Heikki Tanila, Mikko Hiltunen ja Liisa Myllykangas

Alzheimerin taudin patofysiologia – mitä uutta?

Käsityksemme Alzheimerin taudin tautimekanismeista ovat viime vuosina nopeasti tarkentuneet ennen muuta uusien PET-ligandien, koko genomin käsittävien geenikartoitusten sekä uusien geeniekspression analyysimenetelmien kehittymisen myötä. Kuvantamismenetelmät ovat paljastaneet, miten amyloidi- ja tau-patologiat etenevät aivoissa ajallisesti ja paikallisesti, kun taas uusien riskigeenien tunnistaminen on tuonut korostetusti esiin mikroglian ja aivojen tulehdusreaktion merkityksen taudin eri vaiheissa. Uusia kiinnostavia havaintoja ovat myös beeta-amyloidin toimiminen antimikrobisena proteiinina osana luontaista immuunipuolustusta sekä epileptisen purkaustoiminnan yhteys amyloidipatologiaan.

Neuropatologi Alois Alzheimer kuvasi nimikkotautinsa aivokudoksessa havaitsemiensa histopatologisten muutosten perusteella vuonna 1906 (1). Varman Alzheimerin taudin diagnoosin asettaminen edellyttää edelleenkin ruumiinavauksen yhteydessä tehtävää neuropatologista tutkimusta, jossa voidaan osoittaa taudille tunnusomaiset histopatologiset muutokset ja erottaa ne luotettavasti muihin aivosairauksiin ja normaaliin vanhenemiseen liittyvistä aivomuutoksista. Alzheimerin taudin neuropatologisista muutoksista tärkeimpiä ovat solunulkoiset beeta-amyloidiplakit (eri amyloidi kuin kehon perifeerisissä osissa esiintyvissä amyloidooseissa) sekä hermosolujen sisäiset hyperfosforyloidusta tau-proteiinista koostuvat hermosäievyyhdet. Alzheimer-potilailla beeta-amyloidia todetaan plakkien lisäksi usein myös aivojen ja aivokalvojen valtimoissa ja kapillaareissa, jolloin puhutaan amyloidiangiopatiasta. Lisäksi potilaiden aivoissa nähdään usein α-synukleiini- ja TDP-43-kertymiä (43 kD:n kokoinen sitojaproteiini) erityisesti limbisillä alueilla. Varsinkin iäkkäillä potilailla esiintyy usein samanaikaisesti myös vaskulaarisia muutoksia, esimerkiksi iskemiaan liittyvää perivaskulaaritilojen laajenemista ja valkean aineen degeneraatiota.

Amyloidiesiasteproteiinin (APP) sekä presenilliini 1 ja 2 (*PSEN1* ja *2*) -geenien mutaatiot aiheuttavat varhain (alle 65 vuoden iässä) alkavan perinnöllisen Alzheimerin taudin. Vaikka nämä mutaatiot väestötasolla ovat hyvin harvinaisia, neuropatologisilta löydöksiltään varhain alkavat perinnölliset tautimuodot ovat yleensä varsin samankaltaisia kuin tavallinen, myöhäisiän Alzheimerin tauti. Siksi näiden mutaatioiden vaikutusten tutkiminen on luonut pohjan myös myöhäisiän tautimuodon molekyylitason patologian ymmärtämiselle. Silti tavallisen Alzheimerin taudin syntymekanismi on 40 vuoden intensiivisestä tutkimuksesta huolimatta ratkaisematta. Tiedetään, että myöhäisiän Alzheimerin tauti on ikääntymiseen liittyvä monitekijäinen sairaus, jonka puhkeamiseen vaikuttavat useat aivoihin kohdistuvat stressitekijät.

PET-tutkimukset selventävät kuvaa amyloidi- ja tau-patologian alkuvaiheista

Viime vuosien suurimpia edistysaskeleita Alzheimerin taudin varhaisen vaiheen ymmärtämisessä on ollut PET-kuvantamismenetelmien kehittyminen (Koivisto ym. tässä numerossa). Amyloidi-PET:n rinnalle on nopeasti tullut myös tau-PET. Uusilla tau-PET-menetelmillä on voitu muun muassa osoittaa hyvä korrelaa-

