

KRISZTINA SIPOS

Alzheimerin taudin kliinisen diagnostiikan osuvuus neuropatologisessa tutkimuksessa

SYVENTÄVIEN OPINTOJEN KIRJALLINEN TYÖ
KEVÄTLUKUKAUSI 2020

KRISZTINA SIPOS

Alzheimerin taudin kliinisen diagnostiikan osuvuus neuropatologisessa tutkimuksessa

LÄÄKETIETEELLINEN TIEDEKUNTA

KEVÄTLUKUKAUSI 2020

VASTUUHENKILÖT: MARIA GARDBERG, ANNE AHTIKOSKI

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KRISZTINA SIPOS: Alzheimerin taudin kliinisen diagnostiikan osuvuus neuropatologisessa tutkimuksessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Neuropatologia
Maaliskuu 2020

1. Tutkimuksen aihe, tarkoitus, lähtökohdat

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää Alzheimerin taudin kliinisen diagnostiikan osuvuutta neuropatologisessa avauksessa todettuun lopulliseen diagnoosiin nähden. Alzheimerin tauti diagnosoidaan nykyisin pääosin oireiden ja kuvantamisen perusteella. Lähtökohtana tutkimukselle oli, että edelleen Alzheimerin tauti voidaan diagnosoida varmasti vasta potilaan kuoltua aivojen dissektion ja histologisen tutkimuksen jälkeen. Tarkoituksena oli tutustua näiden patologioiden varmistamien Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden elämänaikaisiin potilastietoihin, ja arvioida klinikoiden kykyä tunnistaa sairaus erilaisilla diagnostisilla menetelmillä.

2. Aineisto ja menetelmä

Aineistona toimi Tyksin neuropatologiassa vuosina 2016–2017 todetut Alzheimerin tautia sairastavat potilaat, joilla oli tarpeeksi hoitokertomuksia Uranus-potilastietokannassa heidän elinvuosiltaan. Tutkimus on retrospektiivinen ja perustuu potilastietokannasta saatuun informaatioon sekä patologian osaston tietokannan QPatin neuropatologisen tutkimuksen lausuntoihin. Saadut tiedot on koottu Exceliin ja tietoja on tilastotieteellisin menetelmin tutkimustulosten raportoimiseksi.

3. Keskeiset tulokset ja johtopäätökset

Tutkimuksemme osoittaa, että kliinisen diagnostiikan osuvuus on AT:n osalta hyvä. Pääallekkäiset neurodegeneratiiviset prosessit jäävät kuitenkin varsin usein identifioimatta. Alzheimerin taudin komorbiditeetti muiden aivosairauksien kanssa on huomattava. Muistisairaana potilaan kliinisessä diagnostiikassa kannattaakin klinikoiden kiinnittää erityistä huomioita voisiko oireiden taustalla olla useampi samanaikainen sairaus. Neuropatologiselle tutkimukselle on edelleen tarvetta, niin diagnoosin varmistamisessa kuin pääallekkäisten neurodegeneratiivisten prosessien kartoittamisessa.

Avainsanat: muistisairaus, diagnostiikka

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	2
1.1	ALZHEIMERIN TAUTI	2
1.2	ALZHEIMERIN ERILAISET MUODOT	2
1.3	KLIINISEN KUVAN KEHITYS	2
1.4	RISKITEKIJÄT	3
1.5	PATOGENEESI	5
1.6	DIAGNOSTIIKKA	6
1.7	HOITO	10
1.8	ENNUSTE	12
1.9	NEUROPATOLOGINEN DIAGNOSTIIKKA	12
2	TUTKIMUKSEN TARKOITUS	14
3	AINEISTOT JA MENETELMÄT	15
4	TULOKSET	16
4.1	AINEISTON POTILAAT	16
4.2	ALZHEIMERIN TAUDIN DIAGNOSTIIKAN OSUVUUS	20
4.3	MUUT SAIRAUDET	21
4.4	TAUDIN KLIININEN VAIKEUSASTE VERRATTUNA BRAAKIN LUOKITUKSEEN	22
4.5	KLIININEN SEKÄ NEUROPATOLOGINEN DIAGNOSTIIKKA	23
5	POHDINTA	24
5.1	TÄRKEIMMÄT TULOKSET	24
5.2	TUTKIMUKSEN HEIKKOUEDET JA VAHVUUDET	27
5.3	YHTÄLÄISYYDET MUIHIN TUTKIMUKSIIN	28
5.4	JOHTOPÄÄTÖKSET	29
	LÄHTEET	31

1 JOHDANTO

1.1 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti (AT) on maailman yleisin etenevä muistisairaus. Se yleistyy voimakkaasti iän myötä, ja siten väestön ikääntyessä AT:n vallitsevuus lisääntyy maailmalla merkittävää vauhtia. Onkin ennustettu yli 65 vuotiaiden Alzheimerin taudin esiintyvyyden kaksinkertaistuvan noin viiden vuoden välein (1). Kaikista dementiaa kärsivistä noin 70 %:lla on Alzheimerin tauti (3), ja se onkin merkittävin yksittäinen syy vanhuusiän dementiaan. Muita etenevää muistisairautta voivat aiheuttaa Alzheimerin taudin lisäksi monet muutkin aivosairaudet; Parkinsonin tauti (PT), Lewyn kappale - tauti (LKT), vaskulaaridementia, muut aivoverenkierron häiriöt sekä otsaohimolohkorappeumat, kuten frontotemporaalinen dementia (FTD), etenevä sujumaton afasia tai semanttinen dementia. (4)

1.2 Alzheimerin erilaiset muodot

Alzheimerin tauti etenee tyypillisin vaihein hitaasti ja tasaisesti, ja siihen liittyy tiettyjen aivoalueiden ja neurokemiallisten järjestelmien vaurioituminen. Aivomuutokset alkavat kehittyä jo useita vuosia ennen ensimmäisten kognitiivisten oireiden ilmaantumista. Kliininen oirekuva korreloi neurofibrillimuutosten ja synapsien määrään sekä kolinergiseen vaurioon aivoissa. Varhaisoireiden perusteella Alzheimerista voidaan erotella neljä erilaista muotoa: tyypillinen amnestinen eli muistipainotteinen, posteriorinen kortikaalinen atrofia, logopeninen etenevä afasia sekä otsalohkodementiaa muistuttava taudinkuva. Amnestinen taudinkuva on selvästi yleisin tyyppi, ja sitä esiintyy 85 %:lla Alzheimer-potilaista. Se, mitä Alzheimer-muotoa potilas sairastaa, määräytyy sen perusteella, mistä aivovaurio alkaa. (5) AT voidaan jaotella myös sen puhkeamisajankohdan perusteella nuorella iällä puhkeavaan Alzheimerin tautiin sekä yli 65-vuotiaana puhkeavaan muotoon. Nuorella iällä puhkeavassa familiaarisessa AT:ssa geneettisillä tekijöillä on suuri merkitys.

1.3 Kliinisen kuvan kehitys

Aivopatologian edetessä tauti voidaan jakaa eri vaiheisiin kliinisen kuvan perusteella: oireeton eli prekliininen vaihe, varhainen eli prodromaalivaihe, lievä AT, keskivaikea

AT ja vaikea AT. Alzheimeriin taudin aivomuutokset kehittyvät usein ensimmäisenä heikoimmin myelinisoituineille limbisille alueille. Prekliinisessä vaiheessa aivopatologia on rajoittunut aivojen entorinaalisen ja transentorinaalisen kuorikerroksen alueelle. Tällöin potilaat ovat yleensä vielä täysin oireettomia, mutta joillakin potilailla voi esiintyä jo tässä vaiheessa lievää kognitiivista eli tiedonkäsittelyn häiriötä. Kognition lisääntyvä heikentyminen sairauden edetessä on kaikissa AT:n muodoissa hallitseva oire. Patologisia muutoksia kehittyä vasta ihan taudin loppuvaiheissa parhaiten myelinisoiduille alueille: sensoriselle ja motoriselle kuorikerrokselle tai näköaivokuorelle.

Prodromaalivaiheen ensioireet määräytyy sen mukaan, mitä AT:n muotoa potilas sairastaa. Yleisimmässä, amnestisessä tyypissä, muistivaikeudet ovat varhaisin kliininen löydös, ja myös taudin muissa vaiheissa muisti on vaikeimmin vaurioitunut aivojen osa-alue. Ensimmäisenä heikkenee oppimiskyky sekä episodinen muisti, ja nämä häiriöt ilmaantuvat usein silloin, kun aivovaurio on edennyt hippokampukseen sekä ympäröiville limbisille alueille. Muut kognitiiviset oireet alkavat lisääntyä pian taudin alkamisen jälkeen, ja taudin edetessä edelleen arkiselviytyminen ja omatoimisuus hankaloituvat. Taudin edetessä neuropatologisesti neokortikaaliseen vaiheeseen, dementia on yleensä jo selkeä. Koska kyseessä on aivosairaus, oireet ovat hyvin moninaiset ja neuropsykiatriset oireet korostuvat taudin loppuvaiheessa. Keskivaikeassa vaiheessa nähdään jo psyykkisten toimintojen muuttumista, joka voi ilmentyä masentuneisuutena, käytösoireina, aggressiivisuutena ja/tai persoonallisuuden muuttumisena. Vaikeassa AT:ssä kehittyä usein lisäksi ekstrapyramidaalioireita ja potilaalla alkaa ilmetä primaariheijasteita. Sairauden eteneminen johtaa lopulta potilaan kunnan romahtamiseen ja laitoshoitoon, ja aiheuttaa monella ennen aikaisen kuoleman.

1.4 Riskitekijät

Suurin osa Alzheimer-tapauksista on myöhäsiän tautimuotoa, jonka taustalla on sekä geneettisiä että ympäristöön liittyviä riskitekijöitä. Taudin puhkeamiseen myötävaikuttavia ympäristötekijöitä ovat muun muassa inflammatoriset tekijät, hyperkolesterolemia, ateroskleroosi, verenpainetauti, diabetes, eräät hormonaaliset tekijät, alhainen koulutustaso, aivojen iskemia sekä mahdollisesti myös elämän aikana koetut pään vammat. (4)

Merkittävänä geneettisenä riskitekijänä tunnetaan apolipoproteiini E:n alleeli $\epsilon 4$:n esiintyminen perimässä. Tutkimuksista riippuen alleeli $\epsilon 4$:n esiintyminen perimässä 2–4 -kertaistaa myöhemmän riskin sairastua AT:iin verrattuna muihin ApoE-alleleihin (6). Näillä oireettomilla AT-geenimuutosten kantajilla on PET-tutkimuksissa huomattu aineenvaihdunnan muutoksia gyrus cingulin takaosissa. (4)

Riskitekijänä ovat myös suvussa aikaisemmin esiintyneet varhain alkavat dementiat, jotka viittaavat suvussa mahdollisesti esiintyviin harvinaisen familiarisen AT -muotoon liittyviin geenimutaatioihin. Familiarista AT:tia sairastavalla tunnetaan tällä hetkellä ainakin kolme mahdollista tautigeeniä, APP-geeni sekä preseniili 1- ja 2- geenit (PSEN1- ja 2), joiden mutaatiot aiheuttavat varhaisella iällä (alle 65 vuotta) alkavan Alzheimerin taudin. Nämä geenimutaatiot voivat periytyä, ja siten suvussa nuorella iällä alkavat dementiat usein lisäävät sairastumisriskiä. Nämä geenimutaatiot ovat kuitenkin harvinaisia ja selittävät väestötasolla vain pienen osan Alzheimerin tautitapauksista.(6) Vain noin 5% nuorella iällä alkavista Alzheimerin taudin muodoista tiedetään liittyvän autosomaalisesti periytyviin mutaatioihin (2).

