



**TURUN
YLIOPISTO**

Unihäiriöiden merkitys Alzheimerin taudissa

Roosa Saarimaa
Luonnontieteiden kandidaatintutkielma
Turun Yliopisto
Biolääketieteen koulutusohjelma
Lääketieteen tiedekunta
Biolääketieteen laitos

23.05.2024
Turku

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

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Roosa Saarimaa

Otsikko: Unihäiriöiden merkitys Alzheimerin taudissa

Ohjaaja: Anniina Snellman, dosentti

Sivumäärä: 24 sivua

Päivämäärä: 23.05.2024

TIIVISTELMÄ

Aivoja rappeuttava Alzheimerin tauti on yksi yleisimmistä demencian aiheuttajista, ja sen yleisyys lisääntyy ikääntyessä. Alzheimerin tauti on monimutkainen ja etenevä hermorappeumasairaus, jonka oireita ovat tiedonkäsittelytoimintojen, kuten muistin ja oppimisen, heikentyminen. Alzheimerin taudin tarkkaa syytä ei vielä tunneta, mutta siihen liittyvien aivomuutosten, beeta-amyloidikertymien ja hyperfosforyloiduista tau-proteiineista koostuvien neurofibrillikimppujen, on tutkittu vaikuttavan Alzheimerin taudin syntyyn sekä etenemiseen. Nämä patologiset muutokset vaurioittavat hermosoluja johtaen ne lopulta ohjelmoituun solukuolemaan. Alzheimerin tauti on vielä tällä hetkellä parantumaton, mutta sen ennustetta pystytään parantamaan varhaisen taudin määrittämisen ja käytössä olevien lääkkeiden avulla. Tällä hetkellä Suomessa on käytössä kolinergisen järjestelmän toimintaa edistävät asetyliinikoliinesteraasin estäjät: donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini sekä liiallista glutamaatti-välittäjäaineen vaikutusta estävä memantiini. Lisäksi Yhdysvaltain elintarvikevirasto on myöntänyt nopeutetun hyväksynnän uusille monoklonalisille beeta-amyloidia vastaan kohdennetuille vasta-aineille, adukanumabille ja lekanemabille, Yhdysvalloissa.

Uni on ihmisille välttämätöntä ja sen häiriöllä on suora vaikutus hyvinvointiin. Unihäiriöt ovat yleisiä ja ne voivat ilmetä unen määrän tai laadun heikkenemisenä. Unettomuus on yksi yleisimmistä unihäiriöistä, ja arvioiden mukaan noin kolmasosa aikuisista kärsii unettomuudesta. Unihäiriöiden seurauksena aivot eivät pysty suorittamaan unen aikana tapahtuvia toimintoja, jolloin niiden toimintakyky heikkenee. Unella on vaikutusta niin psyykkiseen kuin fyysiseen hyvinvointiin sekä tiedonkäsittelytoimintoihin, kuten muistiin ja oppimiseen.

Unihäiriöiden ja Alzheimerin taudin välille on tutkimusten avulla löydetty yhteys, joka tosin on vielä osittain epäselvä. Tutkimukset ovat osoittaneet unihäiriöiden ja Alzheimerin taudin monimuotoisen ja laajaan yhteyden olevan kaksisuuntainen. Unihäiriöt ovat yksi Alzheimerin taudin oire, koska taudin patologiset muutokset häiritsevät unta esimerkiksi sekoittamalla aivojen säätelyä uni-valverytmiä. Aivojen normaalia toimintaa häiritsevien unihäiriöiden on osoitettu olevan myös Alzheimerin taudin riskitekijä. Unihäiriöiden takia aivojen unen aikaiset toiminnot jäävät kesken, mikä näkyy aivojen puutteellisena palautumisena ja puhdistumisena. Poikkeavuudet aivojen toiminnassa altistavat Alzheimerin taudille ja sen etenemiselle, mikä taas edelleen lisää unihäiriöitä.

Nämä kaksi monimutkaista aiheetta, eli Alzheimerin tauti ja unihäiriöt, vaativat vielä paljon lisätutkimuksia. Tutkimalla lisää Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välistä yhteyttä voitaisiin saada lisää tietoa Alzheimerin taudin syntymekanismista sekä mahdollisista uusista hoitovaihtoehdoista. Uudet hoitokeinot toisivat ikääntyvässä väestössä yleistyvään Alzheimerin tautiin myönteisiä vaikutuksia niin potilaan hyvinvointiin, hoitotaakkaan kuin taloudellisuuteen.

Avainsanat: Alzheimerin tauti, Beeta-amyloidikertymät, Neurofibrillikimput, Uni, Unihäiriöt

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	5
2	ALZHEIMERIN TAUTI	6
2.1	PATOLOGISET MUUTOKSET	6
2.1.1	<i>Beeta-amyloidikertymät</i>	6
2.1.2	<i>Neurofibrillikimput</i>	7
2.1.3	<i>Alzheimerin tautia kuvaava malli</i>	8
2.2	KLIININEN KUVAUS	9
2.3	LÄÄKEHOITO	10
3	UNI JA SEN VAIKUTUKSET AIVOIHIN	11
3.1	UNIHÄIRIÖT	13
4	UNEN VAIKUTUS ALZHEIMERIN TAUTIIN	14
4.1	UNIHÄIRIÖT ALZHEIMERIN TAUDIN OIREENA JA RISKITEKIJÄNÄ	14
4.2	ALZHEIMERIN VAIKUTUS UNEN MÄÄRÄÄN JA LAATUUN	16
5	POHDINTA	18
6	JOHTOPÄÄTÖKSET	20
	LÄHDELUETTELO	21

LYHENNELUETTELO

A β	Beeta-amyloidipeptidi
A β 40	40:stä aminohaposta koostuvia beeta-amyloidipeptideja
A β 42	42:sta aminohaposta koostuvia beeta-amyloidipeptideja
A β -kertymä	Beeta-amyloidikertymä
AKE	Asetyylikoliiniesteraasi
<i>APOE4</i> -alleeli	Apolipoproteiinin E:n geenin ϵ 4-alleeli
<i>APP</i>	Beeta-amyloidiprekursoriproteiini
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (engl. Food and Drug Administration)
FDG-PET	Fluorideoksiglukoosi positroniemissiotomografia
MCI	Lievä tiedonkäsittelytoimintojen heikkeneminen
MRI	Magneettikuvaus
Non-REM-uni	Perusuni
<i>PSEN1</i>	Preseniliini-1
<i>PSEN2</i>	Preseniliini-2
REM-uni	Vilkeuni

1 JOHDANTO

Muistisairaudet yleistyvät ikääntyessä, ja arvion mukaan eliniänodotteen kasvaessa niiden määrä tulee lisääntymään entisestään (Nichols ym. 2022). Arvion perusteella maailmanlaajuisesti dementiaa sairasti noin 57,4 miljoonaa ihmistä vuonna 2019 (Nichols ym. 2022). Dementia ei itsessään ole sairaus, vaan yleisnimitys aivojen toimintoihin vaikuttaviin sairauksiin. Dementiaan liittyy häiriöitä erityisesti tiedonkäsittelytoiminnoissa, kuten muistissa, oppimisessa, arviointikyvyssä, puheessa ja kielessä sekä hahmottamisessa (Arvanitakis ja Bennett 2019). Häiriöitä tapahtuu eniten lyhytkestoisen muistin alueella, jolloin arkipäiväiset askareet muuttuvat hankaliksi (Arvanitakis ja Bennett 2019). Dementian alkuvaiheessa voi olla hankalaa muistaa tuttuja ihmisiä, reittiä kotiin, sovittuja tapaamisia tai esineiden ja asioiden nimiä (Arvanitakis ja Bennett 2019). Myös kielelliset häiriöt, kuten puhevaikeudet ja persoonallisuuden muutokset, ovat yleisiä oireita (Arvanitakis ja Bennett 2019). Alzheimerin tauti on yksi yleisimmistä dementian aiheuttajista (Rinne ja Scheinin 2024b).

Yksi Alzheimerin taudin oireista ovat unihäiriöt (Peter-Derex ym. 2015, Partonen 2023). Unihäiriöistä puhutaan, kun unen laatu tai määrä on heikentynyt niin paljon, että siitä seuraa haitallisia vaikutuksia elämänlaatuun (Salo ja Saunamäki 2020b). Unihäiriöt ovat yleisiä ja niitä voi esiintyä lyhyt- tai pitkäkestoisesti (Partonen 2023). Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden väliltä on löydetty toisiinsa vaikuttavia mekanismeja (Spira ym. 2013, Brown ym. 2016, Pase ym. 2017), mutta unihäiriöiden tarkkaa merkitystä riskitekijänä tai oireena ei vielä tiedetä.

