

<https://helda.helsinki.fi>

Yleisten aivorappeumasairauksien laajeneva kirjo

Myllykangas, Liisa

2021

Myllykangas , L 2021 , ' Yleisten aivorappeumasairauksien laajeneva kirjo ' , Duodecim ,
Vuosikerta. 137 , Nro 11 , Sivut 1145-1152 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16269.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/344163>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Liisa Myllykangas

Yleisten aivorappeumasairauksien laajeneva kirjo

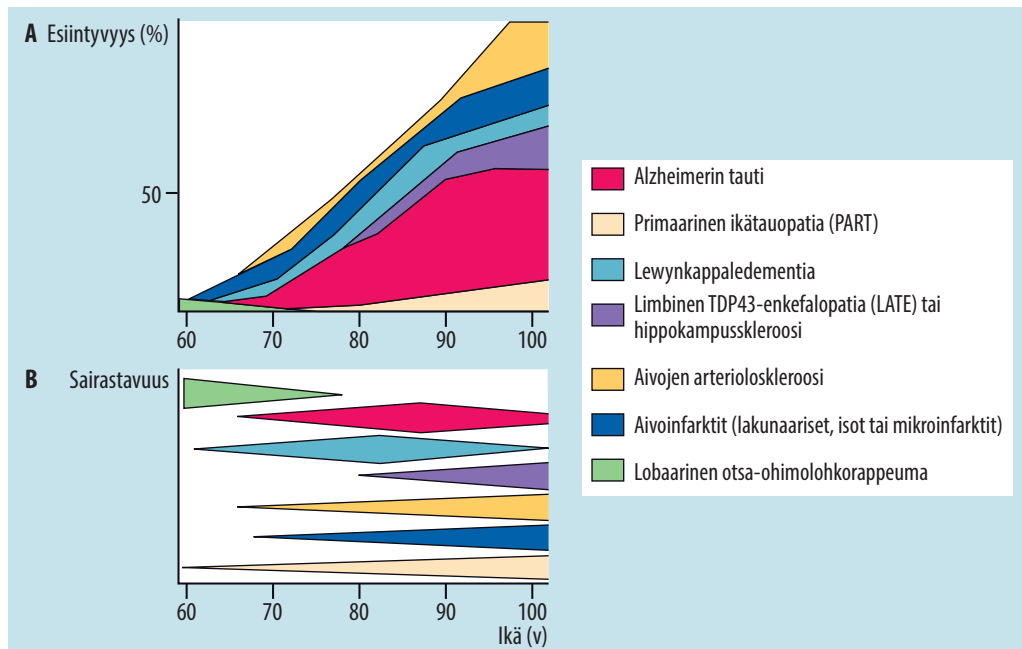
Viimeaikaiset neuropatologiset tutkimukset ovat osoittaneet yleisten aivorappeumasairauksien olevan oletettua heterogeenisempia. Alzheimerin taudista ja lewyngappaledementiasta on tunnistettu alatyyppejä, jotka eroavat klassisista muodoista tautimuutosten anatomisen jakauman ja kliinisen kuvan osalta. Lisäksi on tunnistettu uudentyyppisiä neuropatologisia entiteettejä, joiden kliininen kuva muistuttaa erityisesti Alzheimerin tautia. Limbinen TDP-43-enkefalopatia (LATE) on TDP-43-proteiinin kertymätauti. Primaarisessa ikätaupatiassa (PART) todetaan kohtalaisen runsasta hermosäietyyppistä tau-patologiaa, mutta ei juurikaan beeta-amyloidipatologiaa. Monet uudentyyppisistä tautimuodoista ovat varsin yleisiä erityisesti yli 80-vuotiaiden ikäryhmässä ja koskettavat väestön ikääntymisen myötä maailmanlaajuisesti miljoonia ihmisiä. Tautimuotojen kliinisten ja patologisten piirteiden tunnistaminen ja nykyistä paremmat diagnostiset työkalut ovat edellytys tautispesifisten hoitojen kehittämiseksi.

Termi dementia (lat. de ~ ilman, pois; mens ~ mieli, järki) viittaa kliiniseen oireyhtymään, joka ilmenee tavallisesti muisti-, ajattelu- ja käytösongelmina. Yleisimpiä dementiaan johtavia aivosairauksia ovat primaariset aivorappeumasairaudet, joista Alzheimerin tauti (AT) ja lewyngappaledementia (LKD) ovat tavallisimmat. Myös vaskulaariset tekijät ovat usein mukana dementiaa aiheuttamassa.

Maailmassa arvioidaan nykyisin olevan 50 miljoonaa dementiaa sairastavaa henkilöä, ja yksi uusi dementiatapaus diagnosoidaan joka kolmas sekunti. Väestön vanhetessa dementoivia aivosairauksia sairastavien määrän arvioidaan kasvavan rajusti, ennusteiden mukaan jopa 150 miljoonaan vuonna 2050. Dementiasairaudet aiheuttavat jo nyt arviolta yli 800 miljardin Yhdysvaltain dollarin kustannukset vuosittain, ja myös kustannusten odotetaan lisääntyvän räjähdysmäisesti lähitulevaisuudessa. Aivorappeumasairauksien ehkäisy- ja hoitokeinojen kehittäminen onkin yksi lähitulevaisuuden suurimmista terveydenhuollon haasteista (1).

