

ALZHEIMERIN TAUDIN JA PARODONTIITIN VÄLINEN YHTEYS

Juhannusvuori, Aino
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Tammikuu 2023
HLT Antti Tiisanoja

TIIVISTELMÄ

Juhannusvuori, Aino: Alzheimerin taudin ja parodontiitin välinen yhteys
Syventävien opintojen tutkielma: 31 sivua

Syventävien opintojen tutkielmani käsittelee parodontiittia ja Alzheimerin tautia ja niiden mahdollista yhteyttä kirjallisuuskatsauksen muodossa. Käytin kirjallisuuskatsaukseni aineistona tieteellisiä julkaisuja, parodontologian oppikirjaa (Carranza's Clinical Periodontology) ja käypähoitosuosituksia. Tieteelliset julkaistut artikkelit olivat peräisin pääosin PubMed-tietokannasta.

Kirjallisuuskatsauksen alussa käsitellään parodontiittia ja Alzheimerin tautia ja käydään läpi tauteihin liittyviä perusasioita, kuten esimerkiksi etiologiaa, prevalenssia ja hoitoa. Sen jälkeen käsitellään sairauksien välisiä mahdollista yhteyttä ja lopuksi parodontiitin/suun hoidon vaikutusta muistisairauteen. Kirjallisuuskatsauksen artikkelit koostuvat tämänhetkistä tutkimustietoa sisältävistä artikkeleista, jotka puoltavat yhteyttä Alzheimerin taudin ja parodontiitin välillä.

Alzheimerin taudin prevalenssi kasvaa ikääntymisen myötä. Siitä kärsii tällä hetkellä arviolta 50 miljoonaa ihmistä ympäri maailmaa, ja luvun uskotaan nousevan eksponentiaalisesti ihmisten eliniän noustessa. Parodontiitti aiheuttaa vähäoireisen systeemisen tulehduksen, jota on alettu tutkia yhtenä Alzheimerin taudin mahdollisena etiologisena tekijänä. Jos parodontiitti paljastuisi yhdeksi varmaksi Alzheimerin taudin etiologiseksi tekijäksi, voitaisiin taudin preventiivisessä hoidossa keskittyä parodontiumin hoitoon ja näin säästää monelta Alzheimerin tautitapaukselta.

Avainsanat: Alzheimerin tauti, dementia, ientulehdus, parodontiitti, suuhygienia

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1 JOHDANTO	4
2 PARODONTIITTI.....	5
2.1 Etiologia ja patogeneesi	5
2.2 Prevalenssi ja diagnostiikka.....	8
2.3 Hoito ja ennuste	10
3 ALZHEIMERIN TAUTI	11
3.1 Etiologia ja patogeneesi	11
3.2 Prevalenssi ja diagnostiikka.....	13
3.3 Hoito ja ennuste	14
4 ALZHEIMERIN TAUDIN JA PARODONTIITIN VÄLINEN YHTEYS.....	16
4.1 Systeminen inflammaatio ja/tai infektiio	16
4.2 Bakteerien vaikutus	17
4.2.1 Porphyromonas gingivaliksen merkitys Alzheimerin tautiin yksittäisten tutkimusten mukaan.....	18
4.3 Alzheimerin taudin ja parodontiitin välistä yhteyttä puoltavia tutkimuksia	20
5 PARODONTIITIN/SUUN HOIDON VAIKUTUS MUISTISAIRAUTEEN	23
5.1 Keinoja suun terveyden parantamiseen	25
5.2 Mekanismit	26
5.2.1 Hygieniavaiheen hoito	26
5.2.2 Antibioottihoidon yhdistäminen hoitoon.....	26
5.2.3 Parodontaalikirurgia	27
6 POHDINTA	28
LÄHDELUETTELO	29

1 JOHDANTO

Parodontiitilla tarkoitetaan hampaan kiinnityskudoksen sairautta. Sairaus on luonteeltaan krooninen ja inflammatorinen. Se kehittyy vasteena dysbioottiselle mikrobistolle. Immuunipuolustusjärjestelmän aktivoituessa plakin bakteereja vastaan kudostuho lisääntyy, ja se saa aikaan parodontiitille ominaisen alveoliluun resorption. Hampaiden pinnoilla persistoiva plakki syventää ientaskuja. Syvät ientaskut ovat otollinen elinympäristö anaerobisille bakteereille. Parodontiittia sairastavan ikenet tyypillisesti vuotavat verta esimerkiksi ientaskumittausta suoritettaessa. Lisäksi hampaistossa tavataan kiinnityskatoa, jota havaitaan kliinisesti syventyneinä ientaskuina ja röntgenologisesti alveoliluukatonä.

Alzheimerin taudilla (Alzheimer disease, AD) tarkoitetaan syndroomaa, jossa kognitiiviset kyvyt heikkenevät samaan aikaan kun päivittäisistä rutineista ja sosiaalisista tilanteista selviäminen vaikeutuu. Riski sairastua tautiin kasvaa iän myötä, joten Alzheimerin taudin prevalenssi kasvaa väestön ikääntyessä. Tauti on dementian yleisin muoto, ja se alkaa tyypillisesti huonosti tunnistettavana muistin heikentymisenä. AD kehittyy hitaasti yhä vakavammaksi ja tekee lopulta siihen sairastuneen toimintakyvyttömäksi. Oireita ovat agitaatio, muutokset persoonallisuudessa, hallusinaatiot ja masentuneisuus. Tautiin ei ole parantava lääkitystä eikä hoitomuotoa, ja sen etiologia on osin tuntematon. Koska Alzheimerin tauti syö paljon sekä yhteiskunnan että yksilöiden voimavaroja, keskittyvät tutkijat ympäri maailmaa selvittämään taudin ominaispiirteitä ja keinoja ehkäistä tai kamppailla niitä vastaan.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitellään tutkimuksia, jotka ovat tutkineet näiden kahden sairauden välistä mahdollista yhteyttä.

2 PARODONTIITTI

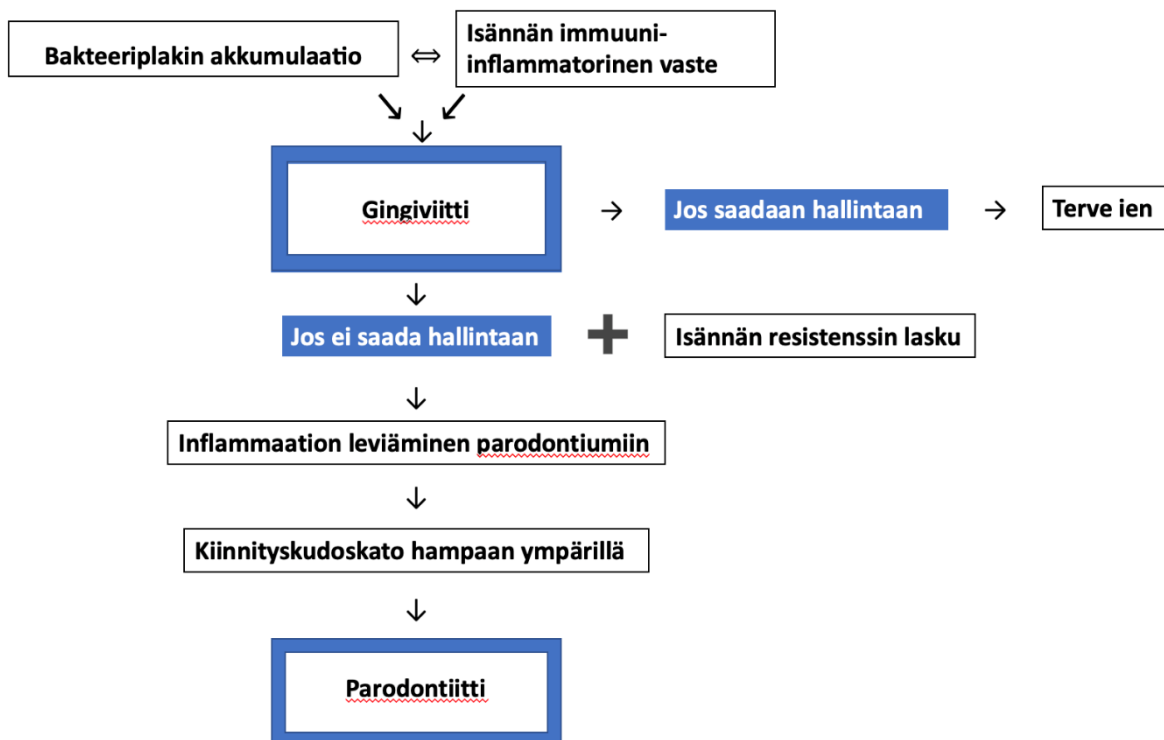
Parodontiitti on krooninen inflammatorinen sairaus (Newman 2018). Siihen kuuluu kliinisesti havaittava alveolaariluun ja parodontaaliligamentin hajoaminen, mikä johtaa kiinnityskudoksen heikentymiseen. Parodontiumin kudostuho tapahtuu tiettyjen mikro-organismien tai niistä koostuvien ryhmien toimesta. Edellä mainitut tekijät saavat elimistössä aikaan immuunipuolustusjärjestelmän aktivoitumisen, jonka ansiosta tulehdusvälittäjäaineet ja eri solujen tuottamat entsyymit pyrkivät vastaamaan plakin bakteerien hävittämisestä. Indusoitunut puolustusreaktio patogenejä vastaan aiheuttaa kuitenkin kudostuhoa. Kudostuho on seurausta tulehdusvasteen ylilyönneistä, elimistön puolustuskyvyn ylittymisestä, sen vajavuudesta tai kaikista edellä mainituista. Parodontiitti on luonteeltaan irreversiibeli, sillä menetettyä alveoliluuta ei saada takaisin. Sairaus voi hoitamattomana johtaa hampaiden menetykseen.