Tässä tutkielmassa käsittelen unihäiriöitä sekä Alzheimerin taudin oireena että riskitekijänä. Aihetta on tärkeää tutkia, sillä sekä Alzheimerin tauti että unihäiriöt ovat hyvin yleisiä, varsinkin iäkkäillä ihmisillä, ja aiheuttavat suuria vaikeuksia niin yksilö- kuin yhteiskuntatasolla. Näiden välisen yhteyden osoittamisen avulla voitaisiin löytää uusia mahdollisia hoitokeinoja Alzheimerin tautiin, sekä saada lisää tietoa aivojen toiminnasta niin unihäiriöissä kuin Alzheimerin taudissa. Kandidaatintutkielmani tavoitteena on koota yhteen tutkimustietoa unen merkityksestä Alzheimerin taudin etenemiseen, oireisiin sekä riskiin. Käsittelen myös Alzheimerin taudin aiheuttamia muutoksia unessa ja pohdin niiden kautta unihäiriöiden merkitystä Alzheimerin taudissa.

2 ALZHEIMERIN TAUTI

Alzheimerin tauti on monimutkainen ja etenevä hermorappeumasairaus, jonka esiintyvyys lisääntyy ikääntyessä (Rinne ja Scheinin 2024b). Alzheimerin tauti on harvinainen alle 65-vuotiailla, mutta yli 85-vuotiailla sitä esiintyy noin 20 %:lla (Rinne ja Scheinin 2024b). Taudissa aivojen viestinvälittäjinä toimivat hermosolut rappeutuvat ja lopulta kuolevat, aikaansaaden monia tiedonkäsittelytoimintojen muutoksia (Rinne ja Scheinin 2024b). Lukuisista tutkimuksista huolimatta tämän parantumattoman taudin tarkkaa syntymekanismia ei ole vielä saatu selville. Alzheimerin tautiin on löydetty riskiä lisääviä geenejä, kuten apolipoproteiinin E -geenin $\epsilon 4$ -alleeli (*APOE4*-alleeli) (Deane ym. 2008). *APOE4*-alleeli lisää beeta-amyloidikuormaa häiritsemällä aivojen puhdistumista (Deane ym. 2008). *APOE4*-alleeli ei itsessään aiheuta Alzheimerin tautia, mutta yhdessä muiden geneettisten- ja ympäristötekijöiden kanssa lisäävät riskiä siihen (Deane ym. 2008). Harvinaisempaa perinnöllistä autosomaalisesti vallitsevaa Alzheimerin tautia aiheuttavat kolmen geenin mutaatiot (Van Cauwenberghe ym. 2016). Geenit, jossa mutaatiot tapahtuvat ovat amyloidiprekursoriproteiini (*APP*), preseniliini-1 (*PSEN1*) ja preseniliini-2 (*PSEN2*), jotka edistävät liiallista beeta-amyloidin tuotantoa (Van Cauwenberghe ym. 2016). Arvion mukaan alle 1 %:lla Alzheimerin tautitapauksista johtuu näiden geenien voimakkaasti ilmenevistä mutaatioista (Van Cauwenberghe ym. 2016).

2.1 PATOLOGISET MUUTOKSET

Vaikka tarkkaa Alzheimerin taudin syntymekanismia ei vielä tiedetä, se määritellään aivoissa esiintyvien beeta-amyloidikertymien ($A\beta$ -kertymät) ja hyperfosforyloiduista tau-proteiineista muodostuvien neurofibrillikimppujen perusteella (Genner ym. 1984, Masters ym. 1985, Brion 1985). Nämä yhdessä aiheuttavat signaalin käsittelyhäiriöitä hermosolujen välillä ja lopulta johtavat hermosolujen ohjelmoituun solukuolemaan (Tiwari ym. 2019, Polanco ym. 2018).

2.1.1 Beeta-amyloidikertymät

Amyloidiprekursoriproteiini liittyy aivojen normaaliin toimintaan ja saa aikaan aivojen toiminnalle hyödyllisiä vaikutuksia. Hermosolujen entsyymit pilkkovat *APP*:n beeta-amyloidipeptideiksi ($A\beta$). *APP* pilkotaan pääasiassa kahden pituisiksi beeta-amyloidipeptideiksi, 42:sta aminohaposta koostuviin beeta-amyloidipeptideihin ($A\beta 42$) ja 40:stä aminohaposta koostuviin beeta-amyloidipeptideihin ($A\beta 40$). Alzheimerin taudissa

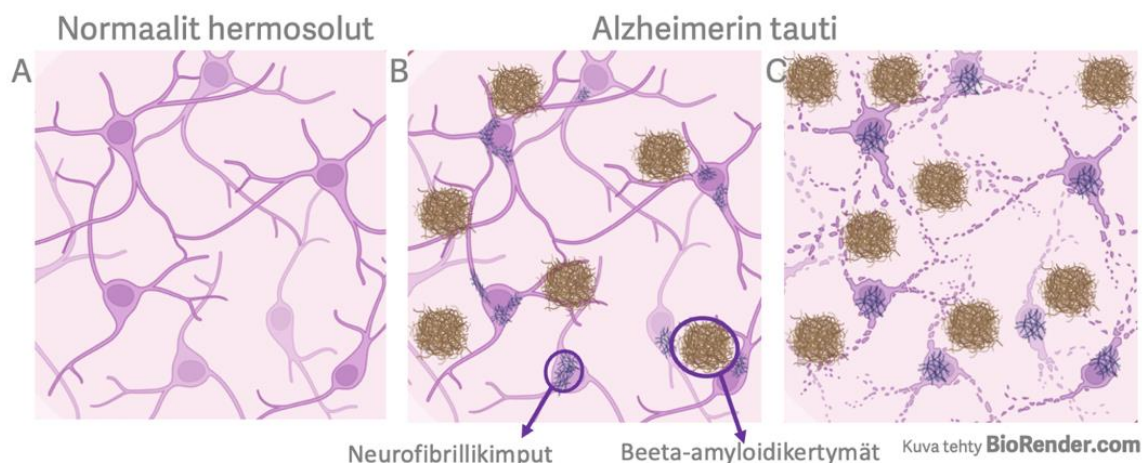
muodostuvien beeta-amyloidipeptidien välinen tasapaino muuttuu, ja muodostuu enemmän pidempiä A β -peptidejä. Haitallisempaan pidetyllä A β 42:lla on suurempi taipumus sitoutua toisiinsa (engl. aggregate) ja muodostaa tapahtumaketjun seurauksena beeta-amyloidisäikeitä. Säikeiden oligomeerit polymerisoituessaan muodostavat liukenemattomia beeta-amyloidikertymiä, jotka kertyvät aivoihin hermosolujen ulkopuolelle (*kuva 1*). (Tiwari ym. 2019).

Thal ja yhteistyökumppanit (2004) osoitti tutkimuksessaan mille aivoalueille A β -kertymiä kasaantuu. Tutkimuksessa A β -kertymien leviäminen eri aivoalueille jaettiin viiteen vaiheeseen. A β -kertymiä muodostuu ensin aivokuorelle eli aivojen ulommaisiin rakenteisiin (*kuva 3*). Aivokuorelta kertymät leviävät Alzheimerin taudin edetessä kohti sisempiä rakenteita ja lopulta aivojen ytimeen talamukseen, tyvitumakkeeseen, aivorunkoon sekä pikkuaivoihin (*kuva 3*). (Thal ym. 2004).

2.1.2 Neurofibrillikimput

Tau-proteiinia tarvitaan aivoissa solujen tukirangaksi, mutta sen muodostaessa A β -kertymien tavoin liukenemattomia kimppuja, seuraukset ovat haitallisia. Hyperfosforyloitua tau-proteiinit irtoavat solun tukirangasta ja hermosolujen sisälle alkaa muodostua liukenemattomia hyperfosforyloituista tau-proteiineista muodostuvia neurofibrillikimppuja. Neurofibrillikimput aiheuttavat viestin käsittelyhäiriöitä hermosoluihin ja lopulta johtavat hermosolujen ohjelmoitua solukuolemaan ja sitä kautta aivojen rappeutumiseen (*kuva 1*). (Polanco ym. 2018).

Kertymiä voidaan seurata Braakin ja Braakin (1991) luokituksen mukaan jakamalla ne kuuteen vaiheeseen. Transentoriaalisessa vaiheessa, eli vaiheissa 1–2, neurofibrillikimppuja kertyy ohimolohkon sisäisiin osiin (*kuva 3*). Limbisessä vaiheessa, eli vaiheissa 3–4, neurofibrillikimppuja on levinnyt ohimolohkon ulkoisiin osiin, limbisiin alueisiin ja hippokampukseen (*kuva 3*). Neokortikaalisessa vaiheessa, eli vaiheissa 5–6, neurofibrillikimppuja löytyy kaikkialta aivokuorelta, mutta erityisen paljon aivokuoren assosiaatioalueilta (*kuva 3*). (Braak ja Braak 1991).