Klassiset aivorappeumasairaudet ovat olleet tunnettuja jo pitkään. Viimeaikaisissa neuropatologisissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että klassiset aivosairaudet eivät ole niin yhtenäisiä sairauksia kuin on aiemmin luultu. AT:sta ja LKD:sta on tunnistettu alatyyppejä, jotka eroavat klassisista muodoista tautimuutosten anatomisen jakauman ja kliinisen kuvan osalta. Lisäksi neuropatologisissa tutkimuksissa on havaittu uudentyyppisiä tautientiteettejä. Monet uusista tautimuodoista esiintyvät yleisinä erityisesti hyvin iäkkäiden (yli 80-vuotiaiden) ikäryhmässä, jossa eri aivosairauksien osuudet ovatkin nykytiedon valossa erilaisia kuin nuoremmassa ikäryhmässä.

Erityisesti AT:n esiintyvyyden on laajoissa neuropatologisissa aineistoissa todettu suhteellisesti vähentyvän yli 85-vuotiaiden joukossa, ja vastaavasti uudentyyppisten tautientiteettien ja -muotojen sekä verisuonipatologioiden olevan tässä ikäryhmässä yleisempiä (KUVA 1) (2). Tässä ikäryhmässä dementia on usein seurausta monesta samanaikaisesta neurodegeneratiivisesta prosessista, mikä lisää kliinisen diagnosoinnin vaativuutta. Hyvin iäkkäät ovat



KUVA 1. Dementiaa aiheuttavien aivorappeumasairauksien esiintyvyys neuropatologisissa aineistoissa (A) ja sairastavuus (B) suhteessa ikään. AT:n suhteellinen esiintyvyys vähenee 85 vuoden saavuttamisen jälkeen, kun taas LATE:n, PART:n ja verisuonisyyden osuus demencian taustatekijänä suurenee (2).

olleet viime aikoina kaikkein voimakkaimmin suureneva väestönosa (3). Heidän joukossaan demencian esiintyvyys on suuri, jopa 30–40 %, joten hyvin iäkkäiden dementiapotilaiden lukumäärä lisääntyy tulevaisuudessa huomattavasti (4).

Esittelen uudentyyppisiä yleisiä demenciaan johtavia tautientiteettejä ja klassisten aivorappeumasairauksien alatyyppejä (TAULUKKO 1). Keskityn erityisesti hyvin iäkkäillä yleisiin tautimuotoihin.

AT:n alatyypit

AT on yleisin demenciaan johtava rappeuttava aivosairaus, jonka neuropatologisia tyyppilöydöksiä ovat solunulkoiset, beeta-amyloidista koostuvat neuriittiset plakit sekä solunsisäiset tau-proteiinista koostuvat hermosäiekimput (NFT), neuropiililangat ja neuriitit. Neuropatologinen AT-diagnosi perustuu beeta-amyloidipatologian arviointiin CERAD- ja Thalini luokitusten avulla sekä Braakin NFT-luokan määrittämiseen (TAULUKKO 2) (5).

Käytännön työtä tekeville neuropatologeille ja klinikoille on ollut jo pitkään selvää, että AT ei ole yksi tauti. Neuropatologisissa tutkimuksissa havaitaan usein tapauksia, joissa joko tau- tai beeta-amyloidipatologia painottuu eri tavalla kuin oppikirjoissa on kuvattu, ja myös taudin kliinisessä kuvassa esiintyy runsaasti vaihtelua potilaiden välillä. Kirjallisuudessa on kuvattu erityisesti harvinaisia AT-variantteja, esimerkiksi suomalaistutkijoiden julkaisema ”pumpulipalloplakki”-AT-variantti (6). Ensimmäinen AT:n yleisiä neuropatologisia alatyyppejä kuvaava tutkimus julkaistiin kuitenkin vasta vuonna 2011 (7).

Mayo-klinikan tutkijoiden julkaisussa kuvattiin klassisen AT-tyypin lisäksi kaksi uudentyyppistä AT:n alatyyppeä, hippokampusta säästävä ja limbisesti painottuva. Artikkelissa tunnistettiin uudet alatyypit kvantitatiivisen tau-patologian määrittämisen ja matemaattisen algoritmin avulla kahdessa valikoidussa aineistossa. Nämä koostuivat 889 ja 113 neuropatologisesti diagnosoiduista AT-potilaasta.

Hippokampusta säästävissä alatyypissä tau-

patologia painottui kuorikerrokselle ja hippokampuksessa todettiin vähäisempi määrä tau-patologiaa, kun taas limbisesti painottuvassa tyyppissä tau-patologiaa todettiin runsaasti hippokampuksessa ja vähemmän kuorikerroksella. Beeta-amyloidipatologia ei eronnut määrältään näiden kahden alatyypin tai klassisen AT:n välillä (7).

