



## Alzheimerin taudin selkäydinnestemerkkiaineiden merkitys muistisairauksien diagnostiikassa Tyksin neurologian poliklinikalla 2010–2017

Ronja Lehmuskoski ja Mika H. Martikainen

Tutkimuksessa haluttiin selvittää selkäydinnestemerkkiaineiden käyttöä muistisairauksien diagnostiikassa Tyksin neurologian poliklinikalla. Tutkimuksessa tarkasteltiin tutkittujen potilaiden piirteitä ja lopullisia diagnooseja suhteessa merkkiainemääritysten tuloksiin. Rekisteritutkimuksen aineisto koostuu potilaista, joilta Tyksissä vuosina 2010–2017 tutkittiin selkäydinnesteestä Alzheimerin taudin (AT) muistimerkkiaineet (N=384). Sairauskertomusjärjestelmästä kerättiin tiedot muistisairauksien riskitekijöistä sekä tulokset muistisairauksien diagnostisista tutkimuksista. Lopullisen diagnoosin mukaisia ryhmiä vertailtiin. Tutkituista 50,8 % oli naisia ja keski-ikä tutkimushetkellä oli 64 vuotta. Tutkituista 143/384 (37 %) sai AT-diagnoosin; näillä potilailla selkäydinnesteen merkkiainetutkimuksessa oli lähes aina poikkeavuuksia ( $P < 0.01$ ). Selkäydinnesteen merkkiaineet erottivat AT:a sairastavat potilaat hyvin muista neurodegeneratiivista sairautta sairastavista ( $P < 0.01$ ). Otsa-ohimolohkodementia osoittautui ensilinjan tutkimuksissa AT:n erotusdiagnostiseksi haasteeksi, mutta selkäydinnesteen merkkiaineet erottavat nämä toisistaan ( $P < 0.01$ ). Aivojen magneettikuvauksesta arvioitu hippokampusatrofia erotti Alzheimerin tautia sairastavat potilaista, joilla ei todettu neurodegeneratiivista sairautta ( $P < 0.01$ ). Tutkimustulokset tukevat aiempia käsityksiä selkäydinnesteen muistimerkkiainetutkimusten käytöstä. Tärkein tällä tutkimuksella saavutettava hyöty on erottelussa AT:n ja muiden neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten otsa-ohimolohkodementian, välillä.

### Johdanto

Muistisairautta sairastavia arvioitiin maailmassa vuonna 2019 olevan noin 55,2 miljoonaa, ja Suomessa Alzheimerin tautia (AT) sairastavan vuosittaiset kulut ovat keskimäärin 34 000 euroa (Jetsonen ym. 2021; World Health

Organization 2021). Yleisimmät neurodegeneratiiviset muistisairaudet ovat Alzheimerin tauti (AT, Suomessa 60,8 %), vaskulaarinen dementia (VaD, Suomessa 15,4 %), Lewyn kappale-tauti (dementia with Lewy bodies, DLB, Suomessa 1,5 %) ja otsa-ohimolohkodementia (frontotemporaalinen dementia, FTD,

Suomessa 1,5 %) (Roitto ym. 2024). Näiden lisäksi muistin ja muun kognition häiriöitä voi liittyä moniin neurologisiin, somaattisiin ja psykiatrisiin sairauksiin (Pérez Palmer ym. 2022).

Muistisairauden tarkka diagnoosi vaikuttaa sekä hoitoon että ennusteeseen. Kun huoli muistin heikkoudesta herää, ovat ensilinjan tutkimuksina perusterveydenhuollossa anamneesin ja toimintakyvyn kartoitus, muistikyseilyt (kuten CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Welsh ym. 1994))), kliininen tutkimus ja laboratoriotutkimukset. Ensilinjan tutkimuksiin kuuluu myös aivojen kuvantaminen ensisijaisesti magneettikuvauksena. Jos näiden tutkimusten valossa ei nouse ilmi selvää diagnoosia, toisen linjan tutkimuksina erikoissairaanhoidossa käytetään esimerkiksi neuropsykologista tutkimusta, aivojen kuvantamistutkimuksia, muun muassa positroniemissiotomografia (PET) esimerkiksi <sup>18</sup>fluorodeoksiglukoosin (FDG) tai beeta-amyloidin (esim. Pittsburgh-yhdiste B:n, PiB, avulla) osoittamiseen perustuen, sekä selkäydinnesteestä määritettävien muistimerkkiaineiden (beeta-amyloidi 42 (A $\beta$ 42), tau-proteiini (tau) ja fosforyloitunut tau-proteiini (p-tau)) mitausta (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus 2023). Alzheimerin taudin kliininen diagnostiikka on haastavaa ja vaatii poikkeavien tutkimustulosten lisäksi osoitusta etenevästä kognition heikentymisestä, joskin diagnostiikassa painotetaan jatkuvasti enemmän myös merkkiainemäärytyksiä (Jack ym. 2024).