APP-geeni sijaitsee kromosomissa 21, joten Downin syndroomaa (DS) sairastavilla on kolme kopiota APP-geenistä. Trisomian vuoksi DS:ssa monet geenit ovat siten yli-ilmenneet, ja APP-geeni on yksi niistä. Ylimääräinen kopio tästä geenistä myötävaikuttaa Alzheimerin taudin varhaiseen puhkeamiseen. Lisäksi AT:n ja DS:n välistä yhteyttä on tutkittu myös epigeneettisten tekijöiden vaikutuksen kannalta. Downin syndrooma onkin yksi merkittävimmistä riskitekijöistä beeta-amyloidin varhaiseen kerääntymiseen aivoihin ja täten nuorella iällä alkavaan Alzheimerin tautiin.(2) Lähes kaikilla Downin syndroomaa sairastavilla henkilöillä todetaan jo keski-ikässä esiintyvän aivoissa alkavia AT:n neuropatologisia muutoksia. (4)

Myös muita AT:lle altistavia perinnöllisiä riskitekijöitä on tutkittu, mutta niistä löydökset ovat vasta alustavia. Alzheimerin tautiin liittyy siis selvästi myös periytyvä alttius. ApoE:n $\epsilon 4$ -alleelli yhdessä korkean iän ja hyperkolesterolemian kanssa on merkittävimpiä sporadisen AT:n riskitekijöitä. (7) Alzheimerin tautiin sairastuminen on monen eri tekijän summa, eikä kaikkia riskitekijöitä vielä tunneta.

1.5 Patogeneesi

Alzheimerin taudin patogeneesin kannalta kaksi merkittävintä piirrettä ovat amyloidiplakit ja tau-positiiviset neuroiitit, jotka leviävät ja kertyvät aivoissa. Amyloidiplakit koostuvat beeta-amyloidista ($A\beta$), jota on elimistössä normaalistikin. Tätä peptidiä syntyy amyloidiprekursoriproteiinin (APP) pilkkoutumistuotteena, ja sillä on elimistön soluissa useitakin tärkeitä tehtäviä. APP:n pilkkoutumisen ja pilkkoutumistuotteiden poistumisen välillä vallitsevan tasapainon horjuminen on keskeinen osa Alzheimerin syntymekanismia. Vanhemmalla iällä alkavassa AT:ssä epäillään patogeneesin liittyvän pikemminkin heikentyneeseen aivojen $A\beta$:n puhdistumaan kuin sen ylituotantoon. (4) (8)

Perinnöllisten muotojen geenimutaatiot aiheuttavat APP:n poikkeavan pilkkoutumisen, joka johtaa $A\beta$:n patologiaan oligomeereihin, jotka saostuvat aivoihin. Näitä geenimutaatioita tiedetään voivan olla APP-geenissä, preseniilin 1 (PSEN-1) - tai preseniilin 2 (PSEN-2) -geenissä. Normaalisti PSEN-1 ja -2 osallistuvat APP:n pilkkomiseen ja siten amyloidibetapeptidin ($A\beta$) muodostumiseen. Jos näissä geeneissä on mutaatio, joka lisää APP:n pilkkoutumista, $A\beta$:a tuotetaan enemmän kuin sitä poistuu. Tutkimusten mukaan erityisesti $A\beta_{42}$ oligomeerillä on keskeinen merkitys AT:n patogeneesissä. Näillä väärin laskostuneilla $A\beta$:n oligomeereillä ja Tau:lla on kyky toimia malleina vaarattomille vastineilleen ja siten muuttaa ne vastaaviksi patologisiksi muodoiksi. (6) (8)

Tau-proteiini on hermosolujen tukirakennetta, aksonien mikrotubuluksia, suojaava ja kasvua edistävä proteiini, jota esiintyy normaalisti pieninä määrinä hermosolujen ympärillä. Aivoissa soluvälitilaan kertyvät beeta-amyloidit muodostavat neuroneille toksisia amyloidiplakkeja neuronien ympärille. Nämä plakit ärsyttävät hermosolujen haaroja, dendriittejä, aiheuttaen neuroiitteja eli neuronien tulehdustilaa. Tulehdus aiheuttaa Tau-proteiinin liiallista kertymistä ja hyperfosforyloitumista, jolloin muodostuu niin kutsuttuja neuroiittiplakkeja amyloidiplakkien ympärille. Hyperfosforyloitunutta Tau:ta kertyy joskus myös hermosolujen sisälle neurofibrillaarisina kertyminä (neurofibrillary tangles, NFT). Alzheimerin taudin patogeneesin kannalta merkittävä tekijä onkin beeta-amyloidin kertymisen lisäksi Taun ja erityisesti hyperfosforyloidun Taun kertyminen. Nämä kertymät ovat aivojen hermosoluille toksisia ja aiheuttavat synapsien toimintahäiriöitä ja lopulta hermosolujen tuhoutumista. Alzheimerin

aiheuttamat muutokset johtavat ajan myötä aivojen tilavuuden ja painon alenemiseen sekä aivokammioden tilavuuden suurenemiseen. Lisäksi Alzheimer-potilailla todetaan usein beeta-amyloidikertymiä myös aivojen verisuonissa, jolloin puhutaan amyloidiangiopatiasta. (8) (7) (6)

1.6 Diagnostiikka

Alzheimerin tauti diagnosoidaan elämän aikana ilmenevien tyypillisten taudin etenemiseen liittyvien kliinisten oireiden sekä tautia tukevien eräiden kuvantamis- ja laboratoriotutkimusten perusteella. Muistisairauksia ei seulota järjestelmällisesti. Seulontatutkimukset käynnistetään silloin, jos henkilöllä havaitaan muutoksia hänen muistissaan, tiedonkäsittelykyvyssään tai toimintakyvyssään. Epäiltäessä muistisairautta nämä seulontatestit suorittaa yleislääkäri tai työterveyslääkäri muistitestien tekemiseen koulutetun hoitajan kanssa perusterveydenhuollossa. Ensisijaisen tärkeää on poissulkea parannettavissa olevat muistitoimintoja heikentävät sairaudet tai puutostilat. Näitä ovat esimerkiksi anemia, B12-vitamiinin puutos, hypotyreoosi, depressio, alkoholin vaurioittamat aivot sekä normaalipaineinen hydrokefalus. Muistivaikeuksien syynä voi olla myös aivovamma, aivoinfarkti, aivoverenvuodot tai normaali ikääntymiseen liittyvä muistivaikeus. Erotusdiagnostisista vaihtoehdoista saadaan moni poissuljettua laboratoriotutkimuksilla, anamnestisesti ja kyselykaavakkeita käyttämällä.

Seulontatutkimuksissa käytetään apuna erilaisia validoituja testilomakkeita (www.muistiasiantuntijat.fi). Muistitesteistä yksinkertaisempi MMSE (Mini-Mental State Examination) on laajalti käytössä, jolla voidaan karkeasti arvioida potilaan muistitoimintoja. Varhaisessa Alzheimerin taudissa MMSE-pisteet ovat usein vielä hyvät (yli 25/30 pistettä) ja muutos niissä on hidasta. Nykyisin terveydenhuollossa pitäisikin pyrkiä käyttämään MMSE:stä laajempaa ja täydellisempää versiota, CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) -tehtäväsarjaa, joka sisältää myös MMSE:n. Potilas on syytä lähettää eteenpäin muistipoliklinikalle tai muistisairauksien erikoislääkärille, jos

- a) potilaalla epäillään anamnestisesti muistisairautta sekä CERAD:ssa viivästetyn muistin osiossa yksikin tulos on poikkeava
- b) CERAD-testitulokset jäävät poikkeavaksi missä tahansa kahdessa tai useammassa tehtäväosiossa

On kuitenkin huomioitava, että osa potilaista, kuten työkäiset, harjaantuneet ja korkeasti koulutetut voivat selviytyä CERAD:sta normaalisti, vaikka anamnestisten tietojen perusteella olisi aihetta epäillä muistisairautta. Tällöin voidaan poikkeuksellisesti ohjata nämä potilaat neuropsykologisiin jatkotutkimuksiin, huolimatta heidän suoriutumisestaan CERAD-tehtäväsarjassa. Hyvin iäkkäät tai alhaisen koulutustason omaavat saattavat vastaavasti alisuoriutua muistitesteistä, vaikkei aivosairaudesta olisikaan kyse. Jos muistisairautta on aihetta epäillä tai potilaalla on diagnoosi, muistitestit toistetaan vuoden välein, jolloin voidaan seurata potilaan muistin tilaa. (5)

Muistipoliklinikalla tehdään tarkentavia neuropsykologisia tutkimuksia sekä muita jatkotutkimuksia. Potilaan kognitiivista tilaa voidaan seurata ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) nimisellä neuropsykologisella tehtäväsarjalla. Vaikka kognition heikkeneminen Alzheimerin taudissa on tyypillinen oire, korrelaatio kognitiomittareiden ja AT:n vaikeusasteen välillä on vain kohtalainen. Alzheimer-potilaiden arjen toimintakyvyn kartoittamiseen on olemassa myös validoitu kysely ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Co-operative Study Activity of Daily Life). Masennus on yleinen Alzheimerin taudin liitännäisoire sekä samalla myös merkittävä erotusdiagnostinen tekijä. Alkava muistisairaus voi myös peittyä masennuksen tai työuupumuksen alle. Usein AT seulonnassa käytetään myös masennusoireiden kartoitukseen tarkoitettua GDS-15 -lomaketta. Erilaisia kyselylomakkeita on laadittu myös potilaiden läheisille ja työnantajalle täytettäväksi, jotta pystytään kartoittamaan potilaan oirekuva mahdollisimman hyvin. (5)