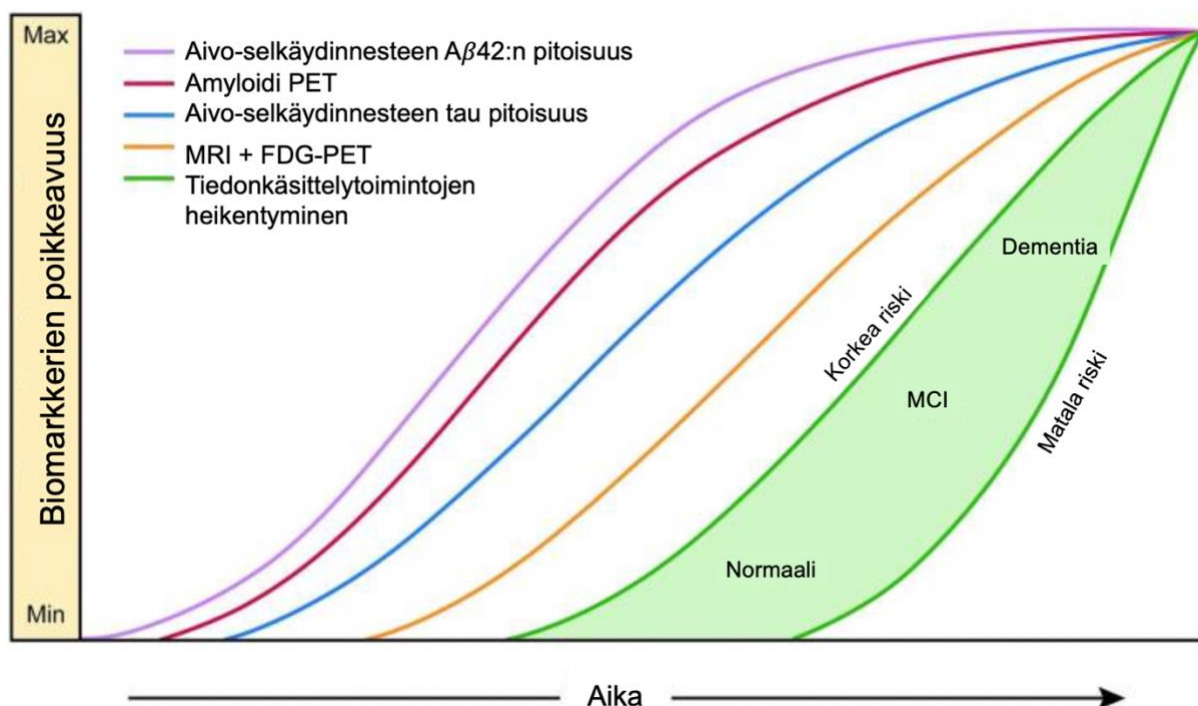


Kuva 1. Beeta-amyloidikertymät ja neurofibrillikimput aivoissa

A) Terveet hermosolut. B) Alzheimerin tauti. Beeta-amyloidikertymiä on kasaantunut hermosolujen ulkopuolelle ja hyperfosforyloiduista tau-proteiineista muodostuvia neurofibrillikimppuja on kertynyt hermosolujen sisälle. Kertymät aiheuttavat häiriöitä hermosoluihin. C) Pidemmälle edennyt Alzheimerin tauti. Alzheimerin taudin edetessä beeta-amyloidikertymien ja neurofibrillikimppujen määrä aivoissa kasvaa. Kertymät rappeuttavat hermosoluja johtaen ne ohjelmoituun solukuolemaan.

2.1.3 Alzheimerin tautia kuvaava malli

Biomarkkerilöydösten perusteella on luotu malli kuvaamaan Alzheimerin taudin muutoksia (Jack ym. 2013) (kuva 2). Mallin mukaan Alzheimerin taudin ensimmäiset muutokset ovat $A\beta$:n poikkeava määrä aivoissa ja aivo-selkäydinnesteessä (Jack ym. 2013). Aivojen ja aivo-selkäydinnesteen $A\beta$:n poikkeavien määrien on havaittu olevan yhteydessä toisiinsa (Fagan ym. 2009). Alzheimerin taudissa $A\beta$:n kasaantuessa aivoihin, aivo-selkäydinnesteen $A\beta_{42}$:n pitoisuus alenee (Fagan ym. 2009). Pian $A\beta$:n pitoisuuden muutoksen jälkeen tau-proteiinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä kasvamaan (Jack ym. 2013). Nämä Alzheimerin tautia edistävät poikkeavat muutokset aiheuttavat aivojen rappeutumista (Tiwari ym. 2019). Aivojen poikkeavia rakenteellisia muutoksia voidaan seurata fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografian (FDG-PET) ja magneettikuvauksen (MRI) avulla (Jack ym. 2013). $A\beta$:n ja tau-proteiinin poikkeavat määrät ovat alkaneet jo tasaantumaan kliinisten oireiden ilmaantuessa (Jack ym. 2013). Kliiniset oireet alkavat lievistä tiedonkäsittelytoimintojen heikkenemisestä (MCI) ja etenevät asteittain kohti dementian oireita (Jack ym. 2013). Alzheimerin taudin kehittyminen voi alkaa kauan ennen oireiden ilmenemistä, sillä $A\beta$ -kertymiä ja neurofibrillikimppuja voi esiintyä jopa 20 vuotta ennen kliinisiä oireita (Bateman ym. 2012). Kliinisten oireiden alkamisesta potilaat elävät yleensä yli 10 vuotta (Juva 2021).



Kuva 2. Alzheimerin tautia kuvaava malli

Biomarkkerilöydösten avulla luotu malli Alzheimerin taudin muutoksista. Amyloidikuormitusta mitattiin aivo-selkäydinnesteen 42:n aminohapon pituisten beeta-amyloidipeptidien ($A\beta 42$) määrän ja amyloidi-positroniemissiotomografian (PET) avulla. Neurofibrillikimppuja muodostavaa tau-proteiinin määrää mitattiin aivo-selkäydinnesteen tau-proteiinin määrän avulla. Aivojen rakenteellisia muutoksia mitattiin magneettikuvauksen (MRI) ja fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografian (FDG-PET) avulla. Kuvaajaan on merkattu korkean ja matalan riskin alueet. MCI = lievä tiedonkäsittelytoimintojen heikkeneminen. Min = pienin poikkeavuus. Max = suurin poikkeavuus. Pystyakselilla biomarkkerin poikkeavuus normaalista, ei pitoisuuden nousu. Vaaka-akselilla on aika, joka kuvaa biomarkkerien ja tapahtumien järjestystä. Vaaka-akselin ajankohdat eivät ole tarkkoja, sillä ajankohdat ovat yksilöllisiä. Kuva (Jack ym. 2013), suomentanut Roosa Saarimaa

2.2 KLIININEN KUVAUS

Alzheimerin tauti on jatkumo, joka lopulta johtaa hermosolujen tuhoutumiseen, tiedonkäsittelytoimintojen asteittaiseen heikkenemiseen ja lopulta dementiaan (Jack ym. 2013). Alzheimerin tauti voidaan luokitella kliinisten oireiden perusteella lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan Alzheimerin tautiin (Muistisairaudet, käypä hoito -suositus, 2023). Alussa oireet voivat olla mitättömiä ja vain vähän arkea vaikeuttavia, mutta taudin loppuvaiheessa aivomuutokset voivat estää esimerkiksi kyvyn liikkua ja puhua (Juva 2021). Alzheimerin taudin keskeisimpiä oireita ovat muistin ja oppimisen häiriöt (Juva 2021). Alzheimerin tautia sairastavalla voi olla vaikeuksia muistaa tapahtuneita asioita, ymmärtää ajankulua, hahmottaa ympäristöään ja tuttuja ihmisiä, löytää oikeita sanoja, ymmärtää monimutkaisia asioita tai

