

***C9ORF72* -TOISTOJAKSOMUTAATIOON LIITTYVÄT  
PSYKIATRISET ILMENTYMÄT**

Anna-Emilia Puholainen  
Syventävien opintojen opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos/ neurologia  
Maaliskuu 2016

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

PUHOLAINEN, ANNA-EMILIA: *C9ORF72* -toistojaksomutaatioon liittyvät psykiatriset ilmentymät

Opinnäytetutkielma, 36 sivua, 6 liitettä (21 sivua)

Tutkielman ohjaajat: professori Anne Remes, professori Heli Koivumaa-Honkanen

Maaliskuu 2016

Asiasanat: *C9ORF72*, toistojaksomutaatio, otsalohkodementia, psykoottisuus, käytösoireet

Otsa-ohimolohkorappeumat on Alzheimerin taudin jälkeen toiseksi yleisin työikäisten dementia Suomessa. Otsa-ohimolohkorappeumien yleisin alatyyppe on otsalohkodementia, jonka ensimmäisiä oireita ovat muutokset käytöksessä ja persoonassa. Muisti alkaa heikentyä vasta myöhemmässä vaiheessa. Otsalohkodementiaa sairastavilla on runsaasti neuropsykiatrisia oireita ja ne kuuluvat taudin diagnostisiin kriteereihin. Vuonna 2011 löydettiin kromosomista 9 *C9ORF72* -geenistä (kromosomi 9 avoin lukukehys 72) laajentunut toistojakson monistuma (heksanukleotidi GGGGCC). Sitten *C9ORF72* -toistojaksomutaatiota on löydetty ympäri maailmaa, mutta sen esiintyminen on erityisen suurta suomalaisessa väestössä. Mutaatio aiheuttaa usein tyypillisen otsalohkodementian oirekuvan, mutta osalla potilaista oireisto on hyvin lievä, hitaasti etenevä tai psyykkisiin oireisiin painottuva. Psykoottisuutta ei ole ennen mielletty otsalohkodementiaan kuuluvaksi oireeksi, mutta mutaation on havaittu aiheuttavan niitä otsalohkodementiaa sairastavilla.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää, mitä tiedetään *C9ORF72* -toistojaksomutaatioon liittyvistä psykiatrisista oireista. Tähän kirjallisuuskatsaukseen haettiin artikkeleita mm. PubMedin MEDLINE-tietokannasta hakusanoilla ”*C9ORF72*”, ”expansion”, ”FTD”, ”depression”, ”psychiatric” ja ”clinical”. Tarkoituksena oli selvittää, ilmeneekö psykoottisuutta todella enemmän sekä onko muissa psykiatrisissa oireissa eroja verrattuna potilaisiin, jotka eivät kanno mutaatiota. Lisäksi kartoitettiin mutaation ilmenemistä muissa psykiatrisissa sairauksissa sekä eroja sukupuolijakaumassa, puhkeamisiässä ja taudin kestossa mutaation kantajien ja ei-kantajien välillä.

Lähes poikkeuksetta tutkimukset havaitsivat psykoottisten oireiden ilmenevän selvästi useammin mutaation kantajilla kuin potilailla, jotka eivät kantaneet mutaatiota. Käytösoireet saattavat olla mutaation kantajilla hiukan vaikeampia kuin ei-kantajilla, mutta ero ei ollut niin selkeä. Eroja ei myöskään havaittu sukupuolijakaumassa, taudin puhkeamisiässä tai kestossa, eikä aivomuutoksissa. Mutaatiota löydettiin myös esim. kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilta, mutta lähes poikkeuksetta kyseiset yksilöt sairastuivat myöhemmin otsalohkodementiaan. Psykkisten oireiden tutkiminen oli kuitenkin yleisesti heikkolaatuista tutkimuksissa: järjestelmällistä oireiden tutkimusta esiintyi vähän sekä tutkimiseen käytetyt menetelmät olivat heikkoja. Psykkisten oireiden tutkimiseen kehitettyjä yleisiä menetelmiä ei käytetty tutkimuksissa juuri lainkaan. Myös lääkityksestä ja lääkevasteesta oli raportoitu niukasti.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine

PUHOLAINEN, ANNA-EMILIA: Psychiatric manifestations related to *C9ORF72* repeat expansion

Thesis, 36 pages, 6 appendixes (21 pages)

Tutors: Anne Remes, professor, Heli Koivumaa-Honkanen, professor

March 2016

Keywords: *C9ORF72*, repeat expansion, bvFTD, psychosis, behavioral symptoms

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the second most common form of dementia among people of working age in Finland, after Alzheimer's disease. The most common FTLD type is behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and its first symptoms are changes in behavior and personality. Memory will not deteriorate until the later stage of the disease. Patients with bvFTD have multiple neuropsychiatric symptoms and these belong to the diagnostic criteria of the disease. In the year 2011 was found a repeat expansion (hexanucleotide GGGGCC) in the chromosome 9 in the *C9ORF72* gene (C9 open reading frame 72). *C9ORF72* repeat expansion has since been found from all over the world but its occurrence is exceptionally frequent in the Finnish population. Usually the mutation causes typical symptoms of bvFTD but some of the patients have very mild or psychiatric-orientated symptoms. Also the development of symptoms is slow among some patients. Psychotic symptoms have not been considered a part of the symptoms of bvFTD before but it has been observed that the mutation causes them to bvFTD patients.

The aim of this literature review was to study what is known about the psychiatric symptoms related to *C9ORF72*. The publications referred in this literature review were obtained i.a. from the MEDLINE-base by PubMed with following search words: "C9ORF72", "expansion", "FTD", "depression", "psychiatric" and "clinical". The objective was to find out whether the psychotic symptoms are really more common among carriers of the repeat expansion and if there are differences in other behavioral symptoms compared to non-carriers. In addition, it was surveyed whether the repeat expansion was found with other psychiatric diseases or not. Differences in sex distribution, the onset age of the disease and disease duration between carriers and non-carriers were also studied.

The studies were quite unanimous that the carriers manifested psychotic symptoms clearly more commonly than non-carriers. Behavioral symptoms may be more severe among the carriers but the difference to non-carriers was not completely explained. There were also no differences with the sex distribution, onset age, disease duration or brain atrophies. The repeat expansion was found in some patients with e.g. bipolar affective disorder but they almost always had got a bvFTD diagnosis later. However, the research about psychiatric symptoms generally suffered from low quality: there was little systematic studying and the methods used were poor. Almost none of the studies used the general methods developed for researching psychiatric symptoms. In addition to that there were not many reports about medication and patients' response to it.

# SISÄLTÖ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 JOHDANTO</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>2 TEOREETTINEN TAUSTA</b> .....   | <b>6</b>  |
| 2.1 YLEISTÄ MUISTISAIRAUKSISTA.....  | 6         |
| 2.2 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMAT.....  | 8         |
| 2.3 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMIEN KRITTEERIT.....  | 10        |
| 2.4 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMIEN PATOLOGINEN TYYPITYS.....  | 11        |
| 2.5 GENETIIKKAA.....   | 11        |
| 2.6 C9ORF72 -TOISTOJAKSOMUTAATIO.....  | 11        |
| 2.7 AIVOMUUTOKSET.....   | 14        |
| 2.8 YLEISIÄ MUISTISAIRAUKSIIN LIITTYVIÄ PSYKIATRISIA OIREITA.....  | 14        |
| 2.9 MUISTISAIRAUKSIIN                    LIITTYVIEN                    KÄYTÖSOIREIDEN<br>KARTOITTAMINEN.....                               | 18        |
| <b>3 TIEDONHAKUPROSESSI</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>4 C9ORF72 PSYKIATRISISSA TAUTITILLOISSA</b> .....   | <b>20</b> |
| 4.1 PSYKIATRISIA OIREKUVIA.....  | 20        |
| 4.2 MUTAATION KANTAJILLA TODETTUJA TAUDINKUVIA.....  | 22        |
| 4.3 PSYKIATRISEN OIREKUVAN SJOITTUMINEN TAUTIHISTORIAAN.....   | 25        |
| 4.4 C9P- JA C9N-POTILAIDEN VERTAILUA.....  | 25        |
| 4.5 C9ORF72 JA MUUT MUTAATIOIT.....  | 27        |
| 4.6 LÄÄKITYS.....  | 27        |
| 4.7 TUTKIMUKSISSA KÄYTETYT HAASTATTELUKYSELYT.....   | 28        |
| <b>5 POHDINTAA</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>6 LÄHTEET</b> .....   | <b>31</b> |
| <b>LIITE 1.</b> TAULUKKO 1. Kooste tutkimuksista.....  | i         |
| <b>LIITE 2.</b> TAULUKKO 2. Otsa-ohimolohkodementian (bvFTD) diagnostiset kriteerit eli nk. Rascovskyn kriteerit (Rascovsky ym. 2011)..... | xv        |
| <b>LIITE 3.</b> TAULUKKO 3. Etenevän sujumattoman afasian (PNFA) diagnostiset kriteerit (Gorno-Tempini ym. 2011).....                      | xvi       |
| <b>LIITE 4.</b> TAULUKKO 4. Semanttisen dementian diagnostiset kriteerit (Gorno-Tempini ym. 2011).....                                     | xvii      |
| <b>LIITE 5.</b> TAULUKKO 5. FTLD-patologiat (muunnellut Mackenzién kriteerit) (Mackenzie ym. 2009, 2010).....                              | xviii     |
| <b>LIITE 6.</b> Modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-Mod).....   | xix       |

# 1 JOHDANTO

Otsalohkodementia (bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia) on yksi otsalohkorappeumien (FTLD, frontotemporal lobar degeneration) alatyypeistä ja yleisimmistä työikäisten dementioista Suomessa sekä muualla maailmassa. Siihen liittyvät tyypillisesti vaikeat käytösoireet ja mm. ongelmanratkaisukyvyyn heikkeneminen. Sen sijaan muistin heikentyminen ei kuulu sairauden ensimmäisiin oireisiin. Aivoissa näkyy rappeumaa etuotsalohkojen alueella viimeistään taudin myöhemmissä vaiheissa.

Vuonna 2011 Renton ym. ja DeJesus-Hernandez ym. löysivät suunnilleen yhtäaikaa kromosomista 9 *C9ORF72* -geenistä toistojaksomonistuman, joka aiheuttaa otsalohkodementiaa, liikehermoja rappeuttavaa amyotrofista lateraaliskleroosia (ALS) ja niitä molempia yhdessä (bvFTD-ALS). Gijssels ym. julkaisi seuraavana vuonna raportin tämän mutaation esiintymisestä laajassa kohortissa. Näitä kolmea tutkimusta pidetään *C9ORF72* -toistojaksomutaation ja bvFTD-ALS:n välisen yhteyden tutkimisen kivijalkoina. Mutaatiota on löydetty ympäri maailmaa, mutta erityisesti Suomessa sen esiintyvyys on maailman korkeimpia.