2.1 Etiologia ja patogeneesi

Gingiviitti eli ientulehdus on tila, joka voi hoitamattomana johtaa parodontiittiin (Newman 2018). Se rajoittuu ikenen alueella parodontiitin vaurioittaessa ja tuhotessa myös parodontaaliligamenttia ja alveolaariluuta. Gingiviitti muodostuu, kun hampaan pinnoille kertyy plakkia, eikä sitä poisteta. Ensin muodostuu supragingivaalista plakkia, joka on ikenen yläpuolella olevaa. Se edesauttaa subgingivaalisen, eli ikenen alapuolella sijaitsevan plakin muodostumista. Etenkin subgingivaalisen plakin on huomattu altistavan ientulehdukselle.

Tarkasteltaessa gingiviitin histologiaa mikroskoopilla, havaitaan sidekudoksen alueella tulehdussoluja kuten makrofageja, neutrofiilejä, lymfosyyttejä ja plasmasoluja. Tulehdussolujen ilmaantuminen ikenen alueelle yhdessä niistä vapautuvien entsyymien kanssa saavat aikaan juktionaalisen epiteelin proliferaatiota ja kollageenisäikeiden hajoamista. Lisäksi ne aiheuttavat gingiviitille tyypilliset punoittavat ja turvonneet ikenet vasodilaation ja verisuonten kasvaneen läpäisevyyden ansiosta. Tulehdus kuitenkin usein paranee taustalla vaikuttavan tekijän, plakin, poistuessa. Gingiviitti onkin luonteeltaan palautuva, joten se paranee täysin bakteerien katoamisen myötä. Gingiviitti jaetaan neljään

vaiheeseen niin, että vaiheesta toiseen siirryttäessä myös taudin vaikeusaste kasvaa. Muutos gingiviitistä parodontiitiksi tapahtuu viimeisessä vaiheessa, jota kutsutaan pitkälle edenneeksi leesiksi (The Advanced Lesion). Muutokseen vaikuttavat subgingivaalisen biofilmin määrän ja laadun lisäksi monet eri tekijät, kuten yksilöllinen immuunivaste sekä ympäristö- ja geneettiset tekijät. Pitkälle edenneessä leesiössä havaitaan monia parodontiitille ominaisia piirteitä niin histologisesti kuin radiologisesti. Näitä piirteitä ovat muun muassa parodontaaliligamentin kollageenisäikeiden hajoaminen, alveoliluun resorptio sekä syventyneet ientaskut, joissa tavataan entistä enemmän bakteereita taskujen tarjoaman ideaalisen kasvuympäristön ansiosta. Myös tulehdussolujen määrä ienkudoksessa on koholla, ja etenkin neutrofiilejä ja plasmasoluja esiintyy paljon.



Kuvio 1. Parodontiitin etiopatogeneesi (mukaiillen (Khattri ym. 2020))

Kun tulehdus ikenissä antaa tietoa parhaillaan meneillä olevasta taudista, muutokset alveoliluussa viittaavat pitkään tautihistoriaan (Newman 2018). Tämä johtuu siitä, että osteoklastit tuhoavat luuta suhteellisen hitaasti. Resorptiolla yritetään suojella alveoliluuta bakteeri-invaasiolta, joita syventyneet ientaskut tuovat aina vain lähemmäs.

Parodontiitin patogeenisistä vastaavat molekyylit, jotka voidaan karkeasti jakaa kahteen ryhmään (Newman 2018). Ensimmäisen ryhmän muodostavat subgingivaaliset virulenssitekijät, jotka aktivoivat immuunipuolustusjärjestelmää. Toinen ryhmä taas koostuu edellisen ryhmän aktivoimista immuunipuolustuksen soluista, jotka yrittävät saada patogeenin poistettua elimistöstä tulehduksen avulla. Tällaisia soluja ovat neutrofiilit, lymfosyytit ja makrofagit, jotka aktivoituneina tuottavat sytokiineja. Parodontiitissa sytokiineja tuottavat immuunijärjestelmän lisäksi paikalliset solut, kuten fibroblastit ja epiteelisolut. Sytokiinit ovat pienimolekyylisiä proteiineja, joiden tehtävänä on toimia viestinviejänä elimistön solujen välillä ja voimistaa sekä levittää tulehdusta. Sytokiinit ovat välttämättömiä infektioiden pysäyttämisen ja immuunipuolustuksen säätelyn kannalta, ja niillä on keskeinen rooli parodontiitin kehittämisessä.

Parodontiitin kannalta keskeisin sytokiini on IL-1 β (Newman 2018). Kyseinen sytokiini kytkeytyy vahvasti synnynnäiseen immuunipuolustukseen ja aktivoi PGE2 tuottoa, jolla on vaikutuksia verisuoniin. Verisuonitus muuttuu infektiolueella ja veren virtaus lisääntyy. Tästä johtuu osin parodontiumin alueen turvotus ja punoitus. Subgingivaaliset virulenssitekijät ovat siis vastuussa immuunipuolustuksen aktivoitumisesta. Ne vapauttavat myös haitallisia aineita, jotka vahingoittavat kudosta suoraan. Parodontiitin kannalta keskeisiä virulenssitekijöitä ovat esimerkiksi bakteerit *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* ja *Tarantella forsythia*.