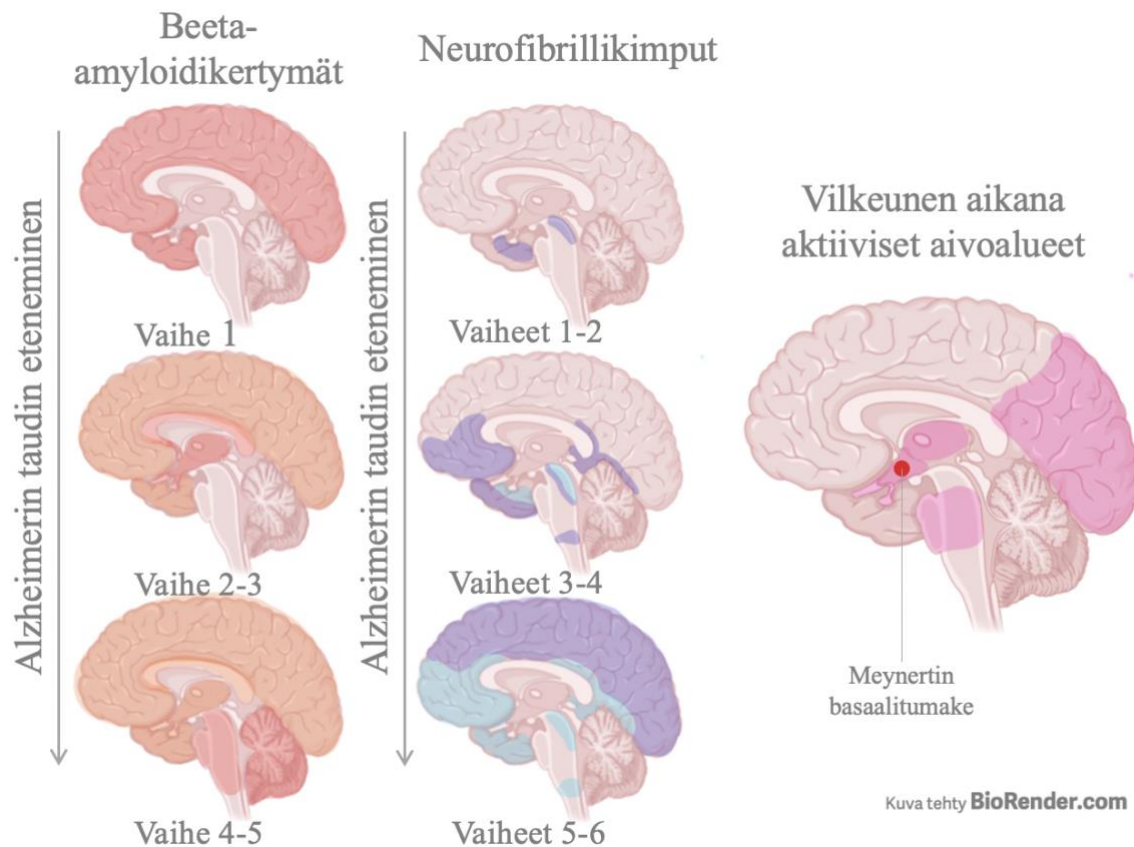
ratkaista ongelmia (Rinne ja Scheinin 2024b). Alzheimerin tautiin liittyy myös monia muita oireita kuten masentuneisuutta, ahdistuneisuutta, vainoharhaisuutta ja unihäiriöitä (Juva 2021). Arvioiden mukaan Alzheimerin tautia sairaustavista hieman alle puolet kärsii unihäiriöistä (Peter-Derex ym. 2015).

2.3 LÄÄKEHOITO

Alzheimerin tautiin on kehitetty lääkkeitä, jotka parantavat potilaan elämänlaatua ja jopa hidastavat taudin etenemistä (Epperly ym. 2017, Weller ja Budson 2018). Yleisesti Alzheimerin taudin lääkehoidossa käytetään kolinergisen järjestelmän toimintaa edistäviä asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjiä, kuten donepetsiilia, galantamiinia ja rivastigmiinia (Rinne ja Scheinin 2024a). Lisääntynyt asetyylikoliinin määrä parantaa tiedonkäsittelytoimintoja (Rinne ja Scheinin 2024a). Käytössä on myös liiallista glutamaattivälittäjäaineen vaikutusta estävä memantiini, joka suojaa hermosoluja liiallisen glutamaatin aiheuttamilta vaurioilta (Rinne ja Scheinin 2024a). Näiden lisäksi Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA, engl. Food and Drug Administration) on antanut nopeutetun hyväksynnän uusille monoklonaalisille beeta-amyloidia vastaan kohdennetuille vasta-aineille, adukanumabille ja lekanemabille, Yhdysvalloissa (Wu ym. 2023). Näiden lääkeaineiden on huomattu lisäävän A β 42:n pitoisuutta ja vähentävän tau-proteiinin pitoisuutta aivoselkäydinnesteessä (Wu ym. 2023). Alzheimerin taudin varhainen tunnistaminen on yksi keskeinen tekijä lääkehoidon onnistumisessa, sillä mitä aiemmin hoito saadaan aloitettua, sitä korkeampi on hoidon tehokkuus ja eliniänodote (Weller ja Budson 2018).

3 UNI JA SEN VAIKUTUKSET AIVOIHIN

Uni on ihmiselle välttämätöntä ja ilman sitä ihminen menehtyy. Uni koostuu erilaisista unen vaiheista, jotka vuorottelevat perusunen eli non-REM-unen (engl. Non-Rapid Eye Movement) ja vilkeunen eli REM-unen (engl. Rapid Eye Movement) välillä (Patel ym. 2023). Unen vaiheet muodostavat toistuvia unisyklejä, jotka toistuvat yön aikana 4–6 kertaa (Patel ym. 2023). Unen vaiheet alkavat perusunen kevyestä unen vaiheesta, josta siirrytään vaiheittain unen syvempiin tasoihin, ja lopulta hidasaaltouneen (Patel ym. 2023). Hidasaaltouni on perusunen syvin ja viimeinen taso (Patel ym. 2023). Vaikka kaikissa unen vaiheissa tapahtuu palauttavia ja puhdistavia prosesseja, perusunen vaihetta pidetään unen palauttavimpana osana (Troynikov ym. 2018). Unen syvimmän vaiheen aikana tapahtuu paitsi palautumista myös hormonaalista säätelyä, kuten kasvuhormonin ja melatoniinin vapautumista (Troynikov ym. 2018). Nämä hormonit edistävät vastustuskyvyn vahvistamista, joka on yksi monista unen aikaisista tapahtumista (Troynikov ym. 2018). Hidasaaltouneen jälkeen siirrytään unen aktiivisimpaan vaiheeseen eli vilkeuneen, jossa aivojen aktiivisuus vastaa jopa valveillaoloa (Patel ym. 2023). Vilkeunessa tapahtuu monia tärkeitä prosesseja, jotka lisäävät tunneperäistä eli emotionaalista ja tiedonkäsittelytoimintojen palautumista (Troynikov ym. 2018). Päivän aikana opittuja asioita ja tunteita käsitellään, ja niitä siirrellään lyhytkestoisesta muistista pitkäkestoiseen muistiin. Lisäksi vilkeuni tasoittaa tunnetiloja ja hillitsemään stressiä (Troynikov ym. 2018). Aivoissa havaitaan alueita, jotka ovat varsinkin vilkeunen aikana aktiivisia. Vilkeunen aikana glukoosiaineenvaihdunta on aktiivisimmillaan aivosillassa, talamuksessa, limbisellä alueella ja ohimo-takaraivoaivokuorella (Dang-Vu ym. 2010) (kuva 3). Aivot käyttävät glukoosia pääasiallisena energianlähteenään, joten sen lisääntynyt aineenvaihdunta osoittaa aivoalueiden olevan vilkeunen aikana aktiivisessa toiminnassa (Virkamäki ja Niskanen 2010).



Kuva 3. Beeta-amyloidikertymien ja neurofibrillikimppujen kertyminen aivoihin Alzheimerin taudissa sekä vilkeunen aikana aktiiviset aivoalueet

Uudet beeta-amyloidikertymät on esitetty punaisella ja edellisten vaiheiden beeta-amyloidikertymät oranssilla. Uudet neurofibrillikimppujen kasaantumukset on esitetty violetilla ja edellisten vaiheiden kertymät sinisellä. Vilkeunen aikaiset alueet on esitetty vaaleanpunaisella. Kuvassa hyödynnetty (Goedert 2015).

Unen määrä sekä vilke- ja perusunen suhde muuttuvat ihmisen ikääntyessä (Ohayon ym. 2004). Meta-analyysin mukaan ikääntyessä univive, eli nukahtamiseen kuluva aika, kasvaa (Ohayon ym. 2004). Vilkeunen ja hidasaaltouksen prosenttiosuus laskee iän myötä, mikä tarkoittaa perusunen kevyen unen vaiheen prosenttiosuuden kasvamista (Ohayon ym. 2004). Varsinkin vilkeunen prosentuaalisen määrän laskulla ja perusunen kevyen unen vaiheen prosenttiosuuden nousun on löydetty olevan yhteydessä unihäiriöihin (Ohayon ym. 2004, Cooke ja Ancoli-Israel 2011).

Ikääntyminen vaikuttaa edellä mainittujen tekijöiden lisäksi myös glymfaattiseen järjestelmään (Kress ym. 2014). Glymfaattinen järjestelmä on aivojen oma puhdistusjärjestelmä, joka huuhtelee aivot kertyneistä kuona-aineista ja solujen jätteistä (Iliff ym. 2012). Prekliininen tutkimus osoitti, että vanhemmilla hiirillä glymfaattisen järjestelmän toiminta oli heikompaa kuin nuoremmilla hiirillä (Kress ym. 2014). Glymfaattinen järjestelmä liittyy myös uneen, sillä

toisen prekliinisen hiiritutkimuksen perusteella se toimii aktiivisimmillaan unessa (Xie ym. 2013). Prekliinisen tutkimuksen perusteella valveilla olevilla hiirillä aivo-selkäydinnesteen kierto aivoissa oli jopa 90 % alhaisempaa kuin nukkuvilla hiirillä (Xie ym. 2013). Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu samankaltaisia tuloksia mitattaessa unen vaikutusta aivojen kuona-aineiden määriin (Kang ym. 2009, Huang ym. 2012). Kliinisissä tutkimuksissa aivo-selkäydinnesteestä mitattuna beeta-amyloiditasot nousivat aina päivän aikana ja laskivat unessa (Kang ym. 2009, Huang ym. 2012). Tutkimustulokset glymfaattisen järjestelmän toiminnasta osana A β -kertymien puhdistumista ovat kuitenkin ristiriitaisia ja unen vaikutus ei todellisuudessa ole näin yksiselitteinen. Esimerkkinä ristiriitaisuudesta prekliinisen tutkimuksen mukaan aivokapillaareilla olisi merkittävämpi osuus A β -puhdistumisessa kuin glymfaattisella järjestelmällä (Hartz ym. 2018).

