksena aksonin synapsipäätte alkaa erittää tavallista enemmän hermovälittäjäaineita, mikä saa aikaan vastaanottavan hermosolun post-synaptisen pään reseptorien määrän ja herkkyden lisääntymään. Reseptoreiden herkistymisen seurauksena pienempikin impulssimäärä riittää aktivoimaan reseptorin, jolloin impulssin kulku helpottuu. Sekä deklaratiivista että non-deklaratiivista muistikapasiteettia ilmentää aivokuoren synaptisten yhteyksien määrä ja vahvuus. Pitkään käyttämättömät yhteydet heikkenevät ja lopulta katkeavat ja uuden ärsykkeen saapuessa syntyy uusi yhteys. Tärkein uutta deklaratiivista tietoa prosessoiva aivojen osa on hippokampus, jossa muistot ensin käsitellään, tallennetaan ja siirretään myöhemmin tiedon sisällöstä riippuen tietylle aivokuoren alueelle säilöön, pääasiallisesti ohimolohkojen ja väliaivojen keskiuurteen alueille. Myös muilla hippokampusta ympäröivillä aivokuorenlaisilla aivonosilla ja niiden yhteyksillä kuten nisälisäkkeillä, dorsaalilla talamuksella ja manteliumakkeella on rooli muistitoiminnoissa. Esimerkiksi manteliumake liittyy voimakkaasti tunnelatautuneiden muistojen muistamiseen (Lupien, McEwen et al. 2009). Non-deklaratiivisten tiedon

tallentamisesta vastaavat puolestaan premotorinen aivokuori, tyvitumakkeet ja pikkuaivot. (Purves et al. 2008)

Viat tai vammat muistitoimintoja tukevilla aivojen alueilla aiheuttavat häiriöitä niitä vaativissa toiminnoissa. Hippokampuksen vahingoittuminen voi esimerkiksi estää uuden tiedon tallentumista. Yhteyshäiriöt tyvitumakkeen ja otsalohkon välillä vaikeuttavat tai estävät kokonaan motorista oppimista. Muistihäiriöistä kärsiviltä potilailta saadut todisteet ovat antaneet lisätietoa muistitoiminnoista, niistä vastaavista aivojen alueista ja niiden fysiologisesta toiminnasta. Myös normaalista vanhenemisesta johtuva aivojen painon lasku ja lievä kutistuminen sekä aivokuoren synaptisten yhteyksien väheneminen vaikuttaa muistiin esimerkiksi vaikeuttaen assosiaatiokykyä ja heikentäen muistia. Tämän vuoksi on vaikea erottaa mikä osa muistitoimintojen heikentymisestä johtuu normaalista vanhenemisestä ja mikä muistihäiriöistä. Vanhenemisen aiheuttamaa hermostojärjestelmien heikkenemistä, hermosolujen rappeutumista ja kognitiivisen toimintakyvyn laskua voi hidastaa jatkaen monipuolista ja säännöllistä muistitoimintojen kuormittamista. (Purves et al. 2008)

Stressi on muistin ja oppimisen voimakas modulaattori, joka hormonaalisesti toimii sekä parantaen että heikentäen muistitoimintoja. Vaikutukset riippuvat monista eri tekijöistä kuten stressitekijän luonteesta, kestosta, intensiteetistä ja ajoituksesta. Akuutin stressin vaikutus muistiin määräytyy stressihormonien intensiteetistä riippuen käännetyn U-muotoisen mallin mukaisesti (Salehi, Cordero et al. 2010). Intensiteettiin vaikuttaa esimerkiksi emotionaalinen tapahtuma (McGaugh, Roozendaal 2002). Krooninen stressi häiritsee hermosolujen välisiä yhteyksiä ja muuttaa aivojen plastisuutta. Muutokset erityisesti hippokampuksen, manteliumakkeiden ja prefrontaaliseen aivokuoren rakenteissa ja yhteyksissä ovat erittäin ratkaisevia patologisten muistihäiriöiden sekä mielenterveysongelmien kehityksessä. (Sandi, Pinelo-Nava 2007)