Suun bakteerit elävät biofilmin suojuissa, jonka ne muodostavat yhdessä esimerkiksi proteiinien ja polysakkaridien kanssa (Newman 2018). Biofilmi sulkee siinä elävät mikrobit suojaavaan limamaiseen materiaaliin, mikä antaa mikrobeille optimaaliset elinolosuhteet verrattuna tilanteeseen, jossa niiden olisi elettävä muista erillään. Biofilmi voidaan hajottaa ainoastaan mekaanisin keinoin, eivätkä esimerkiksi antibiootit tepsii siihen. Primaarit kolonisaattorit ovat ensimmäiseksi hampaan pinnalle muodostuvalle pellikkelin pinnalle kiinnittyviä bakteereita. Niitä on niin kutsutut sinisen, keltaisen ja purppuran kompleksit. Primaarit kolonisaattorit mahdollistavat edelleen sekundaaristen kolonisaattorien kiinnittymisen, joita taas ovat oranssin, punaisen ja vihreän kompleksit. Parodontiitin kannalta keskeisen patogeenin *A. actinomycetemcomitans* serotyypin a kuuluu vihreään kompleksiin. Sen serotyyppi b on kuitenkin patogeenisempi, koska se indusoi eniten IL-6 ja IL-1 tuotantoa. *P. gingivalis*, *T. denticola* ja *T. forsythia* puolestaan kuuluvat kaikki

punaiseen kompleksiin, ja ovat *A. Actinomycetemcomitans*:n tavoin parodontiitin avainpatogeeneja. Punaisen kompleksin bakteerit ovat obligatorisia anaerobeja, eli vaativat selviytyäkseen hapettomat olosuhteet. Primaarit kolonisaattorit auttavat tällaisten olosuhteiden synnyssä esimerkiksi syventämällä ientaskuja. Kun ientaskut syvenevät, pystyvät obligatoriset anaerobit kolonisoitumaan taskuun, ja juuri siitä syystä niitä tavataan etenkin syvien ientaskujen pohjalta. Punaisen kompleksin bakteerit ovat ienverenvuotoon liitettyjä bakteereita, ja niiden määrä korreloikin jossain määrin ientaskun syvyyden kanssa.

Subgingivaalisen biofilmin aktivoima elimistön immuunipuolustus ja tulehdustila voivat muuttua elimistöä suojelevasta sitä vahingoittavaksi (Newman 2018). Sytokiinien liiallinen ja pitkittynyt tuotto johtaa lopulta krooniseen tulehdukseen ja kudostuhoon. Parodontiitille tyypilliset kliiniset oireet saavat alkunsa plakin indusoimasta kroonisesta tulehduksesta. Alveolaariluun ja sidekudoksen tuhoutuminen käynnistyy sytokiinien indusoidessa osteoklasteja ja fibroblasteja tuottamaan proteolyttisiä entsyymejä. Nämä proteolyttiset entsyymit, joista esimerkkeinä toimivat MMPs (Matriksin metalloproteinaasit), hajottavat alveolaariluun ja sidekudoksen rakenteellisia komponentteja, josta seuraa parodontiitille tyypillinen hampaiden lisääntynyt liikkuvuus ja lopulta niiden irtoaminen. Toisin kuin gingiviitti, parodontiitti ei ole reversiibeli.

2.2 Prevalenssi ja diagnostiikka

Parodontiittia pidetään tällä hetkellä maailman kuudenneksi merkittävimpanä kroonisena inflammatorisena sairautena (He ym. 2018). Se on yksi maailman laajimmille levinneistä ja yleisimmistä sairauksista. Sairauden luonteelle tyypillistä on sen hidas eteneminen, ja sitä alkaa yleensä esiintymään noin 30-vuotiailla (Lee ym. 2019). On kuitenkin mahdollista, että parodontiitti kehittyy nuorelle, huomattavasti alle 30-vuotiaalle.

Tauti on yleinen myös Suomessa (Koskinen ym. 2012). Terveys 2011-tutkimuksessa selvisi, että yli 30-vuotiaista suomalaisista 70,0 prosenttia miehistä ja 55,6 prosenttia naisista sairastaa iensairautta. Iensairaudeksi oli tutkimuksessa määritelty ientaskun vähintään neljän millimetrin syvyys ainakin yhdessä hammaspinnassa. Iensairauden määrä oli suoraa

verrannollinen tutkittavan joukon ikään, joten riski sairastua kasvoi iän myötä. Lisäksi se oli yleisempää miehillä kuin naisilla.

Parodontiitti diagnosoidaan aluksi kliinisten tutkimusten avulla suun terveydenhuollon ammattilaisen toimesta (Parodontiitti: Käypä hoitosuositus 2016). Tutkimuksiin kuuluu ienten ja hampaita ympäröivien kudosten tutkiminen mahdollisten tulehdusten varalta sekä alla olevien kudosten arviointi. Ienten diagnosointi tapahtuu visuaalisesti, jolloin keskitytään etenkin värinmuutokseen (punaisuus) ja turvotukseen sekä verenvuotoon. Ienverenvuoto havaitaan stimuloimalla ientä. Neljän millimetrin syvyys ienrajasta ientaskun pohjaan kertoo parodontiitista, koska taskujen synty viittaa parodontaaliligamenttien tuhoutumiseen ja alveolaariluun resorptioon. Punoittavat ikenet yhdessä verenvuodon kanssa instrumentein käydessä läpi hampaan ja ikenen välisiä taskuja indikoivat ientulehduksesta sekä aktiivisesta tulehduksesta. Tupakoivilla parodontiitti-potilailla verenvuoto taskumittauksen yhteydessä ja ienten punoitus on vähäisempää kuin vastaavilla ei-tupakoivilla potilailla (Ramseier ym. 2015). Tupakoiminen siis vaikeuttaa kliinisten merkkien havaitsemista taudin puhjettua. Näin ollen tupakoiville sekä muille erityisryhmille, kuten esimerkiksi diabetesta sairastaville onkin suositeltavaa suorittaa parodontologinen tutkimus useammin kuin muulle väestölle.

Kun kliinisissä kokeissa on havaittu merkkejä parodontiitista, tehdään potilaalle radiologinen tutkimus (Scarfe ym. 2017). Kuvantamistutkimuksilla saadaan tietoa yleisestä ja paikallisesta alveolaariluutasosta, plakkiretentioista, karieksesta, furkaatiomuutoksista ja subgingivaalisesta hammaskivestä. Radiologiaa käytetään etenkin määrittäessä hampaan kovakudoksen tilaa ja sen responssia hoitoon.

Parodontiitin hoidon onnistumisen kannalta varhainen diagnoosi ja interventio ovat tärkeitä (Lee ym. 2019). Koska parodontiitti on luonteeltaan krooninen, se kehittyy usein aiheuttamatta potilaalle huomattavaa kipua, jolloin tämä hakeutuu hoitoon vasta kun parodontaalinen hajoamisprosessi on päässyt etenemään jo pitkälle. Tällöin hoidon onnistuminen on huomattavasti vaikeampaa, sillä parodontium sekä alveolaariluu ovat tuhoutuneet merkittävästi.

2.3 Hoito ja ennuste

Parodontiitin ennuste on sitä parempi, mitä myöträmielitemmin potilas suhteutuu hoitoon, ja etenkin sitä seuraavaan ylläpitohoitoon, josta on lähtökohtaisesti itse vastuussa (Cafferata ym. 2018; He ym. 2018; Lee ym. 2019). Keskeistä on myös varhainen diagnoosi, ja sen myötä hoidon aikainen aloittaminen. Pitkäaikainen tulos, jossa estetään hampaiden menetys, parodontiitin uusiutuminen ja parodontaalisen kudoksen tuhoutuminen, saavutetaan parhaiten säännöllisillä tarkastuskäynneillä, valistuksella sekä sekä opetuksella hampaiden oikeaoppisesta hoidosta ja sen toteuttamisesta sekä ylläpito­hoidolla.

Tällä hetkellä käytössä olevat parodontiitin hoitomenetelmät pyrkivät kontrolloimaan subgingivaalista biofilmiä mekaanisin keinoin; hammaskiven ja bakteeriplakin poisto sekä juuren pintojen kuntoutus (Scaling and root planing, SRP) yhdistettyinä tarvittaessa antibakteerisiin adjuvanttihoitoihin (muun muassa antibiootteihin, probiootteihin ja antiseptiineihin) (Cafferata ym. 2018). Edellä mainittujen keinojen on todettu vähentävän subgingivaalista biofilmiä ja parodontiitin kliinisiä parametreja. Potilasta kannustetaan savuttomuuteen, sillä tupakointi heikentää hoidon tehoa ja ennustetta (Parodontiitti: Käypä hoito-suositus 2016). Ennen hoidon aloittamista on myös selvitettävä potilaan mahdolliset lää­kitykset, joilla voi olla vaikutusta hoitoon.