3.1 UNIHÄIRIÖT

Unihäiriöiden syitä on lukuisia ja ne voivat liittyä esimerkiksi unen määrään, laatuun tai rytmytykseen (Salo ja Saunamäki 2020b). Unihäiriöissä uni on niin puutteellista tai huonolaatuista, että se vaikuttaa haitallisesti hyvinvointiin ja aiheuttaa erilaisia oireita, kuten väsymystä ja suorituskyvyn heikkenemistä (Salo ja Saunamäki 2020b). Unihäiriöt aiheuttavat univajetta, eli riittämätöntä unen määrää verrattuna unen tarpeeseen, jolla on suora vaikutus aivoihin (Salo ja Saunamäki 2020b). Univaje voi heikentää tiedonkäsittelytoimintoja, mikä saattaa pahentaa oireita neurologisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa (Salo ja Saunamäki 2020b).

Unettomuus on unihäiriöistä yleisin, ja sen piirteisiin kuuluu vaikeus pysyä unessa tai nukahtaa (Salo ja Saunamäki 2020a). Aikuista jopa kolmasosalla esiintyy unettomuutta lyhytaikaisesti ja pitkäaikaisesti hieman alle 10 % (Partonen 2023). Unettomuudelle voivat altistaa stressi, elämänmuutokset tai terveydelliset tilat, kuten aivoja rappeuttavat sairaudet, esimerkiksi Alzheimerin tauti (Salo ja Saunamäki 2020a). Yleisimmät unihäiriöt Alzheimerin taudissa ovat unettomuus ja unenaikaiset hengityskatkokset, kuten uniapnea (Salo ja Saunamäki 2020c).

4 UNEN VAIKUTUS ALZHEIMERIN TAUTIIN

Alzheimerin tauti ja unihäiriöt ovat molemmat monimutkaisia ilmiöitä, ja niiden välinen yhteys onkin haastava palapeli, jonka kaikkia paloja ei vielä tunneta. Unen säätely tapahtuu keskushermoston kautta, joten hermostoon liittyvillä sairauksilla, kuten Alzheimerin taudilla, on merkitystä uneen (Salo ja Saunamäki 2020b). Tämän aivoihin kohdistuvan sidonnaisuuden kautta on havaittu selvää kaksisuuntaista yhteyttä unen ja Alzheimerin taudin välillä (*kuva 4*).

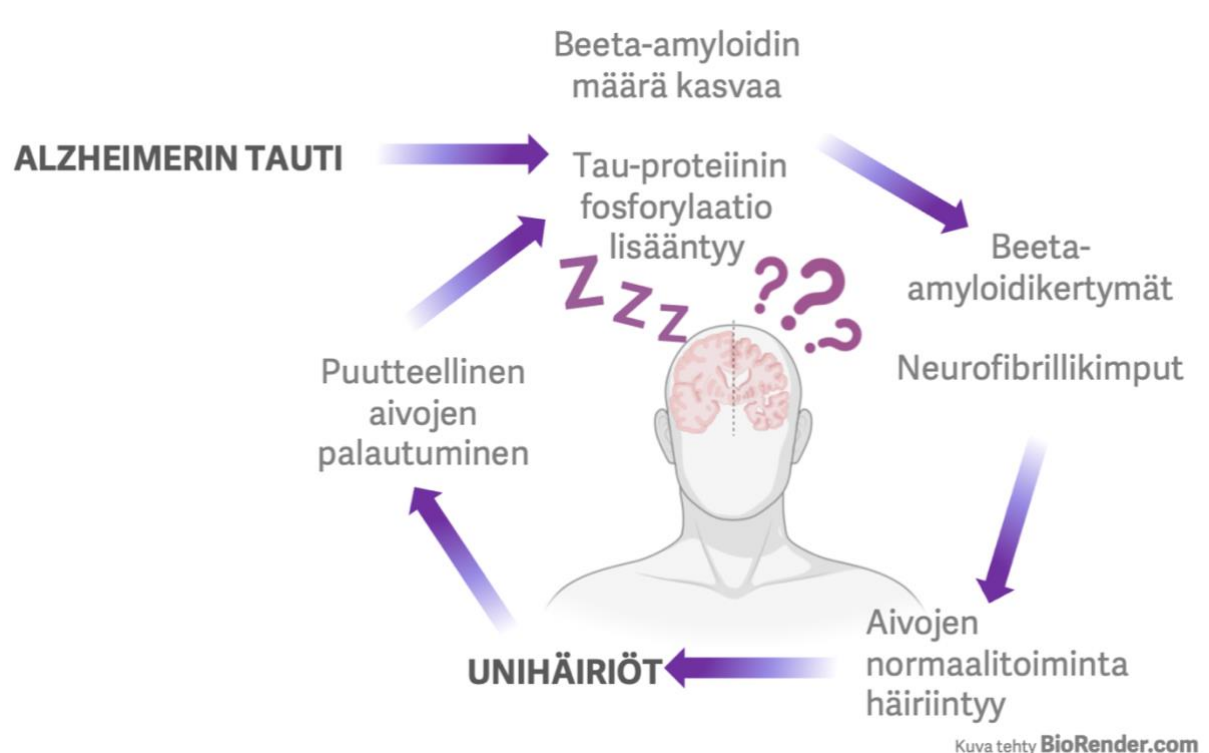
4.1 UNIHÄIRIÖT ALZHEIMERIN TAUDIN OIREENA JA RISKITEKIJÄNÄ

Yksi kaksisuuntaisen yhteyden osa-alueista on unihäiriöiden ilmentyminen Alzheimerin taudin oireena (Brown ym. 2016). Tarkkaa syytä unihäiriöihin Alzheimerin taudin oireena ei vielä tiedetä, mutta uskotaan, että A β -kertymät ja neurofibrillikimput vaikuttavat unen mekanismeihin (Brown ym. 2016). Alzheimerin taudissa erityisesti kolinergiset, eli asetyylikoliinia erittävät hermosolut tuhoutuvat (Thompson ja Tobin 2020). Kolinergiset hermoverkot ovat tärkeitä unen kannalta, sillä ne säätelevät uni-valverytimiä yhdessä monien muiden tapahtumien kanssa ja ovat aktiivisena vilkeunen vaiheessa (Vazquez ja Baghdoyan 2001). Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välinen yhteys on todettu myös prekliinisissä tutkimuksissa, joissa A β -kertymät häiritsivät uni-valverytimiä (Kang ym. 2009). Aivoihin kertyvät kuona-aineet, kuten A β -kertymät ja neurofibrillikimput, häiritsevät ja vaurioittavat hermosoluja, jolloin aivot eivät kykene täsmälliseen unen säätelyyn ja tuloksena on unihäiriöitä (Spira ym. 2013). On arveltu, että vilkeunen määrän väheneminen voisi johtua ainakin A β -kertymien aiheuttamasta asetyylikoliinia tuottavasta Meynertin basaalitumakkeen (engl. nucleus basalis of Meynert) rappeutumisesta (Montplaisir ym. 1995, Qi ym. 2021).

Toinen kaksisuuntaisen yhteyden osa-alueista on unihäiriöiden vaikutus Alzheimerin taudin riskiin. Unihäiriöiden on havaittu lisäävän Alzheimerin taudin ilmenemistä ja etenemistä (Pase ym. 2017). Prekliinisen hiiritutkimuksen perusteella pitkittynyt unen puute lisää A β -kertymien muodostumista (Kang ym. 2009). Yhden unihäiriöihin liittyvän tekijän, glymfaattisen järjestelmän, on prekliinisen tutkimuksen avulla osoitettu vaikuttavan aivojen toimintaan unen aikana (Xie ym. 2013). Unihäiriöissä glymfaattinen järjestelmä ei pääse toimimaan kunnolla, ja aivot eivät ehdi puhdistumaan ja palautumaan tarvitsemallaan tavalla. Prekliinisen tutkimuksen perusteella unen aikana A β -kertymiä poistetaan vilkkaammin valveillaoloon verrattuna (Xie ym. 2013, Kang ym. 2009). Prekliinisen tutkimuksen mukaan kuona-aineiden puhdistamista tapahtuu sekä unessa että valveilla olon aikana, mutta unen aikana A β -kertymien

puhdistuminen on kaksi kertaa tehokkaampaa valveillaoloon verrattuna (Xie ym. 2013). Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu samankaltaisia tuloksia, sillä kliinisessä tutkimuksessa unen huononeminen johti A β :n ja tau-proteiinin kohonneeseen pitoisuuteen aivoissa, mikä viittaa Alzheimerin taudin edistymiseen (Ju ym. 2017).