5.1 Akuutin stressin vaikutus muistiin

Akuutissa stressissä eläimen tarkoituksena on selvitä kohtaamastaan haasteesta. Vasteen voimakkuuteen vaikuttaa esimerkiksi se onko kyseessä henkeä uhkaava vaara vai ainoastaan uusi tilanne. Välittömässä vaaratilanteessa eläimen on hyödyllisempää keskittää kognitiiviset voimavaransa tilanteen kartoittamiseen, jolloin muistiin painamiseen liittyvät toiminnot yleensä tehostuvat. Äkillisessä

ennakoimattomassa vaaratilanteessa aikaa ei ole syytä tuhjata menneiden tapahtumien mieleen palauttamiseen, jolloin tällaiset muistitoiminnot vähenevät. Jos stressi on lievempää eli kyseessä on esimerkiksi uudesta tilanteesta selviäminen tai pulman ratkaiseminen, jää stressivaste matalammaksi, sillä aikaisempien muistojen mieleen palauttaminen voi helpottaa tilanteesta selviämistä. (Sandi, Pinelo-Nava 2007)

Keskittyminen ja tarkkaavaisuus vaativat erityisesti prefrontaalisen aivokuoren voimakasta aktiivisuutta. Työmuistin toiminta vaatii erityistä keskittymiskykyä ja on riippuvaista erityisesti dorsolateraalisen ja mediaalisen aivokuoren hermosolujen toiminnasta. Sekä katekoliamiinien että glukokortikoidien erittymisen on todettu heikentävän prefrontaalin alueen hermosolujen aktiivisuutta, joka johtaa alueen ohjaamien kognitiivisten mekanismien häiriöihin. (van Stegeren et al. 2009)

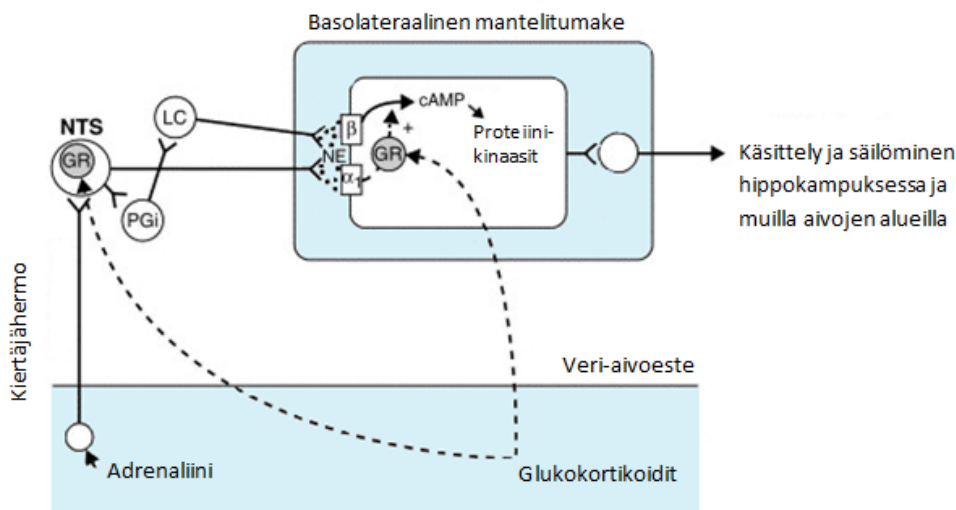
Stressin kuormittavuuden ajatellaan yleisesti vaikuttavan muistitoimintoihin käännetyn U-muotoisen käyrän mukaisesti. Tämä tarkoittaa sitä että muistitoiminnot parantuvat stressihormonien määrän kohotessa tiettyyn pisteeseen saakka, jonka ylittyessä ne alkavat heikentyä. Stressihormonien määrän vaikutusta kognitiiviseen suorituskyykyyn on tutkittu esimerkiksi vesilabyrinttikokeessa, jossa rottien spatiaalisen muistin toimintakykyä testattiin altistamalla ne eri asteiselle vedelle. Rotat jotka suorittivat tehtävän keskilämpöisessä vedessä suoriutuivat paremmin kuin kylmälle tai kuumalle vedelle altistetut rotat. Erot näkyivät myös rottien plasman glukokortikoiditasoissa. Kognitiivinen suorituskyyky on siis parhaillaan optimaalisessa stressikuormituksessa, kuitenkin hyvin yksilöllisiä rajoja noudattaen. (McGaugh, Roozendaal 2002)