Vaikka hyvä suuhygieniasta huolehtiminen ehkäisee parodontiittia, vaikuttaa taudin kehittymiseen sekä etenemiseen henkilön immuunijärjestelmä ja sen reagoiminen ientaskujen bakteereihin (Newman 2018). Joillakin henkilöillä immuunijärjestelmä aktivoituu herkemmin, ja vaste mikrobeja vastaan on voimakkaampi kuin toisilla. Vaikka nykyään onkin tiedossa, että vasteen voimakkuus ja aktivoituminen on yksilöllistä ja geneistä riippuvaa, ei vielä kuitenkaan tiedetä, keillä on suurempi riski sairastua tautiin, ennen kuin se on jo ehtinyt puhjeta. Perimän lisäksi ympäristötekijöillä, kuten sairauksilla (esim. diabetes mellitus), on todettu olevan altistava vaikutus parodontiitin kehittymiselle.

Infektion hoitoon perustuva hoito painottuu suun terveydenhuollon ammattilaisen tekemien puhdistusten lisäksi kotioloihin (Cafferata ym. 2018). Tämän vuoksi kontrollikäyntien jatkuvuus, potilaan myöträmielisyys hoitoja kohtaan sekä annettujen ohjeiden seuraaminen ovat kriittisen tärkeitä haluttaessa saavuttaa pysyvä hoitotulos. On myös muistettava, että

koska parodontiitti on luonteeltaan krooninen, vaatii se jatkuvaa hoitoa siinä missä muutkin krooniset sairaudet, kuten esimerkiksi diabetes ja hypertensio (Lee ym. 2019).

3 ALZHEIMERIN TAUTI

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus. Sitä pidetään monitekijäisenä sairautena, sillä se koskettaa sekä keskushermostoa että systeemisiä prosesseja (Sochocka ym. 2017). Tauti on luonteeltaan etenevä ja sille tyypillistä on aivosolujen degeneroituminen, synapsien eli hermosolujen välisten yhteyksien väheneminen, ja lopulta neuronien häviäminen. Edellä mainitut muutokset johtavat sairastuneen käytöksen, sosiaalisten taitojen ja ajattelukyvyyn heikkenemiseen. Tautiin ei ole parantavaa hoitoa, ja se johtaa pitkälle edenneessä muodossa kuolemaan esimerkiksi infektion tai dehydraation kautta.

3.1 Etiologia ja patogeneesi

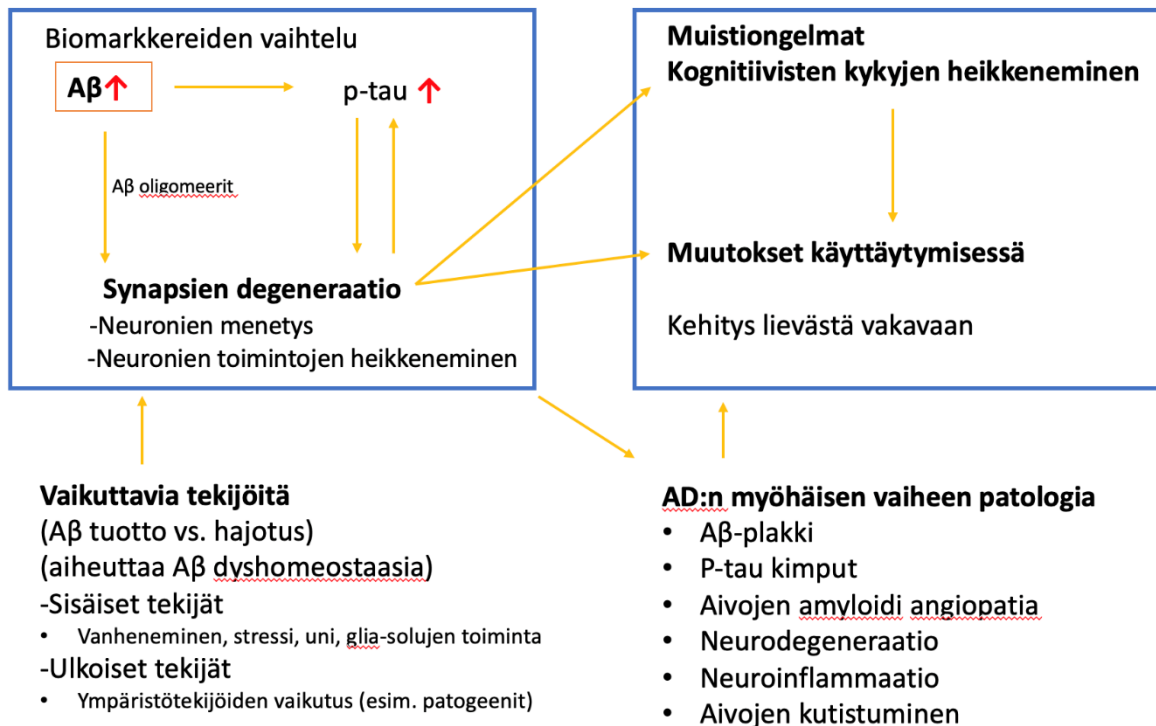
Ei ole olemassa tieteellistä konsensusta siitä, mitkä eri tekijät aiheuttavat Alzheimerin taudin (Polis & Samson, 2019). Tällä hetkellä vallalla olevan käsityksen mukaan sairastumisen taustalla ovat ympäristötekijät ja elämäntavat yhdessä geneettisen alttiuden kanssa.

Alzheimerin tauti on erittäin moninainen sairaus (ks. kuvio 1) (Rao ym. 2020). Se koostuu erilaisista patologisista muutoksista aivoissa, jotka ovat yhteydessä toisiinsa (Olsen & Singhrao, 2015). Niistä keskeisimpinä pidetään neuroinflammaatiota, mitokondrioiden dysfunktioita, apoptoosin aktivoitumista, kroonista oksidatiivista stressiä ja metabolista häiriötä. AD-potilaan aivoissa on usein havaittavissa vähintään maltillista atrofiaa etenkin limbisen järjestelmän rakenteissa. Primaarinen motorinen ja somatosensorinen aivokuori taas pysyvät useimmissa tautitapauksista vahingoittumattomina. Päähypoteesina on ollut jo pitkään, että beta-amyloidi (A β) on yksi tautia parhaiten selittävistä tekijöistä. Siitä käytetään nimitystä amyloid-beta hypoteesi. Kun kyseinen proteiini saostuu soluvälitilaan, muodostuu seniiliä plakkia. Saostumat ovat neurotoksisia, sillä ne tuhoavat synapseja. Liukoinen A β 1-42 muodostaa oligomeerejä, jotka ovat osasyynä proteiinin haitallisuuteen. A β kerääntymisen uskotaan käynnistävän tapahtumien kaskadin, jossa eräät muutokset johtavat toisiin. Elimistön puolustusmekanismi tunnistaa plakin haitallisena komponenttina, ja

käynnistää mikroglia-solujen aktivoitumisen. Kyseiset puolustussolut edistävät suurelta osin keskushermoston tulehduksen syntyä. Mikroglia- solut alkavat aktivoituessaan erittää pro-inflammatorisia sytokiineja ja tunnistaa mikrobeissa toistuvissa jaksoissa esiintyviä immunostimulantteja (PAMPs). Mikroglia-solujen tuottamat sytokiinit ja periferiasta aivoihin infiltroituvat valkosolut ovat päätekijöitä inflammaation aktivoitumisessa ja ylläpitämisessä (Sochocka ym. 2017). Plakit ovat nähtävissä potilaan aivokuvissa, ja ensin vahingoittuu temporaalilohkon mediaalinen osa ja aivokuori eli neokorteksi (Rao ym. 2020).

Beta-amyloidi- hypoteesin lisäksi tauproteiinilla uskotaan olevan rooli Alzheimerin taudissa (Sengoku 2020). Fosforyloitunut tauproteiini on aivoissa paksuina kimppuina neuronien välittömässä läheisyydessä. Proteiini on integroitunut parillisiksi kierteelle taipuneiksi filamenteiksi, jotka muodostavat kimput. Kimput ovat morfologialtaan erilaisia riippuen fosforylaation sijainnista.