Hippokampusta säättävää muotoa todettiin 9–11 %:lla AT-potilaista, ja se oli yleisempi nuoremmilla (oireiden alku keskimäärin 63-vuotiaana) ja miehillä (63 % potilaista). Limbisesti painottuvaa muotoa todettiin 14–21 %:lla, ja se oli yleisempi iäkkäillä (oireiden keskimääräinen alku 76-vuotiaana) ja naisilla (69 %). Hippokampusta säästävää muotoa sairastavista 30 %:lla ei ollut kliinistä AT-diagnoosia, kun taas limbisesti painottuvaa alatyypistä sairastavista AT-diagnoosi puuttui vain 6 %:lta. Hippokampusta säästävään muotoon liittyi nopeampi MMSE-pistemäärän pieneneminen, ja taudin kesto oli keskimäärin kaksi vuotta lyhyempi (8 vs 10 vuotta) (7).

AT:n alatyyppejä on tämän jälkeen tutkittu vain harvoissa histopatologisissa aineistoissa. Itävaltalaisen aivopankin materiaaliin pohjautuvassa tutkimuksessa hippokampusta säästävää alatyypistä todettiin 8,2 %:lla ja limbisesti painottuvaa alatyypistä 8,9 %:lla tutkituista. Myös tässä aineistossa limbisesti painottuva alatyypistä oli yleisempi naisilla ja iäkkäillä (8). Erityisesti

TAULUKKO 1. Dementiaan johtavia uudentyyppisiä neuropatologisia entiteettejä.

Uudentyyppiset entiteetit	
Limbinen TDP-43-enkefalopatia	
Primaarinen ikätauopatia (PART)	
Klassisten aivorapeumasairauksien alatyypit	
Alzheimerin taudin alatyypit	
Limbisesti painottuva	
Hippokampusta säästävä	
Lewynkappaledementian alatyypit	
Kaudorostraalinen	
Mantelitumakelähtöinen	

väestöpohjaisten aineistojen tutkimuksia tarvitaan selvittämään hippokampusta säästävän ja limbisesti painottuvan alatyypin merkitystä eri ikä- ja väestöryhmissä.

LKD:n alatyypit

LKD on toiseksi yleisin primaarinen aivorapeumasairaus, joka johtaa patologisen alfasynukleiini-proteiinin kertymiseen hermosoluihin erityisesti aivorungossa, limbisillä alueilla ja kuorikerroksessa. Vaikka LKD kuvattiin omana neuropatologisenä ja kliinisenä tautientiteettinä jo 1980-luvulla, se on edelleen kliinisesti alidiagnosoitu sairaus, jonka tutkimus on jäänyt selvästi jälkeen muiden rappeuttavien aivosairauksien tutkimuksesta.

TAULUKKO 2. Alzheimerin taudin neuropatologinen diagnoosi määritetään semikvantitatiivisesti tau-patologiaa kuvaavan Braakin luokituksen ja beeta-amyloidipatologiaa kuvaavien CERAD- ja Thalinin luokitusten avulla. Kun Braakin luokka on V–VI, CERAD-luokka 2–3 ja Thalini luokka 4–5, demensian katsotaan suurella todennäköisyydellä johtuvan AT-patologiasta. Jos löydösten vaikeus on näitä luokituksia vähäisempi, AT:n todennäköisyys on kohtalainen tai pieni löydösten vaikeuden mukaan. PART-potilaiksi luokitellaan henkilöt, joilla on vähäistä tai kohtalaista hermosäietyyppistä tau-patologiaa (Braakin luokat I–IV) mutta vain niukalti tai ei lainkaan beeta-amyloidipatologiaa (Thalini luokat 0–2) (2,5).

Thalini luokka (0–5)	CERAD-luokka (0–3)	Braakin NFT-luokka (0–VI)			
		0	I tai II	III tai IV	V tai VI
0	0	Ei	Ei	Ei	Ei
1 tai 2	0 tai 1	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys
1 tai 2	2 tai 3	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys
3	Mikä tahansa	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys
4 tai 5	0 tai 1	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys
4 tai 5	2 tai 3	Pieni todennäköisyys	Pieni todennäköisyys	Kohtalainen todennäköisyys	Suuri todennäköisyys

Varma PART
Mahdollinen PART

NFT = hermosäiekimppu

Eräs keskeinen ongelma LKD:n tutkimuksessa on ollut taudin kliinisen kuvan ja neuropatologisten muutosten päällekkäisyys Parkinsonin taudin kanssa. Toisaalta raja myös AT:n suuntaan ollut epäselvä, sillä LKD:n neuropatologisia muutoksia erityisesti limbisillä alueilla esiintyy usein yhtäaikaaisesti AT:n tautimuutosten kanssa. Tämä on johtanut vaikeuteen kerätä yhdenmukaisia LKD-aineistoja. Esimerkiksi LKD:n geneettisiä tutkimuksia on tehty verraten vähän, ja niiden tulokset ovat olleet vaikeasti toistettavia (9).