Stressin intensiteetin käännetyn U-muotoinen suorituskyyky ei kuitenkaan näyttäisi koskevan ehdollistumista, jonka suhde stressin intensiteettiin on lineaarinen. Tämä näkyy esimerkiksi pelkoon liittyvien tai muiden emotionaalisten tapahtumien erityisen yksityiskohtaisena ja pitkäaikaisena muistamisena. Emotionaalisen tapahtuman aikana erittyvien stressihormonien lisäksi myös mantelitulmakkeella on erityisen tärkeä rooli pitkäaikaisten muistojen säilömisessä (McGaugh et al. 2000).

Tunnelatautuneet tapahtumat aktivoivat erityisesti sympaattista hermostojärjestelmää, jonka seurauksena katekoliamiinien erittyminen lisääntyy. Katekoliamiinien positiiviset vaikutukset muistiin perustuvat niiden glukosin kuljetusta parantavaan vaikutukseen. Glukoosi vaikuttaa aivoissa suoraan hermovälittäjäaine järjestelmiin esimerkiksi tehostamalla asetyylikoliinin esiasteen saatavuutta hippokampusta ympäröivissä hermosoluissa. Glukoosi myös helpottaa synaptista plastisuutta lisäämällä esimerkiksi

glutamaattisynteesiä, jota tarvitaan sytoskeletonin eli solun sisäisten rakenteiden uusimiseen. Lisäksi glukoosi toimii ATP-lähteenä hippokampuksen kalium-kanavissa, joiden toiminta parantaa hermosolujen ärtyvyyttä. (McEwen, Sapolsky 1995)

Adrenaliini ei läpäise veri-aivoestettä, joten sen on välitettävä vaikutuksensa aivoihin noradrenaliinin avulla. Se stimuloi tuovan kiertäjähermon yhteyttä aivorungon erillistumakkeeseen NLS:ään (nucleus of the solitary tract), jonka noradrenergiset hermosolut vaikuttavat basolateraaliseen mantelitimakkeeseen suoraan tai välillisesti sinertävän aivotäplän kautta. Sinertävä aivotäplä jakaa noradrenaliinin vaikutusta myös muille aivon osille. Noradrenaliini kykenee sitoutumaan sekä β - että α 1-adrenoreseptoreihin, jotka aktivoivat basolateraalisen mantelitimakkeen cAMP- ja proteiinikinaasin muodostumisen. Reseptorien toiminta on välttämätöntä noradrenergisten vaikutusten ilmenemiselle mantelitimakkeessa. Tämä moduloi muistamista sekä mantelitimakkeessa että muistin lujittamisen tehostamista noradrenaliinin kautta. Glukokortikoidit kulkeutuvat vapaasti veri-aivoesteen läpi ja sitoutuvat NLS:n glukokortikoidireseptoreihin, mikä voimistaa hermosolujen noradrenaliinin eritystä. (Sandi et al. 1997) Lisäksi glukokortikoidien nousu ennen kognitiivista suoritusta heikentää spatiaalisen ja kontekstuaalisen tiedon muistiin palauttamista, jolloin kognitiiviset voimavarot käytetään enemmän uuden tiedon tallentamiseen. Vaikutus on tavallisesti väliaikainen. (McEwen 2000) Mantelitimakkeen lisäksi glukokortikoidit vaikuttavat muistitoimintoihin hippokampuksessa suoraan sitoutumalla sen glukokortikoidi- ja mineralokortikoidi reseptoreihin (Oitzil, de Kloet 1992). Myös prefrontaalisen aivokuoren aktiivisuus muuttuu, mutta sen vaikutukset muistin lujittamiseen parantamiseen liittyvät usein yhteyksiin mantelitimakkeen ja hippokampuksen kanssa (van Stegeren et al. 2009).



Kuva 8.