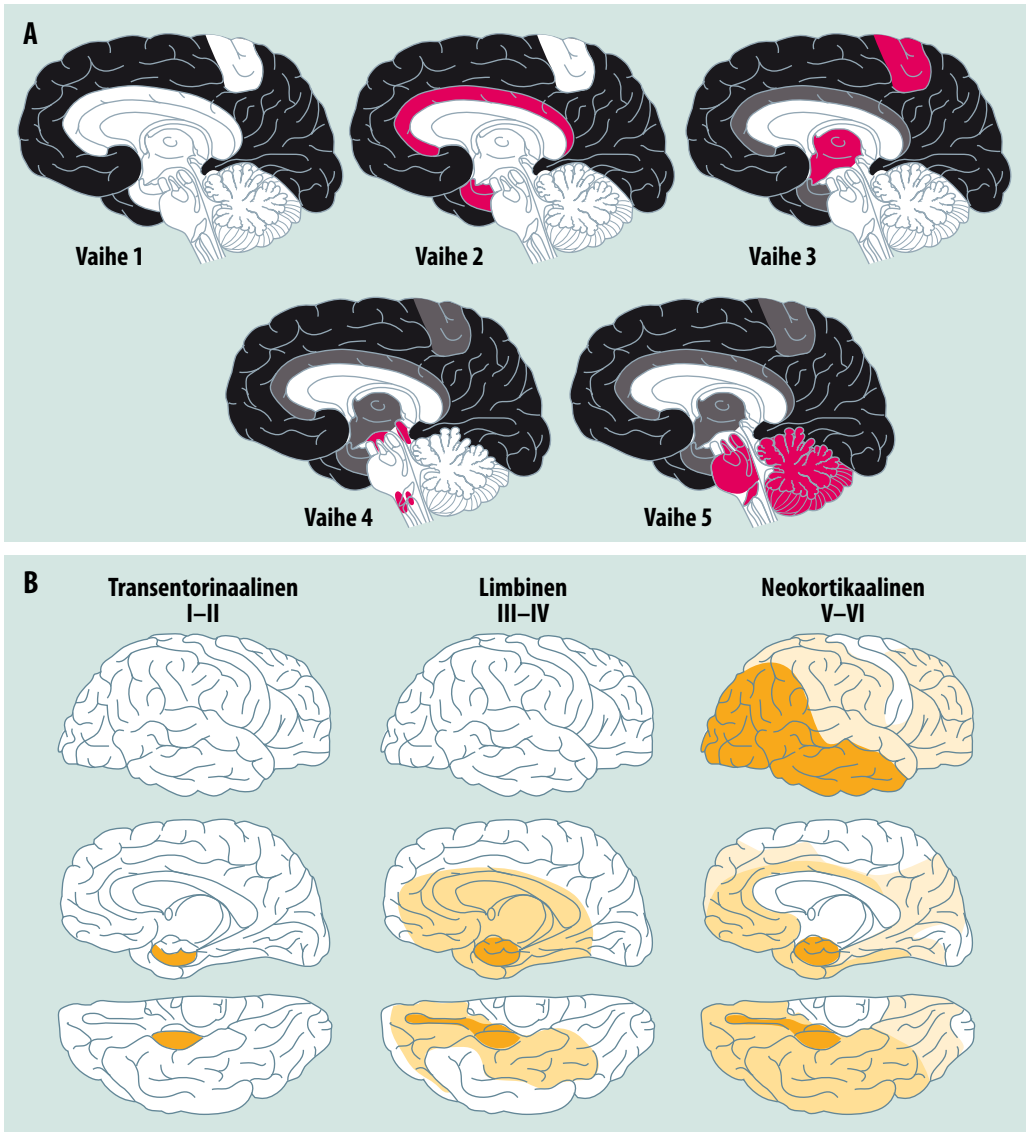
Duodecim 2018;134:2511–8

tio aivokuvantamisessa ja neuropatologisissa tutkimuksissa arvioidun Braakin luokituksen välillä (2). Amyloidi-PET on tarkentanut kuvaa amyloidipatologian etenemisestä. Diagnosoiduilla Alzheimer-potilailla ei kahden vuoden seurannassa suomalaistutkimuksessa havaittu aivojen amyloidimäärän kasvua (3). Myöskään lievää kognitiivista heikkenemistä (MCI) sairastavilla, joilla seuranta-aikana tila eteni Alzheimerin taudin asteelle, amyloidimäärä ei lisääntynyt seurannassa, kun taas kliinisesti vakailla MCI-potilailla amyloidin määrä kasvoi (4). Havainnot sopivat hyvin yhteen sen käsityksen kanssa, että aivojen amyloidikuorma on jo huipussaan ennen AT-diagnoosia. Tämä selittää myös hyvin sen, miksi lukuisissa tutkimuksissa amyloidiplakkien määrä ei ole korreloinut kognitiivisten oireiden kanssa. Toisaalta tuoreissa PET-kuvauksissa on todettu oireettomilla ikääntyneillä aivojen lisääntyneen amyloidimäärän ennustavan muistin heikkenemistä neljän vuoden seurannassa (5). Tämän on myös todettu ennustavan MCI-potilailla huomattavasti suurentunutta riskiä sairastua Alzheimerin tautiin (6). Uudet tau-PET-kuvaukset ovat vahvistaneet havaittujen tau-kertymien yhteyttä kognitiivisen tason heikkenemiseen hämmästyttävällä tarkkuudella. Sisemmän ohimolohkon tau-kertymät korreloivat MCI-potilailla tapahtumamuistin heikkenemisen, etummaisen ohimolohkon kertymät asiamuistin heikkenemisen, frontaaliset kertymät toiminnanohjauksen ja takaraivo-ohimolohkon väliset kertymät tilanhahmotuksen ongelmiin (7). Uudet kuvantamistutkimukset siis tukevat ajatusta, että amyloidin kertyminen aivoihin alkaa jo vuosikaudet ennen muistioireita ja määrää tulevan AT-diagnoosin, kun taas taun kertyminen aivoihin määrää oirekuvan.