Alzheimerin tauti ja unihäiriöt muodostavat noidankehän, jossa ne pahentavat toisiaan ja samalla itseään. Alzheimerin tauti aiheuttaa huonosti nukuttuja öitä, jotka lisäävät entisestään taudin patologisia muutoksia eli A β -kertymiä ja neurofibrillikimppuja (kuva 4). Patologiset muutokset pahentavat oireita, jotka taas lisäävät unihäiriöitä, jotka puolestaan kerryttävät patologisia muutoksia (kuva 4). Tutkimukset eivät kuitenkaan ole vielä osoittaneet kumpi tekijä on suuremmissa roolissa näiden kahden välisen kierteen aloittajana.



Kuva 4. Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välinen yhteys

Alzheimerin taudissa sekä beeta-amyloidin määrä kasvaa että tau-proteiinin fosforylaatio lisääntyy (Polanco ym. 2018, Tiwari 2019). Muutoksien seurauksena aivoihin alkaa kertymään beeta-amyloidikertymiä sekä hyperfosforyloituista tau-proteiineista muodostuvia neurofibrillikimppuja (Polanco ym. 2018, Tiwari 2019). Alzheimerin taudin patologisten muutoksien, eli A β -kertymien ja neurofibrillikimppujen, seurauksena aivojen normaalitoiminta häiriintyy, mikä aiheuttaa unihäiriöitä (Spira ym. 2013). Unihäiriöt aiheuttavat aivojen puutteellista puhdistumista ja palautumista, jonka seurauksena Alzheimerin taudille tyypillisten kuona-aineiden, beeta-amyloidin ja tau-proteiinin määrä aivoissa lisääntyy (Ju ym. 2017). Tästä syntyy kierre Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välille.

On epäilty, että juuri vilkeunen puutteella olisi vaikutusta suurempaan riskiin sairastua Alzheimerin tautiin yhdessä *APOE4*-alleelin kanssa (Pase ym. 2017). On myös arvioitu, että MCI:n ja dementian riski nousee suuresti, jos henkilöllä on unihäiriöitä sekä *APOE4*-alleeli (Burke ym. 2016). Kliinisessä tutkimuksessa perusunelle ei pystytty osoittamaan vilkeunen kaltaista yhteyttä Alzheimerin tautiin (Pase ym. 2017). Vaikka kliinisessä tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan perusunen vähenemisen kasvattavan riskiä Alzheimerin tautiin (Pase ym. 2017), muissa kliinisissä tutkimuksissa Alzheimerin tautia sairastavilla on huomattu perusunen hidasaaltouneen määrän vähenemistä samalla kun vilkeunen määrä vähenee (Liguori ym. 2017, Prinz ym. 1982). Myös prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin samankaltaisia tuloksia, jossa hiirillä tutkittiin Alzheimerin taudille ominaisia unihäiriöitä ja niiden luonnetta (Maezono ym. 2020).

4.2 ALZHEIMERIN VAIKUTUS UNEN MÄÄRÄÄN JA LAATUUN

Alzheimerin tautia sairastavien unesta on osoitettu muutoksia verrattuna terveisiin verrokkeihin, kun tutkitaan unen määrää tai laatua, eli unen tehokkuutta (*taulukko 1*). Tutkimusryhmät ovat kuitenkin saaneet hyvin ristiriitaisia tuloksia, joten ei voida vielä tarkasti sanoa, mitkä unen muutokset liittyvät juuri Alzheimerin tautiin (*taulukko 1*).

Lukuisten taulukossa luetelluiden kliinisten tutkimusten perusteella Alzheimerin taudissa unen kokonaiskesto vähenee (Prinz ym. 1982, Reynolds ym. 1985, Liguori ym. 2017), kun taas joissain kliinisissä tutkimuksissa unen kokonaismäärä Alzheimerin tautia sairastavilla ei eroa terveistä verrokeista merkitsevästi (Montplaisir ym. 1995, Bliwise ym. 1989, Hot ym. 2011, De Gennaro ym. 2017).

Univaiheiden suhde muuttuu ikääntyessä, mutta Alzheimerin tautia sairastavilla tämä muutos on havaittu olevan vielä suurempi kuin terveillä verrokeilla (Liguori ym. 2017). Ikääntymisestä johtuvien unen muutoksien lisäksi Alzheimerin tautia sairastavilla varsinkin perusunen kevyen unen vaiheen määrä lisääntyy, samanaikaisesti kun perusunen syvän unen vaiheen ja vilkeunen määrä vähenee entisestään (Liguori ym. 2017). Tutkimuksien ristiriitaisuutena on, että joissain kliinisissä tutkimuksissa juuri hidasaaltouneen määrä vähenee (Bliwise 1989, De Gennaro ym. 2017), kun taas jotkut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että merkittävin muutos tapahtuu vilkeunen määrässä (Reynolds ym. 1985, Montplaisir ym. 1995). Yhdenkään taulukossa olevan kliinisen tutkimuksen mukaan hidasaaltouneen tai vilkeunen määrä ei kasvanut (*taulukko 1*).

Taulukkoon on merkattu unen määrän lisäksi univaihe, vilkeunen viive ja unen tehokkuus. Univaihe tarkoittaa nukahtamiseen kuluvaa aikaa, kun taas vilkeunen viive tarkoittaa aikaa, joka

kuluu nukahtamishetkestä ensimmäiseen vilkeunen vaiheeseen (Shrivastava ym. 2014). Kliinisten tutkimusten mukaan univiiveen on havaittu joko kasvavan Alzheimerin tautia sairastavilla (Reynolds ym. 1985, Liguori ym. 2017) tai pysyvän samalla tasolla terveiden verrokkien kanssa (Hot ym. 2011, Montplaisir ym. 1995). Vilkeunen viiveessä Alzheimerin tautia sairastavilla huomataan kasvua verrattuna terveisiin verrokkeihin (Bliwise 1989, Liguori ym. 2017). Laskua univiiveessä tai vilkeunen viiveessä ei *taulukon 1.* kliinisillä tutkimuksilla osoitettu.

Unen tehokkuus eli unessa vietetty aika verrattuna sängyssä vietettyyn aikaan laskee Alzheimerin tautia sairastavilla (Reynolds ym. 1985, Bliwise ym. 1989, Liguori ym. 2017, Hot ym. 2011). Unen tehokkuuden laskeminen tekee unesta laadullisesti huonompaa, mikä voi viitata unihäiriöihin, kuten unettomuuteen tai nukahtamisvaikeuksiin. Ristiriitaista näyttöä on saatu myös unen tehokkuuden merkityksestä Alzheimerin tautia sairastavilla, sillä kliininen tutkimus osoittaa, ettei unen tehokkuudessa ollut merkittävää eroa terveisiin verrokkeihin nähden (De Gennaron ym. 2017).

Taulukon 1. tutkimuksissa ei havaita selvää eroa Alzheimerin taudin vakavuusasteiden välillä, mikä voi olla seurausta siitä, että unihäiriöt ovat varhaisia merkkejä Alzheimerin taudista (Salo ja Saunamäki 2020c).

Taulukko 1. Alzheimerin taudin vaikutukset unen määrään ja laatuun

Vakavuus = Alzheimerin tauti luokitellaan oireiden mukaan lievään, keskivaikeaan tai vaikeaan Alzheimerin tautiin. → = ei merkitsevää muutosta terveiden verrokkien ja Alzheimerin tautia sairastavien välillä, ↑ = Alzheimerin tautia sairastavilla lisääntynyt terveisiin verrokkeihin nähden, ↓ = Alzheimerin tautia sairastavilla vähentynyt terveisiin verrokkeihin nähden, – = Ei tutkimustulosta. Muokattu (Casagrande ym. 2022, Winsky-Sommerer ym. 2019) julkaisujen taulukoista

Tutkimus	Vakavuus	Unen kokonaiskesto	Hidasaaltouen määrä	Vilkeunen määrä	Unen tehokkuus	Univiive	Vilkeunen viive
Bliwise yms. 1989	Lievästä keskivaikeaan	→	↓	→	↓	-	↑
De Gennaro yms. 2017	Lievästä vakavaan	→	↓	→	→	-	-
Hot yms. 2011	Lievästä keskivaikeaan	→	→	→	↓	→	-
Liguori yms. 2017	-	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Montplaisir yms. 1995	Lievästä keskivaikeaan	→	→	↓	-	→	-
Prinz yms. 1982	Lievästä vakavaan	↓	↓	↓	-	-	-
Reynolds yms. 1985	Lievä	↓	→	↓	↓	↑	-