Seulontatutkimusten jälkeen pyritään erikoissairaanhoidossa etsimään Alzheimerin tautia tukevia ja poissulkevia löydöksiä jatkotutkimusten avulla. Kuvantamismenetelmistä aivojen magneettikuvaus (MRI, magnetic resonance imaging) on selkeästi hyödyllisin AT:n varhaisdiagnostiikassa ja myös keskeisin lisätutkimus muistipoliklinikalla. MRI:ssä havaitun sisemmän ohimolohkon, erityisesti hippokampuksen ja entorinaalisen atrofian avulla voidaan varmentaa AT:n diagnoosi jo lievässä vaiheessa noin 90 % osuvuudella (4). Atrofian vakavuuden luokittelussa käytetään perinteisesti T1-painotteista kuvaussekvenssiä ja silmämääräisen arvioinnin apuna Scheltensin ym. mallikuvastoja. Viime vuosina tulkintaa helpottamaan on kehitetty myös tekoälyyn pohjautuva automatisoitu ohjelma. Hippokampusatrofia ei ole kuitenkaan täysin spesifinen löydös Alzheimerin taudille, vaan sitä voi esiintyä myös

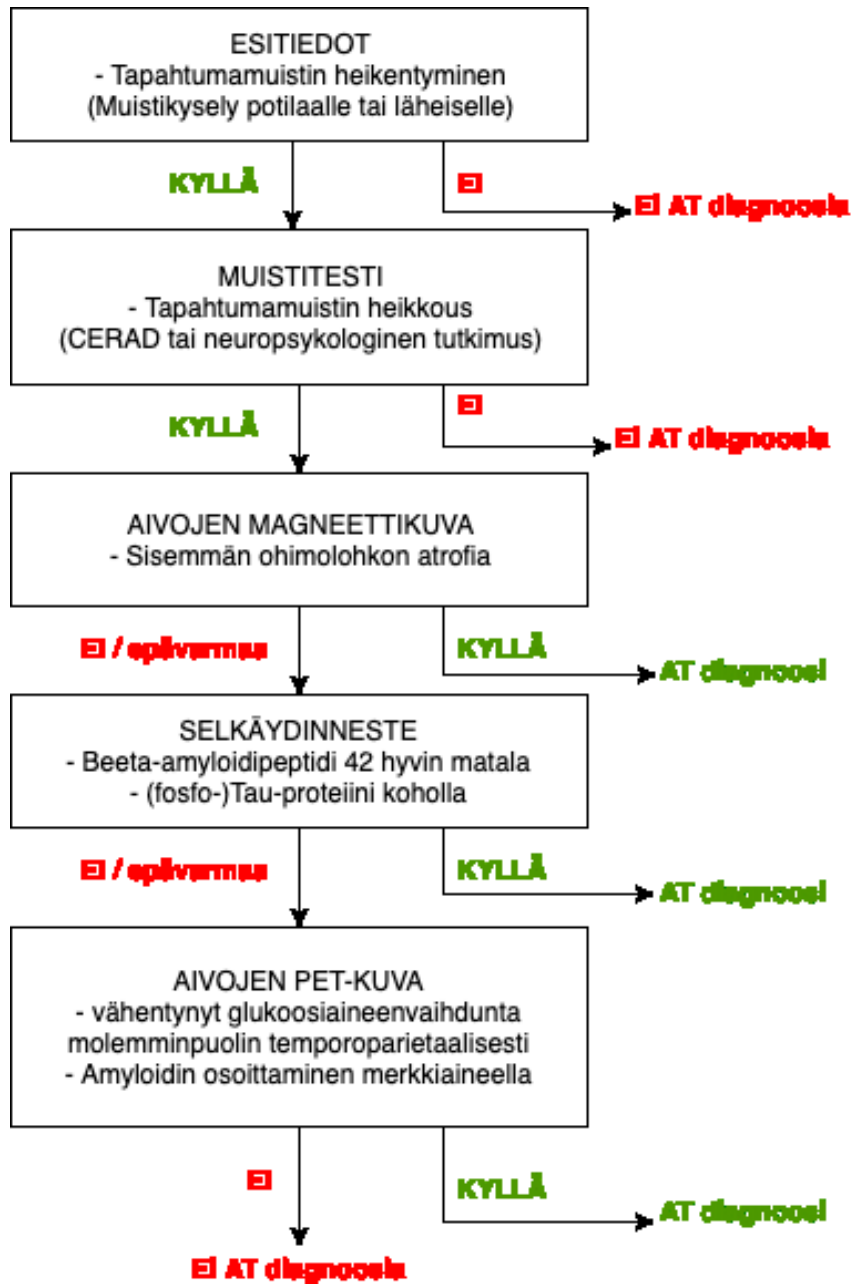
muissa aivosairauksissa. (5) Aivojen tietokonetomografian (TT) säderasituksen, sekä taudin varhaisvaiheiden huonon erotuskyvyn vuoksi sen käyttö AT:n diagnostiikassa on perusteltua vain tilanteissa, jossa MRI on vasta-aiheinen (4). Todellisuudessa kuitenkin monissa paikoissa TT:tä käytetään MRI:tä selvästi enemmän. TT-kuvantaminen on edelleen helpommin saatavilla, nopeammalla aikataululla ja siitä koituvat kustannukset ovat MRI:tä selvästi alhaisemmat. Kun käytetään tietokonetomografiaa muistisairauden diagnostiikassa, radiologi tekee kuvantamisen muistiprotokollalla.

Jos aivojen magneettikuvauksella ei päästä tarvittavaan diagnostiseen varmuuteen, voidaan AT:n varhaisdiagnostiikassa hyödyntää myös selkäydinnestetutkimusta. Pienentynyt likvorin A β 42-proteiinin pitoisuus sekä korkea tau- sekä fosforyloituneen Tau-proteiinin pitoisuus tukevat AT diagnoosia. (9)(5)(3) (kuvio 1) Lisäksi positroniemissiotomografialla (PET) on voitu todentaa Alzheimer-potilailla glukoosiaineenvaihdunnan heikentymistä erityisesti päälaki- ja ohimolohkojen kuorikerroksella posteriorisen gyurus cingulin ja sisemmän ohimolohkon alueella. Näitä muutoksia voidaan havaita jo AT:n varhaisessa vaiheessa, mutta PET tutkimuksen tarkkuus on heikko. Tutkimuksen herkkyys AT:lle on kuitenkin hyvä, koska vaikkakin muissakin taudeissa on havaittu samankaltaisia aivojen metabolian muutoksia, niiden esiintyminen aivoissa on kuitenkin erilaista. (3)(5)

Elektroenkefalogrammista (EEG) ei niinkään ole hyötyä AT:n diagnostiikassa, sillä se voi olla taudin alkuvaiheessa täysin normaali. Aivojen perustoiminnan hidastuminen näkyy EEG:ssä vasta taudin edettyä vaikeammaksi (4).

AT on yleinen, parantumaton ja etenevä sairaus, ja täten myös suuri menoerä yhteiskunnalle. Diagnostisten tutkimusten kustannukset muodostavat vain 2 % Alzheimerin taudin hoidon kokonaiskustannuksista. Varhainen diagnoosi takaa potilaalle varhaisemman hoidon aloituksen, hallitun hoitoprosessin ja siten paremman ennusteen, joka on myös kustannustehokkain vaihtoehto yhteiskunnalle. Varhaiseen ja oikeaan muistisairauden diagnoosiin on tärkeää panostaa, sekä kustannustehokkuuden, että potilaille parhaimman mahdollisen elämänlaadun takaamisen vuoksi. (9)

Kuvio 1. Alzheimerin taudin diagnostiikan vaiheet. Mukailtu lähteestä Muistisairaudet Duodecim Käypä hoito. (<https://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/hoi/hoi50044.pdf>)



Vuonna 2007 kansainväliset viralliset Alzheimerin taudin amnestisen muodon diagnoosikriteerit uudistuivat, jonka avulla AT:n diagnosointia on saatu varhaistuttua (taulukko 1).

Taulukko 1. Uudet diagnoosikriteerit. Mukailtu lähteestä Erkinjuntti T. ym.: Muistisairaudet. Helsinki Duodecim 2010.

Uudet tutkimusdiagnostiset kriteerit: Todennäköinen Alzheimerin tauti	
Pääkriteeri (aina täyttyvä)	Tasaisesti etenevä varhainen merkittävä episodisen muistin heikentyminen, joka kestänyt yli 6 kk (tieto potilaalta itseltään tai läheiseltä). <ul style="list-style-type: none"> • muistitestillä (MMSE/CERAD) varmennettu
Tukevat piirteet (1 tai useampi diagnoosia tukeva löydös täyttyy)	<ul style="list-style-type: none"> • aivojen magneettikuvassa sisemmän ohimolohkon atrofia • poikkeavat likvorin merkkitekijät (Aβ42, Tau, fosfo-tau) • tyypillinen PET-muutos (glukoosiaineenvaihdunta, amyloidi) • geneettisesti varmennettu autosomaalinen AT potilaan lähisukulaisella

Mikään kliininen tutkimusmenetelmä ei ole kuitenkaan täysin spesifinen Alzheimerin taudille. Varhaista kliinistä diagnostiikkaa hankaloittaa AT:n erilaiset muodot sekä AT:lle tyypillisten kliinisten oireiden kehittymisviive. Lisäksi diagnoosia vaikeuttaa muiden neurodegeneratiivisten sairauksien samankaltaiset oireet Alzheimerin taudin kanssa. Sekamuodot tuovat omat haasteensa AT:n diagnostiikkaan. Neuropatologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että jopa 70 %:lla on AT:n aivopatologian lisäksi muita aivomuutoksia. Nämä sekatyypit ovat ongelmallisimpia diagnosoida kliinisesti. AT:n lopullinen täysin varma diagnoosi saadaan vasta potilaan kuoleman jälkeen neuropatologisen tutkimuksen avulla. (4)

1.7 Hoito

Alzheimerin taudin hoidossa keskeisintä on varhainen diagnoosi, joka mahdollistaa lääkehoidon aloituksen taudin varhaisessa vaiheessa. Lääkeväste on sitä parempi mitä varhaisemmassa taudin vaiheessa se aloitetaan. Nykylääkehoito perustuu

pääasiassa asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjiin. AKE-estäjiä on käytössä kolme; donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Oikea lääkeannos saadaan, kun titrataan lääkkeitä hitaasti korkeimpaan siedettyyn annokseen. Mikäli annosnoston jälkeen alkaa esiintyä haittavaikutuksia, lasketaan annosta edelliselle tasolle ja pyritään nostamaan annosta uudelleen parin kuukauden kuluttua. Jos potilas ei siedä lääkettä edelleenkään, vaihdetaan lääke toiseen valmisteseen. AKE-estäjien yleisimmät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli, oksentelu sekä väsymys ja lihaskrampit. Ehdottomia vasta-aiheita AKE-estäjille ovat sick sinus -syndrooma, tuore sydäninfarkti, vatsahaava sekä vastikään tehty suolistoleikkaus. (10) (11)