Pitkäaikainen mysteeri Alzheimerin taudin tautipatologiassa on amyloidin ja taun kertyminen aivan eri puolille aivoja (**KUVA 1**) (8,9). Johtuuko tauti siis kahden itsenäisen patologian osumisesta samoihin aivoihin? On mielenkiintoista, että puhtaasti ohimolohkon sisäosiin rajautuvaa tau-patologiaa tavataan yleisesti oireettomilla ikääntyneillä (Braak 1–2), mutta vasta sen levittyä ulompaan ohimolohkoon (Braak 3) ja kohdatessa amyloidipatologian siirrytään taudin oireiseen vaiheeseen. Patologiat voivat kohdata kuitenkin jo aikaisemmin. Norjalaistutkijat havaitsivat Alzheimer-potilailla ja siirtogeenisillä rotilla selkeän solunsisäisen amyloidikertymän entorinaalisen aivokuoren kerroksen 2 soluissa, jotka havaitaan ensimmäisenä myös tau-positiivisiksi (10). Samat hermosolut lähettävät pitkät hermoyhteydet hippokampukseen ja ovat ensimmäisenä kuolevien hermosolujen joukossa Alzheimerin taudissa. Selkein näyttö amyloidi- ja tau-patologian vuorovaikutuksesta saatiin tuoreessa kokeellisessa työssä, jossa Alzheimer-potilaiden aivokudosnäytteestä eristettyä saostunutta tauta ruiskutettiin hiiren aivoihin. Villityypin hiiressä tau muodosti hitaasti leviäviä hermosäievyyhtimäisiä kertymiä hermosolujen runkoon, kun taas amyloidiplakkeja ilmentävillä siirtogeenisillä hiirillä tau-uute tuotti fosfo-tau-positiivisia neuriittisia plakkeja, joita seurasivat nopeasti leviävät hermosäievyyhdit (11). Yhdessä nämä havainnot viittaavat siihen, että Alzheimerin taudin patologian ydinpiirre on amyloidi- ja taupatologian vuorovaikutus.

Hermotulehdus Alzheimerin taudissa – ystävä vai vihollinen?

Oleellinen osa amyloidiplakkipatologiaa on mikrogliasolujen kertyminen plakkien ympärille. Vuosikaudet on kiistelty siitä, onko tämä paikallinen tulehdusreaktio hyväksi vai pahaksi taudin etenemiselle. Aivojen omien kudossyöjäsolujen, mikroglian, on osoitettu fagosytoivan beeta-amyloidia, mutta toisaalta niiden vapauttamat sytokiinit ovat haitallisia hermosoluille. TREM2 (luuydinperäisissä soluissa ilmentyvä solukalvoreseptori) on osoittautunut keskeiseksi mikrogliasolujen toimintaa säätelevästi tekijäksi. TREM2-reseptorin aktivoi mikrogliasoluissa fosfolipidien, apolipoproteiinien tai proteoglykaanien sitoutuminen solunulkoiseen reseptoriosaan. Kun terveen aivokudoksen niin sanotut homeostaattiset mikrogliasolut altistuvat soluvaurion yhteydessä vapautuville tekijöille, niiden geenieksprессio muuttuu sairauteen liittyväksi (DAM = disease-associated microglia) (12). Aktivoituviin DAM-geeneihin kuuluvat useat keskeiset Alzheimerin taudin



KUVA 1. Alzheimerin taudin amyloidipatologian ja taupatologian eteneminen eri aivoalueilla. **A)** Thalin luokitus. Amyloidipatologia käynnistyy aivokuoren keskilinjan rakenteista (otsa- ja päälaenlohkon mediaaliset rakenteet), leviää otsalohkon, päälakilohkon ja ohimolohkon assosiatiivisille aivokuoren alueille ja vasta myöhemmin sisempään ohimolohkoon, talamukseen, tyvitumakkeisiin, aivorunkoon ja lopulta pikkuaivoihin (8). Mustalla ja harmaalla värillä näkyy edellisestä vaiheesta jäänyt amyloidikertymä (paitsi vaihe 1), punaisella tuore kertymä. **B)** Braakin luokitus. Tau-patologia alkaa entorinaaliselta aivokuorelta, leviää hippokampukseen, sitten muille limbisille alueille ja ulompaan ohimolohkoon ja edelleen koko assosiatiiviselle aivokuorelle (9).

riskigeenit, kuten *TREM2* ja *APOE*. DAM on yleensä kudoksen suojamekanismi, joka pyrkii poistamaan haitallista materiaalia, kuten Alzheimerin taudissa beeta-amyloidia sekä kuolevia hermosoluja. TREM2-aktivaation jälkeen merkittävästi lisääntynyt APOE estää monia homeostaattista mikrogliaa ylläpitäviä transkriptiotekijöitä ja lisää tulehdusaktivaatioon liittyvien transkriptiotekijöiden ilmentymistä, mikä johtaa neurodegeneraatioon liittyvään DAM-fenotyyppiin (12). Toisaalta on osoitettu, että mikrogliasolujen aktivoituminen niin sanottujen inflammasomien vaikutuksesta voi lisätä amyloidiplakkien muodostusta (13).