5 POHDINTA

On mielenkiintoista, kuinka moneen asiaan unihäiriöillä on merkitystä Alzheimerin taudissa. Tutkimukset ovat osoittaneet Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden kaksisuuntaisen yhteyden, ja todistaneen unihäiriöiden olevan yksi Alzheimerin taudin lukuisista oireista sekä sairastumisen riskiä lisäävä tekijä (Spira ym. 2013, Brown ym. 2016, Pase ym. 2017). Vaikka unihäiriöiden merkitystä Alzheimerin taudissa on osoitettu, on kuitenkin hyvä muistaa, kuinka moniulotteinen Alzheimerin tauti on, ja kuinka monimutkaisia tapahtumia aivoissa tapahtuu unen aikana. Vaikka unihäiriöiden ja Alzheimerin taudin välinen yhteys on olennaista, unihäiriöt eivät kuitenkaan ole oireiden alkamisen ainoa syy, eikä ainoa riskiä lisäävä tekijä. Tutkimusaiheen haasteena on miettiä, kuinka suuri merkitys yksittäisillä tutkimustuloksilla on unen ja Alzheimerin taudin moniulotteisuuden takia. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin unen määrän muuttumista Alzheimerin tautia sairastavilla, osoitettiin *APOE4*-alleelin kantajilla vähentynyttä vilkeunen määrää (Pase ym. 2017). Täytyy kuitenkin muistaa, että vain osa Alzheimerin tautia sairastavista kantaa *APOE4*-alleelia (Deane ym. 2008; Raulin ym. 2022). On mielenkiintoista pohtia, millainen merkitys unihäiriöillä todellisuudessa on Alzheimerin tautiin, sillä unihäiriöitä ei esiinny kaikilla Alzheimerin tautia sairastavilla (Peter-Derex ym. 2015). Onko taustalla jokin monimutkaisempi mekanismi, josta seuraa joillekin ihmisille unihäiriöitä? Koska perinnöllinen alttius Alzheimerin tautiin tämän hetkisen tutkimustiedon perusteella on niin vähäistä, onko ympäristötekijöillä suurin merkitys sairastumiseen, oireisiin ja hoitoon (Campdelacreu 2014)?

Unihäiriöiden hoitaminen voisi olla potentiaalinen hoitomuoto Alzheimerin taudin etenemistä ja oireita vastaan, sillä unihäiriöiden on tutkittu olevan mukana Alzheimerin taudin etenemisessä (Pase ym. 2017). Joidenkin unilääkkeiden on jo tutkittu lisäävän vilkeunen määrää sekä lyhentävän univiivettä (Rosenvall ym. 2018). Juuri tällaiset unilääkkeet voisivat olla mahdollisia lääkehoitoja Alzheimerin tautiin. Monilla unilääkkeillä on kuitenkin haittavaikutuksina esimerkiksi muistin heikentymistä, mikä ei sovi haittavaikutukseksi Alzheimerin tautia sairastavalle potilaalle (Rosenvall ym. 2018). On myös kiinnostavaa pohtia, voisiko unihäiriöitä käyttää Alzheimerin taudin määrittämisessä, jo ennen muiden oireiden ilmenemistä. Vaikka $A\beta$ -kertymät ja neurofibrillikimput ilmaantuvat kauan ennen oireiden alkamista (Bateman ym. 2012), unihäiriöillä voisi silti olla merkityksellinen rooli Alzheimerin taudin määrittämisessä, sillä niitä ilmaantuu jo Alzheimerin taudin alkuvaiheessa (Salo ja Saunamäki 2020c). Jos löydettäisiin jokin unihäiriöihin liittyvä biomarkkeri, se mahdollistaisi

varhaisemman taudin määrittämisen ja siitä johtuvaa potilaan hyvinvoinnin paranemista. Hankaluutena unihäiriöiden hyödyntämisenä Alzheimerin taudin määrittämisessä on itse unihäiriöiden määrittämisen vaikeus. Unihäiriöt selvitetään yleensä erilaisten kyselylomakkeiden tai haastattelujen avulla (Partonen 2023), mikä voi olla harhaanjohtavaa mielipiteiden ja unihäiriöiden monipuolisuuden takia. Muistisairaana Alzheimerin tautia sairastavan voi olla vaikea muistaa nukkumistaan, jolloin voi olla vaikeaa tehdä päätelmää unihäiriöistä kyselylomakkeiden tai haastatteluiden perusteella.

Alzheimerin taudin ja unen välistä yhteyttä on mielenkiintoista pohtia *kuvan 3* perusteella. *Kuvan 3* mukaan A β -kertymät ja neurofibrillikimppujen kertymät sijaitsevat osittain samoilla aluilla, jotka vilkeudessa toimivat aktiivisina. On vielä epäselvää, millainen merkitys aivoalueilla on Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välisessä yhteydessä, mutta olisi kiinnostavaa tutkia, vaikuttaako juuri kertymien sijainti vilkeuden aikana häiriöihin ja niistä johtuviin unihäiriöiden ilmaantumiseen. Yhtenä esimerkkinä tästä mahdollisesta kertymien sijaintiin liittyvästä yhteydestä on limbisen järjestelmän osa, Meynertin basaalitumake. Meynertin basaalitumake sijaitsee aivoalueella, jossa on sekä aktiivisuutta vilkeuden aikana että A β -kertymiä. Alzheimerin tautia sairastavien aivoalueita, jotka ovat juuri vilkeuden aikana aktiivisina, olisi mielenkiintoista tutkia, sillä vilkeuden yhteys Alzheimerin tautiin näkyy myös *taulukon 1* kliinisissä tutkimuksissa. Olisi mielenkiintoista selvittää, johtuuko vilkeuden määrän väheneminen ja vilkeuden viiveen piteneminen vilkeunta säätelevien aivoalueiden rappeutumisesta.

Alzheimerin taudin ja unen välistä yhteyttä olisi tärkeää tutkia vielä lisää. Alzheimerin taudin hoitojen sekä määrittämisen lisäksi lisätutkimuksilla voitaisiin löytää lisätietoa vielä epäselvästä Alzheimerin taudin syntymekanismista. Tarvittaisiin lisää kliinistä tutkimusta, sillä prekliiniset tutkimukset eivät aina anna samaa vastetta ihmisillä. Esimerkiksi Xie ja yhteistyökumppaneiden (2013) prekliinisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei unihäiriöiden aikana A β puhdistu tarpeeksi huonosti nukutun yön aikana. Tällöin A β -kertymiä ja neurofibrillikimppuja pääsee kertymään entistä enemmän aivoihin, mikä edistää Alzheimerin tautia entisestään. On kuitenkin vielä epäselvää, onko unihäiriöiden merkitys ihmiseen näin suoraviivaisesti yhteydessä Alzheimerin tautiin.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden välillä on kaksisuuntainen yhteys. Unihäiriöt ovat yksi Alzheimerin oireista, mutta myös riskitekijä Alzheimerin taudille. Unihäiriöiden ja Alzheimerin taudin välisen yhteyden tutkimisella voitaisiin mahdollisesti löytää uusia hoitokeinoja Alzheimerin tautiin.

LÄHDELUETTELO

- Arvanitakis, Z. ja Bennett, D. 2019. "What Is Dementia?" *JAMA* 322 (17): 1728.
- Bateman, R., Xiong, C., Benzinger, T., Fagan, A., Goate, A., Fox, N., Marcus, D., ym. 2012. "Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease". *The New England journal of medicine* 367(9): 795–804.
- Bliwise, D., Tinklenberg, J., Yesavage, J., Davies, H., Pursley, A., Petta, D., Widrow, L., Guilleminault, C., Zarcone, V. ja Dement, W.C. 1989. REM latency in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 25:320–328.
- Braak, H. ja Braak, E. 1991. "Neuropathological Stageing of Alzheimer-Related Changes". *Acta Neuropathologica* 82(4): 239–259.
- Brion, J., Couck, A., Passareiro, E. ja Flament-Durand, J. "Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study". *Journal of Submicroscopic Cytology and pathology* 17(1):89–96.
- Brown, B., Rainey-Smith, S., Villemagne, V., Weinborn, M., Bucks, R., Sohrabi, H., Laws, S., ym. 2016. "The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden". *Sleep* 39(5): 1063–1068.
- Burke, S., Maramaldi, P., Cadet, T. ja Kukull, W. 2016. "Associations between Depression, Sleep Disturbance and Apolipoprotein E in the development of Alzheimer's Disease: Dementia". *International psychogeriatrics / IPA* 28(9): 1409–24.
- Campdelacreu, J. 2014. "Parkinson's disease and Alzheimer disease: environmental risk factors". *Neurologia* 29(9):541-549
- Casagrande, M., Forte, G., Favieri, F. ja Corbo, I. 2022. "Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease". *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(14): 8457.
- Cooke, J. ja Ancoli-Israel, S. 2011. "Normal and Abnormal Sleep in the Elderly". *Handbook of clinical neurology* 98: 653–665.
- Dang-Vu, T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M. ja Maquet, P. 2010. "Functional Neuroimaging Insights into the Physiology of Human Sleep". *Sleep* 33(12): 1589–1603.
- Deane, R., Sagare A., Hamm, K., Parisi, M., Lane, S., Finn, M., Holtzman, D. ja Zlokovic, B. 2008. "ApoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain". *The Journal of Clinical Investigation* 118 (12): 4002–4013.
- De Gennaro, L., Gorgoni, M., Reda, F., Lauri, G., Truglia, I., Cordone, S. ja Rossini, P. 2017. The Fall of Sleep K-Complex in Alzheimer Disease. *Scientific Report* 7:39688.
- Fagan, A., Head, D., Shah, A., Marcus, D., Mintun, M., Morris, J. ja Holtzman, D. 2009. "Decreased CSF A β 42 correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly". *Annals of neurology* 65(2): 176–183.
- Epperly, T., Dunay, M. ja Boice, J. 2017. "Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms". *American Family Physician* 95(12): 771–778.