On havaittu, että toistojaksomutaation ilmentyminen aiheuttaa psykoottisia oireita otsalohkodementiaa sairastaville. Psykoottisuus ei kuulu otsalohkodementian diagnosoimisen kriteereihin eli nk. Rascovskyn kriteereihin. Kun otetaan vielä huomioon otsalohkodementia yleisenä työikäisten muistisairautena ja muistioireiden puuttuminen alkuaireista, mutaation aiheuttama otsalohkodementia voi olla hyvin vaikea diagnosoida. Se voi vaikuttaa puhtaasti psykiatriselta taudilta, vaikka ongelma onkin oikeasti neurologinen.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on tarkastella *C9ORF72* -toistojaksomutaatioon liittyviä eri tutkimuksia ja raportoida mutaatioon liittyvän otsalohkodementian neuropsykiatrisista oireista, joita eri tutkimuksissa on havaittu. Tarkoituksena on tuoda esille se, minkä tyyppisiä nämä neuropsykiatriset oireet ovat ja miten niitä on diagnosoitu. Katsauksessani selvitän, ilmeneekö psykoottisuutta todella ja sen lisäksi esim. masentuneisuutta, skitsofreniaa tai suisidaalisuutta. Lisäksi selvitetään iän ja sukupuolen

yhteyttä kyseisiin neuropsykiatrisiin oireisiin. Katsauksessa myös perehdytään siihen, onko *C9ORF72* -mutaatiolla yhteys muihin psykiatrisiin sairauksiin; käsittelen, onko mutaatiota havaittu muita psykiatrisia sairauksia koskevissa tutkimuksissa, esim. masennuksen tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydessä. Kooste katsauksessa käytetyistä artikkeleista on taulukossa 1.

## **2 TEOREETTINEN TAUSTA**

### **2.1 YLEISTÄ MUISTISAIRAUKSISTA**

Muistisairaudet voidaan luokitella kansantaudiksi Suomessa. Joka kolmannella yli 65-vuotiaalla ilmenee muistioireita, sekä 7 000–10 000 työkäistä kärsii muistisairaudesta. Läheskään kaikkia muistisairauksia ei saada diagnosoitua. Joka vuosi ilmenee 13 000 uutta tapausta. Ikääntyneiden osuus Suomen väestössä kasvaa, joten muistisairauksien esiintyessä useammin iäkkäillä muistisairaudet tulevat yleistymään Suomessa entisestään (Viramo ja Sulkava 2006). Yleisimmät etenevät muistisairaudet ovat Alzheimerin tauti, aivoverenkiertosairaudet, kaksi edellistä yhdessä, Lewyn kappale -tauti ja muut Lewyn kappale -patologiaan liittyvät sairaudet, Parkinsonin taudin muistisairaus sekä otsa-ohimolohkorappeumat. Muistisairauksia voidaan ehkäistä jonkin verran hyvillä elintavoilla. (Muistisairauksien Käypä hoito -suositus 2010)

Alzheimerin tauti (AT) on yleisin etenevä muistisairaus ja se selittää n. 70 % muistisairaustapauksista. Sen esiintyvyys lisääntyy iän myötä ja se etenee hitaasti ja tasaisesti. Pienellä osalla Alzheimerin tautia sairastavista potilaista sairaus on autosomissa vallitsevasti periytyvä, mutta suurimmalla osalla potilaista taudin takana on useita tekijöitä, esim. ikä, suvussa esiintynyt dementia ja apolipoproteiini E:n (*ApoE*)  $\epsilon 4$ -alleeli. (Pirttilä ja Erkinjuntti 2006). Kliininen oirekuva jaetaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan Alzheimerin tautiin. Muistioireet ovat tyypillisesti taudin ensimmäisiä ilmeneviä oireita ja muisti onkin läpi taudinkulun merkittävimmin heikentyvä kognition osa-alue. Episodinen muisti heikentyy, uutta muistiainesta on vaikeampi painaa mieleen ja erityisesti mieleen palauttaminen vaikeutuu sekä tuoreen unohtaminen etenee. Omatoimisuus heikentyy muistin ja tiedonkäsittelyn heikentymisen myötä. Käyttöoireita esiintyy vaihtelevasti eri

taudin vaiheissa, yleisesti lisääntyen ja pahentuen taudin edetessä. Episodisen muistin heikentymistä mitataan neuropsykologisin testein ja CERAD-tehtäväsarjan avulla. Magneettikuvassa todetaan sisemmän ohimolohkon atrofia sekä selkäydinnesteessä merkkiaineiden beeta-amyloidipeptidi 42:n väheneminen ja fosfo-tau- sekä tau-proteiinin pitoisuuksien kasvu. Alzheimerin taudin hoidossa käytetään muistisairauslääkkeitä, joita ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjät (donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini) sekä memantiini. (Muistisairauksien Käypä hoito -suositus 2010)

Vaskulaarinen kognitiivinen oireyhtymä (VCI) on aivoverenkiertosaikauden aiheuttama muistin ja kognition heikentymä. Se ei ole erillinen sairaus, vaan se liittyy monentyppisiin aivoverenkierron häiriöihin. VCI jakautuu pienten suonten tautiin (subkortikaalinen tauti), suurten suonten tautiin (kortikaalinen, moni-infarktitauti) ja tiloihin, jotka ovat aiheutuneet kognitiivisesti kriittisestä infarktista. Pienten suonten tauti on yleisin dementiaa aiheuttava aivoverenkierron häiriö. Se johtuu aivojen pienten, läpäisevien verisuonten ahtautumisesta. MK:ssa näkyvät valkean aineen laaja-alainen iskeeminen vaurio sekä lakuunainfarktit ovat ahtautumisen aiheuttamia aivomuutoksia. Ne koskettavat prefrontaalista subkortikaalista ratayhteyttä aiheuttaen subkortikaalisen oireyhtymän. Tästä seuraa toiminnanohjauksen häiriö. Vaskulaarisen dementian hoitoon käytetään niin ikään muistisairauslääkkeitä, lisäksi vaskulaaristen vaaratekijöiden hoito on tärkeää. Niihin kuuluvat esim. kohonnut verenpaine, eteisvärinä, koronaaritauti, diabetes ja tupakointi. Muita riskitekijöitä ovat esim. matala koulutustaso ja suvussa esiintyneet aivohalvaukset (Erkinjuntti ja Pirttilä 2006). Alzheimerin tauti ja aivoverenkiertosaikauden yhdessä esiintyminen on vanhemmissa ikäryhmissä merkittävä ja tulevaisuudessa mahdollisesti jopa yleisin muistisairauden alatyyppejä. (Muistisairauksien Käypä hoito -suositus 2010)

Lewyn kappale -taudin aiheuttavat solunsisäiset Lewyn kappaleet, joita esiintyy erityisesti limbisessä järjestelmässä ja aivokuoressa. Tauti alkaa hitaasti. Sen tyypillisiä piirteitä ovat vireystilan, tarkkaavuuden ja tiedonkäsittelytoiminnan vaihtelu, toistuvat yksityiskohtaiset näköharhat sekä ekstrapyramidaalioireet (jähmeys, kävelyvaikeudet, joskus myös vapina). Lisäksi yleensä avaruudellinen hahmottaminen vaikeutuu sekä visuokonstruktiivisuus heikkenee (Rinne 2006a). Sen sijaan yleensä muisti ei vielä alkuvaiheessa heikkene. Potilailla voi olla käytösoireita REM-unen aikana ja he ovat erittäin herkkiä

psykoosilääkkeille. (Muistisairauksien Käypä hoito -suositus 2010)

Parkinsonin tautia sairastavista potilaista 60–70 % saa kognitiivisia oireita. Niiden taustalla voi olla esimerkiksi masennustila tai Alzheimerin tauti. Kaiken kaikkiaan Parkinsonin taudin muistisairaudesta kärsii n. 3 000 suomalaista. Vaikea parkinsonismi altistaa muistihäiriöille. Parkinsonin tautia sairastavilla on noin kuusinkertainen dementoitumisriski muuhun väestöön nähden (Rinne 2006b). Muistihäiriö kehittyy viiveellä Parkinsonin taudin puhkeamisen jälkeen ja siihen kuuluvat häiriöt tiedonkäsittelyssä (esim. toiminnanohjauksen ja muistitoimintojen heikentyminen) sekä käytösoireet (esim. aloitekyvyn heikentyminen, näköharhat). Myös Parkinsonin taudin muistihäiriön aiheuttavat Lewyn kappaleet aivokuorella (niitä on Parkinsonin taudissa myös mustatumakkeessa ja tyvitumakkeissa), lisäksi samanaikaiset aivojen Alzheimer-muutokset, vauriot eri välittäjäainejärjestelmissä tai yhdistelmä näitä kaikkia. Muistisairauslääkkeistä rivastigmiini on ainoa, jolla vaikuttaisi olevan tehoa Lewyn kappale -taudin ja Parkinsonin taudin muistisairauden hoidossa. (Muistisairauksien Käypä hoito -suositus 2010)

## **2.2 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMAT**

Otsa-ohimolohkorappeumat eli frontotemporaalidegeneraatio (FTLD) ovat Alzheimerin taudin jälkeen toiseksi yleisin aivorappeumasairaus työikäisillä. Otsa-ohimolohkorappeumissa aivojen rappeutuminen eli atrofia painottuu aivojen otsalohkoihin ja ohimolohkojen etuosiin. Otsa-ohimolohkorappeumat jaotellaan kolmeen alatyyppiin: otsalohkodementiaan (FTD), etenevään sujumattomaan afasiaan (progressive nonfluent aphasia, PNFA) sekä semanttiseen dementiaan (SD). (Remes 2010)

Otsalohkodementia alkaa yleensä 45–65 vuoden iässä. Noin puolella tapauksista on positiivinen sukuhistoria. Otsalohkodementia käsittää noin puolet otsa-ohimolohkorappeumista ja n. 10 % työikäisten muistisairauksista. Sairaus alkaa hiipivästi ja etenee vähittäisesti. Ensimmäiset oireet ovat muutokset käyttäytymisessä ja persoonallisuudessa (estottomuutta, tahdittomuutta, apatiaa). Sosiaaliset taidot alkavat heikentyä varhain. Myöhemmin esiintyy ongelmia toiminnanohjauksessa



(suunnitelmallisuus, keskittymiskyky, tarkkaavuus). Puheen tuotto vaikeutuu, sekä päättely- ja ongelmanratkaisukyvyt heikentyvät, samoin sairautentunto. Alzheimerin taudista poiketen muisti ja spatiaaliset taidot kuitenkin säilyvät alkuvaiheessa. Viimeistään taudin myöhemmässä vaiheessa magneettikuvissa näkyy etuotsalohkon atrofiaa. (Remes 2010)

Etenevä sujumaton afasia alkaa noin puolella tapauksista alle 65 vuoden iässä. Tämä alatyyppejä on yleisempi naisilla. Rappeuma etenee vähittäisesti kuten otsalohkodementia ja oireina ovat työläs puheentuotto ja puheen köyhtyminen. Luku- ja kirjoittamisvaikeuksia voi esiintyä. Potilas kuitenkin ymmärtää puhetta hyvin ja muut tiedonkäsittelyn alueet säilyvät alkuvaiheessa. Magneettikuvassa todetaan atrofiaa yleensä vasemmalla otsalohkossa ja ohimolohkon etuosissa. (Remes 2010)

Semanttinen dementia on yleisempi miehillä ja n. 75 % tapauksista alkaa alle 65 vuoden iässä. Tämäkin alatyyppejä etenee vähittäisesti. Puhe on etenevästä sujumattomasta afasiasta poiketen sujuvaa ja vaivatonta, mutta sisällöllisesti tyhjää. Kielellisten ilmausten merkitys häviää sekä ilmenee häiriöitä asioiden nimeämisessä ja ymmärtämisessä. Myös esineiden ja kasvojen tunnistaminen on heikentynyt (assosiatiivinen agnosia). Kuitenkin tapahtumamuisti sekä lukeminen ja sanelusta kirjoittaminen ovat suhteellisen hyvin säilyneet. MK:ssa näkyy atrofiaa ohimolohkon keskimmäisen ja alimman aivopoimun alueella. (Remes 2010)

Kaikkiin otsa-ohimolohkorappeumien alatyyppeihin, mutta erityisesti otsalohkodementiaan voi liittyä myös fyysisiä oireita taudin myöhäisvaiheessa, esimerkiksi ekstrapyramidaalioireita, primitiiviheijasteita sekä inkontinenssia. Tärkeä otsa-ohimolohkorappeumat Alzheimerin taudista erottava seikka, joka myös haittaa taudin tunnistamista, on yleensä muistihäiriön puuttuminen alkuoireista. (Remes 2010)

Otsa-ohimolohkorappeumat voidaan luokitella myös toisella tavalla. Puhutaan otsalohkodementioista, jotka jaetaan käytösvariantiksi otsalohkodementiaksi (behavioural variant of frontotemporal dementia, bvFTD), eteneväksi sujumattomaksi afasiaksi ja semanttiseksi dementiaksi. Esimerkiksi Floris ym. (2013) käyttää tätä jaottelua. Itse puhun

tästä lähtien katsauksessani otsalohkodementiasta tarkoittaessani käytösvarianttia otsalohkodementiaa (bvFTD), sillä sitä on suosittu uudemmissa artikkeleissa. Lyhenne korostaa otsalohkodementian käytösoireista taudinkuvaa.