Alfasynukleiinipatologian oletetaan leviävän keskushermostossa prionin tapaan eli kolmiulotteiselta rakenteeltaan muuntuneiden alfasynukleiinimolekyylien uskotaan itsenäisesti monistavan itseään soluissa, siirtyvän hermosolusta toiseen ja leviävän siten eri aivoalueille (10). LKD:n neuropatologisten muutosten luokittelussa on pitkään käytetty DLB Consortiumin luokitusta (11). Se pohjautuu saksalaisen neuroanatomian Heiko Braakin yhteistyökumppaneineen kehittämään Parkinsonin taudin etenemishypoteesiin, jonka mukaan alfasynukleiinipatologia leviää kaudorostraalisesti eli patologian kertyminen alkaa ydinjatkoksesta, leviää sitten keskiaivoihin sekä sieltä edelleen limbisille alueille ja lopulta kuorikerokselle (12).

Toisaalta tiedetään, että suurella osalla AT-potilaista esiintyy myös LKD-patologiaa, erityisesti mantelimumakkeessa ja muilla limbisillä alueilla, ja nämä tapaukset eivät näytä noudattavan kaudorostraalista leviämismallia. Neuropatologi Dennis Dicksonin ryhmä kuvasi vuonna 2006 valikoidussa ruumiinavausaineistossa mantelimumakkeeseen painottuvaa patologiaa 18 %:lla neuropatologisesti diagnostisoiduista AT-potilaista ja tulkitsi limbisesti painottuvan taudin edustavan klassisesta kaudorostraalisen tyyppin taudista erillistä synukleinopatiaa, jota esiintyy erityisesti AT-potilailla (13).

Oma ryhmämme raportoi äskettäin, että suomalaisessa yli 85-vuotiaista koostuvassa 304 henkilön väestöpohjaisessa Vantaa 85+ -aineistossa esiintyy kahta anatomisesti ja geneettisesti erilaista LKD-tyyppiä (**KUVA 2**). LKD-tyypistä patologiaa löytyi 41 %:lta tutkitavista. Tutkimuksessa analysoitiin patologian määrää

yhdeksätoista aivoalueella, minkä perusteella luotiin kullekin tutkitulle yksilöllinen malli neuropatologisten muutosten etenemisestä eri alueilla.

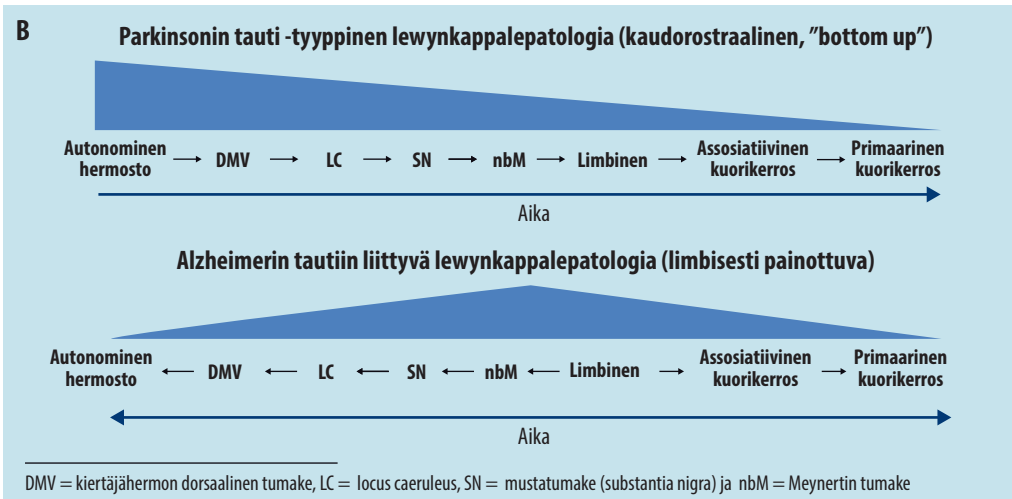
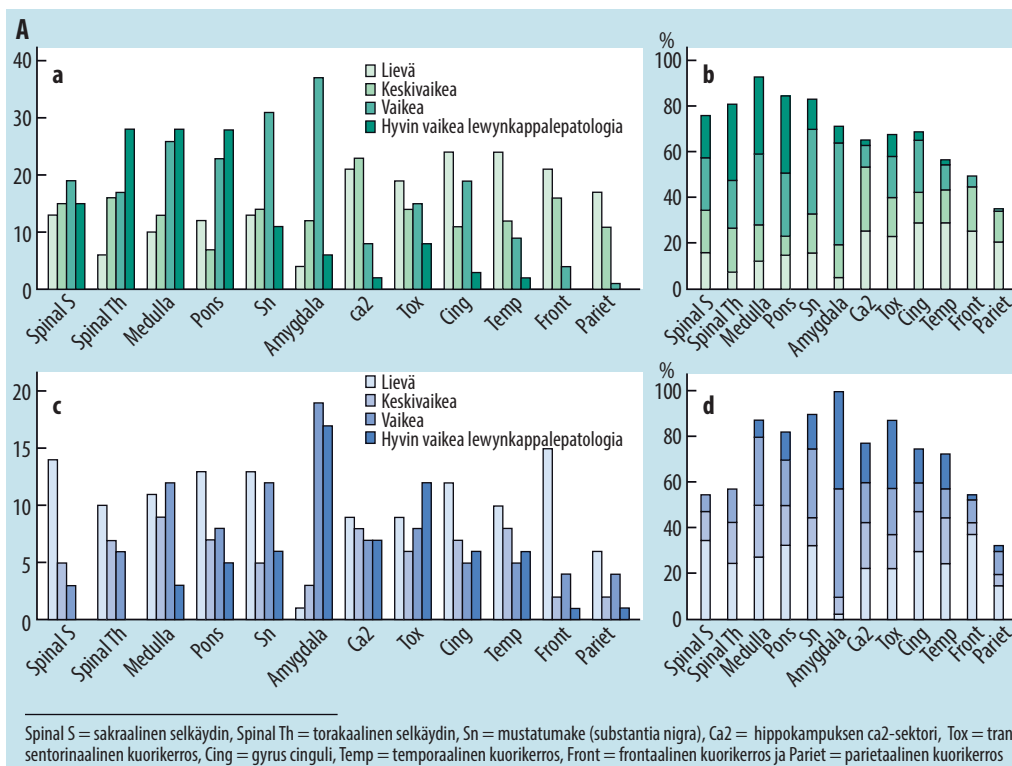
Tulosten perusteella pystyttiin jakamaan tauti kahdeksi eri tyyppiä: kaudorostraaliseksi (kaksi kolmasosaa tapauksista) ja mantelimumakelähtöiseksi (kolmasosa tapauksista). Kaudorostraalista tyyppiä esiintyi 27 %:lla koko aineistosta, eikä se liittynyt AT-patologiaan eikä *apolipoproteiini E:n* (APOE) $\epsilon 4$ -alleeliin. Mantelimumakelähtöinen tyyppikin oli yleinen: sitä esiintyi 13 %:lla koko aineistosta, ja se yhdistyi voimakkaasti AT-patologiaan sekä APOE $\epsilon 4$ -alleeliin. Mantelimumakelähtöiseen tyyppiin liittyi merkittävästi yleisemmin kliininen dementia kuin kaudorostraaliseen (93 % vs 63 %), ja dementia alkoi keskimäärin 3,3 vuotta nuorempana sekä kesti keskimäärin 2,7 vuotta pidempään kuin kaudorostraalisessa tyyppissä (14).