Alzheimerin taudin patologia



KUVIO 2. Alzheimerin taudin patologia (mukaiillen (Rao ym. 2020))

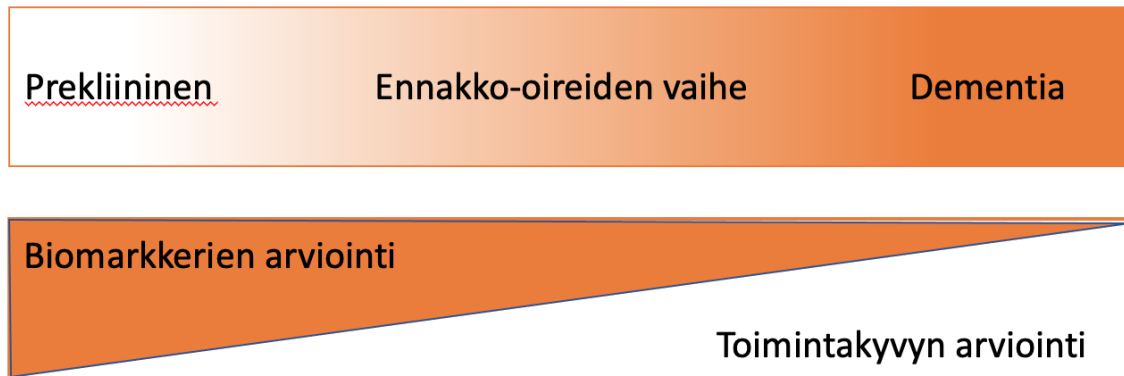
3.2 Prevalenssi ja diagnostiikka

Alzheimerin taudin uskotaan olevan 2000-luvun yksi suurimmista lääketieteellisistä, yhteiskunnallisista ja taloudellisista haasteista (Polis & Samson 2019). Siitä kärsii jopa 50 miljoonaa ihmistä, ja vuoteen 2050 mennessä luvun on ennustettu kolminkertaistuvan. Tauti oli reilu sata vuotta sitten erittäin harvinainen keskimääräisen eliniän ollessa vielä nykytasoon verrattuna alhainen. Kasvava eliniänennuste yhdessä kaloripitoisemman ruokavalion kanssa ovat kuitenkin lisänneet taudin prevalenssia eksponentiaalisesti.

Alzheimerin taudin ensioireet jäävät useasti diagnosoimatta, mikä aiheuttaa pitkittymistä oikeanlaisen hoidon aloituksessa (Bird 1993). Tämä tulee usein kalliiksi ja aiheuttaa kärsimystä potilaalle ja tämän omaisille. Tauti lähtee liikkeelle prekliinisestä ja etenee ennakko-oirevaiheen kautta dementiaan. Samaan aikaan toimintakyky heikkenee usein lineaarisesti (ks. kuvio 2). AD-diagnoosia tehtäessä kliinisiä neuropatologisista löytöjä ja havaintoja pidetään keskeisinä. Näihin havaintoihin kuuluu β -amyloidi plakki ja kimpuiksi saostuneet kuona-aineet, sisältäen tauproteiinin ja amyloidi angiopatian, jossa proteiinia alkaa kertyä aivoverisuonten seinämiin.

Alzheimerin taudin diagnostiikkaan käytettäviä biomarkkereita ei ole olemassa (Olsen & Singhrao 2015). Selvitettäessä potilaan mahdollista sairautta, joudutaan turvautumaan erilaisten tutkimusten antamiin tuloksiin. Diagnoosia tehtäessä etenevä dementia yhdessä kortikaalisten aivoalueiden atrofian kanssa antaa oikean tuloksen noin 80-90% varmuudella (Sengoku 2020). Tarkempi tulos saadaan käyttämällä amyloidi PET kuvantamista sekä amyloidin ja tauin CSF konsentraation mittausta. Taudin diagnoosin ”kultaisena standardina” pidetään kuitenkin patologisia löydöksiä, joissa keskitytään tau:n ja A β :n patologiaan.

Alzheimerin taudin patologia



KUVIO 3. Alzheimerin taudin kehitys (mukaiillen (Watermeyer & Calia 2019))

3.3 Hoito ja ennuste

Tutkijat ympäri maailman ovat yrittäneet jo useiden vuosikymmenten ajan saada selville Alzheimerin taudin aiheuttavat tekijät ja parannuskeinon niitä vastaan (Watermeyer & Calia 2019). Puhjenneeseen AD:n ei ole kuitenkaan lukuisista yrityksistä huolimatta pystytty kehittämään parantavaa lääkettä kuten ei myöskään tehokkaita hoitokeinoja. Tämän vuoksi tutkijat ja kliininen kehitys ovat alkaneet keskittyä yhä enemmän määrin taudin prekliiniseen ja prodormaalivaiheeseen. Pyrkimyksenä on selvittää riskitekijät, kehityskaari ja mahdolliset keinot AD:n pysäyttämiseksi. Koska tauti vie siihen sairastaneelta kyvyn elää itsenäisesti, kuluttaa se yhteiskunnan voimavaroja ja tekee potilaasta täysin muiden avusta riippuvaisen. Tämä voi altistaa läheiset ylikuormittumiselle ja lisätä heidän työtaakkaansa. Ajoissa diagnosoituna AD:n puhkeamista pystytään hidastamaan ja saadaan sitä kautta lisättyä potilaan terveitä elinvuosia. Edellä mainittu vähentää ennaltaehkäisevästi yhteiskunnalle koituvia kustannuksia ja parantaa potilaan ja läheisten elämänlaatua.

Koska suurimmalle osalle potilaista ei ole olemassa tehokkaita hoitokeinoja, toteutetaan hoidossa normaalisti yhtä tai useampaa parhaaksi havaituista keinoista (Stanciu ym. 2019). Näitä keinoja on karkeasti jaoteltuna kolme. Ensimmäisellä niistä pyritään estämään taudin puhkeaminen eristämällä taudin päätekijöiden kehitys. Toinen hoitokeinoista on tarkoitettu jo puhjenneen sairauden hidastamiseen, kun taas kolmas keskittyy oireenmukaiseen hoitoon.

Oireenmukaisella hoidolla pyritään estämään kognitiivisten toimintojen luhistuminen, ja säilyttämään potilas mahdollisimman hyväkuntoisena.

Tämän hetken Alzheimerin taudin hoitoon käytettävillä lääkkeillä pyritään vaikuttamaan koliniesteraasin estäjiin ja täten lisäämään aivojen asetyylikoliinin määrään (Stanciu ym. 2019). Yleisimmät käytössä olevat lääkkeet ovat donepetsiili/rivastigmiini/galantamiini, jotka ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjiä, sekä memanteeni. Memanteeni on N-metyyli-D-aspartaatti- resettorin antagonistti (Rao ym. 2020). Edellä mainitut lääkkeet eivät paranna tautia, vaan ne toimivat vain oireita lievittävinä, kuten aikaisemmin jo todettiin.

Ikä on suurin taudille altistava tekijä. Mutta, koska taudin puhkeamiseen vaikuttavat jossain määrin myös yksilön elintavat, voitaisiin niihin puuttamalla ennaltaehkäistä tai lykätä sairastumista (Robinson ym. 2017). Esimerkiksi lihavuuden tiedetään olevan yhteydessä tyypin kaksi diabetekseen ja korkeaan verenpaineeseen. Edellä mainitut taas ovat riskitekijöitä Alzheimerin taudille. Ylipainolla voidaan siis epäsuorasti ajatella olevan yhteyttä tautiin, ja täten painon hallinnalla voitaisiin hoitaa ennaltaehkäisevästi AD:tä. Myös liikunnalla ja terveellisellä ruokavaliolla on mahdollisesti suotuisia vaikutuksia. Etenkin aerobinen liikunta ja vähähiilihydraattinen ja -rasvainen ruokavalio ovat suositeltavia. Päivittäisen fyysisen aktiivisuuden lisäksi aivojen rasitus on merkittävä ennaltaehkäisevä hoitokeino. Älyllisesti vaativien suoritusten tekemisen uskotaan luovan uusia denriittien välisiä yhteyksiä. Älyllisen ponnistelun seurauksena syntyneet yhteydet tuovat ihmiselle tietynlaista puskuria, sillä solujen alkaessa tuhoutua, on reservissä enemmän tuhoavaksi sopivia rakenteita. Stressin välttäminen on suotavaa, sillä kohonneiden glukokortikoiditasojen on huomattu lisäävän riskiä kognitiivisiin sairauksiin. Suuret elämänmuutokset toimivatkin usein laukaisevina tekijöinä Alzheimerin taudille. Niiden välttäminen tai ennaltaehkäiseminen on kuitenkin useissa tapauksissa hankalaa, jos ei mahdotonta.