AT:n patofysiologia alkaa jopa 25 vuotta ennen kliinisten oireiden ilmenemistä. Selkäydinnesteen merkkiainemuutokset ja kuvantamislöydökset voidaan havaita jo 15 vuotta ennen kliinisten oireiden ilmenemistä (Bateman ym. 2012). AT-potilaalla havaitaan tavallisesti selkäydinnesteessä sekä alentunut A $\beta$ 42-pitoisuus että kohonnut tau- ja p-tau-pitoisuus (Le Bastard ym. 2010; Olsson ym. 2016). Selkäydinnesteen muistimerkkiaineet toimivat erityisen hyvin AT:n erotusdiagnoosissa (Dubois ym. 2023; Hazan ym. 2023).

Tässä tutkimuksessa haluttiin systemaattisesti selvittää selkäydinnesteen muistimerkkiaineiden käyttöä muistisairauksien neurologisessa diagnostiikassa Tyksin muistipoliklinikalla ja verrata tuloksia varhaisempaan, toisessa suomalaisessa yliopistollisessa sairaalassa tehtyyn tutkimukseen (Remes ym. 2009). Tutkimuksessa haluttiin tarkastella systemaattisesti selkäydinnesteestä määritettävien muistimerkkien käyttöä muistisairauksien diagnostiikassa Tyksin neurologian poliklinikalla. Tutkimuksessa selvitettiin tutkittujen sukupuoli- ja ikäjakaumaa, muiden diagnostisten tutkimusten tuloksia sekä selkäydinnesteen merkkiaineiden tutkimustulosten yhteyksiä lopulliseen diagnoosiin.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistona olivat henkilöt (N=384), joille tehtiin selkäydinnesteen muistimerkkiainetutkimus Tyksissä vuosien 2010–2017 aikana. Selkäydinnesteestä mitatut merkkiaineet olivat A $\beta$ 42, tau, ja p-tau. Merkkiaineet määritettiin Itä-Suomen yliopistossa Kuopiossa vasta-ainepohjaisella menetelmällä. Poikkeavat löydökset määritettiin raja-arvoilla, jotka perustuivat laajalla aineistolla tehtyyn tutkimukseen (Herukka ym. 2005; Herukka 2007).

Selkäydinnestetutkimusten tulosten lisäksi potilaista kerättiin Tyksin sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä tiedot tavallisista muistisairaudesta riskitekijöistä (Baumgart ym. 2015) ja tulokset muistisairaudesta selvityksessä tehdyistä lisätutkimuksista. Tutkittujen henkilöiden veren paastoglukoosi- ja lipidiarvot selvitettiin laboratoriotuloksista, joiden raja-arvot valittiin sairaanhoitopiiriin tutkimusohjekirjan mukaisesti (Tyks Laboratorioden tutkimusohjekirja). Laboratoriotuloksista tarkasteltiin niitä veren paastoglukoosiarvoja ja lipidiarvoja, joissa tutkimuksen ajankohta oli lähinnä selkäydinnesteenäytteen ottoaikaa, kuitenkin siten, että tutkimusten ajallinen etäisyys oli enintään vuosi.

Taulukko 1. Tutkittujen taustatiedot ja riskitekijät.

	Naiset (n=195)	Miehet (n=189)	Yhteensä (n=384)	Puuttuva data (naiset/miehet)
Ikä, v (sd)	64.3 (9.2)	64.4 (8.9)	64.3 (9.0)	0
Tupakointi, % (n)	23.0 (42)	40.3 (73)	31.6 (115)	20 (12/8)
Hyperglykemia, % (n)	9.0 (12)	17.3 (23)	13.1 (35)	117 (61/56)
Hyperkolesterolemia, % (n)	48.4 (88)	56.7 (102)	52.5 (190)	22 (13/9)
Suvussa muistisairautta, % (n)	54.7 (76)	52.8 (66)	53.8 (142)	120 (56/64)
Verenpainetauti, % (n)	47.3 (87)	57.8 (107)	52.6 (194)	15 (10/5)

Muut sairauskertomustietojen perusteella tarkastellut muistisairauksien riskitekijät olivat verenpainetauti, hyperkolesterolemia (ajan-kohtaisista rasva-arvoista riippumatta) ja tupakointi. Verenpainetauti ja hyperkolesterolemia todettiin potilailla, joilla sairaus oli kirjattu sairauskertomusmerkintöihin. Tupakoijiksi määriteltiin sairauskertomustietojen perusteella kaikki tutkimushetkellä tupakoivat sekä ne tupakoimattomat, jotka olivat aiemmin säännöllisesti tupakoineet (entiset tupakoijat). Sairauskertomuksessa mainittujen esitietojen perusteella arvioitiin myös muistisairauden esiintymistä lähisuvussa.