Ydinasiat

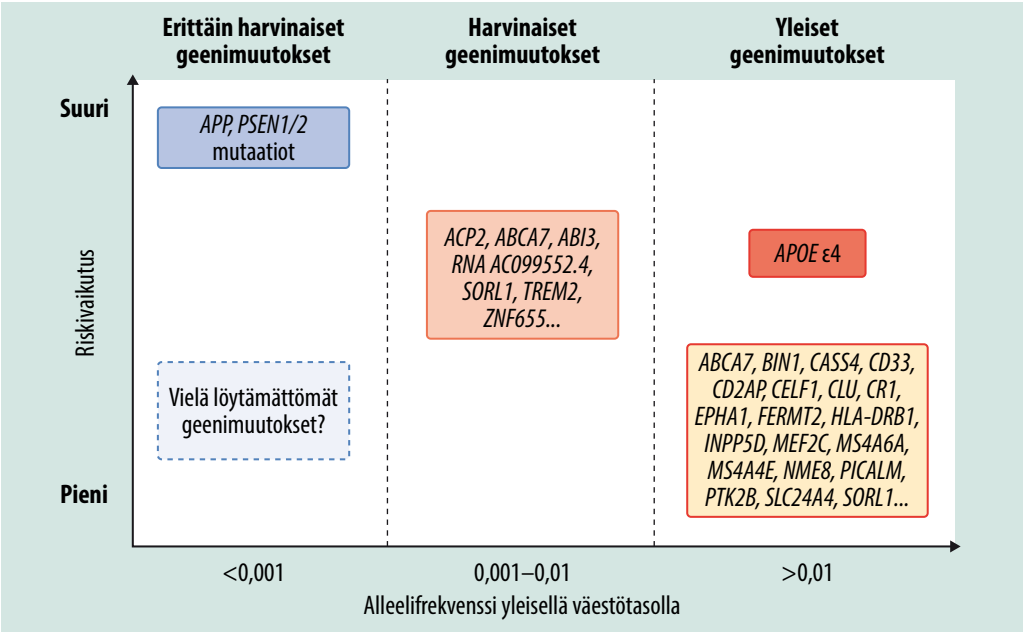
- Beeta-amyloidin kertyminen aivoihin näyttäisi käynnistävän Alzheimerin taudin monimutkaisen tautiprosessin, mutta amyloidiplakkien määrä ei korreloi oireisiin.
- Tau-proteiinin kertyminen tiettyihin aivojen osiin korreloi hyvin kognitiivisen suorituksen heikkenemiseen.
- Laajoissa geenikartoituksissa on löydetty noin 30 uutta Alzheimerin taudin riskigeeniä, joista lähes kaikki liittyvät aivojen tulehdusvasteen säätelyyn.
- Beeta-amyloidi on tyypillinen luontaiseen immuunipuolustukseen liittyvä antimikrobiaalinen proteiini.
- Tavallisessa Alzheimerin taudissa beeta-amyloidin kertyminen aivoihin näyttäisi johtuvan hermosolujen yliaktiivisuuteen liittyvästä lisääntyneestä tuotannosta ja aivojen kudosvälinesteen heikentyneestä puhdistumasta.

Varsin uusi havainto on myös mikroglian keskeinen merkitys tarpeettomien synapsien poistossa hermoston kehityksen aikana. Tässä keskeisenä mekanismina ovat komplementit C1q ja C3 sekä mikrogliasolujen C3-reseptorit. Alzheimerin taudin hiirimallissa C1q-pitoisuudet ovat suurentuneet jo ennen amyloidiplakkien syntyä, ja beeta-amyloidin on osoitettu aktivoivan komplementtitekijöitä, mikä johtaa niiden kertymiseen amyloidiplakkien ympärille (14). Komplementtitekijöiden (C1q ja C3b) sitoutuminen amyloidiplakkien lähellä oleviin synapseihin saa puolestaan mikrogliasolut tarttumaan niihin C3-reseptoreidensa välityksellä. Komplementin aktivoituminen auttaa mikrogliaa fagosytoimaan amyloidia, mutta toisaalta se myös lisää synapsikatoa (14).