4 ALZHEIMERIN TAUDIN JA PARODONTIITIN VÄLINEN YHTEYS

Alzheimerin taudin etiologia on tutkijoille osin tuntematon. Koska tauti on erittäin suuri rasite niin yhteiskunnallisella kuin yksilötasollakin, on sen tutkimiseen käytetty paljon aikaa ja resursseja jo vuosikymmenten ajan (Sochocka ym. 2017). Tämän päivän kliininen neurobiologia, parodontologia ja immunologia ovat alkaneet keskittyä yhä enemmän parodontiitin ja Alzheimerin taudin mahdolliseen yhteyteen. On tiedossa, että parodontiitti korreloi diabetekseen ja kardiovaskulaarisiin sairauksiin sairastumisen riskin kanssa. On löydetty tekijöitä, jotka puoltavat yhteyttä myös parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä, mutta varmaa syy-seuraussuhdetta ei vielä ole pystytty osoittamaan. Taudeilla on erilainen etiopatologia, mutta niiltä löytyy yhteisiä riskitekijöitä, jotka vaikuttavat tautien etenemiseen, vakavuuteen ja käynnistymiseen (Dioguardi ym. 2020).

On esitetty, että on olemassa kaksi mahdollista mekanismia, joilla parodontiitti voisi johtaa Alzheimerin taudin puhkeamiseen ja kehittymiseen (Dioguardi ym. 2020). Ensimmäinen niistä on parodontiitin aiheuttama systeeminen inflammaatio ja/tai infektiio. Toisena mekanismina pidetään bakteerien ja virusten vaikutusta. Mekanismeja käsitellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa (Nilsson ym. 2018). Lisäksi on mahdollista, että kyky suuhygieniasta huolehtimisesta laskee muistin alkaessa heiketä. Plakkia alkaa kertyä yhä enemmän määrin hammaspinnoille. Jos plakkia ei poisteta, saa se aikaan tapahtumien kaskadin, joka johtaa alttiilla yksilöillä lopulta parodontiittiin.

4.1 Systeeminen inflammaatio ja/tai infektiio

Inflammaatio tarkoittaa tilannetta, jossa elimistön immuunipuolustusjärjestelmä reagoi uhkaavana pidettyyn tekijään, joka voi olla esimerkiksi kemiallinen tai mekaaninen ärsyke (Sochocka ym. 2017). Jos kyseessä on elollinen organismi, kutsutaan sitä infektioksi. Parodontiitin tiedetään olevan merkittävä systeemisten tulehdusvälittäjäaineiden lähde. Infektioteoriassa on kyse parodontiitin aiheuttamasta systeemisestä inflammaatiosta, joka johtaa elimistön immuunipuolustuksen reagoimiseen tuottamalla molekyylejä, joiden tarkoituksena on eliminoida subgingivaalisiin ientaskuihin kolonisoituneet patogeenit (Sochocka ym. 2017; Dioguardi ym. 2020). Näitä elimistön tuottamia proinflammatorisia

sytokiineja ovat etenkin IL-6, IL-8, CRP, IL-1 β ja TNF- α (Dioguardi ym. 2020). Niiden tehtävänä on lisätä tulehdusta. Sytokiinit voivat kuitenkin muuttua elimistöä suojelevasta sitä vahingoittavaksi. Näin käy parodontiitin kohdalla, ja pahimmassa tapauksissa parodontiittipatogeenien käynnistämä proinflammatoristen sytokiinien tuotto saavuttaa keskushermoston. Keskushermostoon niiden on mahdollista päästä systeemisen verenkierron kautta.

Jos sytokiinit onnistuvat pääsevät keskushermostoon, on niiden mahdollista läpäistä veriaivoeste (Sochocka ym. 2017). Aivoissa proinflammatoriset sytokiinit voivat stimuloida glia-soluja, jotka alkavat myös tuottaa pro-inflammatorisia sytokiineja. Ne käynnistävät neuroinflammaation. Samaan aikaan on myös mahdollista, että parodontiumissa tuotetut molekyylit ärsyttävät suuontelon kolmoishermaa (Dioguardi ym. 2020). Tämä edesauttaa aivoissa tuotettujen sytokiinien määrään kasvua. Näillä eri mekanismien kautta tuotetuilla sytokiineilla on mahdollisuus edesauttaa Alzheimerin taudin kehittymistä.

Vielä ei kuitenkaan tiedetä, millä tavalla perifeerinen tulehdus vaikuttaa Alzheimerin tautiin, vai vaikuttaako ollenkaan. On myös epäselvää, vaikuttaisiko se mahdollisesti sairauden käynnistymiseen vai jo olemassa olevan etenemiseen. On toki myös mahdollista, että se vaikuttaisi molempiin edellä mainituista.

4.2 Bakterien vaikutus

Bakteerihypoteesi pitää sisällään ajatuksen, että parodontiitin patogeneesiin liittyvät bakteerit vaikuttaisivat myös Alzheimerin taudin patogeneesissä (Dioguardi ym. 2020). Bakteereita, joita on tavattu kummassakin sairaudessa, ovat *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ja *T. denticola*. Bakteerit pystyvät siirtymään keskushermostoon ja vuorovaikuttamaan siellä jo olemassa olevien patologisten mekanismien kanssa. Edellä mainittu voi laukaista hermostoa rappeuttavia sairauksia, kuten juuri Alzheimerin tautia.

Parodontiittiin assosioituneiden bakteerien pinnalla on lipopolysakkarideja, jotka toimivat bakteerin virulenssitekijöinä (Dioguardi ym. 2020). Keskushermostoon päästessään ne indusoivat sytokiinien vapautumista. On havaittu, että etenkin *P. gingivaliksen* pinnalta löytyvä lipopolysakkaridi stimuloi glia-soluja sytokiininen tuottoon ja myöhemmin

vapauttamiseen. Etenkin prostaglandiini E₂ ja dityppioksidia muodostuu ja vapautuu gliasolujen stimulaation seurauksena, ja reseptorina on havaittu olevan TLR-2 ja TLR-4 sekä CD14. *T. denticola* kuuluu samaan taksonomiseen ryhmään kuin *Treponema pallidum*, joka aiheuttaa syfilistä. *Treponema pallidum* tiedetään pystyvän tunkeutumaan keskushermostoon ja aiheuttamaan amyloidin plakkiintumista, joka on yksi Alzheimerin taudin patologisista ilmiöistä. Ei olisi siis lainkaan yllättävää, jos *T. Denticolalta* löytyisi samanlainen ominaisuus.

Parodontiitin bakteerien uskotaan pääsevän keskushermostoon saman kaltaista reittiä pitkin kuin muutkin bakteerit (Dioguardi ym. 2020). Tämä reitti on systeemisen verenkierron kautta, ja se aiheuttaa bakteriemiaa. On myös mahdollista, että ne kulkeutuvat periferisiä hermoja pitkin. Kolmoishermon gangliosta on löydetty spirokkeettoja, mikä puoltaisi bakteerien siirtymistä hermoverkkoa pitkin. Ei ole kuitenkaan itsestään selvää, että jokin bakteeri pääsisi tunkeutumaan periferisestä hermostosta tai systeemisestä verenkierrosta automaattisesti keskushermostoon. Voi olla, että vaaditaan useampia tekijöitä, jotta tämä tunkeutuminen onnistuisi. Esimerkiksi ikä ja muut tulehdukset on nostettu esille mahdollisina myötävaikuttavina muuttujina.