Toistaiseksi ei ole löydetty hoitoja, joilla pystyttäisiin vaikuttamaan tautiprosessin etenemiseen otsa-ohimolohkorappeumissa. Muistisairauslääkkeet eivät niihin tehoa. DNA:ta ja RNA:ta hiljentävät antisense-oligonukleotidit (ASO:t) voisivat olla yksi mahdollinen lääkeaineryhmä, mutta idea on vasta teoreettisella tasolla (Fernandes ym. 2013). Otsa-ohimolohkorappeumien hoito on oireenmukaista (Remes 2010): esim. masennustilaa voidaan hoitaa sähköshokkiterapialla (ECT) ja katatonialla loratsepaamilla (Holm 2014) sekä muilla bentsodiatsepiineillä.

### **2.3 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMIEN KRITEERIT**

Vuonna 2012 FTDC (International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium) kehitti uuden kriteeristön otsalohkodementian diagnosoimiseen. Näissä nk. Rascovskyn kriteereissä potilaat, joilla otsalohkodementiaa arvellaan olevan, jaetaan oireiden perusteella potilaisiin, joilla on mahdollinen bvFTD, todennäköinen bvFTD tai varma bvFTD. Kriteeristö listaa myös otsalohkodementian poissulkevat kriteerit. Ydinkriteerinä otsalohkodementialle on tutkimuksilla tai luotettavilla historiatiedoilla todettu etenevä kognition ja/tai käytöksen heikkeneminen, jonka merkit sopivat hermorappeumasairauteen. (Rascovsky ym. 2011)

Gorno-Tempini ym. (2011) on laatinut etenevän sujumattoman afasian ja semanttisen dementian diagnostisen kriteeristön. Etenevän sujumattoman afasian kriteeristö alleviivaa kielen tuottamisessa esiintyviä kielioppivirheitä ja työlästä puheentuottoa. Semanttisen dementian kriteeristössä kliiniseen diagnoosiin vaaditaan selviä sanojen nimeämis- ja ymmärtämisvaikeuksia.

Rascovskyn kriteerit on esitetty taulukossa 2. Gorno-Tempinin kriteerit etenevälle sujumattomalle afasialle on esitetty taulukossa 3 sekä semanttiselle dementialle taulukossa 4.

## 2.4 OTSA-OHIMOLOHKORAPPEUMIEN PATOLOGINEN TYYPITYS

Kun aivot rappeutuvat, hermosoluihin syntyy yleensä pieniä proteiinikertymiä, inkluusioita. Inkluusioita on erilaisia ja niiden tyyppin perusteella muodostetaan potilaan neuropatologia. Neuropatologiasta pystytään päättämään, mistä rappeumasairaudesta voisi olla kyse. Mackenzie, ym. (2009, 2010) on luonut kriteeristön, joka linkittää otsa-ohimolohkorappeumien patologiat ja otsa-ohimolohkorappeumatyypit toisiinsa. Tämä nk. muunneltu Mackenzien kriteeristö on esitetty taulukossa 5.

## 2.5 GENETIIKKA

Otsa-ohimolohkorappeumat ovat voimakkaasti periytyviä sairaustiloja. On löydetty useita geneejiä, joiden mutaatiot vaikuttavat otsa-ohimolohkorappeumien kehittymiseen.

Tau-proteiinia koodaava geeni *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau) sijaitsee kromosomissa 17 ja sen mutaatio aiheuttaa pääasiassa otsalohkodementiaa ja sen kanssa mahdollisesti esiintyvää parkinsonismia. Progranuliinia koodaava *PGRN*-geeni sijaitsee myös kromosomissa 17 ja mutaatio geenissä aiheuttaa otsalohkodementiaa sekä sujumatonta etenevää afasiaa. Kahta edellistä harvinaisempia otsa-ohimolohkorappeumien aiheuttajia ovat mutaatiot geneeissä *CHMP2B* (Chromatin Modifying Protein 2B), *VCP* (Valosin-containing Protein), *TARDBP* (TAR DNA Binding Protein), *FUS* (fusion in malignant liposarcoma/Fused in Sarcoma) ja *UBQLN2* (ubikiliini 2-proteiinia koodaava geeni). (Cruts ym. 2012, Fahed ym. 2014)

## 2.6 *C9ORF72* -TOISTOJAKSOMUTAATIO

*C9ORF72* (kromosomi 9 avoin lukukehys 72) on kromosomi 9p21-lokuksessa sijaitseva geeni, jonka koodaaman proteiinin tehtävää ja vaikutusta ei tiedetä. Proteiinia esiintyy kuitenkin useissa kudoksissa ja eliölajeissa. Terveillä henkilöillä kudoksissa esiintyy ainakin kolmea eri tavalla silmukoitua *C9ORF72*:n transkriptia.

Vuonna 2011 *C9ORF72* -geenistä löydettiin heksanukleotidin GGGGCC laajentunut toistojaksomonistuma. Sen löysivät kaksi tutkimusryhmää suunnilleen yhtä aikaa:

DeJesus-Hernandez ym. (2011) sekä Renton ym. (2011). Lisäksi Gijssels ym. (2012) julkaisi hieman myöhemmin tutkimuksen mutaation esiintymisestä laajassa kohortissa. Teoriatieto *C9ORF72* -geenistä ja -toistojaksomutaatiosta tässä katsauksessa perustuu näihin kolmeen julkaisuun, ellei toisin mainita.

Monistuma on kahden vaihtoehtoisesti silmukoidun eksonin välissä silmukoinnista riippuen joko geenin promoottorialueella tai yleisimmin intronissa. Mutaatio todettiin ensimmäisenä potilailla, jotka sairastivat otsa-ohimolohkorappeumasairautta (FTLD), amyotrofista lateraaliskleroosia (ALS) tai niiden yhdistelmätautia (FTLD-ALS). ALS eli amyotrofinen lateraaliskleroosi on motoneuronitauti (MND). Se on hermorappeumasairaus, jossa tahdonalaisten lihasten hallinta heikkenee liikeaivokuoren, aivorungon ja selkäytimen hermojen etenevän rappeutumisen seurauksena. Sairauden oireita ovat lihasheikkous ja häiriöt puheessa, nielemisessä ja hengittämisessä. Otsa-ohimolohkorappeumat ja amyotrofinen lateraaliskleroosi liittyvät tiiviisti toisiinsa: monesti otsa-ohimolohkorappeumatautia sairastavalla on amyotrofisen lateraaliskleroosin oireita ja päinvastoin sekä FTLD- tai ALS-potilaan suvussa voi esiintyä molempia tauteja. Tautien oireet voivat vaihdella suuresti saman perheenkin sisällä. *C9ORF72* -toistojaksomutaatio selittää otsa-ohimolohkorappeumien ja amyotrofisen lateraaliskleroosin yhteyden ja on yleisin familiaalisen otsa-ohimolohkorappeuman ja amyotrofisen lateraaliskleroosin aiheuttaja. Se selittää myös suuren osan yksittäisistä FTLD- ja ALS-tapauksista.

*C9ORF72* -mutaatiota on tavattu erityisen runsaasti suomalaisilla potilailla (Tienari ym. 2013), mutta myös ympäri maailmaa suurimmaksi osaksi hyvin vähän muuttuneena. Tämä voisi viitata siihen, että mutaatio on lähtöisin yhdestä ainoasta perustajasta ja levinnyt laajalle (Kaivorinne ym. 2013).

Terveillä yksilöillä GGGGCC -toistojaksojen määrä vaihtelee 2–23:een, kun taas sairailta yksilöillä toistojaksoja voi olla 700–1 600. Toistojaksojen määrät voivat vaihdella eri soluissa samalla yksilöllä. Nykyisillä mittausmenetelmillä ei pystytä mittaamaan tarkasti suurta toistojaksojen määrää. Tarkkaa sairauden aiheuttavaa toistojaksomäärää ei ole pystytty määrittämään, mutta yleensä rajana haitalliselle mutaatiolle pidetään 30:ä toistojaksoa. On tosin tavattu terveitä potilaita, joilla on yli 30 toistojaksoa (Dobson-Stone

ym. 2012). Syytä toistojaksojen määrän suureen vaihteluun ei tiedetä (Vatovec ym. 2014). On mahdollista, että toistojaksojen eriävä määrä voisi selittää erilaiset oireet eri potilailla, mutta toistojaksojen määrän ja oirekuvan välinen yhteys on epäselvä (Rohrer ym. 2015).

Tarkasti ei myöskään tiedetä, millä mekanismilla mutaatio aiheuttaa sairauden. On esitetty kolmea tapaa: joko liika toistojaksojen määrä häiritsee *C9ORF72* -proteiinin tuotantoa, jolloin vain toimiva alleeli tuottaa proteiinia muttei riittävästi (haploinsuffiensi) tai ylimääräisten toistojaksojen takia solu tuottaa suuria määriä toksista RNA:ta (RNA foci), joka häiritsee solun viestintäjärjestelmiä. Kolmas vaihtoehto on aloituskodoni ATG:sta riippumattomalla laajentuneiden toistojaksojen translaatiolla eli RAN-translaatiolla (repeat-associated non-ATG dependent translation) syntyvät dipeptidiproteiinit eli DPR:t (dipeptide repeat protein), jotka muodostavat sytoplasmisia inklusioita aivoissa ja häiritsevät hermosolujen toimintaa (Zu ym. 2011, Gendron ym. 2013). On mahdollista, että eri mekanismit voivat vaikuttaa päällekkäin ja eri osiin taudinkulkua muokaten taudinkuvaa ilmenemisestään riippuen (Mizielinska ja Isaacs, 2014).