Kognitiivisen oireiston suhteen tutkimuksessa kiinnostuksen kohteena olivat lopullinen diagnoosi suhteessa muistioireisiin ja suoriutumisen Mini-Mental State Examination (MMSE) -testissä (< 24 pistettä poikkeava (Folstein ym. 1975)). Aivojen MK-lausunnoista kerättiin arvioitu hippokampusatrofian aste (gradus 0–4) (Scheltens P 1995). PET-kuvantamisista (FDG ja PiB) kerättiin tieto muutoksista, jotka sijoittuvat AT:n tavanomaisesti vaurioitettaville alueille ohimo- ja päälakilohkoon, otsalohkoon ja pihtipoimun takaosan assosiativisten alueiden kuorikerrokseen, sekä FTD:aan viittaavat muutokset otsalohkon alueella (Nordberg ym. 2010).

Tutkimus tehtiin syventävien opintojen oppinnäytteenä retrospektiivisenä, rekisteripohjaisena tutkimuksena, jolle oli sairaanhoitopiirin tutkimuslupa. Tutkimusaineisto koottiin sairaanhoitopiirin tietoaaltaasta. Analyysiovellyksena oli JMP Pro 16. Kategorisen datan analytiikassa käytettiin testeinä Khiin neliö -testiä sekä Fisherin tarkkaa testiä. Numeerisen datan analytiikassa käytettiin Wilcoxonin järjestyssummatestiä, sillä data ei ollut normaalisti jakautunutta.

## Tulokset

Tutkittavia oli yhteensä 384; 50,8 % oli naisia. Tutkittavien keski-ikä selkäydinnesteenäytteen tutkimushetkellä oli 64 vuotta, iän vaihteluväli oli 49 vuotta, ja vanhin tutkituista 89-vuotias. Tutkittavien perustietoja esitetään laajemmin taulukossa 1.

Koko aineistossa MMSE:n keskiarvo oli 24 pistettä; AT:a sairastavilla MMSE-keskiarvo oli 22 pistettä, kun taas FTD-ryhmässä keskiarvo oli 24 pistettä. AT:a sairastavilla MK:ssa todettiin hippokampusatrofia yli puolessa tapauksista (65 %). MK:ssa todettu hippokampusatrofia erotti AT:n tilanteista, joissa muistin heikkenemisen taustalta ei löytnyt neu-

Taulukko 2. Selkäydinneste- ja kuvantamistutkimusten tulokset eri muistisairausryhmissä.

	Li-Ab42 Poikkeava (%)	Li-Tau Poikkeava (%)	Li-pTau Poikkeava (%)	Kaikki Li- markkerit Poikkeavat (%) normaalit (%)	MMSE Poikkeava (%) Keskiarvo (sd)	MK-hippokampus- atrofiaa (%) Gr 1–2 (%-osuus poikkeavista) Gr 3–4 (%-osuus poikkeavista)	PET tehty PiB-PET (%) FDG-PET (%)	PiB-PET AT:iin viittaava löydös (%)	FDG-PET AT:iin viittaava löydös (%) FTD:aan viittaava löydös (%)
AT (n=143)	113 (79)	94 (66)	83 (58)	56 (39) 8 (5.6)	83 (61) 22 (4.6) (N/A = 6)	84 (65) 67 (80) 17 (20) (N/A = 13)	46 (32) 13 (9)	44 (96)	9 (69) 5 (38)
FTD (n=23)	6 (26)	7 (30)	3 (13)	1 (4.4) 10 (43)	8 (36) 24 (4.9) (N/A = 1)	15 (71) 12 (80) 3 (20) (N/A = 2)	4 (17) 15 (65)	1 (25)	0 10 (67)
DLB (n=3)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	1 (33) 0	2 (67) 20 (4.2) (N/A = 0)	1 (50) 1 (100) 0 (N/A = 1)	0 0		
VaD (n=8)	5 (63)	2 (25)	2 (25)	1 (13)	1 (17) 25 (5.0) (N/A = 2)	5 (71) 5 (100) 0 (N/A = 1)	0 2 (25)		0 0
Muut / ei mitään (n=72)	23 (32)	13 (18)	8 (11)	4 (5.7) 38 (54) (N/A = 2)	15 (35) 24 (5.6) (N/A = 29)	18 (38) 12 (67) 6 (33) (N/A = 24)	2 (2.8) 12 (17)	1 (50)	2 (17) 0
P-arvo AT vs FTD	<0.0001 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>c</sup>	P=0.0004 <sup>b</sup> <0.0001 <sup>a</sup>	P=0.03 <sup>a</sup> P=0.12 <sup>c</sup>	P=0.54 <sup>a</sup> P=0.63 <sup>a</sup> P=1.00 <sup>b</sup>		P=0.002 <sup>b</sup>	<0.0001 <sup>b</sup> P=0.14 <sup>a</sup>
P-arvo AT vs kaikki muut (n=384)	<0.0001 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>c</sup>	<0.0001 <sup>a</sup> <0.0001 <sup>a</sup>	P=0.0004 <sup>a</sup> P=0.0091 <sup>c</sup>	P=0.04 <sup>a</sup> P=0.07 <sup>a</sup> P=0.75 <sup>a</sup>		P=0.001 <sup>b</sup>	<0.0001 <sup>b</sup> P=0.80 <sup>a</sup>