Tutkimuksemme osoittaa, että mantelimumakkeesta alkava, AT:iin liittyvä LKD-muoto on ainakin hyvin iäkkäässä väestössä paljon yleisempi kuin aiemmin on ajateltu. Löydöksemme LKD:n kahdesta yleisestä tautimuodosta voivat osaltaan selittää heterogeenisuutta aiemmissä tutkimustuloksissa, ja tähän asti kertynyttä tutkimustietoa olisikin arvioitava uudelleen näiden tutkimustulosten valossa.

Limbinen TDP-43-enkefalopatia (LATE)

Kesällä 2019 julkaistiin konsensusraportti, jossa kuvattiin uudentyyppinen tautientiteetti, LATE. Sillä tarkoitetaan varsinkin hyvin iäkkäillä esiintyvää TDP-43-proteiinin kertymäsairautta, jonka patologia painottuu limbisille aivoalueille ja joka johtaa kliinisesti amnestiseen dementiaan (15).

LATE voidaan toistaiseksi todeta vain neuropatologisessa tutkimuksessa, ja tautiin liittyviä neuropatologisia muutoksia kuvataan termillä LATE-NC (neuropathologic change, NC). LATE-NC:lle diagnostisia patologisia muutoksia ovat fosforyloituneesta TDP-43-proteiinista koostuvat hermosolunsisäiset kappaleet ja neuriitit (**KUVAT 3 A ja B**). Niiden kertymisen ajatellaan alkavan mantelimumakkeesta, leviävän