- Glennner, G. ja Wong, C. 1984. "Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 120 (3): 885–890.
- Goedert, M. 2015. "Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau and a-synuclein". *Science* 349(6248)
- Hartz, A., Zhong, Y., Shen, A., Abner, E. ja Bauer, B. 2018. "Preventing P-Gp Ubiquitination Lowers A β Brain Levels in an Alzheimer's Disease Mouse Model". *Frontiers in Aging Neuroscience* 10
- Hot, P., Rauchs, G., Bertran, F., Denise, P., Desgranges, B., Clochon, P. ja Eustache, F. 2011. Changes in sleep theta rhythm are related to episodic memory impairment in early Alzheimer's disease. *Biological Psychology* 87:334–339
- Huang, Y., Potter, R., Sigurdson, W., Santacruz, A., Shih, S., Ju, Y., Kasten, T., ym. 2012. "Effects of Age and Amyloid Deposition on A β Dynamics in the Human Central Nervous System". *Archives of Neurology* 69(1): 51–58.
- Iliff, J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B., Peng, W., Gundersen, G., Benveniste, H., ym. 2012. "A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β ". *Science translational medicine* 4 (147): 147.
- Jack, C., Knopman, D., Jagust, W., Petersen, R., Weiner, M., Aisen, P., Shaw, L., ym. 2013. "Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers". *Lancet neurology* 12(2): 207–216.
- Ju, Y., Ooms, S., Sutphen, C., Macauley, S., Zangrilli, M., Jerome, G., Fagan, A., ym. 2017. "Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels". *Brain* 140(8): 2104–11.
- Juva, K. Alzheimerin tauti. www.terveyskirjasto.fi Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 10.8.2021 (luettu 10.5.2024) (viittaushetken viimeinen tarkastuspäivämäärä)
- Kress, B., Iliff, J., Xia, M., Wang, M., Wei, H., Zeppenfeld, D., Xie L., ym. 2014. "Impairment of Paravascular Clearance Pathways in the Aging Brain". *Annals of Neurology* 76(6): 845–61.
- Kang, J., Lim, M., Bateman, R., Lee, J., Smyth, L., Cirrito, J., Fujiki, N., Nishino, S. ja Holtzman, D. 2009. "Amyloid- β Dynamics are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle". *Science* 326 (5955): 1005–1007.
- Maezono, S., Kanuka, M., Tatsuzawa, C., Morita, M., Kawano, T., Kashiwagi, M., Nondhalee, P. ym. 2020. "Progressive Changes in Sleep and Its Relations to Amyloid- β Distribution and Learning in Single App Knock-In Mice". *eNeuro* 7(2): ENEURO.0093-20.2020.
- Masters, C., Simms, G., Weinman, N., Multhaup, G., McDonald, B. ja Beyreuther, K. "Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome". *Proceedings of the National Academt of Sciences of the United States of America* 82(12):4245–4249.
- Montplaisir, J., Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S. ja Nielsen, T. 1995. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep* 18:145–148.
- Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatriit -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023 (viitattu 10.5.2024). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

- Nichols, E., Steinmetz, J., Vollset, S., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli A., ym. 2022. "Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019". *The Lancet Public Health* 7(2):105–125.
- Ohayon, M., Carskadon, M., Guilleminault, C. ja Vitiello, M. 2004. "Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan". *Sleep* 27(7): 1255–73.
- Partonen T. Unettomuus. www.terveyskirjasto.fi Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim 2.5.2023 (luettu 10.5.2024) (viittaushetken viimeinen tarkastuspäivämäärä)
- Pase, M., Himali, J., Grima, N., Beiser, A., Satizabal, C., Aparicio, H., Thomas, R., Gottlieb, D., Auerbach, S. ja Seshadri, S. 2017. "Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community". *Neurology* 89(12): 1244–1250.
- Patel, A., Reddy, V., Shumway, K. ja Araujo, J. 2023. "Physiology, Sleep Stages". Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H. ja Croisile, B. 2015. "Sleep and Alzheimer's disease". *Sleep Medicine Reviews* 19: 29–38.
- Polanco, J., Li, C., Bodea, L., Martinez-Marmol, R., Meunier, F. ja Götz, J. 2018. "Amyloid- β and Tau Complexity — towards Improved Biomarkers and Targeted Therapies". *Nature Reviews Neurology* 14(1): 22–39.
- Prinz, P., Vitaliano, P., Vitiello, M., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E. ja Gerber, C. 1982. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiology of Aging* 3:361–370.
- Qi, J., Li, B., Zhang, Y., Pan, B., Gao, Y., Zhan, H., Liu, Y. ja Shao, Y. 2021. Altered functional connectivity between the nucleus basalis of Meynert and anterior cingulate cortex is associated with declined attentional performance after total sleep deprivation. *Behavioural Brain Research* 409:113321
- Raulin, A., Doss, S., Trottier, Z., Ikezu, T., Bu, G. ja Liu, C. 2022. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurodegeneration* 17(72)
- Reynolds 3rd, C., Kupfer, D., Taska, L., Hoch, C., Spiker, D., Sewitch, D., Zimmer, B., Marin, R., Nelson, J. ja Morycz, R. 1985. EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biological Psychiatry* 20:431.
- Rinne, J. ja Scheinin, M. Alzheimerin taudin lääkehoito [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2024a (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00117
- Rinne, J. ja Scheinin, M. Alzheimerin tauti sairautena [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2024b (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/lft00116
- Rosenvall, A., Hallikainen M. ja Strandberg, T. 2018. Alzheimerin taudin lääkehoito taudin eri vaiheissa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 134(24): 2531–2537
- Salo, P. ja Saunamäki, T. Unettomuus [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2020a (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/npg02502

- Salo, P. ja Saunamäki, T. Unihäiriöt [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2020b (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/npg02500
- Salo, P. ja Saunamäki, T. Unihäiriöt neurologisissa sairauksissa [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2020c (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/npg02504
- Shrivastava, D., Jung, S., Saadat, M., Sirohi, R. ja Crewson, K. 2014. "How to interpret the results of a sleep study". *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 4(5): 10.3402
- Spira, A., Gamaldo, A., An, Y., Wu, M., Simonsick, E., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D., Ferrucci, L. ja Resnick, S. 2013. "Self-Reported Sleep and β -Amyloid Deposition in Community-Dwelling Older Adults". *JAMA neurology* 70(12): 1537–1543.
- Thal, D., Del Tredici, K., ja Braak, H. 2004. "Neurodegeneration in Normal Brain Aging and Disease". *Science of Aging Knowledge Environment* 2004(23): pe26.
- Thompson, K. ja Tobin, A. 2020. "Crosstalk between the M1 muscarinic acetylcholine receptor and the endocannabinoid system: A relevance for Alzheimer's disease?" *Cellular Signalling* 70: 109545
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A. ja Madhavan Nair. 2019. "Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics". *International Journal of Nanomedicine* 14:5541–5554.
- Troynikov, O., Watson, C. ja Nawaz, N. 2018. "Sleep environments and sleep physiology: A review". *Journal of Thermal Biology* 78: 192–203.
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C. ja Sleegers, K. 2016. "The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives". *Genetics in Medicine* 18 (5): 421–430.
- Vazquez, J. ja Baghdoyan, H. 2001. "Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking". *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 280(2): 598–601.
- Virkamäki, A. ja Niskanen, L. 2010. Glukoosiaineenvaihdunnan fysiologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2010 (luettu 10.5.2024) Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/end01801
- Weller, J. ja Budson, A. 2018. "Current Understanding of Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment" 7: 1161.
- Winsky-Sommerer, R., de Oliveira, P., Loomis, S., Wafford, K., Dijk, D. ja Gilmour, G. 2019. "Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: Insights from studies in patient populations and animal models". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 97: 112–137.
- Wu, W., Ji, Y., Wang, Z., Wu, X., Li, J., Gu, F., Chen, Z. ja Wang, Z. 2023. "The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *European Journal of Medical Research* 28: 544.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., ym. 2013. "Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain". *Science* 342(6156):373-377.