<sup>a)</sup> Khiin neliö -testi, <sup>b)</sup> Fisherin tarkka testi, <sup>c)</sup> Wilcoxonin järjestyssummatesti

Ab42 = amyloidi beeta 42. AT = Alzheimerin tauti. DLB = Lewyn kappale -tauti. FDG = fluorodeoksiglukoosi. FTD = otsa-ohimolohko-dementia. MK = magneettikuvaus. MMSE = Mini Mental State Examination. N/A = Tietoa ei ole tai ei saatavilla. PET = positroniemissio-tomografia. PiB = Pittsburgh substance B. pTau = fosforyloitunut Tau. VaD = verisuoniperäinen muistisairaus. SD = keskihajonta.

rodegeneratiivista muistisairautta ( $P < 0.001$ ). Verrattaessa AT:a muihin neurodegeneratiivisiin muistisairauksiin ei tilastollisesti merkitsevää eroa hippokampusatrofian ilmenemisen suhteen kuitenkaan havaittu ( $P = 0.58$ ). Selkäydinnestetutkimuksissa AT:ssa arvot olivat useammin poikkeavat sekä yksittäistä merkkiainetta että kaikkien merkkiaineiden poikkeavuutta tarkasteltaessa (taulukko 2).

Lopulliseksi diagnoosiksi AT:n sai 143 (37 %) tutkituista potilaista; toiseksi yleisin lopullinen ICD-10-diagnoosiryhmä ( $N = 95$ , 25 %) oli R41.8 (Muu tai määrittämätön kognitiivisten toimintojen ja tajunnan vireyden oire tai sairaudenmerkki). Toiseksi yleisin muistisairaus tutkimuksessa oli FTD ( $N = 23$ , 6 %). Lopullisista diagnooseista vain harvan diagnoosi oli DLB ( $N = 3$ , 0.8 %) tai VaD

Taulukko 3. Kliinisten tutkimusten tulokset ICD-10-diagnooseille R41.8 ja F06.8.

	R41.8 <sup>1)</sup> (n=95)	F06.7 <sup>2)</sup> (n=40)	P-arvo
Li-Aβ <sub>42</sub>			
Poikkeava (%)	19 (20)	17 (43)	<b>P=0.01</b> <sup>a</sup>
Keskiarvo (sd)	721 (234)	665 (313)	P=0.30 <sup>c</sup>
Li-Tau			
Poikkeava (%)	4 (4.2)	4 (10)	P=0.24 <sup>b</sup>
Keskiarvo (sd)	212 (109)	242 (114)	P=0.12 <sup>c</sup>
Li-pTau			
Poikkeava (%)	7 (7.4)	3 (7.5)	P=1.00 <sup>b</sup>
Keskiarvo (sd)	45 (24)	45 (16)	P=0.42 <sup>c</sup>
Kaikki Li-markkerit			
Poikkeavat (%)	0	0	
Normaalit (%)	68 (72)	20 (50)	<b>P=0.02</b> <sup>c</sup>
MMSE			
Poikkeava (%)	14 (21)	4 (11)	P=0.28 <sup>b</sup>
Keskiarvo (sd)	26 (3.9)	27 (2.5)	P=0.08 <sup>c</sup>
N/A (%)	28 (29)	5 (13)	
MK-hippokampusatrofiaa (%)	27 (31)	18 (47)	P=0.08 <sup>a</sup>
Gr 1–2 (%)	25 (93)	13 (72)	P=0.54 <sup>a</sup>
Gr 3–4 (%)	2 (7.4)	5 (28)	<b>P=0.03</b> <sup>b</sup>
N/A (%)	8 (8.4)	2 (5.0)	
PET-kuvaus tehty			
PIB-PET (%)	16 (17)	16 (40)	
FDG-PET (%)	21 (22)	7 (18)	
PIB-PET			
AT:iin viittaava löydös (%)	2 (13)	7 (44)	P=0.11 <sup>b</sup>
FDG-PET			
AT:iin viittaava löydös (%)	2 (9.5)	2 (29)	P=0.25 <sup>b</sup>