Memantiini on toisen ryhmän Alzheimer lääke, jonka vaikutusmekanismina on estää aivoille haitallista liiallista glutamaatti-välittäjä-ainevaikutusta salpaamalla glutamaatin NMDA-reseptoreita. Memantiinia käytetään, jos potilaalle ei sovi AKE-estäjät tai jos tauti etenee lääkityksestä huolimatta ja tarvitaan AKE-estäjien rinnalle toinen lääke. Memantiinilla yksittäin käytettynä on osoitettu olevan vain vähäistä hyötyä kohtalaisen ja vaikean AT:n hoidossa, mutta yhdistettynä AKE-estäjään memantiinista on osoitettu olevan lisähyötyä. Memantiini on usein hyvin siedetty lääke, jolla on vähemmän sivuvaikutuksia kuin AKE-estäjillä. Haittavaikutuksina voi joskus kuitenkin esiintyä huimausta, päänsärkyä, uneliaisuutta, ummetusta ja hypertensiota. Memantiinilla ei ole ehdottomia vasta-aiheita, mutta munuaisten vajaatoiminta -potilailla on syytä kuitenkin nostaa annosta varovaisesti kreatiinitasoa seuraten. (10)

Nykylääkityksellä ei pystytä parantamaan muistisairauden jo tuhoamia alueita aivoissa. Varhain aloitettuna lääkityksen avulla voidaan kuitenkin hidastaa tai jopa pysäyttää Alzheimerin taudin eteneminen. Lääkitys auttaa potilasta selviytymään arkitoimissaan sekä lievittää käytösoireita, jolloin myös laitoshoidon joutumista saattaa lykkääntyä. Kognition heikentyessä kuntoutustoimet tulevat myös merkittäväksi osaksi hoitopolkua.(11) Kuitenkin mikäli tauti on jo ehtinyt edetä pitkälle, lääkityksistä on usein enemmän haittaa kuin hyötyä. Tietyissä taudin vaiheissa on tärkeä osata erottaa potilaat, jotka eivät enää hyödy Alzheimerin taudin etenemistä hidastavista lääkkeistä, ja joilla on tärkeämpää hoitaa itse taudin oireita. Vaikeassa AT:ssa esiintyy myös neuropsykiatrisia oireita, joista usein levottomuus ja käytösoireet ovat merkittävimpiä ja hankalimpia oireita potilaalle ja hänen läheisilleen. Tällöin usein itse Alzheimer-lääkityksen lisäksi tarvitaan myös muita hoitomuotoja. Käytösoireisiin ensisijaisena hoitona pitäisi pyrkiä käyttämään ei-farmakologisia keinoja, mutta ne

eivät ole tarpeeksi tehokkaita kaikille (12). Oirelääkkeinä neuropsykiatrisiin oireisiin voidaan tällöin käyttää antipsykootteja, kuten Risperidonia, sedatiivisia/unilääkkeitä, anksiolyyttejä sekä antidepressantteja (12). On kuitenkin osoitettu, että myös Memantiinilla voidaan hoitaa AT-potilaiden levottomuuden oireita, ja siten vähentää antipsykoottien tarvetta Alzheimerin hoidossa. (13)

1.8 Ennuste

AT on etenevä sairaus, eikä siihen ole viikasta tutkimuksesta huolimatta onnistuttu vielä kehittämään tautia parantavia lääkkeitä. Alzheimerin tauti altistaa itsenäinkin ennenaikaiselle kuolemalle edettyään loppuvaiheeseen. AT on usein potilaan peruskuolinsyy, ollen näin tärkein kuolemaan johtaneen tapahtumasarjan käynnistävä tekijä. Välitön kuolinsyy on usein infektio, tyypillisesti bronkopneumonia. Kliininen kokemus ja useat empiiriset tutkimukset osoittavat, että Alzheimerin tauti on iäkkäiden potilaiden keskuudessa yksi yleisimmistä peruskuolinsyistä.

Keskimääräinen elinikä (keskihajonta) AT:ssä on 5,9 (3,7) vuotta oireiden alkamisesta. Elinikaennuste vaihtelee riippuen missä iässä AT puhkeaa. Nuorella iällä, alle 75 -vuotiaana alkavilla eliniän ennuste on tutkimusten mukaan hiukan parempi, keskimäärin 8,4 (4,6) vuotta. Vanhemmalla iällä, yli 85-vuotiaana alkavassa AT:ssä jäljellä olevat elinvuodet olivat keskimäärin vain 3,8 (1,9) vuotta. Alzheimerin taudin kuolleisuusriskiä on kuitenkin vaikea arvioida yksinään, sillä usein yksilön kuolemaan johtaa useamman tekijän summa. On tehty tutkimuksia, joissa on todettu AT:n läsnäolon lisäävän yksilön kuolleisuuden riskiä noin 40 %. (14) Luultavasti Alzheimer tauti on syynä kuitenkin useampiin kuolemiin, kuin mitä kuolintodistusten perusteella havaitaan. (15)

1.9 Neuropatologinen diagnostiikka

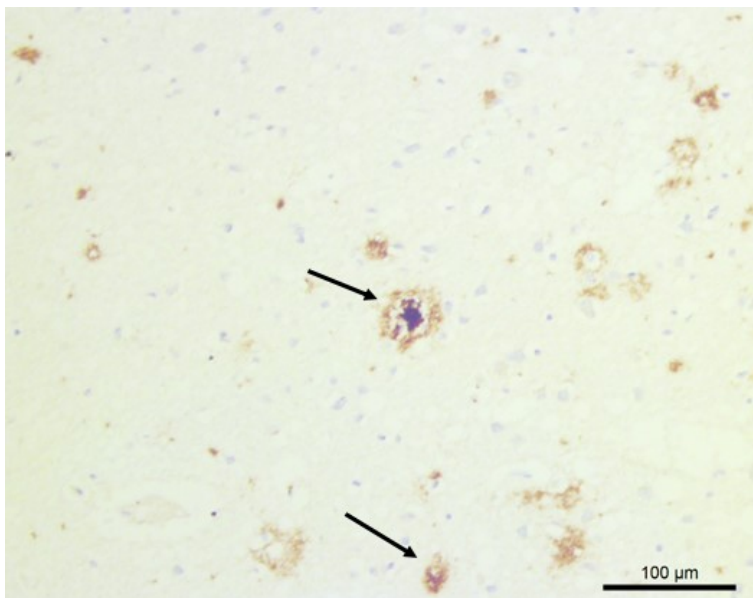
Neuropatologinen tutkimus on keskushermoston postmortaali tutkimus, joka voidaan tehdä ruumiinavauksen yhteydessä, kun halutaan tarkkaa tietoa keskushermoston tautiprosessista. Aivot fiksoidaan formaliiniliuoksessa vähintään kaksi viikkoa, jonka jälkeen ne ovat kiinteät ja patologi voi tutkia näytteet ensin makroskooppisesti ja sitten mikroskooppisesti. Neuropatologisessa tutkimuksessa pyrittämään asettamaan diagnoosi, poissulkemaan erotusdiagnostiset vaihtoehdot ja määrittämään taudin vaikeusaste. Löydökset sovitetaan yhteen obduktiossa tehtyihin löydöksiin ja otetaan

kantaa potilaan kuolinsyyhyn. Neuropatologinen tutkimus on edelleen ainoa varma tapa asettaa AT:n diagnoosi, sillä kliinisellä diagnostiikalla päästään vain noin 70-80 %:n osuvuuteen (4) (16) .

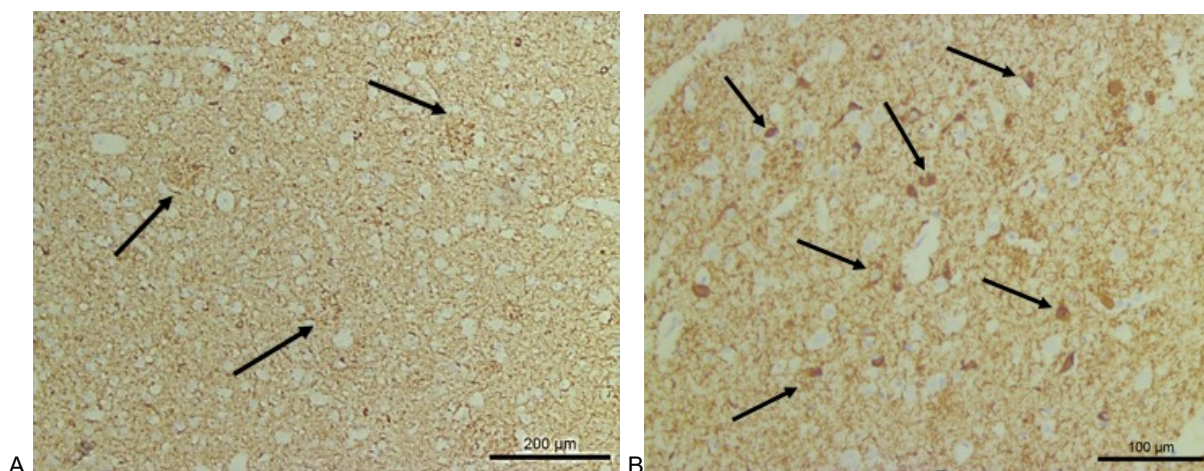
Alzheimerin taudin neuropatologista diagnostiikkaa varten on tehty suositus näytteiden ottokohdista, tarvittavista värjäyksistä ja raportoinnin muodosta. Histologisia näytteitä otetaan vähintään 14 kappaletta määritetyistä kohdista. Näytteistä tehdään HE-värjäys (Hematoxylin and Eosin) sekä immunohistokemiallisia värjäyksiä (beeta-amyloidi, tau, alfa-synukleiini, TDP-43), joilla osoitetaan neurodegeneratiivisille taudeille tyypilliset kertyneet patologiset proteiinit. Suosituksessa annetaan ohjeet AT:n keskeisten neuropatologisten muutosten määrän ja levinneisyyden arviointiin sekä erotusdiagnostiikkaan. AT:n keskeiset muutokset ovat korteksin amyloidiplakit sekä Tau-positiiviset neuriittiplakit ja hermosolujen sisäiset neurofibrillaariset kertymät (neurofibrillary tangles, NFT). (17)

Alzheimerin taudin tyypilliset histologiset muutokset esitetään kuvissa 1 ja 2.

Kuva 1. Beeta-amyloidivärjäys, isoaiukuori. Nuolet osoittavat amyloidiplakkeja. 200x suurennus.



Kuva 2. Tau-värjäys, isoaivokuori. A) Kortikaalisia neuriittiplakkeja, 100x suurennus. B) Hermosolun sisäisiä neurofibrilläarisia kertymiä, 200x suurennus.