Aivokudoksen omien immuunisolujen lisäksi systeemisellä immuunivasteella näyttää olevan suuri merkitys Alzheimerin taudin patofysiologiassa. Hiirimalleissa on osoitettu verenkierron monosyyttimakrofagien ja T-solujen pääsevän aivokammioiden suonipunoksen kautta aivokudokseen ja osallistuvan amyloidiplakkien fagosytoosiin (15). Kun säätelijä-T-solut hiljennettiin kokeellisesti tai niiden määrää vähennettiin geenimanipulaation avulla, siirtogeenisten hiirten amyloidiplakkien määrä väheni ja hiirten suoritus muistitesteissä parani (15). Sen lisäksi, että aivokudoksen mikrogliat ovat vuorovaikutuksessa kiertävien valkosolujen kanssa, uusimmat tutkimustulokset osoittavat varhaiskehityksen aikaisen mikrobiologisen ympäristön muovaavan aivojen mikrogliasoluja ja vaikuttavan sen geenieksPressioon vielä aikuisiässä (16). Uutta mielenkiintoa on herättänyt suoliston bakteeriflooran mahdollinen vaikutus aivojen tulehdusvasteeseen. Tuoreessa tutkimuksessa vain viikon laajakirjoinen mikrobilääkehoito Alzheimerin taudin geenimutaatiota kantavilla hiirenpennuilla muutti niiden suoliston bakteeriflooraa vielä 6,5 kuukauden iässä ja johti veren ja myös aivojen säätelijä-T-solujen määrän lisäykseen sekä aivojen amyloidikuorman vähenemiseen verrokkeihin nähden (17).

Mitä genetiikka kertoo Alzheimerin taudin syntymekanismeista?

Alzheimerin tautia varhaisiällä aiheuttavien harvinaisten *APP*- ja *PSEN1/2*-geenimutaatioiden lisäksi useilla yleisillä sekä harvinaisilla riskigeenimuutoksilla on keskeinen osuus taudin synnyssä ja etenemisessä (**KUVA 2**). Varsinkin *APOE* ε4 -alleelin keskimäärin nelinkertainen riskivaikutus on huomattava, minkä vuoksi kaikissa merkittävissä Alzheimerin taudin kliinisissä lääkeainetutkimuksissa tutkittavien henkilöiden *APOE*-status huomioidaan lääkevaikutusta arvioitaessa. Koko genomin kattavat assosiaatiotutkimukset suurissa potilas-verrokkiaineistoissa satojatuhansia yksittäisten nukleotidien muutoksia hyödyntäen sekä eksominen sekvensointi (WES) ovat paljastaneet riskivaikutuksiltaan vähäisiä mutta yleisiä taudin riskigeenejä sekä myös harvinaisia riskivaikutuksiltaan merkittäviä geenimuutoksia (**KUVA 2**). Riippumattomissa potilas-verrokkiaineistoissa varmennettuja yleisiä riskigeenejä on tällä hetkellä noin 30. Identifioitujen yleisten riskigeenimuutosten riskivaikutus on erittäin

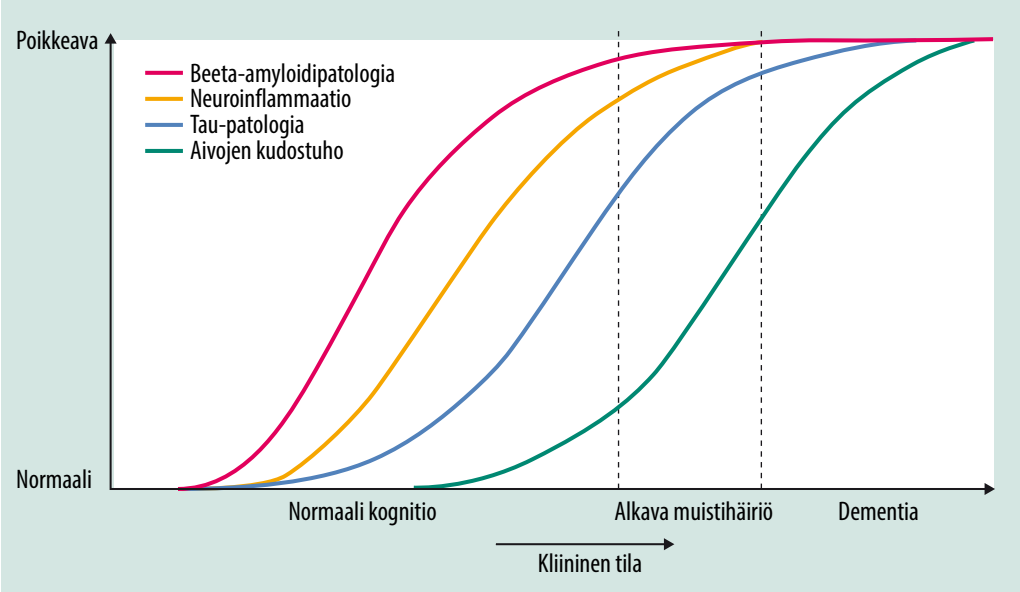


KUVA 2. Keskeisten Alzheimerin tautia aiheuttavien ja riskiä muovaavien geenien riskivaikutukset sekä esiintyvyys yleisessä väestössä. Vaikka suuri osa löydetyistä riskigeenimuutoksista lisää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin, tietyt muutokset *APP*- (APP A673T) ja *PLCγ2*-geeneissä vähentävät riskiä keskimäärin 50 %.

pieni (~ 10–20 %), mikä puolestaan viittaa siihen, että yksittäisinä näiden riskitekijöiden toiminnallinen vaikutus Alzheimerin taudin syntyyn ja etenemiseen on vähäinen. Kyse on siis enemminkin yleisten geenimuutosten yhteisvaikutuksesta, joka on Alzheimerin taudin syntyyn ja etenemiseen vaikuttava kokonaisuus suurimmalla osalla potilaista yhdessä ympäristötekijöiden ja elintapojen kanssa.