<sup>1)</sup> Muu tai määrittämätön kognitiivisten toimintojen ja tajunnan vireyden oire tai sairaudenmerkki. <sup>2)</sup> Lievä älyllisten toimintojen häiriö <sup>3)</sup> Khiin neliö -testi <sup>4)</sup> Fisherin tarkka testi <sup>5)</sup> Wilcoxonin järjestyssummatesti

(N=8, 2 %). Yleisimpien neurodegeneratiivisten muistisairauksien lisäksi lopullisia diagnooseja oli useita yksittäisiä, jotka yhdistettiin yhdeksi ryhmäksi ”muut / ei mitään”.

Erikseen vertailtiin kahta lopullista ICD-10-diagnosiryhmää: R41.8 (Muu tai määrittämätön kognitiivisten toimintojen ja tajunnan vireyden oire tai sairaudenmerkki) ja F06.7 (Lievä älyllisten toimintojen häiriö) (taulukko

3). Selkäydinnestetutkimuksessa F06.7-ryhmän Ab42-arvot olivat useammin poikkeavat R41.8-ryhmään verrattaessa. Vastaavaa eroa ei kuitenkaan tau- tai p-tau-tutkimuksessa löytynyt. PET-tutkimuksista PIB-PET oli yleisempi valinta F06.7-ryhmässä (P=0.047). Muiden tutkimusten (MMSE, MK, PET) tuloksissa ei ryhmien välillä ollut eroja.

## Pohdinta

Tutkimusaineistossa yleisin lopullinen diagnoosi oli AT; FTD oli aineistossa yleisempi lopullinen diagnoosi kuin mikä on tämän sairauden osuus väestön muistisairauksista. Tulosten perusteella selkäydinnesteen muistimerkki-ainetutkimus kykenee erottamaan AT:n sekä FTD:stä että neurodegeneratiiviseen sairauteen liittymättömistä muistioireista. Samoin vaikuttaa siltä, että merkkiainetutkimus auttaa erottamaan etiologisesti AT-prosessiin liittyvän MCI:n (mild cognitive impairment) muista koetuista muistihäiriöistä (lopulliset diagnoosit R41.8 ja F06.7).

Neurodegeneratiiviset muistisairaudet erottuvat toisistaan usein jo ensilinjan tutkimuksilla. VaD:n tyypilliset muutokset ovat nähtävissä pään MK-tutkimuksessa laajoina vaskulaarimuutoksina (Bir ym. 2021). DLB:ssä tutkimuslöydökset vastaavat enemmän AT:n löydöksiä, mutta kliininen neurologinen oireisto poikkeaa AT:sta (Erkkinen ym. 2018). Lopullisena diagnoosina VaD ja DLB olivatkin tässä aineistossa varsin harvinaisia. Yleisimpiä muistisairauksia tarkasteltaessa FTD:n osuus oli tässä aineistossa suurehko (6 %) verrattuna FTD:n osuuteen uusien muistisairauksien diagnooseista väestössä (1,5 %) (Roitto ym. 2024). Syy lienee se, että FTD on useammin AT:n erotusdiagnostinen haaste, varsinkin jos käytös muutokset eivät ole oirekuvassa keskeisiä. Magneettikuvantamisella voidaan erottaa osa tapauksista toisistaan atrofian sijainnin mukaan, mutta molemmissa sairauksissa ilmenee monesti atrofiaa myös yhtenevillä alueilla, takalateraalissa prefrontaalissa aivokuorella ja keskiohimo-lohkossa (Bang ym. 2015). Toisena selittävänä tekijänä todennäköisesti on se, että tämän tutkimuksen tutkimusväestö oli pitkälti työikäistä, jolloin FTD yleisimmin diagnosoidaan. Muiden muistisairauksien ilmeneminen lisääntyy vasta myöhemmällä iällä (Antonioni ym. 2023).