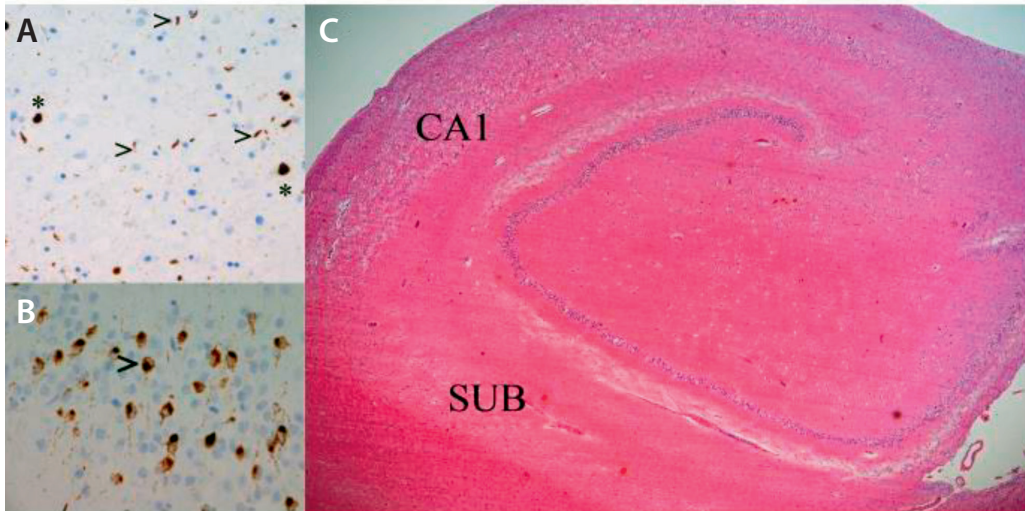


KUVA 2. A. Lewynekappaledementia (LKD) -patologian esiintyminen eri aivoalueilla väestöpohjaisessa Vantaa 85+ -aineistossa (14). Kaudorostraaliseen alatyypipiin kuuluvien henkilöiden LKD-patologia painottuu aivovurkon alueelle (a ja b). Manteliumakelähtöiseen alatyypipiin kuuluvien henkilöiden LKD-patologia painottuu limbisille alueille (c ja d). Tapausten lukumäärät (a ja c) ja prosenttiosuudet (b ja d) DLB Consortiumin luokissa 1–4. B. Patologian jakautuminen eri alatyypeissä muistuttaa aiemmin esitettyjä alfa-synukleiniinipatologian etenemishypoteeseja (13,32).

sitten hippokampukseen sekä muille limbisille alueille ja myöhemmin kuorikerrokselle.

Patologiset muutokset muistuttavat morfologialtaan otsa-ohimolohkorappeumaan liittyvää

TDP-43-patologiaa. LATE-NC eroaa kuitenkin jakaumaltaan otsa-ohimolohkorappeumaan liittyvästä TDP-43-patologiasta siten, että patologia painottuu LATE:ssa erityisesti limbisille



KUVA 3. LATE-NC:n histologisia muutoksia. **A.** Ohimolohkonäytteessä todetaan TDP-43-immunoväryksessä inkluusioita (tähdet) ja neuritteja (nuolennäpäät) (200-kertainen suurennos). **B.** Hippokampuksen fascia dentata hermosoluissa nähdään runsaasti TDP-43-immunoreaktiivisia inkluusioita (nuolennäpäät) (400-kertainen suurennos). **C.** Hippokampuksen hematoksyliini-eosiiniväryksessä todetaan hippokampusskleroosiin sopivaa runsasta hermosolukatoa CA1-alueella (CA1) sekä subiculumin (SUB) (20-kertainen suurennos).

alueille ja patologiset muutokset ovat selvästi vähäisempiä otsa- ja ohimolohkojen alueilla. Otsa-ohimolohkorappeumaa esiintyy myös yleensä selvästi nuoremmilla potilailla (KUVA 1).

LATE:hen voi liittyä tai olla liittymättä hippokampusskleroosi eli hippokampuksen CA1-alueen ja subiculumin rappeuma (KUVA 3 C). Vanhuusiän hippokampusskleroosia pidettiin aiemmin omana tautinaan, mutta nykyisin sen ajatellaan edustavan LATE-NC:n alatyyppeä, koska siihen lähes aina liittyy LATE-NC-tyyppinen TDP-43-patologia (15,16).

Yhdysvaltalaisessa väestöpohjaisessa RUSH-tutkimuksessa LATE-NC todettiin 20 %:lla yli 80-vuotiaista eli tässä ikäryhmässä LATE kuuluu kolmen yleisimmän aivosairauden joukkoon (15). LATE:n kliininen kuva muistuttaa AT:n kliinistä kuvaa. Episodinen eli tapahtumamuisti heikkenee varhain, muut kognitiiviset toiminnot myöhemmin, ja lopulta seurauksena voi olla dementia-asteinen vaikeus selviytyä jokapäiväisessä elämässä (16). Jos TDP-43-patologiaan ei liity AT-tyyppistä neuropatologiaa, muistiongelmien ovat lievempiä ja kehittyvät hitaammin kuin AT:ssa (17).

Jos henkilöllä on AT-patologiaa TDP-43-patologian lisäksi, muistiongelmien etenevät no-

peammin ja ovat voimakkaampia kuin pelkästään AT:ssa (18). Kuolemanjälkeisissä magneettikuvauksissa LATE-potilailla on todettu atrofiaa sisemmällä temporaalialueilla, mutta myös inferiorisilla frontaalialueilla ja anteriorisilla temporaalialueilla sekä aivosaren (insula) kuorikerroksessa eli varsin samoilla alueilla, joilla TDP-43-patologiaa esiintyy (15). Vertaamalla elämänaikaisia magneettikuvia kuoleman jälkeen todettuihin muutoksiin on saatu viitteitä siitä, että LATE:hen liittyvään hippokampusskleroosiin liittyy voimakkaampi hippokampusatrofia kuin AT-potilailla havaittavaan (18).

LATE:n etiologisista tekijöistä tiedetään toistaiseksi varsin vähän. Geneettiset variantit muun muassa granuliini (*GRN*)-, transmembrane protein 106B (*TMEM106B*)- ja ATP-binding cassette subfamily member 9 (*ABCC9*)-geeneissä ovat yhdistyneet tautiin usein liittyvään hippokampusskleroosiin (19,20). Hippokampusskleroosi liittyy eri aivoalueiden arterioloskleroosiin (21).