Yleisin sairaus *C9ORF72* -mutaation kantajalla on otsalohkodementia. Psykoottisuus vaikuttaisi olevan selvästi yhteydessä mutaatioon: sitä tavataan C9P-potilailla eli toistojaksomutaatiota kantavilla potilailla huomattavasti enemmän, kuin C9N-potilailla eli potilailla, jotka eivät kannata mutaatiota. C9P-potilaiden oirekuvaan voivat kuulua esim. hallusinaatiot ja harhaisuus (Galimberti ym. 2013a). Psykoottisuus ei kuitenkaan kuulu Rascovskyn kriteereihin. Täten varsinkin työikäisillä C9P-potilailla erotusdiagnostiikka voi olla todella haastavaa: otsalohkodementiaa voidaan helposti luulla psykiatriseksi sairaudeksi. Lisäksi jotkin potilaat voivat saada myös esim. Alzheimerin taudin diagnoosin juurikin siksi, etteivät heidän oireensa täytä Rascovskyn kriteerejä. Koska nykyisillä sekvensointimenetelmillä sairauden aiheuttavia toistojaksoja ei saada vielä sekvensoitua täysin, luotettava geenitesti mutaatiolle puuttuu. Muut otsalohkodementian muodot, etenevä sujumaton afasia sekä semanttinen dementia, ovat suhteellisen harvinaisia C9P-potilailla (Vatovec ym. 2014, Rohrer ym. 2015).

## 2.7 AIVOMUUTOKSET

Psykiatristen oireiden lisäksi *C9ORF72*:n tunnusmerkkinä pidetään nimenomaan symmetristä frontaalista atrofiaa sekä talamuksen ja pikkuaivojen atrofiaa (Hodges 2012, Mahoney ym. 2012, Rohrer ym. 2015). Rappeutumisen aste kuitenkin vaihtelee suuresti C9P-potilailla lievistä rappeumista (Khan ym. 2012, Bieniek ym. 2014, Proudfoot ym. 2014) laajaan isoainvojen atrofiaan (Arighi ym. 2012, Floris ym. 2012, Downey ym. 2014). Joskus rappeumaa ei havaita otsalohkoissa juuri lainkaan, vaikka sitä olisi muualla (Khan ym. 2012, Synofzik ym. 2012). Degeneraation symmetrisyys voi vaihdella myös (Landqvist Waldö ym. 2013).

Suurin osa C9P-potilaista on havaittu neuropatologialtaan TDP-43 -positiiviseksi (Dobson-Stone ym. 2012, Kaivorinne ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013). Mutaation kantajilla on kuitenkin havaittu myös muita neuropatologioita, esim. p62-immunoreaktiivisia inklusioita (Kaivorinne ym. 2013, Bieniek ym. 2014). DPR:en on havaittu muodostavan säännöllisesti kolonioita p62-positiivisten inklusioiden kanssa (Mori ym. 2013). Sen sijaan TDP-43:n ja DPR:en välinen yhteys on epäselvä. DPR:t voivat olla haitallisia hermosolujen toiminnalle ilman TDP-43 -positiivista patologiaa (Mizielinska ja Isaacs 2014, Proudfoot ym. 2014, Vatovec ym. 2014). On jopa mietitty, pitäisikö FTLD-neuropatologioihin lisätä uusi FTLD-DPR -luokka (Rohrer ym. 2015). Patologisia muutoksia voi ilmetä jo todella varhaisessa vaiheessa (Proudfoot ym. 2014).

## 2.8 YLEISIÄ MUISTISAIRAUKSIIN LIITTYVIÄ PSYKIATRISIA OIREITA

Käyttöoire voi olla ensimmäinen muistisairauden oire. Se voi ilmetä psykologisena oireena, kuten esim. masennuksena tai käyttäytymisen muutoksena, esim. aggressiivisuutena. Koska käyttöoireet ovat muistisairauden oireista erityisen kuormittavia omaisille ja hoitajille, ne ovat tavallisin syy potilaan laitoshoidon joutumiselle. Oireiden ennalta-arvaamattomuus ja nopea vaihtelu kuormittavat potilaan hoitoon osallistuvia. Käyttöoireiden vuoksi potilas voi saada liiallisen tai jopa turhan rauhoittavan lääkityksen, mikä huonontaa potilaan ennustetta (Sulkava 2010). Lisäksi käyttöoireet altistavat potilaita uusille sairauksille, esim. loukkaantumisille. Niillä on siis suuri merkitys niin yksilön kuin

yhteiskunnan kannalta. Siitä huolimatta tieteellinen mielenkiinto on viimeisinä vuosikymmeninä keskittynyt muistisairauksien kognitiivisiin oireisiin käytösoireiden sijaan. (Vataja ja Koponen 2014)

Kaikissa etenevissä muistisairauksissa todetaan käytösoireita. Monien muistisairauksien diagnostisiin kriteereihin kuuluvat niille tyypilliset psykiatriset oireet. Lähes kaikki muistipotilaat myös kärsivät niistä jossain vaiheessa sairauttaan dementian vaikeusasteesta riippumatta. Oireet esiintyvät yleensä oireryppäinä yksittäisen oireen sijasta ja tietyt oireet esiintyvät tyypillisesti yhdessä, esim. masentuneisuus ja ahdistuneisuus. Psykiatriisiin oireisiin vaikuttavat potilaan peruspersoonaallisuus, ihmissuhteet, muu terveydentila ja lääkitys, hoitoympäristö sekä neurobiologia. Esim. lääkityksestä voi seurata neuropsykiatrisia haittavaikutuksia, laitoshoidon lisää käytösoireiden todennäköisyyttä sekä degeneraatio tietyillä aivoalueilla, esim. limbisessä järjestelmässä, voi johtaa tietynlaisten psykiatristen oireiden ilmenemiseen. Kirjavuutta oirekuvaan tuo anatomisesti lähekkäin sijaitsevien aivoalueiden vaurioituminen yhdessä. Myös perimällä on merkitystä. Toiminnanohjauksen häiriöiden ja käytösoireiden välillä on yhteys, mutta käytösoireet eivät lisääntyneet tasaisesti kognitiivisten oireiden lisääntyessä. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Masennus***

Masennusta tavataan erittäin usein muistisairaudesta kärsivillä. Se voi olla ensimmäinen oire muistisairaudesta. Suomessa erikoissairaanhoidon tutkimuksiin dementiaepäilyn vuoksi lähetetyistä potilaista noin neljäsosa sairastaa diagnosoitua masennusta (Kivelä ja Rähä 2006). Siksi masennuksen vuoksi hoitoon hakeutuvien iäkkäiden potilaiden kognitiivista toimintakykyä on syytä seurata tarkasti. Vaikeasti masentuneilla esiintyy näennäis- eli pseudodementiaa, eli heillä on huomattavia kognitiivisia vaikeuksia jotka korjaantuvat asianmukaisella masennuksen hoidolla. Monella heistä on kuitenkin myöhemmin ilmenevä todellinen dementia. Vaikea masennustila voi olla mahdollisesti jopa yleisempää vaikeasti dementoituneilla kuin lievästi dementoituneilla potilailla. Masennuksen tunnistaminen on erittäin tärkeää, koska se lisää yksin riskiä potilaan laitoshoidon joutumiselle mutta se voidaan kuitenkin hoitaa tehokkaasti. Tyypillisiä muistipotilaan masennukseen viittaavia piirteitä ovat mm. itkuisuus, ärtyneisyys, aggressiivisuus ja levottomuus, motoriikan hidastuminen, psyykkisen energian vähäisyys,

mielialan säilyminen synkkänä ulkoisista tapahtumista riippumatta sekä mielenkiinnottomuus niitä kohtaan, epämääräiset somaattiset vaivat sekä ruokahalun puute. Oireet ovat usein pahempia aamuisin. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Apatia***

Apatialla tarkoitetaan aloitekyvyttömyyttä, mielenkiinnon menettämistä sekä tunne-elämän latistumista. Sekin on yleinen muistipotilaiden käytösoire, mutta huonosti tunnettu. Apatia voi kuulua masennukseen mutta olla myös itsenäinen oire. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Levottomuus***

Levottomuus eli agitaatio voi ilmetä epämääräisenä aggressiivisuutena, motorisena tai äänen käyttöön liittyvänä käytöksenä. Monesti potilaalla on jokin mielekäs syy käyttökseen, esim. kipu, jota hän ei kykene sanoin ilmaisemaan. Katastrofireaktio on äärimmäinen, äkillinen levottomuusoireiden ilmentymä, jolla potilas ilmaisee pelkoaan ja turhautumistaan kognitiivisesti ylivoimaisen haasteen edessä. Se voi olla esim. itku- tai raivokohtaus. Muita erilaisia levottomuusoireita ovat lyöminen, raapiminen ja potkiminen, esineiden paiskominen ja piilottelu, huutaminen ja kiroilu sekä vaeltelu ja karkailu. Levottomuus ja aggressiivisuus voivat olla masennuksen oireita. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Ahdistuneisuus***

Ahdistuneisuutta esiintyy selkeästi enemmän muistipotilailla kuin samanikäisillä, jotka eivät kärsi muistihäiriöstä. Yleistynyt ahdistuneisuus on tyypillisin ahdistuksen muoto. Tavallisimmin ahdistusoireita koetaan odottelutilanteissa. Potilas voi myös kärsiä paniikkihäiriön kaltaisista ahdistuneisuuspuuskista. Ahdistuneisuus voi liittyä masennukseen, levottomuuteen sekä psykoosioireisiin. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Aistiharhat***

Aistiharhat ovat tyypillisiä potilailla, joilla on heikentynyttä aistien toimintaa, esim. huonokuuloinen kuulee tavallisemmin kuuloharhoja. Yksi hyvä tapa torjua aistiharhoja onkin aistien toiminnan kohentaminen sekä ympäristön muuttaminen aisteja vähemmän kuormittavaksi. Täten voidaan helpottaa vaikkapa erityisesti pimeään vuodenaikaan tai iltaisin esiintyviä näköharhoja. Muistipotilaiden harhaluulot ovat yleensä yksinkertaisia,



puolison uskottomuuteen tai tavaroiden varastamiseen liittyviä ajatuksia, jotka eivät selity pelkästään kognitiivisilla häiriöillä, esim. huonomuistisuudella. Potilas voi luulla läheistensä korvautuneen toisilla ihmisillä eikä hän välttämättä tunnista kotiaan kodikseen. Hän voi myös luulla peilikuvaansa oikeaksi ihmiseksi. Psykoottiset oirejaksot ovat kestoaltaan selvästi esim. levottomuusjaksoja lyhyempiä. Niiden ilmaantuminen edustaa muistisairauden nopeaa etenemistä ja on siten huono merkki. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Persoonallisuuden muutokset***

Muistisairaahan persoona voi muuttua niin, että jotkin persoonallisuuden piirteet saattavat korostua tai voi ilmetä aivan uusia piirteitä. Impulssikontrollin heikkeneminen on tyypillistä otsa-ohimolohkorappeumissa. Tämä voi ilmetä esim. estottomuutena, epäsiisteytenä, sosiaalisten normien rikkomisena, ahmimisena tai hyperoraalisuutena eli taipumuksena laittaa erillisiä esineitä suuhun. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Unihäiriöt***

Unihäiriöt ovat yksi tärkeimmistä laitoshoitoon johtavista käytösoireista muistihäiriöpotilailla ja niitä on omaisten mukaan raportoitu noin puolella. Potilaiden vuorokausirytmii muuttuu sekä vuoteessa vietettävä kokonaisaika lisääntyy johtaen siihen, että potilas voi nukkua päivällä paljon mutta yöllä vähän. Myös unen laatu muuttuu niin, että yöllisiä heräämisiä sattuu usein vähäisemmästä REM-unen ja hidasaaltouksen määrästä johtuen. Heräämisiin liittyy usein pelokkuutta ja sekavuutta. Potilas voi kärsiä myös REM-unen aikaisesta motorisesta säätelyhäiriöstä, jolloin motorinen toiminta pysyykin yllä REM-unesta huolimatta ja potilas voi huitoa tai potkia unissaan. Monesti unihäiriöiden taustalta löytyy ahdistuneisuutta, levottomuutta tai masennusta. Myös somaattiset sairaudet ja lääkehoidot voivat aiheuttaa uniongelmia. Muistipotilailla tavataan monesti psykiatristen oireiden auringonlaskuilmiotä, mikä tarkoittaa käytösoireiden pahenemista iltaisin tai pimeään vuodenaikaan. (Vataja ja Koponen 2014)