Tyypillisesti selkäydinnestetutkimus oli tehty diagnostisten selvittelyjen alkuvaihe-

sa, jolloin usein oli asetettu oirediagnoosi, joka tarkentui sairausdiagnoosiksi vasta tutkimusten jälkeen. Tutkimuksessa tarkasteltiin nimenomaan lopullisia diagnooseja, jotka asetettiin diagnostisten selvittelyjen tuloksena. Neurodegeneratiivisten muistisairauksien lisäksi merkittäviä diagnoosiryhmiä olivat ICD-10-koodit R41.8 ja F06.7. Vaikuttaa siltä, että näitä on käytetty tilanteissa, joissa potilaalla oli subjektiivinen kokemus muistin heikentymisestä, mutta neurodegeneratiivisen muistisairauden diagnoosia ei voitu asettaa tai tutkimustulokset eivät viitanneet neurologiseen sairauteen muistioireiden taustalla. Vaikka näiden diagnoosien asettamiselle ei ole täysin vakiintunutta käytäntöä, voitiin tässä aineistossa todeta ryhmien välillä joitain eroja. F06.7 vaikuttaa valikoituneen diagnoosiksi useammin tilanteissa, joissa arvioitiin olevan viitteitä AT:n patofysiologiasta (MCI). F06.7-ryhmässä oli useammin jokin poikkeava selkäydinnesteen muistimerkkiaine, ja pään MK:ssa nähtiin useammin gradus 3–4 hippokampusatrofiaa. Lisäksi F06.7-ryhmä vastaa teetettyjen tutkimusten suhteen enemmän AT-ryhmää, sillä PiB-PET on yleisempi PET-kuvantamistutkimuksista. Vastaavasti R41.8 vaikuttaa valikoituneen diagnoosiksi tapauksissa, joissa degeneratiivinen muistisairaus vaikuttaisi epätodennäköisemmältä. Lääkehoitojen kehittyessä tulevaisuudessa voitaisiinkin pohtia, onko tarvetta tehdä selvempää suositusta R41.8- ja F06.7-diagnoosikoodien käytön välillä.

Itä-Suomen yliopiston tutkimus selvitti yli kymmenen vuotta sitten AT:n selkäydinnesteen muistimerkkiaineiden käyttöä muistisairauksien diagnostiikassa (Remes ym. 2009). Tuolloin tutkittujen potilaiden määrä oli varsin lähellä tätä tutkimusta, ja nämä tutkimukset vastasivat toisiaan myös tutkimusväestön iän ja sukupuolijakauman suhteen. Tämän tutkimuksen potilasaineistossa AT:n esiintyminen oli hieman tätä aiempaa tutkimusta yleisempää (29 % vs. 37 %). Molemmissa aineistoissa toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen muistisairaus oli FTD, mutta Itä-Suomen yliopiston

aineistossa sen osuus oli vielä suurempi (18 % vs. 6 %). Kummassakin tutkimuksessa havaittiin selkäydinnesteen muistimerkkiaineiden määrittämisen edistävän AT:n diagnostiikkaa. Havainnoivalle merkkiaineiden kliinisen käytön arkielämän tutkimukselle ei löydy runsaasti vertailukohtia. Kirjallisuudesta kuitenkin tiedämme, että selkäydinnesteen muistimerkkiaineiden käyttö parantaa AT:n diagnostista osuvuutta ja että tutkimusta mahdollisesti alkäytetään erikoistuneiden yksiköiden ulkopuolella (Bouwman ym. 2022). Samoin näyttää siltä, että muistimerkkiaineiden tutkiminen lisää hoitavan lääkärin luottamusta annettuun diagnoosiin (Mouton-Liger ym. 2014).

Tutkimuksen vahvuuksia ovat tarkat sairauskertomusmerkinnät potilaista. Potilaiden seurantajakso on suhteellisen pitkä, 7 vuotta. Tutkittujen määrä on myös melko kattava. Tutkimuksen heikkouksia ovat taas retrospektiivinen kliiniseen sairaala-aineistoon perustuva tutkimus, jolloin joidenkin tiettyjen muuttujien arvioiminen on haasteellista. Diagnostisten tutkimusten valinnassa ja käytössä saattaa olla lääkärikohtaisia eroja. Vapaamuotoisiin, kliiniseen käyttöön laadittuihin sairauskertomusmerkintöihin tukeutuvassa tutkimuksessa on mahdollista, että muistisairauksien tunnetuista riskitekijöistä (Livingston ym. 2020) kerättävissä oleva tieto jää puutteelliseksi. Potilaita ei esimerkiksi ollut punnittu systemaattisesti, eikä painoa ole yleensä kirjattu sairauskertomusmerkintöihin. Myöskään alkoholin käytöstä ei ollut johdonmukaisia mainintoja tai sellaisia täsmällisiä kuvauksia, jotka mahdollistaisivat luotettavan arvioinnin. Tutkimuksessa tarkasteltiin riskitekijöitä, joista arvioitiin saatavan mahdollisimman kattava ja luotettava tieto aineisto huomioiden. Muistimerkkiainetutkimukseen valikoituneiden potilaiden tarkkaa vertailua muihin muistin ja kognition oireiden vuoksi tutkittuihin potilaisiin ei valitettavasti voitu tehdä, sillä neurologian poliklinikan kirjanpidossa muistipoliklinikan potilaita ei ole tilastoitu erillisenä ryhmänä. Käytännön kokemuksen perusteella on