Vaikka LATE kuvataan konsensusraportissa omana itsenäisenä tautinaan, tarvitaan vielä lisätutkimuksia ennen kuin voidaan olla varmoja, onko kyseessä itsenäinen tauti vai edustaako tämäntyyppinen TDP-43-patologia sekundaar-

rista muutosta. Konsensusartikkelin jälkeen on julkaistu myös kriittisiä kannanottoja aiheesta (22).

TDP-43-patologian on jo pitkään kuvattu liittyneen moniin eri aivopatologioihin, ja sitä esiintyy myös vanhenemiseen liittyvänä muutoksena. Tarvitaan kiireesti väestöpohjaisia neuropatologisia tutkimuksia, joissa on mahdollista selvittää LATE:n suhdetta muihin aivopatologioihin ja mahdollisia neuropatologisia alatyyppejä. On myös syytä tutkia mahdollisia spesifisiä kliinisiä piirteitä ja kuvantamislöydöksiä, taudin esiintymistaajuutta eri väestöissä ja ikäryhmissä sekä mahdollisia biomarkkereita.

Primaarinen ikätauopatia (PART)

PART:llä tarkoitetaan tautia, jossa henkilöllä todetaan neuropatologisessa tutkimuksessa kohtalaisen runsasta hermosäilytyypistä tau-patologiaa, mutta ei lainkaan tai vain niukasti beeta-amyloidiplakkeja (23). PART vastaa tautia, joka tunnettiin aiemmin nimillä ”tangle-only dementia” tai ”tangle-predominant dementia”.

Neuropatologisesti PART-potilaiksi luetaan henkilöt, joilla todetaan neuropatologisessa tutkimuksessa Braakin luokkiin I–IV sopivaa AT-tyyppistä tau-patologiaa, mutta Thalín luokan mukainen beeta-amyloidipatologian luokitus jää tasolle 0–2 (22) (TAULUKKO 2). Vaikka tau-patologia on tyyppiltään samanlaista kuin AT:ssa, PART:n ajatellaan edustavan itsenäistä, AT:sta erillistä tautia (2,24). Tätä tukevat geneettiset tutkimukset, joiden mukaan PART liittyy tau-proteiinia koodaavan H1-haplotyyppiin, mutta ei APOE ϵ 4-alleeliin, AT:n tärkeimpään geneettiseen riskitekijään (2,25).

Kliinisesti PART:n on todettu johtavan kognitiiviseen heikentymiseen myöhemmin kuin AT:n. PART:hen liittyvä kognition heikkeneminen myös etenee hitaammin ja on kaikissa vaiheissaan lievempää kuin kognition heikentyminen AT:n yhteydessä (23,26). Neuropsykologisissa tutkimuksissa PART:hen on havaittu liittyvän lievempiä episodisen muistin, työmuistin, kielellisen muistin ja toiminnanohjauksen häiriöitä (26). Viimeaikaisessa mag-

Ydinasiat

- ▶ Dementian taustalla olevat taudit ovat heterogeenisempiä kuin aiemmin on oletettu.
- ▶ Alzheimerin taudista ja lewyngappale-dementiasta on kuvattu uudentyyppisiä yleisiä neuropatologisia alatyyppejä.
- ▶ LATE ja PART ovat uudentyyppisiä tautientiteettejä, joiden kliininen kuva muistuttaa erityisesti Alzheimerin tautia.
- ▶ LATE:n ja PART:n esiintyvyys on yli 80-vuotiaiden ikäryhmässä 20 %.
- ▶ Potilasaineistojen heterogeenisuus on voinut vaikuttaa siihen, ettei Alzheimerin taudin lääketutkimuksissa ole toistaiseksi saavutettu läpimurtoa.

neettikuvaustutkimuksessa PART liittyi mediaalisen ohimolohkon atrofiaan (27).

PART:n esiintyvyys lisääntyy iän myötä. Yli 80-vuotiaiden ikäryhmässä sitä on ei-väestöpohjaisissa tutkimuksissa raportoitu esiintyvän jopa 20 %:lla (2).

Lopuksi

Dementiaa aiheuttavien sairauksien eri muotojen tarkka tunnistaminen sekä yksilö- että väestötasolla on edellytys tautispesifisten ehkäisevien toimien ja hoitojen kehittämiselle (28). Dementiasairauksien kliininen diagnosointi on vaativaa huolimatta viime aikoina kehittyneistä biomarkeri- ja kuvantamistyökaluista, ja neuropatologinen tutkimus on edelleen diagnostiikan kultastandardi. Kliinisen diagnosoinnin osuvuus on vaihdellut monissa kliinis-patologisissa tutkimuksissa. Erityisesti kliinisen AT-diagnoosin tarkkuus on ollut 40–80 % (28,29). Hyvin iäkkäillä aivojen monipatologia on tavallista, mikä heikentää diagnostista osuvuutta (30).