Alzheimerin taudin Tau-positiiviset muutokset leviävät taudin edetessä temporaalilohkon mediaaliosan korteksilta ylemmäs temporaalilohkoon, frontaalilohkoon ja edenneessä taudissa vielä parietaalisesti ja okkipitaalisesti. Tähän perustuen taudin vaikeusaste arvioidaan parhaiten tauvärjäytyvyyden laajuuden mukaan Braakin luokkiin I-VI (Taulukko 2). Luokat I-II edustavat neuropatologisesti lievää AT:tä, III-IV keskivaikeaa ja V-VI vaikeaa tautimuotoa. Jos todetaan lievät neuropatologiset AT muutokset, on yleensä kyseessä taudin prekliininen vaihe. Tässä tilanteessa on syytä etsiä toista syytä kliinisesti todetulle selvälle kognitiivisen tason laskulle. (18)

Taulukko 2. Tau-värjäykseen perustuva vaikeusasteen tulkinta Alzheimerin taudissa:

Tau-positiivisen korteksin levinneisyys:	Alzheimerin taudin vaikeusaste:
Vain hippokampus	Lievä, Braak I-II
Hippokampus ja frontaalilohko	Keskivaikea, Braak III-IV
Hippokampus, frontaalilohko sekä okkipitaalilohko	Vaikea, Braak V-VI

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Neurodegeneratiivisten sairauksien diagnostiikka on viime vuosikymmenten aikana huomattavasti kehittynyt. Potilaiden elinaikana tehtävät tutkimusmenetelmät eivät kuitenkaan saavuta täyttä varmuutta diagnoosista. Näin ollen kuoleman jälkeinen

neuropatologinen tutkimus on edelleen ainoa tapa asettaa varma neurodegeneratiivisen sairauden diagnoosi.

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan yleisimpien neurodegeneratiivisten sairauksien kliinisen diagnoosin ja neuropatologisen lopullisen diagnoosien välistä hajontaa vuosina 2016-2017 Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS). Hypoteesina on, että kuvantamisen ja muun diagnostiikan kehityksestä huolimatta, neuropatologinen tutkimus antaa tärkeitä lisätietoja ja palautetta kliiniseen diagnostiikkaan ja hoitoon osallistuneille terveydenhuollon ammattilaisille.

3 AINEISTOT JA MENETELMÄT

Tutkimus on retrospektiivinen ja perustuu potilastietokannasta saatuun informaatioon sekä patologian osaston tietokannan QPatin neuropatologisen tutkimuksen lausuntoihin. Lupa rekisteritutkimukseen on saatu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiristä. Rekisteritutkimus ei vaadi eettisen toimikunnan lupaa. Tutkimuksen aineisto kuuluu tavanomaiseen salassapitovelvollisuuden piiriin.

Potilasaineisto koostui kaikista Tyksin potilaista, joille kuoleman jälkeen tehdyssä neuropatologisessa tutkimuksessa löydettiin Alzheimerin, Parkinsonin tai Lewyn kappale -tauti. Näillä kriteereillä saatiin potilaita aikaväliltä 2013–2017 oli yhteensä 98, joista valittiin 37 meidän tutkimukseemme sopivaa. Alkuperäisestä hausta poimittiin analysoitavaksi ne potilaat, joiden keskeisiä elämänaikaisista oireista ja löydöksistä oli dokumentoituja potilastietoja nähtävissä Uranus-tietokannassa. Alzheimer-potilaita tarkasteltiin aikaväliltä 2016–2017, joista tutkimukseen sopivia oli 22. Parkinson ja Lewyn kappale -taudin potilaita tarkasteltiin pidemmältä aikaväliltä 2013–2017, sillä näiden sairauksien esiintyvyys on huomattavasti vähäisempää. Parkinson-potilaita löytyi 12 ja Lewyn kappale -taudin potilaita kolme. Haku on tehty yhdessä LK Jenni Högermanin kanssa. LK Högerman keskittyy syventävissä opinnoissaan Parkinsonin ja Lewyn kappale -tautitapauksiin. Tässä kirjallisessa työssä käsitellään vain aineiston Alzheimer -tapauksia.

Potilaita, joiden aivoista oli löytynyt Alzheimerin tautiin sopivia muutoksia kahden vuoden (2016-2017) aikana ollut 53 kappaletta. Näistä 53 potilaasta vain 29:llä oli riittävästi potilastietoja kerättäväksi Uranus-tietokannassa. Näistä 29 potilaasta 23:lla

oli neurodegeneratiivisista sairauksista päädiagnoosina Alzheimerin tauti. 23 potilaan joukosta, yksi potilas jouduttiin poistamaan oikeuslääketieteellisistä syistä. Minun aineiston osion lopulliseksi potilasmääräksi jäi 22 Alzheimer potilasta. Tässä työssä käsitellään pääosin vain lopullista saatua Alzheimer -potilasaineistoa.

Potilastietokannasta kerättiin potilaiden perustiedot sekä oireet, kuten toistuva sekavuus, näköhäiriöt, liikkuminen, vapina ja rigiditeetti. Kirjattiin ylös myös potilaan ikä, jolloin muistamattomuutta oli havaittu ensimmäisen kerran, sekä ikävuosi, jolloin neurodegeneratiivinen diagnoosi oli asetettu. Selvitettiin myös potilaiden elinaikana tehdyt aivojen kuvantamistutkimukset, sekä viimeisimpien tehtyjen muistitestien, MMSE:n tulokset sekä oliko laajempaa testiä, CERAD:ia, ollenkaan edes tehty. Etsittiin potilastietokannoista myös mahdolliset muut diagnoosin vaikuttavat tekijät, kuten potilaiden sydän- ja verisuonitaudit, diabetes, epilepsia, psykiatriset diagnoosit sekä alkoholin suurkulutus.

Patologian osaston potilastietojärjestelmää, QPatia, käytettiin neuropatologisen osion selvittämiseen. Kirjattiin ylös mitä immunohistokemiallisia markkereita tutkituilta potilailta löydettiin neuropatologisessa tutkimuksessa. Alzheimerin tautiin viittaavia markkereita; beeta-amyloidia, Tau, hopeapositiiviset säikeet, sekä Alzheimerin neuropatologinen Braak -luokitus. Kirjattiin alfa-synukleiinin sijainti aivoissa, onko alfa-synukleiini löytynyt keksiaivoista, aivosillasta, cortexilta, limbisestä järjestelmästä vai muualta aivorungosta. Selvitettiin myös, onko substantia nigraa löydetty pigmenttikatoa, mikä oli aivojen paino (g), onko aivoista löytynyt atrofiaa yleisesti vai pelkästään hippokampusatrofiaa, onko infarktiarpia, amyloidiangiopatiaa, aivoaltimoimoiden ateroskleroosia. Joistakin aivoista oli tutkittu myös TDP-43 värjäys erotusdiagnostisesti. Kirjattiin myös jokaisen potilaan QPatin neuropatologisen tutkimuksen mukainen päädiagnoosi, sekä mahdolliset muut neurodegeneratiiviset diagnoosit. Saadut tiedot on koottu Exceliin ja tietoja on käsitelty tilastotieteellisesti sekä deskriptiivisesti.

4 TULOKSET

4.1 Aineiston potilaat

Näissä tuloksissa käsitellään pääosin vuosina 2016–2017 väillä neuropatologisesti tutkitut potilaat, joilla todettu avauksessa neuropatologiseksi päädiagnoosiksi

Alzheimerin tauti. Elinikä näillä 22 Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla oli 81,5 vuotta. Sukupuolijakauma oli suhteellisen tasainen, naisia hiukan enemmän 12, kun miehiä 10. Maininta potilaan muistamattomuudesta potilasasiakirjoissa oli keskiarvollisesti 1,6 vuotta ennen diagnoosin asetusta. Mediaani-ikä Alzheimerin taudin diagnoosin asetukselle oli 78 ikävuotta. Elinaika todetun muistisairaus diagnoosin jälkeen oli keskiarvollisesti vain 4,1 vuotta (taulukko 3 ja 4).

Taulukko 3 – Alzheimerin tautidiagnoosin saaneista potilaista koostuvan aineiston keskeiset kliiniset tiedot

Sukupuoli		
	Nainen	12
	Mies	10
Exitus Ikä (vuosina)		
	Keskiarvo	81,5
	Mediaani	82,5
	Vaihtelu	64 – 93
Diagnoosi-ikä (vuosina)		
	Keskiarvo	76
	Mediaani	78
	Vaihtelu	61 – 88
Muistamattomuus ennen diagnoosia (vuosina)		
	Keskiarvo	1,6
	Mediaani	2
	Vaihtelu	0 – 4
MMSE (pisteet)		
	Keskiarvo	14,7
	Mediaani	13
	Vaihtelu	4 – 26
Elinaika diagnoosin jälkeen (vuosina)		
	Keskiarvo	4,1
	Mediaani	3
	Vaihtelu	0 – 16

Taulukko 4. Aineiston potilaiden kliiniset ja neuropatologiset havainnot.

	Exitus Ikä & sukupuoli	Kliininen neurologinen oire/diagnoosi (ikä, jolloin se diagnosoitiin)	Ikä, jolloin muistamatto muuteen kiinnitettiin huomiota	MMSE	Kuvantamis- löydökset	Neuropatologiset löydökset	AD Braak
#1	84, mies	Alzheimer (81), epäily motoneuroni- taudista	80	20/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, PMA motoneuronitauti, Amyloidiangiopatia, arterioloskleroosi	V-VI
#2	84, mies	Vaikea muistisairaus; ei diagnoosia	84	13/30	Muu atrofia	Alzheimer, amyloidiangiopatia, arterioloskleroosi	IV
#3	85, nainen	epäily neurologisesta rappeumasairau- -desta, ei diagnoosia	Muistamatto muutta ei ole huomattu	-	Ei atrofiaa	Alzheimer, Intracerebraali hemorragia (ICH), amyloidiangiopatia	IV
#4	82, Nainen	Alzheimer (79)	Ei selkeää mainintaa	14/30	Ei atrofiaa	Alzheimer, Atero-/ arterioloskleroosi, infarktiarpia	V
#5	85, mies	Tarkemmin määrittämätön muistisairaus, epäily Lewyn kappale-taudista	84	26/30	Muu atrofia	Alzheimer, Amyloidiangiopatia	VI
#6	78, Nainen	Alzheimer (62)	59	22/30	hippokampus atrofiaa	Alzheimer amyloidiangiopatia, lievää atero- skleroosia	VI
#7	80, Nainen	Alzheimer (79), Epilepsia/ epileptinen kohtaus	75	9/30	Muu atrofia	Alzheimer (nopeammin etenevä muoto), atero-/ arterioloskleroosi, infarktiarpia	IV
#8	83, Nainen	Alzheimer (78), epilepsia, meningeooma (leikattu)	Ei selkeää mainintaa	10/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer (hyvin vähäistä arterioloskleroosia)	V