WES-analyysit ovat osoittaneet, että harvinaiset, suuren riskivaikutuksen geenimuutokset (KUVA 2) liittyvät keskeisesti Alzheimerin taudin kudos- ja solubiologisiin prosesseihin. Suuri riskivaikutus voi myös suojata taudilta, mistä esimerkkinä on *APP*-geenistä löydetty alaniini-673-treoniinimuutos (APP A673T), joka vähentää merkitsevästi riskiä sairastua Alzheimerin tautiin (18). Suomalaisessa väestöaineistossa APP A673T -mutaatio pienensi plasman beeta-amyloidipitoisuuksia ikääntyvillä miehillä keskimäärin 30 % (18). Löydös tukee soluviljelmämalleissa tehtyä havaintoa siitä, että *APP A673T* -geenimuutos vähentää APP-proteiinin beetasekretaasivälitteistä pilkkoutumista ja täten beeta-amyloidin tuotantoa (18). Saadut tulokset tukevat merkittävästi Alzheimer-tutkimuksen keskeistä amyloidikaskadihypoteesia, jota on viime aikoina voimakkaaksi kyseenalaistettu useiden laajojen beeta-amyloidipitoisuuksien laskemiseen tähtäävien lääkehoitokokeiden epäonnistuttua (19).

Äskettäin löydetyt harvinaiset *ABI3*-, *PLCγ2*- ja *TREM2*-riskigeenit (KUVA 2) ilmentyvät ensisijaisesti mikrogliasoluissa (20), mikä on tuonut esiin niiden keskeisen merkityksen Alzheimerin taudin patogeneesissä beeta-amyloidin ohella. *APOE:n* lisäksi myös tietyt muut Alzheimerin taudin geneettiset riskitekijät, kuten klusteriini (APOJ) ja CD33, liittyvät toiminnallisesti TREM2-reseptorisignalointiin ja sen säätelyyn. Itse *TREM2*-geenistä löydetyt geenimuutokset sekä vähentävät että lisäävät TREM2-reseptorin kykyä sitoa esimerkiksi lipoproteiineja ja beeta-amyloidia ja näin ollen sen aktivoitumista (21,22). Mielenkiintoinen yksityiskohta on se, että heterotsygoottisena tietyt *TREM2*-geenimuutokset lisäävät riskiä sairastua Alzheimerin tautiin, kun taas homotsygoottisena sama geenimuutos johtaa Nasu–Hakolan tautiin eli polykystiseen lipomembra-



KUVA 3. Tautiprosessien aika-akseli tuoreimman käsityksen mukaan.

noottiseen osteodysplasiaan ja sklerosoivaan leukoenkefalopatiaan. Itse asiassa kaikki viime aikoina löydetyt uudet Alzheimerin taudin riskigeenit liittyvät suoraan tai epäsuorasti immuniteettiin ja hermotulehdukseen.

Onko beeta-amyloidi solujemme tuottama mikrobilääke?

Solumme tuskin tuottavat beeta-amyloidipeptidiä vain omaksi haitakseen, vaan sillä täytyy olla myös fysiologinen funktio. Aiempaa tutkimusnäyttöä on siitä, että beeta-amyloidi säätelee välittäjäaineiden vapautumista hermopäätteestä sekä kolesterolin ja sfingomyeliinin metaboliaa. Nyt on vahvistumassa ajatus, että beeta-amyloidi kuuluu useimmilla lajeilla tavattuihin antimikrobisiin peptideihin. Juuri beeta-amyloidin kyky ketjuuntua epäsäännöllisiksi säikeisiksi rakenteiksi auttaa sitä liimautumaan esimerkiksi bakteerien soluseinään, estämään mikrobin kontaktin isäntäsolun kanssa ja puhkaisemaan mikrobin solukalvon. Aivojen suurentuneen beeta-amyloidipitoisuuden ansiosta amyloidiplakkeja tuottava siirtogeeninen hiiri selvisi salmonellabakteerin tai HSV1-viruksen aiheuttamasta aivotulehduksesta huomattavasti paremmin kuin poistogeeninen tai villityypin hiiri (23). HSV1-infektion laukaisema beeta-amyloidin tuotanto aivoissa on erityisen kiinnostava havainto, sillä jo vuosia on keskusteltu HSV1:n mahdollisesta osuudesta Alzheimerin taudin synnyssä. Esimerkiksi HSV1:n DNA voidaan eristää 90 % amyloidiplakeista Alzheimer-potilaiden aivoista, ja myös HHV6-virus on selvästi yleisempi Alzheimerin tautia sairastavien aivoissa kuin ikäverrokkien (24). Olisiko myöhäisellä iällä oireita tuottava aivojen amyloidoosi hinta siihenastisesta aivojen suojasta virusinfektioita vastaan?