Uudet tautientiteetit LATE ja PART muistuttavat kliinisesti erityisesti AT:tä, yleisintä aivorapeumasairautta. Onkin todennäköistä, että AT:n kliinisiin lääketutkimuksiin on va-

likoitunut luultua heterogeenisempia potilasaineistoja, mikä on osaltaan voinut vaikuttaa näiden tutkimusten tähän asti varsin vaatimatomiin tuloksiin (31).

Väestön jatkuvasti vanhetessa erityisesti hyvin iäkkäiden yleiset tautimuodot koskettavat jo lähitulevaisuudessa todennäköisesti miljoonia ihmisiä maailmanlaajuisesti. Niinpä näiden sairauksien tutkimukselle, eritoten kliinisten erityispiirteiden tunnistamiselle ja nykyistä paremmille diagnostisille työkaluille on suuri ja kiireinen tarve. Jos taudille alttiit henkilöt voitaisiin tunnistaa jo taudin alkuvaiheessa tai jopa ennen sairastumista, mahdolliset hoidot päästäisiin aloittamaan jo ennen kuin hermosolut merkittävässä määrin kuolevat. ■

* * *

Kiitän professoreita Pentti Tienari ja Anders Paetau käsikirjoituksen kommentoinnista sekä FT Mia Keroa avusta kuvien käsittelyssä. Ryhmämme saa tutkimusrahoitusta Suomen Akatemialta (294817), Valtion tutkimusrahoituksesta (TYH2020231) ja Liv och Hälsa -säätiöltä.

LIISA MYLLYKANGAS, LT, dosentti, neuropatologi, kliininen opettaja
Patologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUSLAB, HUS

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

KIRJALLISUUTTA

1. Dementia. WHO Fact sheets. World Health Organization 2020. <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. Nelson, PT. "New old pathologies": AD, PART, and cerebral age-related TDP-43 with sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:482–98.
3. Nelson PT, Smith CD, Abner EL, ym. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and highmorbidity brain disease. *Acta Neuropathol* 2013;126:161–77.
4. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, ym. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *Alzheimers Dis* 2018;66:1471–81.
5. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, ym. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:1–13.
6. Verkkoniemi A, Kalimo H, Paetau A, ym. Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:483–92.
7. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, ym. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011;10:785–96.
8. Jellinger KA. Neuropathological subtypes of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2012;123:153–4.
9. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, ym. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener* 2019;14:5.
10. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, ym. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:13010.
11. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, ym. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88–100.
12. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, ym. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
13. Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, ym. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:685–97.
14. Raunio A, Kaivola K, Tuimala J, ym. Lewy-related pathology exhibits two anatomically and genetically distinct progression patterns: a population-based study of Finns aged 85. *Acta Neuropathol* 2019;138:771–82.
15. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, ym. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019;142:1503–27.
16. Nag S, Yu L, Wilson RS, ym. TDP-43 pathology and memory impairment in elders without pathologic diagnoses of AD or FTLD. *Neurology* 2017;88:653–60.
17. Murray ME, Cannon A, Graff-Radford NR, ym. Differential clinicopathologic and genetic features of late-onset amnesic dementias. *Acta Neuropathol* 2014; 128:411–21.
18. Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, ym. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol* 2017;16:917–24.
19. Nelson PT, Estus S, Abner EL, ym. ABC9 gene polymorphism is associated with hippocampal sclerosis of aging pathology. *Acta Neuropathol* 2014;127:825–43.
20. Hokkanen SRK, Kero M, Kaivola K, ym. Putative risk alleles for LATE-NC with hippocampal sclerosis in population-representative autopsy cohorts. *Brain Pathol* 2020;30:364–72.
21. Neltner JH, Abner EL, Baker S, ym. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of aging. *Brain* 2014;137:255–67.
22. Josephs KA, Mackenzie I, Frosch MP, ym. LATE to the PART-y. *Brain* 2019;142:e47.
23. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, ym. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014;128:755–66.
24. Jellinger KA, Alafuzoff I, Attems J, ym. PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129:757–62.
25. Santa-Maria I, Haggiagi A, Liu X, ym. The MAPT H1 haplotype is associated with tanglepredominant dementia. *Acta Neuropathol* 2012;124:693–704.
26. Teylan M, Mock C, Gauthreaux K, ym. Cognitive trajectory in mild cognitive impairment due to primary age-related tauopathy. *Brain* 2020;143:611–21.
27. Quintas-Neves M, Teylan MA, Besser L, ym. Magnetic resonance imaging brain atrophy assessment in primary age-related tauopathy (PART). *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:204.
28. Gauthreaux K, Bonnett TA, Besser LM, ym. Concordance of clinical Alzheimer diagnosis and neuropathological features at autopsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2020;79:465–73.
29. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, ym. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71:266–73.
30. Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, ym. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology* 2001;56:1690–6.
31. Devi G, Scheltens P. Heterogeneity of Alzheimer's disease: consequence for drug trials? *Alzheimers Res Ther* 2018;10:122.
32. Strobel G. Dementia with Lewy bodies: sharper image for a formerly blurry disease. *Alzforum* 2015. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/dementia-lewy-bodies-sharper-image-formerly-blurry-disease>