#9	82, Mies	Alzheimer (78), Epilepsia/ epileptinen kohtaus	Ei selkää mainintaa	12/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, Lewyn kappale muutoksia, amyloidiangiopatia, arterioloskleroosi, infarktiarpia	V
#10	92, nainen	Määrittämätön dementia, Subduraalihakematooma (2016), frontaalinen ICH	91	16/30	Muu atrofia	Alzheimer, amyloidiangiopatia, arterioloskleroosi, infarktiarpia	IV
#11	77, mies	Alzheimer (72), nielemisvaikeus	72	5/30	Muu atrofia	Alzheimer, PSP, arterioloskleroosi	V
#12	93, nainen	Alzheimerin tauti (84), jossa vaskulaaridementian piirteitä, ICH	84	21/30	hippokampus atrofia	Alzheimer, arterioloskleroosi, ICH	I
#13	89, Nainen	Alzheimer (87), subduraalihakematooma (SDH)	84	10/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, Lewyn kappale muutoksia, SDH, akuutti infarkti, infarktiarpia	IV
#14	81, Nainen	Ei neurologista diagnoosia, näkö- ja kuuloharjoja	81	-	Ei atrofiaa	Alzheimer, ateroskleroosi	II
#15	92, Mies	Lewyn kappale -tauti (88), myös Parkinsonin tautia epäilty	85	13/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, ateroskleroosi, infarktiarpia	II
#16	87, nainen	Alzheimer (86), Epilepsia/ epileptinen kohtaus	86	10/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer	IV
#17	69, Nainen	Alzheimer (66), Epilepsia	64	13/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, Amyloidiangiopatia, arterioloskleroosi	V-VI
#18	67, mies	Alzheimer (62)	62	19/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, lievää ateroskleroosia	V-VI

#19	64, mies	Alzheimer (61), Lihasspasmeja, faskikulaatioita	Ei selkeää mainintaa	4/30	hippokampus + muu atrofia	Alzheimer, Parkinson, infarkti arterioloskleroosi	V
#20	78, Mies	Alzheimer (78)	Muistamatto muudesta ei mainintaa ennen diagnoosia	-	Muu atrofia	Alzheimer, atero-/ arterioloskleroosi	II
#21	76, nainen	Alzheimer (75)	73	20/30	Muu atrofia	Alzheimer, arterioloskleroosi	IV
#22	85, mies	Tarkemmin määrittämätön muistisairaus	84	23/30	Ei ole tehty kuvantamisia	Alzheimer, atero-/ arterioloskleroosi, akuutti hemorrhagia	II

4.2 Alzheimerin taudin diagnostiikan osuvuus

22:sta neuropatologisesti diagnosoidusta Alzheimer-potilaasta 15 (68%) oli saanut Alzheimerin diagnoosin elinaikanaan. Seitsemälle (32%) potilaalle ei ole näin ollen asetettu oikeaa diagnoosia kliinisesti. Näistä 4:llä (18%) potilaista oli diagnosoitu pelkästään tarkemmin määrittelemätön muistisairaus. Kahdelle (9,1%) ei ole asetettu elinaikana minkään näköistä muistisairausdiagnoosia. Yhdelle (4,5%) potilaista oli kliinisesti epäilty muistamattomuuden syyksi Lewyn kappale -tautia. Potilaista kahdella ei ollut mitään kirjausta potilasteksteissä muistamattomuudesta Uranus tietokannassa, mutta toisella (#20) niistä oli kuitenkin ehditty asettaa AT diagnoosi elämän aikana. 4:llä potilaalla selkeää muistamattomuuden alkamisajankohtaa ei ole kirjattu selkeästi tietoihin.

Koko aineistostamme 17 potilaalla 37 potilaasta oli kliinisenä diagnoosina Alzheimer. Kliinisestä näkökulmasta 17 kliinisen AT diagnoosin saaneesta potilaasta 15 potilaalla (88%) AT varmistui neuropatologisessa tutkimuksessa myös päädiagnoosiksi. Kahdella (12%) oli kliinisestä Alzheimer diagnoosista eriävä neuropatologinen päädiagnoosi. Kuitenkin näissä molemmissa tapauksissa neuropatologisessa tutkimuksessa oli löytynyt myös Alzheimerin tautiin sopivia muutoksia. Toisessa näistä tapauksista AT Braak-luokitukseksi oli kuitenkin merkitty III, joka vastaa keskivaikeaa Alzheimerin tautia. Toisella Alzheimerin muutoksia oli vain aivokuoren uloimmassa osassa ja muutokset olivat hyvin niukkoja, jotka eivät selitä kliinisiä oireita. Kaikissa kliinisesti AT diagnoosin saaneista siis diagnoosi varmistui jollain tasolla myös

neuropatologisesti. Huomattavaa oli kuitenkin se, että osalla potilaista (12%) oli kuitenkin toinen merkittävämpi, kliinisiä oireita selittävä neurodegeneratiivinen diagnoosi, jota kliinikot eivät ole huomanneet diagnosoida potilaiden elämän aikana. Myös niiltä potilailta, joiden kohdalla kliininen diagnoosi varmistui neuropatologiestikin päädiagnoosiksi, löytyi muita neurodegeneratiivisia muutoksia aivoista, jotka ovat voineet vaikuttaa potilaan kliiniseen kuvaan (taulukko 5).

Taulukko 5. Kliinisen ja neuropatologisen diagnostiikan osuvuudet ja eriävyydet koko aineistosta (n. 37)

	Kliininen diagnoosi	Neuro- patologinen pää- diagnoosi sama	Neuropatologinen päädiagnoosi eriävä	Neuropatologisessa tutkimuksessa oli löytynyt kuitenkin kliiniseen diagnoosiin sopivia muutoksia	Eriäviä diagnooseja Yhteensä n (%)
Alzheimerin tauti	17	15	2	17	5,9%
Lewyn kappale -tauti	3	2	1	2	33%
Parkinsonin tauti	13	12	1	1	7,7%
Tarkemmin määrittämätön dementia	4	-	- (4)	-	-
Ei kliinistä diagnoosia	2	-	- (2)	-	-

4.3 Muut sairaudet

Tutkimuksessa tarkasteltiin myös Alzheimer-potilaiden muiden kliinisten diagnoosien esiintyvyyttä, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, diabeteksen, epileptisen kohtausten sekä yleisimpien psykiatristen sairauksien. Selvisi, että 21 potilaalla (95%) oli elinaikana diagnosoitu, jokin sydän- tai verisuonitauti. 8:lla (36%) oli diabetes ja 5:llä (23%) oli epilepsia tai vähintään yksi epileptinen kohtausta. Kolmella (14%) potilaista oli diagnosoitu depressio, kahdella (9,1%) oli kaksisuuntainen mielialahäiriö -diagnoosi,

joista toisella oli lisäksi skitsoaffektiivinen häiriö. Yhteensä 5:llä (23%) oli jokin psykiatrinen diagnoosi Alzheimerin taudin lisäksi.

Neuropatologisissa tutkimuksissa 22:lta Alzheimer-potilaalta 5:ltä (23%) oli löytynyt myös jokin muu neurologinen sairaus eli kyseessä oli sekamuotoinen Alzheimerin tauti. Näistä yhdellä oli AT:n lisäksi motoneuronitauti, yhdellä progressiivinen supranukleaarinen halvaus (PSP), yhdellä Parkinson ja kahdella muulla Lewyn kappale- muutoksia. Lisäksi 22 potilaasta kolmella (14%) oli ollut taustalla jokin aivoverenvuoto, kahdella intraserebraalivuoto ja yhdellä subduraalihakematooma. Vaskulaariset tekijät, aivovaltimoiden atero-/ arterio-/ arterioskleroosi, potilaiden aivoissa oli enemmän sääntö kuin poikkeus. 17 potilaalla (77%) 22:sta oli sklerosoituneet aivovaltimot. Neuropatologisessa tutkimuksessa 7 potilaalla (32%) oli löytynyt lisäksi infarktiarpia. Myös amyloidiangiopatian ja Alzheimerin taudin esiintyminen yhdessä oli yleistä, 8:lla (36%) 22 potilaasta esiintyi aivoissa myös amyloidiangiopatiaa.

4.4 Taudin kliininen vaikeusaste verrattuna Braakin luokitukseen

MMSE on yleisin kliinisessä käytössä oleva testi dementian ja kognition vaikeusasteen arviointiin. Se on helppo ja nopea tehdä, mutta ei ole yhtä tarkka kuin laajempi CERAD -muistitesti. Potilasaineistomme mukaan Alzheimer -potilaista vain 10:lle (45%) oli tehty CERAD, MMSE-tulokset sen sijaan oli kirjattu 19 potilaalle (86%), kolmella tarkastelemistamme potilaista MMSE:tä ei ole tehty lainkaan. Jos potilaiden MMSE oli testattu useampaan otteeseen, otettiin tutkimukseen vain huonoin potilastietokantaan kirjattu tulos. MMSE pisteiden mediaani oli 13, mutta vaihtelu oli suurta, huonoin tulos oli 4 pistettä (#19) ja paras tulos oli 26 pistettä (#5). Tosin MMSE-testin toistojen määräkin vaihteli merkittävästi, osalla MMSE:tä uusittiin tietyin aikaväleihin, osalla potilastietoihin oli kirjattu vain yksi MMSE tulos. Braakin luokitusta käytetään kuvaamaan Alzheimerin taudin neuropatologista vaikeusastetta. Aineiston Braak-luokitusten mediaani oli IV.

Taulukko 6. Elinaikana saatu huonoin MMSE-tulos verrattuna neuropatologin määrittelemään Braakin luokkaan.

MMSE/Braak	Braak I-II Lievä AT	Braak III-IV Keskivaikea AT	Braak V-VI Vaikea AT	Yhteensä
MMSE 1-12 p. Vaikea dementia	0	3 (13,6%)	4 (5,5%)	7 (31,8%)
MMSE 13-19 p. Keskivaikea dementia	1 (4,5%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)	6 (27,3%)
MMSE 20-24 p. Lievä dementia	1 (4,5%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	4 (5,5%)
MMSE 25-27p. Mahdollinen lievä kognitiivinen heikentyminen	1 (4,5%)	0	1 (4,5%)	2 (9,1%)
MMSE:tä ei ole tehty	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0	3 (13,6%)

MMSE:n jaottelun lähde: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/diagnosis/medical_tests

Aineistostamme kootun taulukon perusteella ei saatu luotettavaa yhtäläisyyttä MMSE:n ja Braakin välille Alzheimerin taudin vaikeusasteen mittareina. Erityisesti poikkeavuuksia oli lievän demencian kohdalla (MMSE 2-30p.), jossa Braakin luokituksen mukaisesti monet olivat kuitenkin jo vaikeaa tautimuotoa (taulukko 6).

4.5 Kliininen sekä neuropatologinen diagnostiikka

Kliinisen diagnostiikan osalta MMSE:n ja CERAD:n lisäksi lähes kaikkien aineiston potilaiden pää oli kuvannettu, lukuun ottamatta yhtä. Jonkinlaista aivojen atrofiaa näkyi 18 potilaalla (86%) kuvatuista. Kolmella (14%) potilaista atrofiaa ei näkynyt aivoissa lainkaan. 9:llä (43%) näkyi atrofiaa hippokampusessa sekä muualla aivoissa. Kahdella (9,5%) kuvatuista potilaista oli pelkästään hippokampusatrofiaa. Lisäksi 7:llä (33%) ei ollut hippokampusatrofiaa, mutta atrofiaa erottui muualla aivoissa.