Stressihormonit aktivoivat mantelitumakkeen toimintaa tunnelatautuneissa tapahtumissa kiihdyttämällä noradrenaliinin erittymistä NTS:stä. Noradrenaliini sitoutuu tehokkaasti mantelitumakkeiden basolateraaakusella puolella sekä β - että α_1 -reseptoreihin, jotka puolestaan tehostaa cAMP:n ja proteiini-kinaasien toimintaa. Mantelitumakkeen toiminnan tehostuminen parantaa tiedon käsittelyä ja säilömistä hippokampuksessa ja muilla aivojen alueilla. (Kuva mukailtu McGaught, Roozendaal 2002.)

Tunnelatautuneiden haasteiden vaikutusta muistiin ollaan ilmenetty esimerkiksi tutkimuksessa, jossa koehenkilöille luettiin kaksi alusta ja lopusta identtistä, samanmittaista tarinaa, jotka sisältävät useita eri yksityiskohtia. Toinen tarinoista sisälsi selvästi enemmän tunteisiin vetoavia yksityiskohtia. Tarinan jälkeen koehenkilöiden oli kerrottava kuulemansa tarina mahdollisimman yksityiskohtaisesti. Tunteellisemman tarinan kuulleet muistivat tarinan huomattavasti neutraalimpaa tarinaa kuunnelleita paremmin ja yksityiskohtaisemmin. Tutkimusta jatkettiin blokkamalla koehenkilöiden mantelitumakkeen β -adrenergiset reseptorit, jolloin tunteellisen ja neutraalin tarinan muistamisen välillä ei havaittu eroa. (Cahill, Prins, Weber, McGaugh 1994)

5.2 Kroonisen stressin vaikutus muistiin

Koska glukokortikoidien vaikutus kognitiivisiin toimintoihin on katekoliamiineja hitaammin ilmenevä ja pitempi vaikutteinen, kroonisen stressin aiheuttamat häiriöt ovat yleensä HPA-akselin yliaktiivisuudesta johtuvia. Katekoliamiinien haitalliset vaikutukset välittyvät sympaattisen hermoston kautta ja liittyvät glukoosin määrän liialliseen nousuun aivoissa käännetyn U-muotoiseen vaikutuksen mukaisesti. (McGaugh 1989)

Glukokortikoidien vaikutus perustuu sen vaikutukseen tärkeiden muistiin liittyvien aivon osien synaptisen plastisuuden muutokseen. (McEwen, Sapolsky 1995)

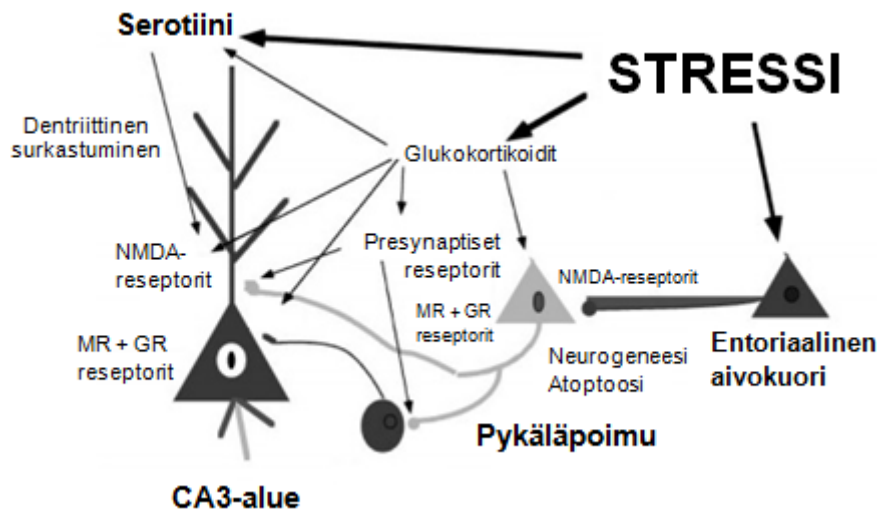
Stressin aiheuttama glukokortikoiditasojen nousu estää kroonistuessaan pitkäaikaisen muistijäljen muodostumista eli pitkäaikaista vahvistumista (long-term potentiation, LTP) ja primaarin alkupotentiaalin muodostumista hippokampuksessa (primed burst potentiation, PBP). Nämä vaikutukset ovat erityisen yleisiä niillä aivojen alueilla, joissa glukokortikoidi- ja mineralokortikoidireseptorien määrä on suuri kuten hippokampuksella ja prefrontaalilla aivokuorella. Matalilla glukokortikoiditasoilla ovat miehittyinä ainoastaan affiniteetiltään korkeat mineralokortikoidireseptorit, jotka tehostavat sekä LTP:tä että PBP:tä ja näin parantavat kognitiivista suorituskykyä. Glukokortikoidireseptoreilla on näihin mekanismeihin päinvastainen vaikutus ja kun ne korkeissa glukokortikoiditasoissa miehitetään, kumoutuvat mineralokortikoidireseptorien vaikutukset. (Diamond et al. 1992) Reseptorien aktivointi säätelee normaali olosuhteissa eksitoivien pyramidaalihermosolujen ohjelmoitua solukuolemaa ja huolehtii vanhojen tai vahingoittuneiden hermosolujen poistamisesta (McEwen 2000).