Aivojen viemäri tukossa?

Jo 1990-luvulla esitettiin hypoteesi, jonka mukaan beeta-amyloidi poistuu aivoista aivoparenkyymin ja aivokalvojen perivaskulaaritilojen kautta ja että amyloidiangiopatia voi olla seurausta tämän mekanismin heikentymisestä iän mukana. Viimeaikaiset tutkimukset ovat tuoneet lisää tietoa aivojen niin sanotun glymfaattisen systeemin rakenteesta ja toiminnasta. Tämän aivojen ”viemärin” avulla aivoista poistuu metaboliitteja para-arteriaalisia ja paravenooseja reittejä pitkin mahdollisesti aivokalvojen imusuonten kautta kaulan imusolmukkeisiin (25). Aivojen soluvälinesteen puhdistuminen

glymfaattisen nestekierron kautta heikkenee beeta-amyloidin vaikutuksesta, ja päinvastoin, heikentynyt viemäröinti johtaa amyloidisaostumiin (26). Tämä selittää, miksi aivo-selkäydinnesteen beeta-amyloidi 42 -pitoisuus pienenee amyloidin kertyessä aivokudokseen.

Hermosolujen yliärtyvyys osana Alzheimerin taudin patofysiologiaa

Solutasolla yksi Alzheimerin taudin arvoituksista on ollut se, miten beeta-amylodipeptidiä voi ylipäänsä muodostua hermosoluun, kun sen esiasteproteiini APP sijaitsee solukalvolla mutta tätä pilkkova beetasekretaasientsyymi happamassa endosomissa solun sisällä. Selitys näyttäisi olevan APP:n kierrätys eksosytoosin ja endosytoosin kautta, jolloin se päätyy samaan endosomiin BACE1:n kanssa. Tämä APP:n kierrätys ja beeta-amyloidin tuotantonopeus riippuu hermosolun aktiviteetista. Myös beeta-amyloidi- ja tau-oligomeerien siirtyminen hermosolusta toiseen riippuu hermosolujen aktiivisuudesta. Toisaalta säikeiseksi ketjuuntunut beeta-amyloidi lisää hermosolujen ärtyvyyttä ja voi johtaa epileptisiin purkauksiin (27), jolloin syntyy paheneva kehä. Alzheimerin taudin hiirimallilla on aiemmin näytetty ohimolohkoepilepsian lisäävän aivojen amyloidiplakkien määrää. Tuore kotimainen PET-tutkimus näytti samanlaisen yhteyden epilepsian ja Alzheimerin taudin välillä: lapsuudessa epilepsiaan sairastuneilla aivojen amyloidikuorma oli 50 vuotta myöhemmin lisääntynyt ikäverrokkeihin nähden (28). Jo pitkään on tiedetty Alzheimerin taudin lisäävän epileptisen kohtausten (havaittujen kouristuskohtausten) riskiä, mutta systemaattisia EEG-tutkimuksia ei Alzheimer-potilailla juuri ole tehty. Epileptiset kohtaukset voivat olla kuitenkin vain jäävuoren huippu. Yhdessä yön yli kestäneessä video-EEG-mittauksessa 33 Alzheimer-potilaasta subkliinistä epileptistä purkaustoimintaa havaittiin jopa 42 %:lla (29). Ohimolohkon atrofia ei eronnut magneettikuvassa näillä potilailla EEG-negatiivisista, mutta viiden vuoden seurannassa heidän kognitiivinen suorituskykynsä heikkeni merkitsevästi nopeammin (29). Paikallinen ohimolohkon purkaustoiminta ei aina näy rutiini-EEG:ssä, joten sen esiintyvyys Alzheimer-potilailla voi olla vielä yleisempää. Tähän viittasi tuore tutkimus, jossa kahdelle Alzheimer-potilaalle asennettiin rutiini-EEG-elektrodien lisäksi syväelektrodit soikeaan aukkoon. Molemmilla havaittiin paikallinen epileptinen kohtaus, joka ei näkynyt pintaelektrodeilla (30).