Neuropatologisessa tutkimuksessa 18 potilaalla (82%) oli aivoissa beeta-amyloidikertymiä, kolmella asiasta ei ollut mainintaa QPatin tiedoissa ja yhdellä beeta-amyloidia ei ollut löytenyt. Tau-positiivisia neuriittiplakkeja ja/tai hermosolujen sisäisiä

neurofibrillaarisia kertymiä oli kaikissa tutkituissa Alzheimer-potilaiden aivoissa. Hopeapositiivisia säiekimppuja oli löytynyt 11 potilaan (50%) aivoista.

5 POHDINTA

5.1 Tärkeimmät tulokset

Neuropatologisia diagnooseja tarkastellessa, koko aineistosta 22:lla oli Alzheimerin tauti päädiagnoosina. Näistä kahdella (9,1%) ei ollut kliinistä muistisairaus diagnoosia lainkaan ja neljällä (18%) oli diagnosoitu määrittämätön dementia. Näistä vain yhdellä (#15) oli kliinisenä diagnoosina eriyvä neurodegeneratiivinen sairaus. Tässä tapauksessa klinikot olivat diagnosoineet potilaalle Lewyn kappale -taudin Alzheimerin taudin sijaan. Potilaskertomuksissa on myös maininta Parkinsonin taudista, johon aloitettu elinaikana lääkitys, mutta vanhainkodissa pärjällyt ilman lääkitystä ja taudinkuvaa on pidetty enemminkin Parkinson-tyyppisenä oireiluna. Mitään Lewyn kappale -tautiin tai Parkinsonin tautiin viittaavaa aivopatologiaa ei neuropatologisessa tutkimuksessa kuitenkaan löytynyt, negatiiviset löydökset alfa-synukleini- ja TDP-43-vasta-aineella. Substantia nigra-alueella ei selviä Lewyn kappaleita tullut esille. Sen sijaan Tau-vasta-aineella tuli esiin kohtalaisen vahvaa positiivista löydöstä sekä substantia nigra-alueella, että periaqueductaalisisessa hermokudoksessa sekä aivosillassa. Myös hippocampusten alueella ja myös gyrus cingulin alueella oli näkynyt positiivisesti värjäytyviä hermosoluja ja neuriittiplakkeja, beeta-amyloidi-värjäystä ei tässä histologisessa tutkimuksessa ole pyydetty. Nämä löydökset sopivat lievään Alzheimerin tautiin (Braak II). Aivoista oli todettavissa lisäksi reilusti vaskulaarisia löydöksiä; atero-/arterioloskleroosia sekä vanhoja infarktiarpiä. Tässä tapauksessa kognitiivisten häiriöiden taustalla ovat olleet Alzheimerin taudin lisäksi merkittävät vaskulaariset tekijät, mitkä ovat voineet vaikuttaa sekoittavasti potilaan oirekuvaan. Tämän potilaan oireet olivat toistuvat sekavuusjaksot ja muistamattomuus, joka alkoi noin 3 vuotta ennen diagnoosin asettamista. MMSE-testin tulos oli huonoimmillaan 13/30, CERAD:ia potilaalle ei ole tehty. Näköhäiriöistä, vapinasta tai rigiditeetistä ei ollut potilaskertomuksissa mainintaa. Potilaalla oli kuitenkin käytössään liikkumisen apuväline. Kuvantamistutkimuksista huomattiin potilaalla olleen atrofiaa sekä hippocampuksessa että muualla aivoissa. Tällä potilaalla oli myös muun muassa merkintöjä potilaskertomuksissa sydän- ja verisuonisairauksista, diabetesta ja alkoholin suurkulutusta.

Amyloidiangiopatian ja Alzheimerin taudin komorbiditeetti on yleistä. Amyloidiangiopatia lisää intracerebraalisten hemorragioiden (ICH) riskiä ja sillä on itsenäinen vaikutus kognition heikkenemiseen (19). Meidän tutkimuksessamme 8 potilaalla 22 potilaasta (36%) on löytynyt aivoista neuropatologisessa tutkimuksessa amyloidiangiopatiaa Alzheimerin taudin muutosten lisäksi. Amyloidiangiopatiassa beeta amyloidi -proteiinit kertyvät aivojen hiusverisuoniin korvaten siellä verisuonten seinämien sileitä lihaksia sekä käynnistäen vaskulaarista rappeutumista. Tästä johtuen amyloidiangiopatia tiedetään lisäävän erityisesti iäkkäillä aivojen sisäisiä verenvuotoja (ICH) sekä mikroskooppisia kortikaalisia infarkteja. Täten nämä muutokset aiheuttavat jo itsessään episodisen muistin heikkenemistä, erillään Alzheimerin taudin patologian vaikutuksista. (19) Aineistomme Alzheimer potilaista kahdella oli aivoissa ICH:n merkkejä, joista toisella (#2) oli myös amyloidiangiopatiaa. Amyloidiangiopatiaa ja Alzheimerin tautia on varsinkin taudin alkuvaiheessa samankaltaisten muistioireiden vuoksi hyvin vaikea erottaa toisistaan ja niiden päällekkäisyyttä on hankala havaita kliinisesti. Kliinisesti itse amyloidiangiopatiaa ei koskaan diagnosoida, mutta sen aiheuttamat kliiniset seuraukset saatetaan huomata. Pienen potilasmäärämme vuoksi aivoverenvuotojen ja amyloidiangiopatian välillä ei tässä tutkimuksessa merkittävää yhtäläisyyttä kuitenkaan havaittu. Neuropatologisessa tutkimuksessa amyloidiangiopatian ja Alzheimerin taudin komorbiditeetin yleisyys tuli kuitenkin pienestä aineistosta huolimatta selvästi esille.

Infarktiarpia/ yksittäinen vanha infarkti näkyi 7 potilaalla 22 potilaasta (27%). Näiden taustalla on ollut todennäköisesti useimmissa tapauksissa huomaamattomat mikroskooppiset aivoinfarktit. Seitsemästä kahdella oli infarktiarpien lisäksi myös amyloidiangiopatiaa, mutta lähes kaikilla näistä, paitsi yhdellä, oli lisäksi aivoissa aivovaltimoiden kovettumaa eli atero- tai arterioloskleroosia. 17 potilaalla 22:sta (77%) oli löytynyt jonkinasteista aivovaltimoiden kovettumaa neuropatologisessa avauksessa. Sekamuotoinen neurodegeneratiivinen tauti vaskulaaristen tekijöiden kanssa on noussut johtavaksi syyksi ikääntymiseen liittyvässä kognitiivisessa vajaatoiminnassa (20). Myös meidän aineistossamme 77 %:lla potilaista oli Alzheimerin lisäksi jonkinlainen vaskulaarinen tekijä myötävaikuttamassa oireisiin. Näistä kolmella oli vain lieviä vaskulaarisia muutoksia, mutta loppuilla 14 potilaalla vaskulaariset tekijät olivat Alzheimerin lisäksi pääasiallinen syy muistioireille. Vaskulaaristen tekijöiden aiheuttama dementia onkin Alzheimerin taudin kanssa

yleisimpiä syitä muistisairauksille (20). Vaskulaariset syyt kuitenkin harvoin tunnistetaan kliinisesti dementian aiheuttajiksi. Vain yhdellä (#12) näistä potilaista oli maininta potilastiedoissa Alzheimerin lisäksi myös vaskulaarisista tekijöistä. Atero-/arterioskleroosi vahvistaa dementian oireita ja voi siten johdattaa kliinikon helposti ajattelemaan Alzheimerin tautia vaikeampana kuin mitä se todellisuudessa on. Sekamuotoisten muistisairauksien huono tunnistaminen voi olla myös yksi tärkeä tekijä, miksi Alzheimerin nykylääkitystä on pidetty varsin tehottomana.

Koko aineistostamme, 37 potilaasta 30:llä (81%) oli neuropatologisessa tutkimuksessa AT-muutoksia aivoissa. Näistä 5:llä oli lievä AT, eli Braak I-II tasoisia muutoksia. Kaikilla näillä oli kuitenkin jo kliinisesti nähtävissä dementian oireita. Yhdellä ainoalla potilaalla oli Braak I muutokset, muilla oli vähintään Braak II tason muutoksia. Kaikilla näillä lievän AT:n potilailla oli löydetty AT muutosten lisäksi aivovaltimoiden ateroskleroosia. Kliinisesti kognitiota heikentää merkittävästi näissä tapauksissa muut tekijät, kuten vaskulaariset tekijät, sillä Alzheimerin tauti aiheuttaa selkeää kliinistä dementiaa yleensä vasta Braak III -tasosta eteenpäin. Lievä AT on yleensä vielä kliinisesti oireetonta vaihetta, ellei aivoissa ole muita kognitiota heikentäviä tekijöitä.(21)

Meidän tutkimuksessamme vaikeaa dementiaa MMSE pisteiden perusteella (1-12p) sairastavilla potilailla neuropatologisessa tutkimuksessa AT Braak oli vähintään IV. Ja MMSE pisteiden perusteella keskivaikeaa dementiaa (13-19p.) sairastavistakin vain yhdellä potilaalla oli neuropatologisesti määritelty lievä Alzheimer (Braak II). Muistitesteissä hyvin pärjäävistä potilaista (mahdollinen/lievä kognition heikentymä, MMSE 20-30p.) neljällä (67 %) todettiin neuropatologisessa tutkimuksessa keskivaikeat tai vaikeat AT-muutokset (Braak III-VI). Vain kaksi kuudesta (33%) sai MMSE:tä vastaavan löydöksen neuropatologisesti (Braak I-II). (taulukko 6)

Braakin luokituksen tiedetään yleisesti korreloivan hyvin kliinisen AT:n vaikeusasteeseen. Tutkimuksessamme esiin tullut ristiriita selittyy parhaiten sillä, että viimeisen sairaalassa tehdyn MMSE:n ja neuropatologisen tutkimuksen välillä on voinut olla pitkä aikaväli. Alzheimerin tauti on etenevä sairaus, ja korrelaatio saataisiin parhaiten esiin isoissa aineistoissa, kun MMSE on tehty potilaan elinaikana toistuvasti, myös viimeisinä elinvuosina.

Mielenkiintoista oli myös huomata, että yhdellä aineistomme potilaista (#20) ei ole kirjattu tai tehty ollenkaan MMSE:tä tai CERAD:ia. Myöskään muistamattomuudesta ei ollut puhetta potilaskertomuksissa. Kuvantamistutkimuksissa atrofiaa ei näkynyt hippokampuksen alueella, mutta muualla kyllä. Alzheimerin diagnoosi oli kuitenkin ehditty asettaa vielä elämän aikana näiden kliinisten löydösten perusteella. Kliininen diagnoosi oli kuitenkin yhtenevä neuropatologisen tutkimuksen kanssa, huolimatta vähäisistä kliinisistä diagnostisista tutkimuksista. Tähän syynä on saattanut olla mahdolliset merkinnät eri potilastietojärjestelmissä, joita Uranuksessa emme näe, mikäli potilas on käynyt muualla tutkituttamassa muistisairauttaan.