Eri stressitasojen vaikutukset LTP:hen saavat aikaan myös hippokampuksen elektrofysiologian muutoksen vaikuttamalla hermosolujen ärtyvyyteen kaliumkanavien hyperpolarisaatiota säätelemällä. Korkeat stressihormonitasot heikentävät ärtyvyyttä eli aktivoivat hyperpolarisaatiota, kun taas matalat tasot stimuloivat sitä eli inhiboivat hyperpolarisaatiota. (Joels, Dekloet 1992)

Glukokortikoideilla on tämän lisäksi havaittu olevan inhiboiva vaikutus glukoosin siirtymiseen hermosoluun estämällä glukoositranferaasin toimintaa. Tämän lisäksi korkeat glukokortikoiditasot vähentävät glukoositransferaasia koodaavan lähetti-RNA:n määrää. Kun glukoosin pääsy hippokampukseen estyy pitkäksi ajaksi, heikentyy hippokampuksen kaliumkanavien energiansaanti, jolloin hermosolujen herkkyys vähenee. (Virgin et al. 1991)

Glukokortikoidit vaikuttavat myös hippokampuksen pykäläpoimussa tapahtuvaan neurogeneesiin eli uusien hermosolujen syntyyn sekä uusien synapsiyhteyksien muodostumiseen. Uusien hermosolujen ja yhteyksien muodostumisesta vastaavat toimintaa kiihdyttävät aminohapot, NMDA-reseptorit (N-metyyliaspartaatti reseptori) ja serotoniini. Glukokortikoidien tarkoitus normaali olosuhteissa on tasapainottaa näiden tekijöiden vaikutusta. Glukokortikoiditasojen noustessa sen vaikutukset estävät

neurogeneesin ja uusien synapsiyhteyksien muodostumisen kokonaan. Pitkällä aikavälillä tämä tarkoittaa sitä että uusien hermosolujen syntyminen rappeutuneiden tilalle estyy ja hermosolukapasiteetti pienenee. Ilmiö heikentää näin myös kognitiivisia toimintoja vaikuttamalla hermosolujen määrään sekä etenkin estämällä uusien synapsiyhteyksien syntymistä. (McEwen 2000)



Kuva 9.

Stressin ja glukokortikoidien vaikutus neurogeneesiin, synapsiyhteyksiin ja hermosolujen apoptoosiin. Glukokortikoidien pitkäaikainen kuluttava vaikutus perustuu synapsiyhteyksiä ja neurogeneesiä tehostavien tekijöiden inhibitioon. (Kuva mukailtu Bruce, McEwen 2000.)