4.2.1 *Porphyromonas gingivaliksen merkitys Alzheimerin tautiin yksittäisten tutkimusten mukaan*

P. gingivalis on parodontiitin avainpatogeeni ja sitä on löydetty Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden aivoista. Itse bakteerin lisäksi myös sen tuottamaa myrkyllistä proteaasia, gingipainia, on havaittu sairastuneiden aivoissa. Dominy ym. (2019) tutkivat *P. gingivaliksen* prevalenssia Alzheimerin tautia sairastavan aivoissa. Tutkimuksella haluttiin lisäksi valaista *P. gingivalikseen* liittyviä mekanismeja, jotka johtavat neurodegeneraatioon ja AD:n patologiaan. Tutkimuksessa pystyttiin osoittamaan AD-potilaiden aivoista *P. gingivaliksen* DNA:ta ja gingipainin antigeeniä. He osoittivat myös, että suun kautta otetut pienimolekyyliset gingipainin inhibiittorit estävät gingipainin käynnistämästä neurodegeneraation ja vähentävät huomattavasti *P. gingivaliksen* määrää hiirten aivoissa. Pienimolekyylisten gingipainien huomattiin lisäksi vähentävän isännän A β 1–42 vastetta *P. gingivaliksen* infektiioon aivoissa. *P. gingivalis* pystyttiin tutkimuksessa myös havaitsemaan

AD-potilailta aivoselkäydinnesteestä, ja tämä löytö tarjoaa lisää tietoa bakteerin kyvystä infektoida keskushermostoa. (Dominy ym. 2019)

Ilievski ym. (2018) testasivat tekemässään tutkimuksessa hypoteesia, jonka mukaan P.g. tai sen tuottama proteaasi gingipaini aiheuttaisi aivoissa neuroinflammaatiota, neurodegeneraatiota, mikrogliosia, astrogliaosia ja sekä solun sisäisiä että ulkoisia amyloidiplakkeja ja neurofibriinikimppuja (Ilievski ym. 2018). Koeryhmänä käytettiin kymmentä kahdeksan viikkoista hiirtä (villi C57BL/6), jotka altistettiin oraalisesti P.g. infektiolle 22 viikon ajan. Kontrolliryhmän hiiret olivat niiden kanssa identtisiä, mutta kyseistä ryhmää ei altistettu patogeenille. P. gingivaliksen/gingipainin läsnäolo aivoissa tutkittiin koejakson jälkeen koe-eläimiltä kerätyistä aivokudoksista. Hippokampusten alueelta etsittiin merkkejä mahdollisista AD:hen liittyvistä neuropatologisista muutoksista. Näitä merkkejä ovat TNF α , IL1 β , ja IL6, joiden ilmeneminen viittaa neuroinflammaatioon, NeuN ja Fluoro Jade C värjäykset taas viittaavat neurodegeneraatioon. Amyloid beta1-42 (A β 42) ja tau-proteiinin fosforyloituminen Ser396 avulla oli myös yksi tutkittavista seikoista. Tutkimuksen tulokset puhuivat hypoteesin puolesta; immunohistokemiallisten menetelmien, konfokalisen mikroskoopin ja kvantitatiivisen PCR:n avulla pystyttiin todentamaan oraalisesti annostellun P.g:n translokaatio aivoihin. P.g./gingipainia havaittiin mikroglioissa (Iba+), astrosyyteissä (GFAP+) ja neuroneissa (NeuN+) intra- ja perinukleaarisesti. Lisäksi niiden havaittiin esiintyvän ekstrasellulaarisesti. Koeryhmän hiirien hippokampuksesta löytyi merkittävästi korkeammat pitoisuudet IL-6 (p<0,01), TNF- α (p<0,00001) ja IL1 β (p<0,00001) kontrolliryhmään verrattuna, joka viittaa neuroinflammaatioon. Neurodegeneraatiosta saatiin selville, että kontrolliryhmällä oli hippokampuksen alueella jäljellä enemmän ehjiä hermosoluja ja vähemmän hajoavia soluja kuin koeryhmän hiirillä. Edellisten löytöjen lisäksi mikro- ja astrogliaosia oli havaittavissa selvästi koe- muttei kontrolliryhmällä (p<0,01, p<0,0001, edellä mainitussa järjestyksessä). Tulokset olivat tilastollisesti merkittäviä. Koeryhmän APP (p<0,05) ja BACE1 (p<0,001) geenien esiintyminen kasvoi kontrolliryhmään verrattuna. PSEN1 geenin esiintymisessä ei ollut tilastollista merkitystä ryhmien välillä (p=0,07). ADAM10 geenin esiintyminen oli laskenut koeryhmän hiirillä (p<0,01) ja ekstrasellulaarista A β 42 tavattiin parenkyymissä koeryhmällä, mutta ei kontrolliryhmällä (p<0,00001). Tau-proteiinin fosforyloitumisesta saatiin Ser396 avulla selville, että sitäkin oli tapahtunut koeryhmällä mutta ei kontrolliryhmällä (p<0,00001). Tulokset puhuvat sen puolesta, että P.g:n aiheuttama krooninen oraalinen

infektio edesauttaisi AD:n kehittymistä. Nuorilla WT- aikuishiirillä tehdyt tutkimukset osoittivat ensimmäistä kertaa matala-asteisen oraalisen bakteeri-infektion aiheuttavan amyloidin lisääntymistä.

4.3 Alzheimerin taudin ja parodontiitin välistä yhteyttä puoltavia tutkimuksia

Vuonna 2018 julkaistussa prospektiivisessä pitkittäistutkimuksessa Nilsson ym. selvittivät, onko parodontiitti yhteydessä kognition alenemiseen (Nilsson ym. 2018). Dementia on kliininen syndrooma, jonka tunnusomainen piirre on kognition aleneminen. Alzheimerin tauti taas on yleisin demencian muoto, kuten aikaisemmin on jo todettu. Nilsson ym. tutkimus on siksi sisällytetty tähän kirjallisuuskatsaukseen. Se on lisäksi arvioitu laadultaan hyväksi Kamer ym. (2020) katsausartikkelissa (Kamer ym. 2020). Tutkimuspopulaatio koostui aloitushetkellä 1402 ≥ 60 -vuotiaasta ruotsalaisesta. Osallistujat kerättiin The Swedish National Study on Ageing and Care (SNAC) tutkimuksesta. Tutkittavia seurattiin valikoiduissa ikäkohorteissa, ja he kaikki elivät Karlskronassa, Ruotsissa. Koulutustausta, BMI, siviilisääty, aikaisemmat iskemiset sydänsairaudet, tupakointi, alkoholin käyttö, tapaturmainen aivovamma ja masennus oli määritelty tutkimuksessa muuttujiksi. Jokaiselle tutkimukseen osallistuvalle suoritettiin kliininen ja radiologinen hampaiston tarkastus. Ensimmäisessä keskityttiin hampaiden lukumäärään, ientaskujen syvyyteen, verenvuotoon. Jälkimmäisessä keskityttiin alveoliluukatoon. Parodontiitiksi luokiteltiin tapaukset, joissa luukato oli ≥ 4 mm ≥ 30 % määriteltävissä olevista pinnoista. Edellä mainittu rekisteröitiin PTG-kuvasta. Kognitiota mitattiin käyttäen Mini-Mental State Examination:a (MMSE). Tutkimukseen otettiin mukaan ne, joiden MMSE-tulos oli korkeampi kuin 25. Kognition alenemista oli tapahtunut, jos tulos oli huonontunut >3 pistettä alkutilanteesta kuuden vuoden seurannan aikana. Osallistujille suoritettiin tutkimukset ensin vuosina 2001–2003 ja kuuden vuoden jälkeen uudestaan (vuosina 2007–2009). Aloitushetken 1402 osallistujasta jäi pois 698, jolloin lopulta 704 tuloksia voitiin tarkastella. Yli neljän tai neljän millimetrin alveoliluukato ≥ 30 % määriteltävistä pinnoista oli merkitsevästi yhteydessä kognition alenemiseen. Se oli kuitenkin myös merkitsevästi yhteydessä korkeaan ikään, matalampaan koulutukseen, miessukupuoleen, tupakointiin tai tupakointihistoriaan, siviilisäätyyn, sairastettuun iskemiseen sydänsairauteen, hampaiden vähäisempään lukumäärään (1–19) ja ≥ 5 mm ientaskuihin 30 % hampaista. Vakioimaton ristitulosuhde (odds ratio, OR) osallistujille, joilla oli parodontiitti verrattuna heihin, joilla ei ollut parodontiittia, kognition