### ***Seksuaalisuuteen liittyvät käytösoireet***

Muistisairauteen liittyy monesti seksuaalisen mielenkiinnon latistuminen, tosin harvoin voidaan myös tavata hyperseksuaalisuutta. Se voi ilmetä esim. itsensä paljasteluna tai häiritsevänä kosketteluna tai ehdotteluna. Seksuaalisten käytösoireiden ilmenemisjaksot

ovat yleensä lyhyitä eivätkä oireet ole hallitsevia. (Vataja ja Koponen 2014)

## **2.9 MUISTISAIRAUKSIIN LIITTYVIEN KÄYTÖSOIREIDEN KARTOITTAMINEN**

On olemassa testejä, joilla voidaan määrittää käytösoireiden ilmeneminen ja vaikeusaste muistisairaalla. Esimerkiksi NPI (Neuropsychiatric Inventory, neuropsykiatrinen haastattelu) on yleisessä käytössä Suomessa. Se kehitettiin alunperin Alzheimer-potilaiden ja muiden dementiapotilaiden käytösoireiden tutkimiseen, mutta sitä voidaan käyttää myös potilailla, joilla on muita aivotoiminnan häiriöitä. NPI-haastattelu sisältää kysymykset ao. aiheista:

### **Neuropsykiatriset oireet**

- harhaluulot
- aistiharhat
- levottomuus/aggressiivisuus
- masentuneisuus/alakuloisuus
- ahdistuneisuus
- kohonnut mieliala/epäasianmukainen iloisuus
- apatia/välinpitämättömyys
- estottomuus
- ärtyneisyys/mielialan vaihtelu
- poikkeava motorinen käyttäytyminen

### **Neurovegetatiiviset muutokset**

- unen häiriöt
- ruokahalun ja syömisen häiriöt

Jokainen aihe sisältää tarkempia lisäkysymyksiä aiheesta, jos kyseistä oiretta potilaalla ilmenee. Haastateltavan pitäisi olla potilaan hyvin tunteva ja oireisiin perehtynyt, mieluiten potilaan kanssa asuva hoitaja. (Suomen Alzheimer-tutkimusseura, 2013)

NPI:n lisäksi otsalohkodementiapotilaiden käytösoireiden tarkkaan kartoittamiseen käytetään Suomessa muunneltua FBI-testiä (Modified Frontal Behavioral Inventory). FBI-

testin täyttää potilaan omainen ilman potilaan läsnäoloa. Testi sisältää kysymyksiä liittyen mm. potilaan aloitekykyyn, persoonan muutokseen, tarkkaavuuteen ja sairaudentuntoon. FBI-testi on katsauksen lopussa liitteenä.

### **3 TIEDONHAKUPROSESSI**

Suoritin lähes kaikkien artikkelien hakemisen touko-kesäkuussa 2014 ja luin artikkelit kesä-heinäkuun 2014 aikana. Lisäksi hain lisää artikkeleita ja luin ne kesäkuussa 2015. Käytin artikkeleita hakiessani ennen kaikkea PubMedin MEDLINE-tietokantaa (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?otool=ifikuplib>), mutta myös suomalaista Medic-tietokantaa (<http://www.terkko.helsinki.fi/medic/>). Käytin hakusanoja "C9ORF72", "expansion", "FTD", "depression", "psychiatric" ja "clinical". PubMedistä artikkeleita etsiessäni käytin seuraavia MeSH-termejä (Medical Subject Headings):

"C9orf72 protein, human"[Supplementary Concept]

"Psychiatry"[Mesh]

"Frontotemporal Dementia"[Mesh]

"Mutation"[Mesh]

"Behavioral Symptoms"[Mesh]

"Depression"[Mesh]

"Psychotic Disorders"[Mesh]

"Self-Injurious Behavior"[Mesh]

"Suicidal Ideation"[Mesh]

"Bipolar Disorder"[Mesh]

"Schizophrenia"[Mesh]

Eri artikkeleihin käyttämäni hakupolut löytyvät artikkeleista tehdyssä taulukossa. Sain osan artikkeleista ohjaajaltani, joten kaikista artikkeleista ei löydy hakupolkua. Suurin osa artikkeleista on koottu taulukkoon 1.

## **4 C9ORF72 PSYKIATRISISSA TAUTITILOISSA**

### **4.1 PSYKIATRISIA OIREKUVIA**

#### ***Psykoottisuus***

Kuten aiemmin mainittiin, psykoottisuus on oire joka on leimattu *C9ORF72* -mutaation tunnuksiksi. Tosin sen ilmeneminen ei ole täysin yksiselitteinen: Fahey ym. (2013) sekä Kaivorinne ym. (2013) eivät tutkimuksessaan havainneet yhteyttä psykoottisuuden ja mutaation välillä. Toisaalta Dobson-Stone ym. (2012) havaitsi selvän yhteyden: psykoottisia oireita ilmeni 56 %:lla C9P-potilaista, kun taas C9N-potilailla psykoottisuutta oli vain 14 %:lla. Muutkin tutkimusryhmät ovat hämmästellleet psykoottisuuden suurta ilmenemistä C9P-potilailla (Sha ym. 2012, Snowden ym. 2012, Galimberti ym. 2013a, Kertesz ym. 2013, Devenney ym. 2014). Lisäksi on raportoitu lukuisista yksittäisistä tapauksista, joissa yksi tai useampi C9P-potilas on kärsinyt psykoottisista oireista (Arighi ym. 2012, Floris ym. 2012, Khan ym. 2012, Floris ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013, Downey ym. 2014, Proudfoot ym. 2014).

Psykoottisuudesta kärsivät potilaat voivat nähdä näkö- ja kuulohallusinaatioita. Lisäksi monilla on harhaluuloja, joista osa voi olla vainoharhoja (esim. mustasukkaisuutta) ja osa mystisiäkin. Esim. hyperuskonnollisuutta on tavattu. (Arighi ym. 2012, Floris ym. 2012, Galimberti ym. 2013a, Kaivorinne ym. 2013, Kertesz ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013, Downey ym. 2014, Proudfoot ym. 2014)

#### ***Mielialahäiriöt***

Mielialahäiriöt ovat käytösoireiden tapaan hyvin yleisiä oireita C9P-potilailla ja ne ovat monimuotoisia: on raportoitu hypomaniaa ja euforiaa (Synofzik ym. 2012, Floris ym. 2013, Galimberti ym. 2013a) sekä lukuisissa tutkimuksissa masentuneisuutta (Arighi ym. 2012, Floris ym. 2012, Khan ym. 2012, Kaivorinne ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013, Bieniek ym. 2014, Devenney ym. 2014, Proudfoot ym. 2014). Myös mielialan vaihtelua on havaittu (Landqvist Waldö ym. 2013).

Levottomuutta ja ahdistuneisuutta esiintyy C9P-potilailla paljon (Sha ym. 2012, Landqvist Waldö ym. 2013, Bieniek ym. 2014, Downey ym. 2014, Proudfoot ym. 2014), samoin kuin apatiaa (Arighi ym. 2012, Floris ym. 2012, Snowden ym. 2012, Galimberti ym. 2013a, Kaivorinne ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013, Meisler ym. 2013). Potilailla on tavattu myös katatoniala (Bieniek ym. 2014) sekä somaattisia kipuja (Landqvist Waldö ym. 2013).

Itsetuhoisuutta esiintyy myös eriasteisena. Joillakin potilailla on raportoitu itsemurha-ajatuksia (Landqvist Waldö ym. 2013). Aineistosta myös löytyy kaksi itsemurhayritystä (Synofzik ym. 2012, Proudfoot ym. 2014). Mielenkiintoista Synofzikin tutkimusryhmän potilaassa on, ettei hän ollut itsemurhayrityksen jälkeen masentunut vaan varsin iloluontoinen, eikä hän osannut vastata järkevästi itsemurhayritystään koskeviin kysymyksiin. Tällä perusteella itsemurhayritys saattaisi näyttäytyä peräti ensimmäisenä muistisairauden oireena. Kuitenkin itsetuhoisuus C9P-potilailla on suhteellisen harvinaista varsinkin masentuneisuuden laajaan ilmenemiseen nähden.

### ***Käyttöoireet ja persoonan muutokset***

C9P-potilailla on useissa tutkimuksissa raportoitu käytöksen ja persoonan muuttumista epäsovivaan suuntaan. Käytös on monesti muuttunut estottomammaksi (Sha ym. 2012, Galimberti ym. 2013a, Proudfoot ym. 2014). Esim. seksuaalista estottomuutta on havaittu (Floris ym. 2013), samoin harkitsemattomia sanavalintoja (Bieniek ym. 2014). Estottomuus voi tosin liittyä potilaan harhoihin (Snowden ym. 2012).

Sosiaalinen vetäytyminen voi kuulua otsalohkodementian ensimmäisiin oireisiin (Landqvist Waldö ym. 2013). Sen on todettu olevan monesti muutenkin osa taudinkuvaa (Arighi ym. 2012, Bieniek ym. 2014, Pletnikova ym. 2014, Proudfoot ym. 2014). Myös välinpitämättömyyttä, itsekeskeisyyttä ja empatiakyvyn heikkenemistä on havaittu (Khan ym. 2012, Kertesz ym. 2013). Potilaiden on havaittu muuttuvan monesti helposti ärsyyntyviksi ja impulsiivisiksi (Khan ym. 2012, Synofzik ym. 2012, Floris ym. 2013, Galimberti ym. 2013a, Kertesz ym. 2013, Downey ym. 2014, Pletnikova ym. 2014) tai jopa aggressiivisiksi ja väkivaltaisiksi (Arighi ym. 2012, Proudfoot ym. 2014). Myös alkoholismia on raportoitu mutaation kantajilla (Galimberti ym. 2013b).

### ***Muita psykiatrisia oireita***

Erilaiset pakko-oireet ovat melko yleisiä C9P-potilailla. On havaittu perseveraatiota eli jumittamista (Arighi ym. 2012, Galimberti ym. 2013a), pakonomaista toistoa ja pakkomielteisyyttä (Snowden ym. 2012, Floris ym. 2013, Kertesz ym. 2013) sekä syvää rutinoitumista (Khan ym. 2012, Proudfoot ym. 2014).

Myös ruokaan liittyviä oireita tavataan. Ruokavalio voi muuttua sairaalloisesti (Kertesz ym. 2013), esimerkiksi ylensyömistä ilmaantuu (Floris ym. 2012). Proudfoot ym. (2014) havaitsi kahdella tutkittavalla mutaation kantajalla, äidillä ja pojalla, suun täyteen ahtamista ruoalla. Kertesz ym. (2013) havaitsi tutkimuksessaan usealla kantajalla hygienian huononemista. Ylipäänsä potilailla usein heikkenee kyky (tai halukkuus) huolehtia itsestään ja arjen pyörittämisestä. (Floris ym. 2012, Khan ym. 2012, Pletnikova ym. 2014, Proudfoot ym. 2014). Downey ym. (2014) havaitsi ruumiinkuvan prosessoinnin häiriöiden (esim. harhoja vartalonosista, kokemus jonkin vartalonosan omaan vartaloon kuulumattomuudesta, kehosta irtaantumisen kokemus) olevan yhteydessä *C9ORF72* -mutaatiosta aiheutuvaan otsalohkodementiaan ja esitti, että jotkin neuropsykiatriset oireet (esim. psykosomaattiset oireet, ahdistuneisuus, psykoottisuus, sosiaalinen fobia, empatiakyvyn puute) voisivat johtua ruumiinkuvan virheellisestä prosessoimisesta.