Pitkäaikainen stressille ja glukokortikoideille altistuminen lisää hippokampuksen surkastumista sekä eläin- että ihmiskokeissa. Surkastumisen on todettu olevan voimakkainta vanhoilla muistisairailta potilailla, joilla osa surkastumisesta johtunee luonnollisesta vanhenemiseen liittyvästä hermoston rappeutumisesta. Muistisairaiden lisäksi myös masennuksesta, traumaista tai luonnostaan korkeista glukokortikoiditasoista kärsivillä henkilöillä on havaittu hippokampuksen surkastumisesta johtuvaa kognitiivisten toimintojen heikentymistä. Surkastuminen ei kuitenkaan yleensä liity hermosolujen lopullisiin menetyksiin vaan synaptisten yhteyksien vähenemiseen, jotka on ainakin osittain korjattavissa glukokortikoidien palautuessa normaalille tasolle (Varney, Alexander, Macindoe 1984). Näistä mekanismeista ollaan kiinnostuneita erityisesti asteittain etenevissä muistisairauksissa kuten Alzheimerissa. Surkastumisalttius ja glukokortikoidien kynnsarvot ovat hyvin yksilöllisiä, jonka syytä on vaikea tutkia. Kun näiden yksilöllisten erojen syyt saadaan selville, voidaan niitä mahdollisesti hyödyntää hoidossa, jossa aivoja suojattaisiin glukokortikoidien rappeuttavilta vaikutuksilta. (McEwen, Sapolsky 1995)

Korkeilla glukokortikoiditasoilla on ihmistutkimuksissa todettu olevan suora heikentävä vaikutus muistiin ja oppimiseen. Jo muutaman päivän glukokortikoideille altistuminen sai terveessä ihmisessä aikaan kognitiivisen suorituskyvyn laskua (Wolkowitz et al. 1990). Moniin ihmisellä esiintyviin muistia ja oppimista heikentäviin sairauksiin on liitetty pitkittyneet korkeat kortisolitasot. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi masennus, Cushingin oireyhtymä ja Alzheimer. Monet fysiologiset ominaisuudet potilaiden välillä aiheuttavat kuitenkin hämmennystä. Erityisesti ACTH konsentraatiot vaihtelevat voimakkaasti kohonneista arvoista miltei tukahtuneisiin. Nämä erot on otettava huomioon tutkimusten tuloksia vertailtaessa, sillä ACTH:llä voi itsestään olla vaikutus kognitiivisiin toimintoihin (Starkman, Schteingart 1981). (McEwen, Sapolsky 1995)

Glukokortikoidit vaikuttavat eri tavalla tiettyihin muistitoimintoihin. Koska glukokortikoidit vaikuttavat voimakkaasti hippokampuksen toimintaan, joka vastaa pääsääntöisesti deklaraatiivisista muistitoiminnoista, heikentävät kroonistuneet korkeat glukokortikoiditasot suorituskykyä deklaraatiivista muistia vaativissa tehtävissä. Glukokortikoidien haitallisia vaikutuksia proseduaariseen muistiin ei olla havaittu. (Newcomer et al. 1994)

Stressin aiheuttamalla aivojen plastisuuden muutoksilla on suora heikentävä vaikutus muistiin ja oppimiseen. Muutokset voivat olla sekä väliaikaisia että pysyviä. Nämä aivojen rakenteen häiriöt vaikuttavat kognitiivisten toimintojen ja mielialan muutosten vuoksi toimintakyvyn heikentymiseen jokapäiväisessä elämässä. Glukokortikoidien korkeat tasot ja aivojen plastisuus ovat yleisiä ilmiöitä myös monissa muistisairauksissa. Nämä patologiset ongelmat tekevät kroonisen stressin, glykokortikoidien vaikutusten ja aivojen plastisuuden tutkimisesta erityisen tärkeää. (McEwen 2000)

6 YHTEENVETO

Stressillä on sekä positiivisia että negatiivisia vaikutuksia uneen, muistiin ja oppimiseen. Näiden vaikutusten ilmeneminen perustuu stressihormonien aiheuttamiin fysiologisiin ja kemiallisiin muutoksiin näitä toimintoja ohjaavilla aivojen alueilla hippokampusseissa, manteliumakkeissa ja frontaalialivokuorella. Vaikutusten voimakkuus riippuu kehitysvaiheesta ja tilanteesta, jossa stressiä koetaan, stressitekijän voimakkuudesta, stressihormonien intensiteetistä, aikaisemmin koetusta stressistä, stressin kestosta sekä yksilöllisistä eroista esimerkiksi elämäntavoissa tai geneeissä. Yleisesti voidaan todeta akuutin stressin parantavan yksilön sen hetkistä sopeutumista ja selviytymistä tilanteesta. Krooninen stressi puolestaan aiheuttaa stressijärjestelmien yliaktiivisuutta ja stressihormonitasojen nousua. Glukokortikoidien aiheuttamat genomiset muutokset aiheuttavat solujen toiminnan muutoksia, jotka saattavat pitkällä aikavälillä muokata aivojen plastisuutta ja häiritä alueiden välisiä yhteyksiä, joiden seurauksena syntyy aivojen patologisia häiriöitä.