Aineistomme potilaat olivat melko iäkkäitä, mediaani-ikä koko aineistosta katsottuna oli 83 vuotta (kts. Taulukko 4). Yleisesti tässä ikäryhmässä Alzheimerin tauti on niin yleinen, että lähes kaikilla on aivoissa jonkinlaisia AT-muutoksia, vaikka ei oireita vielä olisikaan. Yleisesti on todettu, että yli 70-vuotiaista oireettomista henkilöistä noin 20-40 %:lla löytyy biomarkkereita tai ruumiinavauksen todisteita AT patologiasta (1). Lievien Alzheimer -muutosten runsauden vuoksi onkin suositeltu, ettei välttämättä neuropatologisesti edes asetettaisi AT diagnoosia, vaan puhuttaisiin vain aivoista neuropatologisesti löydettävistä Alzheimerin taudin kaltaisista muutoksista ja niiden asteista (17). Tämän tyyppinen raportointi toisi paremmin esiin päällekkäisten patologisten prosessien merkitystä.

5.2 Tutkimuksen heikkoudet ja vahvuudet

Kyseessä ei ole väestöön pohjautuva otos vaan valikoitunut joukko. Kaikille vainajille ei tehdä ruumiinavausta, eikä kaikissa ruumiinavauksissa tehdä neuropatologista tutkimusta. Neuropatologiseen tutkimukseen tulevat vain ne tapaukset, joista on pyydetty obduktio, ja on joko lähettävän lääkärin tai obdusentin arvion mukaan sairastanut neurologista oiretta tai tautia, joka olisi syytä varmistaa. Neuropatologinen tutkimus tehdään yleensä osana obduktiota myös, jos epäillään neurologista sairautta peruskuolinsyiksi. Näin ollen tutkittavaksi on valikoitunut mahdollisesti vaikeammin diagnostisoitavia tai vaikea-asteisempia tapauksia. Valikoitumista on myös voinut aiheuttaa se, että muilla alueilla hoidettuja jouduttiin puutteellisten kliinisten tietojen vuoksi rajaamaan pois tutkimuksesta. Vainajat, joiden neuropatologinen tutkimus on tehty Tyksissä, eivät välttämättä ole elinaikanaan olleet aina hoidossa Tyksissä tai

Turun alueella, jossa olisi käytössä sama potilastietojärjestelmä. Täten lopullinen aineiston potilasmäärä jää suhteellisen pieneksi.

Tutkimuksemme on retrospektiivinen tutkimus, jossa tieto potilaista kerätään potilaiden kuoleman jälkeen. Aineiston keräysprosessissa joudumme luottamaan täysin potilastietojärjestelmään kirjattuihin tietoihin. Potilaat, jotka ovat käyttäneet usean eri alueen terveystalouksia, joissa on käytössä eri potilastietojärjestelmät, kaikki tutkimuksemme kannalta oleellinen tieto ei välttämättä ole päätynyt meidän tietoisuuteemme. Lisäksi epäluotettavuutta lisää se, että ennen ei ole ollut käytössä sähköistä potilastietojärjestelmää ja vanhoja tietoja on jouduttu siirtämään paperisista versioista sähköiseen, ja osa tiedoista puuttuu sähköisistä järjestelmistä kokonaan.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuuluu potilaiden tietojen tarkka läpikäynti sekä monipuolinen tarkastelu. Pienen potilasmäärän vuoksi heidän elinaikaiset tietonsa on käyty tarkasti läpi. Tutkimuksessa on tarkasteltu jokaisen potilaan muistamattomuuden kehitystä, mahdollisen Alzheimerin, Parkinsonin tai Lewyn kappale -tautiin viittaavia oireita sekä muita mahdollisia diagnooseja ja oireita, jotka on voineet vaikuttaa neuropatologisesta diagnoosista eriävän kliinisen diagnoosin asettamiseen.

5.3 Yhtäläisyydet muihin tutkimuksiin

Tutkimukssamme saatiin esiin samansuuntaisia löydöksiä kuin isoissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa. National Institute on Aging (NIA) instituutin sponsoroimassa laajassa tutkimuksessa potilaita oli kerätty vuosilta 2005–2010 ja niitä oli kokonaisuudessaan 919. Näistä lopullisista potilasmäärästä 526 oli kliinisesti diagnosoitu Alzheimerin tauti, joista 438 potilaalla (83%) varmistui diagnoosi neuropatologisessa tutkimuksessa oikeaksi (16). Meidän aineistomme kliinisten AT diagnoosien osuvuus oli 88 %, joka on käytännössä samaa luokkaa tämän aineiston kanssa, jossa osuvuudeksi saatiin 83 %. Pientä eroavaisuutta selittää meidän tutkimuksemme pieni aineisto sekä kerätyn aineiston tuoreus verrattuna NIA:n suureen tutkimukseen. Meidän tutkimuksemme aineisto kerättiin yli 10 vuotta tuoreimmista potilaista, joten kliininen diagnostiikka on todennäköisesti myös kehittynyt tässä ajassa. Lisäksi on huomioitava tutkimuksia verratessa, että Alzheimerin taudin diagnostisia kriteereitä on muutettu useampaan otteeseen viimeisen 30 vuoden aikana. Tässä isossa väestötutkimuksessa neuropatologisen

diagnoosin asettamisessa käytettiin NIA–Reagan kriteereitä. Alzheimerin taudin kliinisessä diagnostiikassa useammassakin tutkimuksessa on todettu korkea sensitiivisyys, mutta kohtalaisen matala spesifisyys. Kliinisessä diagnostiikassa sensitiivisyys nousee, kun AT:n kliinisen diagnostiikan kriteerit ovat sallivammat, kun taas spesifisyys nousee, kun diagnostiikkaa tehdään rajoitetummin.

AT:n kliininen diagnoosi ei edelleenkään varma, vaikka diagnostiikka on kehittynyt näiden tutkimusten jälkeen. Edelleen tarvitaan neuropatologisia tutkimuksia varmistamaan aivoissa oleva neurodegeneratiivinen patologia. Biomarkkereiden ja kuvantamisen kehitystä tarvitaan. Esimerkiksi amyloidikuvantaminen voisi tulevaisuudessa auttaa muistisairauksien erotusdiagnoosissa sekä helpottaa kliinikkoa diagnosoimaan ja aloittamaan hoidot mahdollisimmat varhaisessa Alzheimerin taudin vaiheessa. (22)

5.4 Johtopäätökset

Tutkimuksemme osoittaa, että kliinisen diagnostiikan osuvuus on AT:n osalta hyvä. Päällekkäiset neurodegeneratiiviset prosessit jäävät kuitenkin varsin usein identifioimatta. Muistisairaana potilaan kliinisessä diagnostiikassa suurimmat sudenkuopat ovat varhaisen taudin identifioiminen sekä samanaikaisten mustiin vaikuttavien aivosairauksien tunnistaminen. Muistisairauden kliinisen kuvan kulku on syynä sen vaikeaan varhaiseen diagnostiikkaan. Selvät kliiniset oireet tulevat usein esiin vasta, kun tauti on aiheuttanut aivoissa merkittäviä patologisia muutoksia. Sekamuodoissa, kun muistin ja kognition heikentymiseen vaikuttaa aivoissa useampi neurodegeneratiivinen sairaus tai muu aivosairaus, kliiniset oireet näkyvät voimakkaampina. Näissä tilanteissa klinikko voi päätellä diagnosoidun aivosairauden olevan vaikeampi kuin mitä se todellisuudessa on. Yhden muistisairaus -diagnoosin asettamisen jälkeen klinikot harvemmin päättelevät uusien oireiden liittyvän mahdollisesti johonkin toiseen päällekkäiseen prosessiin aivoissa. Neuropatologiselle tutkimukselle on edelleen tarvetta, niin diagnoosin varmistamisessa, kuin päällekkäisten neurodegeneratiivisten prosessien kartoittamisessa. Neuropatologisen tutkimuksen lausunto antaa klinikkolle tärkeää palautetta, joka voi selittää esimerkiksi potilaan epätyypillistä oirekuvaa tai heikkoa lääkävastetta. Kliinisen diagnostiikan osuvuutta pyritään jatkuvasti parantamaan Alzheimerin taudissa ja sen tärkeyteen on kiinnitetty erityistä huomioita maailmanlaajuisesti taudin esiintymisen merkittävän

kasvun myötä. Entistä tarkempien kliinisten diagnoosien myötä myös lääkkeiden tehokkuus ja taudin ennuste saadaan toivottavasti tulevaisuudessa kohenemaan.

References

1. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*. 2019;103(2):263-93.
2. Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)*. 2020 January 09;12(1):1011-33.
3. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014 Apr 15;88(4):640-51.
4. Erkinjuntti T, Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H. *Muistisairaudet*. Helsinki: Duodecim; 2010.
5. Koivisto AM, Paajanen T, Rinne J, Vanninen R, Herukka S, Lötjönen J, et al. Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen. *Duodecim*. 2018;134(24):2519-28.
6. Tanila H, Hiltunen M, Myllykangas L. Alzheimerin taudin patofysiologia - mitä uutta? *Duodecim*. 2018;134(24):2511-8.
7. Leoni V. The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011 March 01;49(3):375-83.
8. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014 April 01;71(4):505-8.
9. Remes A, Leikola M, Majamaa K, Nikkanen M, Ruokonen L, Rusanen M, et al. Alzheimerin taudin merkkitekijöiden käyttö muistisairauksien diagnostiikassa. *Duodecim*. 2009;125(20):2215-22.
10. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine*. 2016 June;16(3):247.
11. Hallikainen M. Alzheimerin taudin nykylääkehoito ja lääkekehityksen haasteet. *Sic! : lääketietoa Fimeasta*. 2014;4(1):14-8.
12. Porsteinsson A, Antonsdottir I. An update on the advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(6):611-20.
13. Naharci MI. Could delirium and anti-dementia drugs effect the treatment of agitated nursing home residents with Alzheimer dementia? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(1):89.
14. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol*. 2005 May 01;62(5):779-84.

15. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016 April 01;12(4):459-509.
16. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 April 01;71(4):266-73.
17. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012 January 01;8(1):1-13.
18. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006 October 01;112(4):389-404.
19. Camacho J, Moline T, Bonaterra-Pastra A, Ramon Y Cajal S, Martinez-Saez E, Hernandez-Guillamon M. Brain ApoA-I, ApoJ and ApoE Immunodetection in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Front Neurol.* 2019 March 13;10:187.
20. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844-66.
21. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(3):691-701.
22. Mallik A, Drzezga A, Minoshima S. Clinical Amyloid Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2017;47(1):31-43.

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.