Muistisairauksille tyypilliseen tapaan suurin osa potilaista ei ymmärrä omaa sairaalloista tilaansa, mutta joillekin sairautentunto kehittyy (Khan ym. 2012, Bieniek ym. 2014). Yleisestä sekavuudesta (Bieniek ym. 2014) ja vaeltelusta on raportoitu (Galimberti ym. 2013a), samoin kuin unioireista (Arighi ym. 2012) ja puhehäiriöistä (esim. logorrhea, mutismi) (Floris ym. 2013, Landqvist Waldö ym. 2013), mutta mainintojen vähäisyyden perusteella nämä eivät ole tyypillisimpiä C9P-potilaiden psykiatrisia oireita.

## **4.2 MUTAATION KANTAJILLA TODETTUJA MUITA TAUDINKUVIA**

Otsalohkodementian lisäksi *C9ORF72* -toistojaksomutaatiota esiintyy muissakin neurologisissa tai neuropsykiatrisissa tautitiloissa. Skitsofrenian ja mutaation yhteyttä on tutkittu, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Huey ym. (2013) ei havainnut mutaatiota skitsofreniapotilailla ja Shinagawa ym. (2014) toteaa otsa-ohimolohkorappeumien ja

skitsofrenian oireissa ja aivorappeuma-alueissa olevan yhteneväisyyksiä, mutta neuropatologian olevan erilainen. Toisaalta mutaatio on myös löydetty joiltakin skitsofreniapotilailta, joten mutaatiota ei voida täysin poissulkea skitsofrenian aiheuttajana (Galimberti ym. 2013b). Lisäksi mutaation kantajan suvussa on todettu myöhään puhjennutta skitsofreniaa (Rohrer ym. 2015).

Kuten edellisessä kappaleessa esitettiin, masentuneisuutta on havaittu useissa tutkimuksissa C9P-potilailla. On myös todettu tapauksia, joissa mutaation kantajan (ensimmäinen) diagnoosi on masennus (Khan ym. 2012, Proudfoot ym. 2014) tai depressiivinen pseudodementia eli masennuksesta johtuva muistihäiriö (Arighi ym. 2012, Bieniek ym. 2014). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilta on myös löydetty joissakin harvoissa tapauksissa mutaatio. Monelle heistä kehittyi myöhemmällä iällä otsalohkodementia, joten kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja otsalohkodementian välillä saattaa olla yhteys (Khan ym. 2012, Floris ym. 2013, Meisler ym. 2013).

Aina ei ole helppoa erottaa otsalohkodementiaa ja huomattavasti yleisempää muistisairautta, Alzheimerin tautia, toisistaan. Myös joissakin artikkeleissa C9P-potilaan oikeaa diagnoosia näiden kahden väliltä on pohdittu. Arighi ym. (2012) toteaa pitävänsä tutkimukseen osallistuneen potilaan oireita enemmän otsalohkodementiaan viittaavana, vaikka potilaalla oli diagnosoitu Alzheimerin tauti. Synofzik ym. (2012) raportoi itsemurhaa yrittäneestä potilaasta, jonka aivolöydökset viittasivat enemmän Alzheimerin tautiin. Oireisto ei viitannut riittävästi otsalohkodementiaan. Yksiselitteistä diagnoosia ei kyseiselle mutaation kantajalle saatu, joten käytettiin käsitettä ”sekadementia” (”mixed dementia”). Bieniek ym. (2014) raportoi C9P-potilaasta, joka sairasti depressiivistä pseudodementiaa ja sai lopulta oppimis- ja muistiongelmien myötä mahdollisen Alzheimerin taudin diagnoosin. Mutaatiota on löydetty myös potilailta, jotka sairastavat hippokampuksen rappeutumisesta seuraavaa dementiaa (hippocampal sclerosis dementia, HSD). Sen erottamiseksi Alzheimerin taudista ei ole vielä luotettavia diagnostisia keinoja. Tutkimuksen aikana yhden kantajapotilaan diagnoosi vaihtui Alzheimerin taudista otsalohkodementiaksi. Tutkimuksen pohjalta ehdotetaankin amnestisen HSD:n sisällyttämisen otsalohkodementian kliiniseen kategorisointiin (Pletnikova ym. 2014). Kaivorinne ym. (2013) havaitsi, ettei Alzheimerin tautiin yhdistettyä *ApoE*:n  $\epsilon 4$ -

genotyyppiä esiinny C9P-potilailla sen enempää kuin C9N-potilailla.

Mutaation osuutta Lewyn kappale -tautiin ja sen psykoottisiin oireisiin on myös tutkittu, mutta ilmeisesti mutaatio ei ole tärkeä psykoottisten oireiden aiheuttaja Lewyn kappale -taudissa. Sen sijaan mutaation ilmeneminen voi aiheuttaa epätyypillisempää otsalohkodementiaa, joka muistuttaa oirekuvaltaan Lewyn kappale -tautia. (Snowden ym. 2012a)

Mutaation ja parkinsonismin yhteyttä on selvitelty useammassa tutkimuksessa. Sitä on havaittu joillakin mutaation kantajilla (Floris ym. 2012, Bieniek ym. 2014), mutta sitä esiintyy harvoin ilman otsalohkodementiaa tai ALS:a (Rohrer ym. 2015). DeJesus-Hernandez ym. (2013) löysi Parkinsonin tautia, levottomien jalkojen oireyhtymää (RLS, restless legs syndrome) tai essentiaalista vapinaa (ET, essential tremor) sairastavista tutkimuspotilaistaan yhden RLS-potilaan, joka oli mutaation kantaja. Hänelläkin diagnosoitiin myöhemmin otsalohkodementia. Mutaatiota ei ole löytynyt kortikobasaalista syndroomaa eikä etenevää supranukleaarista paralyysia sairastavilta. Nämä ovat Parkinsonin taudin kaltaisia, keskushermostoa rappeuttavia sairauksia (Galimberti ym. 2013a, Kertesz ym. 2013).

Proudfoot ym. (2014) raportoi mahdollisesta mutaation ja älyllisen vajavaisuuden välisestä yhteydestä. Mutaatiota kantaneilla äidillä ja pojalla oli ollut selkeitä ongelmia jo koulunkäynnin suhteen (äiti keskeytti koulun, poika kävi erityiskoulua puheen ja kielen viivästymän takia), lisäksi arkielämän pyörittäminen ei onnistunut. Äidillä todettiin otsalohkodementia, poika kuoli nuorena keuhkoveritulppaan. Perheen toisella pojalla todettiin jo pikkulapsena yleinen kognitiivinen viivästymä. Lisäksi aikuisena hänellä ilmeni tiukkaa rutinoitumista, eikä hänellä ollut motivaatiota arkeen. Häneltä ei tutkittu mutaation kantajuutta, koska hän itse ja hänen perheensä eivät sitä halunneet tietää. Myös muualla suvussa ilmeni älyllistä vajavuutta ja dementiaa. Lisäksi Rohrer ym. (2015) raportoi esimerkkitapauksena kantajapotilaasta, jonka suvussa esiintyi oppimishäiriöitä. Niitä tosin ilmeni potilaan siskopuolella (sama äiti), joten mahdollinen yhteys voidaan kyseenalaistaa suhteellisen kaukaisen ilmenemisen takia.



### **4.3 PSYKIATRISEN OIREKUVAN SJOITTUMINEN TAUTIHISTORIAAN**

On havaittu, että usein psykiatriset oireet ilmenevät ensimmäisinä oireina ja niitä voi olla vuosia tai peräti vuosikymmeniä ennen muita muistisairauden oireita (Synofzik ym. 2012, Floris ym. 2013, Kertesz ym. 2013, Meisler ym. 2013, Bieniek ym. 2014, Proudfoot ym. 2014). Joskus taas nimenomaan psykoottiset oireet puhkeavat myöhemmällä iällä ja ovat niin selkeästi oirekuvaa hallitsevia, että puhutaan myöhään puhjennesta psykoosista (tai psykiatrisesta taudista). Tässä tapauksessa psykoottisten oireiden ajallisella ilmenemisellä muihin oireisiin nähden ei ole maininnanarvoista eroa (Snowden ym. 2012b, Galimberti ym. 2013a, Devenney ym. 2014). Psykiatristen oireiden sijoittuminen taudinkulkuun vaihtelee siis huomattavan suuresti mutaation kantajien välillä.

### **4.4 C9P- JA C9N-POTILAIEN VERTAILUA**

Otsalohkorappeumaa sairastavilta mutaation kantajilta löytyy selkeästi useammin myös motoneuronitauti, kuin ei-kantajilta, mutta mutaatio ei kuitenkaan selitä kaikkia FTD-MND -tapauksia. Myös motoneuronitaudin läsnäollessa yleisin otsalohkorappeuman alatyyppejä kantajilla on otsalohkodementia. Ei-kantajilla otsalohkorappeuman alatyyppejä vaihtelee enemmän, oli mukana motoneuronitautia tai ei. (Dobson-Stone ym. 2012, Sha ym. 2012, Snowden ym. 2012b, Galimberti ym. 2013a, Kaivorinne ym. 2013, Kertesz ym. 2013, Devenney ym. 2014)

Tutkimuksista ei havaita selkeästi, että mutaation kantajilla olisi toinen sukupuoli erityisen painottunut, eikä eroa sukupuolten ilmenemisessä myöskään kantajien ja ei-kantajien välillä nähdä (Snowden ym. 2012b, Galimberti ym. 2013, Kaivorinne ym. 2013, Kertesz ym. 2013, Devenney ym. 2014, Pletnikova ym. 2014). Suurin osa tutkimuksista ei myöskään havaitse eroa taudin puhkeamisiässä tai kestossa (Galimberti ym. 2013a, Kaivorinne ym. 2013, Kertesz ym. 2013, Devenney ym. 2014, Pletnikova ym. 2014), mutta taudin on myös raportoitu puhkeavan aiemmin ja etenevän nopeammin mutaation kantajilla (Irwin ym. 2013). Sha ym. (2012) raportoi, ettei otsalohkodementiaa sairastavien väliltä löydy eroja, mutta otsalohkorappeumaa ja motoneuronitautia sairastavat C9P-potilaat sairastuvat aiemmin ja selviävät pidempään, joten tauti etenee heillä hitaammin.

Mutaatiota on löydetty myös otsalohkodementiavariantilta, joka on erityisen hitaasti etenevä (bvFTD-SP, slowly progressive) (Khan ym. 2012). Tutkimustulokset ovat siis erittäin ristiriitaisia sen suhteen, vaikuttaako mutaatio taudin puhkeamisikään ja etenemiseen. Yksimielisyys taas löytyy siitä, että mutaatiota esiintyy selvästi todennäköisemmin potilailla, joilla on perhehistoriaa neurodegeneratiivisista tai joskus psykiatrisista taudeista (Dobson-Stone ym. 2012, Snowden ym. 2012b, Galimberti ym. 2013a, Galimberti ym. 2013b, Kaivorinne ym. 2013, Bieniek ym. 2014).