Krooninen stressi on yleistynyt ongelma tämän päivän yhteiskunnassa ja aiheuttaa vaikeiden stressiperäisten sairauksien lisääntymistä. Sairaudet vaikuttavat suoraan toimintakykyyn, jonka vuoksi normaaliin elämään kuuluvat asiat kuten työkyky ja sosiaalinen kanssakäynti voi vaikeutua. Monia stressiperäisiä asteittain eteneviä sairauksia on vaikea hoitaa ja ne voivat johtaa pysyviin muutoksiin aivoissa. Nämä seikat tekevät stressistä erittäin tärkeän tutkimuskohteen myös tulevaisuudessa.

Tulevaisuuden stressitutkimuksessa ollaan kiinnostuneita stressiresponssin yksilöllisistä eroista. Esimerkiksi geneettisten erojen havaitseminen voisi johtaa parempaan ennustettavuuteen stressiperäisten muistisairauksien ja mielenterveyshäiriöiden etenemisessä sekä helpottaa niiden hoitamista. Myös seksuaalisuuteen liittyvien sukupuoliroolien ja identiteettien sekä sukupuolen välisistä altistumiseröistä stressiperäisille sairauksille ollaan kiinnostuneita. Lisäksi kaupunkiympäristön ilman ja ravinnon hormonaalisille toksineille altistumisen ollaan epäilty vaikuttavan etenkin kehittyvän lapsen stressiherkkyyden muutoksiin. (Lupien, McEwen et al. 2009)

LÄHTEET

- ARBORELIUS, L., OWENS, M.J., PLOTSKY, P.M. and NEMEROFF, C.B., 1999. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 160, pp.1–12.
- CRATTY, M.S., WARD, H.E., JOHNSON, E.A., AZZARO, A.J. and BIRKLE, D.L., 1995. Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Res.* 675, pp.297–302.
- GARDNER, K.L., THRIVIKRAMAN, K.V., LIGHTMAN, S.L., PLOTSKY, P.M. and LOWRY, C.A., 2005. Early life experience alters behavior during social defeat: focus on serotonergic systems. *Neuroscience* 136, pp.181–191.
- GILBERTSON, M.W., SHENTON, M.E., CISZEWSKI, A., KASAI, K., LASKO, N.B., ORR, S.P. and PITMAN, R.K., 2002. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neurosci.* 5, pp.1242–1247.
- GLOVER, V., 1997, Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br. J. Psychiatry* 171, pp.105–106.
- GOULD, E., MCEWEN, B.S., TANAPAT, P., GALEA, L.A. and FUCHS, E., 1997. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J. Neurosci.* 17, 2492–2498.
- GUNNAR, M.R. and CHEATHAM, C.L., 2003. Brain and behavior interface: Stress and the developing brain. *Infant Mental Health Journal*, 24(3), pp. 195-211.
- HEALY, E.S., KALES, A., MONROE, L.J., BIXLER E.O and CHAMBERLIN, K., 1981. Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom Med* 43, pp.439–51.
- HERMAN, J.P., FIGUEIREDO, H., MUELLER, N.K., ULRICH-LAI, Y., OSTRANDER, M.M., CHOI, D.C. and CULLINAN, W.E., 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24, pp.151–180.
- HOBSON, J.A., MCCARLEY, R.W., and WYZINSKI, P.W., 1975. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189, pp.55 -58.
- JONES, N.A., FIELD, T. and DAVALOS, M., 2000. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressed mothers. *Child. Psychiatry Hum. Dev.* 30, pp.189–204.
- KOOB, G.F., 1999. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiat*, 46, pp.1167–1180.
- LIGHTMAN, S.L., 2008. The neuroendocrinology of stress: A never ending story. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), pp. 880-884.
- LUKSYS, G. and SANDI, C., 2011. Neural mechanisms and computations underlying stress effects on learning and memory. *Current opinion in neurobiology*, 21(3), pp. 502-508.
- LUPIEN, S.J., MCEWEN, B.S., GUNNAR, M.R. and HEIM, C., 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), pp. 434-445.
- MCCARTY, R., 2016. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. *Stress*, 19(5), pp. 449-475.