kuitenkin todennäköistä, että muistimerkkiainetutkimukseen on päätyttyä todennäköisemmin työikäisiä potilaita sekä niitä, joiden kohdalla muistisairauden diagnostiikka on vaahtunut lisätutkimuksia. CERAD-tutkimuksista ei valitettavasti ollut tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa kattavia tietoja käytössä. Tämä tutkimus tehtiin usein jo lähettävässä yksikössä, ja lisäksi CERAD-tulosten kirjaaminen sairauskertomuksiin oli yleensä osittaista ja vaihtelevaa. Neuropsykologinen tutkimus oli tehty vain osalle potilaita. Lisäksi neuropsykologisten tutkimusten lausunnot olivat rakenteeltaan vaihtelevia ja siten hankalasti vertailtavia. Koska kognitiotestien tulokset eivät olleet tämän tutkimuksen pääasiallinen kiinnostuksen kohde, päätettiin keskittyä MMSE-testiin, jonka tulokset olivat löydettävissä sairauskertomuksista kattavasti ja yksiselitteisesti.

Alzheimerin taudin aikaisessa patofysiologian tunnistamisessa on etuna, että seuranta ja elämäntapa-interventiot (Yu ym. 2020) pystytään kohdentamaan oikeaan ryhmään. Muistisairauden varhainen toteaminen voi hidastaa 2–5 kuukaudella potilaan siirtymistä taudin vaikeaan vaiheeseen (MMSE-pisteet < 10). Tällä on sekä inhimillinen että taloudellinen merkitys (Martikainen & Viramo 2015). Viime vuosina ohjeistukset ovat siirtyneet AT:n varhaisempaan tunnistamiseen, juuri merkkiainetutkimuksiin nojaten (Jack ym. 2024). Toisaalta niin kauan kuin ehkäisevää tai parantavaa lääkehoitoa AT:iin ei ole, tulee pohtia hyvin varhain asetetun AT-diagnoosin aiheuttamaa taakkaa potilaalle suhteessa diagnoosin mahdollisesti tuomiin hoidollisiin hyötyihin (Garand ym. 2009; Rewerska-Juško & Rejdak 2020). Viime aikoina plasmasta mitattavia merkkiaineita on tutkittu myös runsaasti, ja tulevaisuudessa ne todennäköisesti saavat merkittävän aseman muistisairauksien diagnostiikassa, mutta vielä ne eivät ole laajassa kliinisessä käytössä (Blennow ym. 2023; Hansson ym. 2023; Jack ym. 2024).

Muistisairauksien kliinisten diagnoosien luotettavuus vaihtelee eri sairauksien ja diag-

nostisten yksiköiden välillä. AT-diagnoosin sensitiivisyys oli laajassa amerikkalaisessa aineistossa 70,9 %:n ja 87,3 %:n välillä; diagnoosin spesifisyys oli 44,3 %:n ja 70,8 %:n välillä (Beach ym. 2012). Vanhemmassa amerikkalaisessa tutkimuksessa Lewyn kappale -taudin diagnoosi oli vähiten luotettava; muiden tavallisten neurodegeneratiivisten muistisairauksien välillä ei ollut eroja (Lopez ym. 1999). Perusterveydenhuollossa dementian diagnostinen herkkyys on heikompi kuin asetetun diagnoosin osuvuus (Bradford ym. 2009; Creavin ym. 2022). Selkäydinnesteen muistimerkkiaineiden tutkiminen auttaa AT:n erotusdiagnostiikassa joko vahvistamaan olemassa olevaa työdiagnoosia tai sulkemaan pois muita diagnoosivaihtoehtoja (Dubois ym. 2023). Tutkimukseen ei liity suuria kustannuksia, ja sen saatavuus on valtakunnallisesti myös parempi esimerkiksi PET-kuvauksiin verrattuna. Muistimerkkiainetutkimusta onkin syytä harvita, kun muistisairautta epäillään nuorella potilaalla, mutta myös iäkkäillä potilailla, mikäli oirekuva on epätyypillinen tai ensilinjan selvitysten jälkeen muistisairauden diagnoosi jää epävarmaksi.