Psykoottisten oireiden on todettu liittyvän mutaatioon, mutta on myös havaittu muitakin eroja psykiatrisissa oireissa. Devenney ym. (2014) raportoi, että C9P-potilailla ilmeni vähemmän apatiaa taudin alkuvaiheessa, mutta taudin edetessä ero tasoittui. Toisaalta apatiaa ja aloitekyvyttömyyttä on havaittu myös nimenomaan kantajilla. Heillä erottui tämän lisäksi selkeitä käytösoireita sekä mutkikkaita pakkotoistoja, mutta makeannälkkää ilmeni vähemmän kuin ei-kantajilla (Snowden ym. 2012b). Lievempiä syömisen säätelyn häiriöitä C9P-potilailla on raportoitu muuallakin, samoin vähemmän masentuneisuutta, mutta saman tutkimuksen mukaan taas ahdistuneisuutta ja estottomuutta esiintyy kantajilla enemmän (Sha ym. 2012). Kantajilla on havaittu enemmän myös ärtyneisyyttä, kiihtyneisyyttä, epäsosiaalisuutta ja välinpitämättömyyttä itsestä huolehtimiseen (Pletnikova ym. 2014) sekä selkeästi enemmän myös mahdollisesti psykiatrisia oireita selittäviä ruumiinkuvan prosessoinnin häiriöitä (Downey ym. 2014).

Mielenkiintoista on sekin, että havainnot kognitiivisista, kielellisistä ja motorisista oireista sekä muistihäiriöistä vaihtelevat. Osa tutkimuksista raportoi niitä olevan enemmän C9P-potilailla (Sha ym. 2012, Galimberti ym. 2013a, Kaivorinne ym. 2013, Irwin ym. 2013), osa taas ei havaitse eroa (Devenney ym. 2014, Pletnikova ym. 2014).

Tutkimukset myös aivomuutosten ja neuropatologioiden suhteen ovat ristiriitaisia. C9P-potilaiden aivojen rappeutumisen asteen on havaittu olevan vähäisempi kuin C9N-potilailla (Devenney ym. 2014), mutta myös mutaation kantajilla on löydetty suurempaa atrofiaa kuin ei-kantajilla (Irwin ym. 2013). Sha ym. (2012) havaitsi mutaatiota kantavilla otsalohkorappeumapotilailla (joista osa sairasti myös motoneuronitautia) enemmän talamuksen atrofiaa. Lisäksi C9-otsalohkodementiapotilailla oli enemmän päälakilohkon ja vasemmalle painottuvaa atrofiaa. Pletnikova ym. (2014) havaitsi, että mutaatiota kantavilla

HSD-potilailla oli kevyemmät aivot ja heillä ilmeni enemmän nucleus caudatus ja substantia nigra atrofiaa.

TDP-43-patologia on usein liitetty C9P-potilaisiin, mutta sitä voi ilmetä myös ilman mutaatiota. Dobson-Stonen ym. (2012) tutkimuksessa mutaatio löytyi selkeästi useammin TDP-43 -positiiviselta otsalohkorappeumapotilaalta. Toisaalta kaikki Pletnikovan ym. (2014) tutkimuksen HSD-potilaat olivat TDP-43 -positiivisia eikä neuropatologioissa havaittu muitakaan eroja C9P- ja C9N-potilaiden välillä. Ei siis voida suoraan yleistää, että kaikki potilaat, joilla on TDP-43 -patologia, olisivat *C9ORF72* -mutaation kantajia.

#### **4.5 *C9ORF72* JA MUUT MUTAATIOT**

On muistettava, ettei *C9ORF72* ole ainoa otsalohkorappeumaa aiheuttava mutaatio. Joskus potilaalla voi olla useampikin taudin aiheuttava mutaatio samanaikaisesti. Van Blitterswijk ym. (2013) löysi tutkimuksessaan 4 potilasta, joista kolmella oli *C9ORF72*:n lisäksi *GRN*-mutaatio ja yhdellä *MAPT*-mutaatio. Jokaisella oli diagnosoitu otsalohkodementia, joka oli puhjennut varhain. Lisäksi jokaiselta löytyi suvusta hermorappeumaa. On mahdollista, muttei täysin selvää, että kahden mutaation yhtäaikainen ilmentyminen vaikuttaa fenotyyppiin otsalohkorappeumassa. Esimerkiksi otsalohkodementiaan mahdollisesti yhteydessä oleva älyllinen vajavaisuus voisi selittyä useamman mutaation läsnäololla, mutta siitä ei ole viitteitä (Proudfoot ym. 2014). Downey ym. (2014) tutki, löytyykö ruumiinkuvan prosessoinnissa ongelmia myös otsalohkodementikoilta, joilla on *MAPT*-mutaatio, mutta nämä ongelmat näyttäisivät liittyvän nimenomaan *C9ORF72*-mutaatioon.

#### **4.6 LÄÄKITYS**

Lääkityksestä mainitaan artikkeleissa suhteellisen harvoin. Yleinen huomio on, että C9P-potilailla ei ilmene hoitovastetta antipsykootteihin, vaan usein he saavat niistä vain haittavaikutuksia (Snowden ym. 2012b, Landqvist Waldö ym. 2013, Proudfoot ym. 2014). Lääkevastetta ei ole systemaattisesti tutkittu ja yleensä potilaiden lääkitykset on raportoitu heikosti.

Eräs aiemmin traumaperäisen aivovamman saanut C9P-otsalohkodementiapotilas, joka oli masentunut, itsemurhahakuinen ja vaikeasti katatoninen, sai ainakin osittain apua masennuslääkityksestä (venlafaksiini) ja sähköshokkiterapiasta sekä loratsepaamista. Vaste psykiatriin hoitoihin ei siis ole luotettava otsalohkorappeumien poissulkumenetelmä (Holm 2014).

#### **4.7 TUTKIMUKSISSA KÄYTETYT HAASTATTELUKYSELYT**

Monissa julkaisuissa kuvattiin seikkaperäisesti mutaation tunnistamismenetelmä sekä potilaille suoritettiin yleisiä kognitio- ja muistitestejä (esim. MMSE, Mini-Mental State Examination) ja tarvittaessa älykkyysosamäärätestejä, mutta käytösoireiden kartoitus jäi lähes aina omaisten kuvauksen varaan. Otsalohkodementian ja sukuhistorian yhteyttä kuvattiin (muunnellulla) Goldmanin luokituksella muutamassa tutkimuksessa (Dobson-Stone ym. 2012, Mahoney ym. 2012, Irwin ym. 2013, Devenney ym. 2014). Meisler ym. (2013) käytti mutaatiota kantavien perheenjäsenten kaksisuuntaisen mielialahäiriön kartoittamiseen DIGS-haastattelua (Diagnostic Interview for Genetic Studies). Holm (2013) taas kartoitti C9P-potilaan katatoniaoireita BFCRS-haastattelulla (The Bush-Francis Catatonia Rating Scale). Aiemmin esiteltyä NPI-haastattelua ei käyttänyt yksikään tutkimus, kuten ei myöskään yleisesti Suomessa käytössä olevaa FBI-haastattelua.

### **5 POHDINTAA**

Psykoottiset oireet nousevat lähes kiistatta esiin tälle mutaatiolle tyypillisenä oireena. Lisäksi tutkimukset osoittivat, että käytösoireet saattavat ilmetä kantajilla vaikeampina. C9P-potilaat voivat olla esim. ärsyyntyvämpiä ja epäsosiaalisempia. Ero ei kuitenkaan ole läheskään niin selvä kuin psykoottisten oireiden suhteen. Lisäksi selkeitä eroja ei löytynyt potilaiden sukupuolijakauman, puhkeamisiän, taudin etenemisen, kognitiivisten oireiden tai aivomuutosten suhteen. Ainoa selkeä ero oli motoneuronitaudin tai sen kaltaisten oireiden esiintyminen selvästi useammin mutaation kantajilla. Monesti tulokset olivat ristiriitaisia. Mutaation kantajilla oli kuitenkin selvästi useammin takana perhehistoriaa neuropsykiatrisista taudeista, joten jos potilaalla on esimerkiksi otsalohkodementiaa sairastava sukulainen, olisi syytä tarkistaa mutaation olemassaolo. Myös älyllinen

vajavaisuus yhdessä käytösoireiden ja myöhemmin tai suvussa ilmenevän dementian kanssa saattaa viitata tähän mutaatioon, mutta yhteydestä on vielä varsin niukasti havaintoja. Erityisesti mielenkiintoa herätti Downeyn ym. (2014) tutkimus, jossa havaittiin ruumiinkuvan prosessoinnin häiriöitä nimenomaan C9P-potilailla ja niiden mahdollisesti selittävän joitakin psykiatrisia oireita. Tästä tiedosta saattaisi olla hyötyä oireiden hoitoa suunniteltaessa.

Koska mutaatio on löydetty vasta vuonna 2011, kovin montaa tutkimusta aiheesta ei ole vielä julkaistu. Lisäksi otoskoot ovat monesti todella pieniä, vain jopa muutamia. Moni julkaisu esittelikin vain yhden C9-potilaan tai esimerkiksi muutaman perheenjäsenen sairauskertomuksen. Lisäksi systemaattista kartoitusta erinäisillä neuropsykiatrisilla haastatteluilla suoritettiin todella niukasti. Jos kartoitusta parannettaisiin, saataisiin varmasti yhtenäisempiä tai ainakin helpommin vertailtavissa olevia tutkimustuloksia. Etenkin FBI-haastattelua olisi suositeltavaa käyttää otsalohkodementiapotilaiden käytösoireita kartoitettaessa. Myös lääkityksiä ja lääkevasteita on kuvattu todella heikosti mutaation kantajilla, joten niistä olisi tärkeää saada lisätietoa.

*C9ORF72* -toistojaksomutaatiosta julkaistujen artikkelien perusteella nähdään, että mutaatio muodostaa hyvin omalaatuisen taudinkuvan. Taudin alkuvaiheessa ei ole aina klinikoille selvää, onko kyseessä neurologinen vai psykiatrinen oireyhtymä, sillä otsalohkodementia on yksi yleisimmistä työikäisten muistisairauksista, mutta siihen ei yleensä aluksi liity muistioireita. Lisäksi Rascovskyn kriteereistä puuttuvat psykoottiset oireet, jotka voivat myös alkaa jo pitkän aikaa ennen muiden oireiden ilmaantumista. Tämä voi viedä klinikkoja entistä kauemmas harhaan diagnostiikassa. Potilasta voidaan hoitaa pitkään puhtaasti psykiatrisin työkaluin, vaikka ongelma on kuitenkin neurologinen. Kun otetaan vielä huomioon yleiseksi havaittu C9P-potilaiden resistenttiys psykoosilääkkeille, pelkästä psykiatrisesta hoidosta voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä ja ennen kaikkea se pitkittää oikean diagnoosin saamista. Toisaalta taudin neurologisesta syystä huolimatta potilaiden oireilu on psykiatrisesti väritynyttä ja hoito oireenmukaista, joten neurologian ja psykiatrian erikoisalojen välinen yhteistyö C9P-potilaiden hoidossa on tärkeää. On kuitenkin vakavasti pohdittava, tulisiko Rascovskyn kriteereitä uudistaa ja lisätä siihen psykoottisuus ainakin yhdeksi mahdollisen otsalohkodementian kriteeriksi.