- MCEWEN, B.S., 2000. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain research*, 886(1-2), pp. 172-189.
- MCEWEN, B.S. and SAPOLSKY, R.M., 1995. Stress and cognitive function. *Current opinion in neurobiology*, 5(2), pp. 205-216.
- MCGAUGH, J.L. and ROOZENDAAL, B., 2002. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current opinion in neurobiology*, 12(2), pp. 205-210.
- MAQUET, P., 2001. The role of sleep in learning and memory. *Science* 294, pp.1048-1052.
- MEERLO, P., SGOIFO, A. and SUCHECKI, D., 2008. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine Reviews*, 12(3), pp. 197-210.
- MOORE, R.Y. and EICHLER, V.B., 1972. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesion in the rat. *Brain Res* 42, pp. 201–206.
- MURMU, M.S., SALOMON, S., BIALA, Y., WEINSTOCK, M., BRAUN, K. and BOCK, J., 2006. Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *Eur. J. Neurosci.* 24, pp.1477–1487.
- NEWCOMER, I.S., CRAFT, S., HERSHEY, T., ASKINS, K. and BARDGETT, M.E., 1994. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 14, pp.2047-2053.
- OTZENBERGER, H., GRONFIER, C., SIMON, C., CHARLOUX, A., EHRHART, J., PIQUARD, F. and BRANDENBERGER, G., 1998. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*, 275, pp.H946–H950.
- PAYNE, J.D. and NADEL, L., 2004. Sleep, dreams, and memory consolidation: The role of the stress hormone cortisol. *Learning & Memory*, 11(6), pp. 671-678.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G.J., FITZPATRICK, D., HALL, W.C., LAMANTIA, A-S., MCNAMARA, J.O. and WHITE, L.E., 2008. *Neuroscience*. 4. ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
- SALEHI, B., CORDERO, M.I. and SANDI, C., 2010. Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. *Learning and Memory*, 17(10), pp. 522-530.
- SANDI, C. and PINELO-NAVA, M.T., 2007. Stress and memory: Behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural plasticity*, 2007.
- SGOIFO, A., BUWALDA, B., ROOS, M., COSTOLI T. and MEERLO, P., 2006. Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 31, pp.197–208.
- SMITH, M.E., 2005. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 15, pp.798–807.
- SOINILA, S., KASTE, M. ja SOMER, H., 2007. *Neurologia*. 2.-3. ed. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- SPIEGEL, K., LEPROULT, R. and VAN CAUTER, E., 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354, pp. 1435–1439.
- STARKMAN, M.N. and SCHTEINGART, D.E., 1981. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern ivied* 141, pp.215-219.
- STICKGOLD, R., 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), pp. 1272-1278.

VAN STEGEREN, A.H., ROOZENDAAL, B.I., KINDT, M., WOLF, O.T. and JOËIS, M., 2010. Interacting noradrenergic and corticosteroid systems shift human brain activation patterns during encoding, *Neurobiol Learn Mem*, 93, pp. 56–65

VARNEY, N., ALEXANDER, B and, MACINDOE. J., 1984 Reversible steroid dementia inpatients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry* 141, pp.369-372.

WOLKOWITZ, O., REUSS, V., and WEINGARTNER, H., 1990. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 147, pp.1297-1303.

ZHONG, X., HILTON, H.J., GATES, G.J., JELIC, S., STERN, Y., BARTELS, M.N., DEMEERSMAN, R.E. and BASNER, R.C., 2005. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol*. 98, pp. 2024–2032.

ÅKERSTEDT, T. and FRÖBERG, J.E., 1979. Sleep and stressor exposure in relation to circadian rhythms in catecholamine excretion. *Biological psychology*, 8(1), pp. 69-80.