Lopuksi

Kerta toisensa jälkeen Alzheimerin tauti on yllättänyt tutkijansa moniulotteisuudellaan. Yhä selvemmäksi on käynyt se, että yhtä ainoaa aiheuttajaa ei taudille tule löytymään vaan sairastuminen on monen tekijän summa. Yhtä selvää on se, että kyseessä on ehkä vuosikymmeniä kestävä huomaamatta etenevä prosessi, joka ehtii johtaa pysyviin kudosvaurioihin ennen kuin tauti diagnosoidaan nykymenetelmin (**KUVA 3**). Yllä esitetyt uudet havainnot tautiprosessista tarjoavat kuitenkin monia uusia mekanismeja, joihin lääkkeillä tai muilla hoitokeinoilla voidaan puuttua jo taudin oireettomassa vaiheessa. ■

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

MIKKO HILTUNEN, FT, professori
Lääketieteen laitos / Biolääketieteen yksikkö, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

LIISA MYLLYKANGAS, LT, kliininen opettaja, erikoislääkäri, dosentti
Helsingin yliopisto, patologian osasto ja HUSLAB

SIDONNAISUUDET
Heikki Tanila: Ei sidonnaisuuksia
Mikko Hiltunen: Apuraha (Orion Oyj), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion oyj)
Liisa Myllykangas: Ei sidonnaisuuksia

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT
Perttu J. Lindsberg ja Juha Rinne

KIRJALLISUUTTA

1. Lage JM. 100 years of Alzheimer's disease (1906-2006). J Alzheimers Dis 2006;9(3 Suppl):15–26.
2. Marquié M, Siao Tick Chong M, Antón-Fernández A, ym. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. Acta Neuropathol 2017;134:619–28.
3. Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, ym. Follow-up of [11C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. Neurology 2009;73: 1186–92.
4. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, ym. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Neurology 2011;76:1085–90.
5. Landau SM, Horng A, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Memory decline accompanies subthreshold amyloid accumulation. Neurology 2018;90:e1452–60.
6. Wolk DA, Sadowsky C, Safirstein B, ym. Use of flutemetamol F 18-labeled positron emission tomography and other biomarkers to assess risk of clinical progression in patients with amnestic mild cognitive impairment. JAMA Neurol 2018; 75:1114–23.
7. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, ym. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. Brain 2017;140: 3286–300.
8. Thal DR, Del Tredici K, Braak H. Neurodegeneration in normal brain aging and disease. Sci Aging Knowledge Environ 2004;2004:pe26.
9. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239–59.
10. Kobro-Flatmoen A, Nagelhus A, Witter MP. Reelin-immunoreactive neurons in entorhinal cortex layer II selectively express intracellular amyloid in early Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2016;93:172–83.
11. He Z, Guo JL, McBride JD, ym. Amyloid-β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. Nat Med 2018;24:29–38.
12. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, ym. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. Cell 2018;173:1073–81.
13. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, ym. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature 2017;552:355–61.
14. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, ym. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. Science 2016;352:712–6.
15. Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, ym. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. Nat Med 2016;22:135–7.
16. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, ym. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. Science 2016;353:aad8670.
17. Minter MR, Hinterleitner R, Meisel M, ym. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APP(SWE)/PS1(ΔE9) murine model of Alzheimer's disease. Sci Rep 2017;7:10411.
18. Martiskainen H, Herukka SK, Stančáková A, ym. Decreased plasma β-amyloid in the Alzheimer's disease APP A673T variant carriers. Ann Neurol 2017;82:128–32.
19. Tanila H. Alzheimerin taudin parantava hoito viipyy yhä – onko amyloidiplakkihypoteesi väärä lähtökohta? Duodecim 2015;131:243–8.
20. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. J Cell Biol 2018;217:459–72.
21. Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, ym. Elucidating the role of TREM2 in Alzheimer's disease. Neuron 2017;94:237–48.
22. Zhao Y, Wu X, Li X, ym. TREM2 is a receptor for β-Amyloid that mediates microglial function. Neuron 2018;97:1023–31.
23. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, ym. Alzheimer's disease-associated β-amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection. Neuron 2018;99:56–63.
24. Lin WR, Wozniak MA, Cooper RJ, ym. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease. J Pathol 2002;197:395–402.
25. Louveau A, Plog BA, Antila S, ym. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. J Clin Invest 2017;127:3210–9.
26. Peng W, Achariyar TM, Li B, ym. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2016;93:215–25.
27. Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, ym. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. J Neurosci 2009;29:3453–62.
28. Joutsa J, Rinne JO, Hermann B, ym. Association between childhood-onset epilepsy and amyloid burden 5 decades later. JAMA Neurol 2017;74:583–90.
29. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, ym. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. Ann Neurol 2016;80:858–70.
30. Lam AD, Deck G, Goldman A, ym. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. Nat Med 2017; 23:678–80.

SUMMARY

Pathophysiology of Alzheimer's disease – what's new?

Recently, our understanding of the pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease has rapidly advanced. This is mainly due to the development of new PET ligands, genome-wide gene association and high-throughput gene expression analysis methods. New imaging tools have revealed the stepwise progression of regional amyloid and tau pathology in the brain while detection of new risk genes has emphasized the role of microglia and neuroinflammation in different stages of the disease. Interesting new observations also include the function of amyloid-β as an antimicrobial protein as part of innate immunity and the connections between epileptic discharges and amyloid pathology.