## Kirjoittajat

### Ronja Lehmuskoski, LL

Naantalin terveyskeskus, Varha  
Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta  
rovele@utu.fi

### Mika H. Martikainen, LT, neurologian professori, ylilääkäri

Oulun yliopisto, Kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, neurologia  
Oulun yliopistollinen sairaala, Neurokeskus  
Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta, Kliiniset neurotieteet  
Turun yliopistollinen keskussairaala, Neurokeskus  
mika.martikainen@oulu.fi

## Kirjallisuus

- Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, et al. Frontotemporal dementia, where do we stand? A narrative review. *Int J Mol Sci* 2023;24(14). <https://doi.org/10.3390/ijms241411732>
- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386(10004):1672–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2012;367(9):795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015;11(6):718–26. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- 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 Neuro-path Exp Neur* 2012;71(4):266–73. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>
- Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging concepts in vascular dementia: a review. *J Stroke Cerebrovasc* 2021;30(8):e105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Blennow K, Galasko D, Perneczky R, Quevenec FC, van der Flier WM, Akinwonmi A, et al. The potential clinical value of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2023;19(12):5805–16. <https://doi.org/10.1002/alz.13455>
- Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, Ikeuchi T, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: from rationale to ratios. *Alzheimers Dement* 2022;14(1):e12314. <https://doi.org/10.1002/dad2.12314>
- Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alz Dis Assoc Dis* 2009;23(4):306–14. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc>
- Creavin ST, Noel-Stor AH, Langdon RJ, Richard E, Creavin AL, Cullum S, et al. Clinical judge-



- ment by primary care physicians for the diagnosis of all-cause dementia or cognitive impairment in symptomatic people. *Cochrane Db Syst Rev* 2022;6(6):CD012558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012558.pub2>
- Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther* 2023;15(1):e175. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
- Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *CSH Perspect Biol* 2018;10(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Garand L, Lingler JH, Conner KO, Dew MA. Diagnostic labels, stigma, and participation in research related to dementia and mild cognitive impairment. *Res Gerontol Nurs* 2009;2(2):112–21. <https://doi.org/10.3928/19404921-20090401-04>
- Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nature Aging* 2023;3(5):506–19. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00403-3>
- Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Ps* 2023;94(2):113–20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329530>
- Herukka SK. Usefulness of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of early Alzheimer's disease. Doctoral dissertation. University of Kuopio, Department of Neurology, 2007. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-27-0218-3>
- Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF A 42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;64(7):1294–97. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156914.16988.56>
- Jack CRJ, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jetsonen V, Kuvaja-Köllner V, Välimäki T, Selander T, Martikainen J, Koivisto AM. Total cost of care increases significantly from early to mild Alzheimer's disease: 5-year ALSOVA follow-up. *Age Ageing* 2021;50(6):2116–22. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab144>
- Le Bastard N, Martin JJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, De Deyn PP, Engelborghs S. Added diagnostic value of CSF biomarkers in differential dementia diagnosis. *Neurobiol Aging* 2010;31(11):1867–76. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.017>
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020, 396(10248):413–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53(6):1292–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.6.1292>
- Martikainen J, Viramo P. Muistisairaudet ja terveystalous. Teoksessa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toim. Muistisairaudet. Helsinki: Duodecim, 2015:44–55.
- Mouton-Liger F, Wallon D, Troussière AC, Yatimi R, Dumurgier J, Magnin E, et al. Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study. *J Neurol* 2014;261(1):144–51. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7160-3>
- Muistisairaudet. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatriit -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykiatrian Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä, 2023. Internet: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044> (viitattu 23.10.2024).
- Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6(2):78–87. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.217>
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15(7):673–84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Cognitive impairment in older adults: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Psychiat Clin N Am* 2022;45(4):639–61. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.010>
- Remes A, Leikola M, Majamaa K, Nikkanen M, Ruokonen LI, Rusanen M, ym. Alzheimerin taudin merkkitekijöiden käyttö muistisairauksien diagnostiikassa. *Duodecim* 2009;125(20):2215–22.
- Rewerska-Juśko M, Rejdak K. Social stigma of people with dementia. *J Alzheimers Dis* 2020;78(4):1339–43. <https://doi.org/10.3233/JAD-201004>
- Roitto HM, Lindell E, Koskinen S, Sarnola K, Koponen P, Ngandu, T. Diagnosoitujen muistisairauksien ilmaantuvuus ja esiintyvyys Suomessa vuosina 2016–2021. *Duodecim* 2024;140(5):411–9.
- Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol* 1995;242(9):557–60. <https://doi.org/10.1007/BF00868807>
- Tyks Laboratorioiden tutkimusohjekirja. Internet: <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?fp=1> (viitattu: 23.10.2024)
- Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 1994;44(4):609–14. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.4.609>
- World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. 2021. <https://iris.who.int/handle/10665/344701>
- Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Ps* 2020;91(11):1201–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321913>