Otsalohkodementia on erittäin raskas ja vaikea tauti paitsi potilaalle, myös potilaan omaisille. Potilaan käytösoireet vievät heiltä sekä myös hoitohenkilökunnalta paljon voimia, eikä tautia voi ainakaan toistaiseksi hoitaa kuin oireenmukaisesti. Lisähankaluuksia tuo luotettavan geenitestin puute mutaatiolle. Koska *C9ORF72* -toistojaksomutaatiota esiintyy paljon Suomessa, erityisesti täällä olisi tärkeää tutkia aihetta lisää ja etsiä parempaa ja nopeampaa tapaa diagnosoida C9-otsalohkodementia sekä mahdollisesti uutta ja toimivaa lääkitystä tai muita hoitoja.

## 6 LÄHTEET

Arighi A, Fumagalli GG, Jacini F, ym. Early Onset Behavioral Variant Frontotemporal Dementia due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Psychiatric Clinical Presentations. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012;31:447–452 DOI:10.3233/JAD-2012-120523

<http://iospress.metapress.com/content/p250573mq0g62783/?genre=article&issn=1387-2877&volume=31&issue=2&spage=447>

Bieniek KF, van Blitterswijk M, Baker MC, ym. Expanded C9ORF72 Hexanucleotide Repeat in Depressive Pseudodementia. *JAMA Neurol* 2014;71(6):775–781 DOI:10.1001/jamaneurol.2013.6368

<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1861747>

van Blitterswijk M, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, ym. C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. *Neurology* 2013;81:1332-1341 [www.neurology.org](http://www.neurology.org)

Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human Mutation* 2012;33:1340–1344 DOI:10.1002/humu.22117 – Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database <http://www.molgen.vib-ua.be/FTDMutations/>

DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, ym. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 2011;October 20;72(2):245–256 DOI:10.1016/j.neuron.2011.09.011

DeJesus-Hernandez M, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza AI, ym. Analysis of the C9orf72 repeat in Parkinson's disease, essential tremor and restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;February;19(2):198–201 DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.09.013

Devenney E, Hornberger M, Irish M, ym. Frontotemporal Dementia Associated With the C9ORF72 Mutation: A Unique Clinical Profile. *JAMA Neurol* 2014;71(3):331–339, 20.1.2014 DOI:10.1001/jamaneurol.2013.6002 <http://archneur.jamanetwork.com>

Dobson-Stone C, Hallupp M, Bartley L, ym. C9ORF72 repeat expansion in clinical and neuropathologic frontotemporal dementia cohorts. *Neurology* 2012;79:995–1001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430710/pdf/znl995.pdf>

Downey LE, Fletcher PD, Golden HL, ym. Altered body schema processing in frontotemporal dementia with C9ORF72 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1016–1023 DOI:10.1136/jnnp-2013-306995

Erkinjuntti T, Pirttilä T. Vaskulaariset dementiat. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 146–162

Fahed AC, McDonough B, Gouvion CM, ym. UBQLN2 mutation causing heterogeneous X-linked dominant neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2014;May;75(5):793–8 DOI:10.1002/ana.24164

Fahey C, Byrne S, McLaughlin R, ym. Analysis of the hexanucleotide repeat expansion and founder haplotype at C9ORF72 in an Irish psychosis case-control sample. *Neurobiology of Aging* 12.12.2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.003>

Fernandes SA, Douglas AGL, Varela MA, Wood MJA, Aoki Y. Oligonucleotide-Based Therapy for FTD/ALS Caused by the C9orf72 Repeat Expansion: A Perspective. *Journal of Nucleic Acids* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/208245>

Floris G, Borghero G, Cannas A, ym. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? *J Neurol* 2013;260:1155–1157, 13.1.2013 DOI:10.1007/s00415-013-6833-2 <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-013-6833-2>

Floris G, Borghero G, Cannas A, ym. Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype? *J Neurol* 2012;259:1749–1751 DOI:10.1007/s00415-012-6444-3 <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-012-6444-3>

Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, ym. Autosomal Dominant Frontotemporal Lobar Degeneration Due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Late-Onset Psychotic Clinical Presentation. *Biol Psychiatry* 2013;74:384–391 <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.031> a)

Galimberti D, Reif A, Dell'Osso B, ym. The C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion is a rare cause of schizophrenia. *Neurobiology of Aging* 11.12.2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.004> b)



Gendron TF, Bieniek KF, Zhang YJ, et al. Antisense transcripts of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat form nuclear RNA foci and undergo repeat-associated non-ATG translation in c9FTD/ALS. *Acta Neuropathol* 2013;126:829–844

Gijselinck I, Van Langenhove T, van der Zee J, et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol* 2012;11:54–65 DOI:10.1016/S1474-4422(11)70261-7 [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology)

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–1014 <http://www.neurology.org/content/76/11/1006.full.pdf+html>

Hodges J. Familial frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis associated with the C9ORF72 hexanucleotide repeat. *Brain* 2012;135:652–655 DOI:10.1093/brain/aws033 <http://brain.oxfordjournals.org/content/135/3/652.full.pdf+html>

Holm, AC. Neurodegenerative and psychiatric overlap in frontotemporal lobar degeneration: a case of familial frontotemporal dementia presenting with catatonia. *International Psychogeriatrics* 2014;26(2):345–347 DOI:10.1017/S1041610213001403 <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=9145710&fileId=S1041610213001403>

Huey ED, Nagy PL, Rodriguez-Murillo L, et al. C9ORF72 repeat expansions not detected in a group of patients with schizophrenia. *Neurobiology of Aging* 2013;34:1309.e9–1309.e10 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.011>

Irwin DJ, McMillan CT, Brettschneider J, et al. Cognitive decline and reduced survival in C9orf72 expansion Frontotemporal degeneration and Amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013;February;84(2):163–169 DOI:10.1136/jnnp-2012-303507 <http://jnnp.bmj.com/content/84/2.toc>

Kaivorinne AL, Bode MK, Paavola L, et al. Clinical Characteristics of C9ORF72-Linked Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2013;3:251–262 DOI:10.1159/000351859 [www.karger.com/dee](http://www.karger.com/dee)

Kertesz A, Ang LC, Jesso S, et al. Psychosis and Hallucinations in Frontotemporal Dementia with the C9ORF72 Mutation: A Detailed Clinical Cohort. *Cogn Behav Neurol* 2013;September:26(3) (luettu 3.6.2014) [www.cognbehavneurol.com](http://www.cognbehavneurol.com)

Khan, BK, Yokoyama JS, Takada LT, ym. Atypical, slowly progressive behavioral variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;April;83(4):358—64 DOI:10.1136/jnnp-2011-301883 <http://jnnp.bmj.com/content/83/4.toc>

Kivelä S-L, Rähkä I. Masennus. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006 s. 234—243

Landqvist Waldö M, Gustafson L, Nilsson K, ym. Frontotemporal dementia with a C9ORF72 expansion in a Swedish family: clinical and neuropathological characteristics. *Am J Neurodegener Dis* 2013;2(4):276—286 [www.AJND.us](http://www.AJND.us) /ISSN:2165-591X/AJND1309004 <http://www.ajnd.us/files/ajnd1309004.pdf>

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, ym. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117:15—8

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, ym. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1—4

Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, ym. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 2012;135:736—750 DOI:10.1093/brain/awr361 <http://brain.oxfordjournals.org>

Meisler MH, Grant AH, Jones JM, ym. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2013;15:326—332 DOI:10.1111/bdi.12063 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12063/abstract;jsessionid=F942DE3F4B8980B45D94E8E95BE6408E.f04t02>

Mizielinska S, Isaacs AM. C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? *Curr Opin Neurol* 2014;27:515—523 DOI:10.1097/WCO.0000000000000130

Mori K, Weng SM, Arzberger T, ym. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science* 2013;339:1335—1338

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki:

Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 (päivitetty 13.8.2010) [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Neuropsykiatrinen haastattelu (NPI). Suomen Alzheimer-tutkimusseura. (päivitetty 25.6.2013)

[http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/loma/koti?p\\_artikkeli=mul00125&p\\_haku=npi](http://www.terveysportti.fi.ezproxy.uef.fi:2048/dtk/loma/koti?p_artikkeli=mul00125&p_haku=npi)

Pirttilä T, Erkinjuntti T. Alzheimerin taudin kliininen kuva ja diagnoosi. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 126—145

Pletnikova O, Sloane KL, Renton AE, ym. Hippocampal sclerosis dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion. *Neurobiology of Aging* 2014;35;2419.e17—2419.e21 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.009>

Proudfoot M, Gutowski NJ, Edbauer D, ym. Early dipeptide repeat pathology in a frontotemporal dementia kindred with C9ORF72 mutation and intellectual disability. *Acta Neuropathol* 2014;127:451—458 DOI:10.1007/s00401-014-1245-7

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, ym. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134;2456–2477

Remes AM. Frontotemporaalinen degeneraatio – diagnostinen ja hoidollinen haaste. *Duodecim* 2010;126:2189–95

Renton AE, Majounie E, Waite A, ym. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;October 20;72:257–268 DOI:10.1016/j.neuron.2011.09.010

Rinne J. Lewyn kappale -dementia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 163–168 a)

Rinne J. Parkinsonin tauti ja muut ekstrapyramidaalisairaudet. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 176–182 b)

Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielinska S, ym. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14:291–301 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70233-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70233-9)

Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, ym. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations. *Neurology* 2012;79:1002–1011 [www.neurology.org](http://www.neurology.org)

Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, ym. Psychosis in Frontotemporal Dementia. *Journal*

of Alzheimer's Disease, julkaistu 2.6.2014 DOI:10.3233/JAD-140312  
<http://iospress.metapress.com/content/x0g13366g0265k27/>

Snowden JS, Rollinson S, Lafon C, ym. Psychosis, C9ORF72 and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1031–1032 25.7.2012

<http://jnnp.bmj.com/content/83/10/1031.full.html> a)

Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, ym. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* 2012;135:693–708 DOI:10.1093/brain/awr355

<http://brain.oxfordjournals.org/content/135/3/693.full.pdf+html> b)

Sulkava R. Muistisairauksiin liittyvät käytösoireet. *Duodecim Oppikirjat, Geriatria*. 1.4.2010 [http://www.oppoportti.fi/dtk/oppi/koti?p\\_selaus=16312&p\\_artikkeli=ger00808](http://www.oppoportti.fi/dtk/oppi/koti?p_selaus=16312&p_artikkeli=ger00808)

van Swieten JC, Grossmann M. FTD/ALS families are no longer orphaned: the C9ORF72 story. *Neurology* 2012;September 4;79(10):962–4 DOI:10.1212/WNL.0b013e318268471a

Synofzik M, Biskup S, Leyhe T, ym. Suicide Attempt as the Presenting Symptom of C9orf72 Dementia. *Am J Psychiatry* 2012;November;169:11 DOI:10.1176/appi.ajp.2012.12060733

<http://ajp.psychiatryonline.org/data/Journals/AJP/25424/1211a.pdf>

Tienari P, Laaksovirta H, Ignatius J. ALS:n ja frontotemporaalisen dementian yleisin geneettinen syy paljastunut. *Duodecim* 2013;129:4–5

Vataja R, Koponen H. Muistisairauteen liittyvät käytösoireet. *Julkaisematon kirjoitus*, 2014

Vatovec S, Kovanda A, Rogelj B. Unconventional features of C9ORF72 expanded repeat in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of Aging* 2014;35:242.e1-2421.e12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.015>

Viramo P, Sulkava S. Muistihäiriöiden ja dementian epidemiologia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 23–39

Zu T, Gibbens B, Doty NS, ym. Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:260–265