alenumista oli 2,8 (luottamusväli 1,7–4,5). Täysin vakioidussa mallissa luku oli 2,2 (luottamusväli 1,2–3,8). Ikä, koulutus ja BMI olivat lisäksi muuttujista tilastollisesti merkitseviä, kun muuttujat oli vakioitu. Tämän prospektiivisen pitkittäistutkimuksen päälöytö oli siis, että parodontiitti oli riippumaton riskin osoitin kognition alenemiselle kuuden vuoden jälkeen. Tutkimuksessa oli otettu huomioon neurokognitiivisten sairauksien monitekijäinen etiologia. Demografiset, elämäntapaan liittyvät ja lääketieteelliset seikat oli huomioitu. Tutkimuksessa pystyttiin selvittämään kausaalisia suhteita sen keston ansiosta. Mukaan tutkimukseen pääsivät ainoastaan henkilöt, joiden MMSE-tulos oli <25- pistettä alkutilanteessa. Heikentynyt kognitio voi altistaa kariesriskin suurenemiselle ja gingiviitille. Tällä rajaavalla kriteerillä saatiin seurattua parodontiitin aiheuttamaa kognition alenemistä. Tutkimuksen tulokset olivat ristiriidassa Arrive ym. (2012) tekemän prospektiivisen seurantatutkimuksen kanssa. He eivät löytäneet assosiaatiota parodontiitin ja dementian välillä. Syy ristiriitaisille tuloksille voi olla parodontiitin määritelmässä. Heidän työssään se oli määritelty käyttäen CPI:tä (Community Periodontal Index), joka on tarkoitettu parodontaalisairauksien seulontaan. Nilsson ym. tutkimuksessa taas keskityttiin alveoliluukatoon, joka kertoo jo pidempään käynnissä olleesta taudista. Tällöin voidaan tarkastella taudin todellisia systeemisiä vaikutuksia. Olisi siis tärkeää muistaa huomioida kiinnitys- tai alveoliluukato parodontiittia määritettäessä. (Nilsson ym. 2018)

Chen ym. (2017) toteuttivat Taiwanin väestöön pohjautuvan retrospektiivisen, kaltaistetun kohorttitutkimuksen, jonka tarkoitus oli selvittää, ovatko parodontiittia sairastavat potilaat suuremmassa riskissä sairastua Alzheimerin tautiin. Tutkimustuloksia tautien välisestä yhteydestä on saatu aikaisemmin lähinnä vain lyhyen aikavälin (short-term) poikittaistutkimuksista. Parodontiitin aiheuttamaa kognition heikkenemistä ja Alzheimerin taudin kehittymistä ei ole onnistuttu yhtä selvästi osoittamaan pitkän aikavälin pitkittäistutkimuksissa eikä systemaattisissa katsauksissa. Tämän vuoksi Chen ym. halusivat testata hypoteesia retrospektiivisen, kaltaistetun kohorttitutkimuksen avulla. Tutkimusjoukko kerättiin Taiwanin kansallisesta sairausvakuutustutkimustietokannasta (NHIRD). Se käsitti 9291 potilasta, joilla oli uutena diagnosoitu parodontiitti vuosien 1997 ja 2004 välillä. Yhteensä 18 672 potilasta, jotka eivät sairastaneet parodontiittia kaltaistettiin potilaskohorttiin sukupuolen, iän, indeksi vuoden mukaan. Molempia kohortteja seurattiin indeksipäivämäärästä aina AD-diagnosiin, menehtymiseen tai 31.12.2013 saakka. Muuttujia olivat sukupuoli ja ikä, jotka oli jaettu seuraavasti: miehet ja naiset, iältään 50-59,

60-69 ja ≥ 70 -vuotiaat. Muuttujana toimi myös elinalue, jossa tutkimukseen kuuluvat asuivat. Ryhmät olivat jaettu asuinalueen perusteella numeroin 1, 2 ja 3. Myös AD liittyvät komorbiditeetit oli huomioitu. Niitä olivat hypertensio, hyperlipidemia, krooninen munuaisten vajaatoiminta, masennus, diabetes mellitus, tapaturmainen aivovamma. Charlson comorbidity indexi (CCI) laskettiin jokaiselle osallistujalle, ja se sisälsi 17 painotettua komorbiditeettiä. Statistiseen analyysiin käytettiin t- ja chi-square- testiä verrattaessa kliinisiä ja maantieteellisiä erityispiirteitä parodontiittia sairastavilla ja sitä sairastamattomilla potilailla. Laskettaessa HR (Hazard ratio) ja 95 % luottamusväliä, käytettiin ositettuja moni- ja yksimuuttujamenetelmiä Cox regressiomallin avulla. Näistä monimuuttujia olivat AD-liittyvät komorbiditeetit, CCI ja urbanisaatioaste. Kaplan-Meier metodin avulla selvitettiin AD:n eloonjäämistodennäköisyyttä altistuneen ja altistumattoman kohortin välillä. Kohorttien välisiä eroavaisuuksia verrattiin Logrank-testillä. Tulokset osoittivat, että 115 (1,24 %) ja 208 (1,11 %) potilaalta diagnosoitiin Alzheimerin tauti altistuneiden ja altistumattomien kohorteissa, tässä järjestyksessä. Yhteys parodontiitin ja AD:n välillä oli merkittävä 10 vuoden parodontiitille altistumisen jälkeen (korjattu HR 1,707, $p=0,0077$). Chen ym. tutkimus tukee käsitystä siitä, että parodontiitista johtuvat pro-inflammatoriset tekijät hitaasti ja etenevästi indusoivat Alzheimerin taudin kehittymistä. (Chen ym. 2017)

Chen-En Sung ym (2019) analysoivat Nutrition Examination Surveyn (NHANES) III tietokantaa ja halusivat selvittää parodontiitin ja kognition heikkenemisen välistä suoraa yhteyttä. NHANES III on Yhdysvalloissa tehty poikittaistutkimus vuodelta 1988–1994. Chen-En Sung ym. tutkimukseen valittiin yhteensä 4663 ihmistä iältään 20–59-vuotta. Heiltä kaikilta löytyi tarkat tiedot kliinisistä tutkimuksista, laboratoriotiedoista, kotitalouden haastatteluilta, anamneesista, parodontologisesta tarkastuksesta ja kognitiivista kyvykkyyttä mittaavista testeistä. Jos jotakin edellä mainituista ei ollut tiedossa, henkilö ei täyttänyt kriteerejä tutkimukseen osallistumiseen. Parodontiitti oli tutkimuksessa luokiteltu kolmeen luokkaan: ei parodontiittia, alkava parodontiitti, keskivaikea ja vaikea parodontiitti. Kognitiivinen toiminta mitattiin käyttäen kolmea Neurobehavioral Evaluation Systemin tietokoneistettua testiä. Kognitiiviset testit olivat SRTT eli Simple reaction time test (reaktioaikaa mittaava), SDST eli symbol digit substitution test (merkkien muuttaminen numeroiksi) ja SDLT eli serial digit learning test (numeroiden sarjoittainen oppiminen). Kyseisten testien lisäksi haluttiin tulosten kestävyyttä vahvistaa The East Boston Memory

Testillä, mikä kykenee herkästi tunnistamaan häiriöitä muistin toimivuudessa. Tiedot sekoittavista tekijöistä kerättiin osallistujilta. Näitä olivat ikä, etninen tausta, sukupuoli, koulutus, fyysinen aktiivisuus, verenpaine, tupakointi ja sairaudet. Chen-En Sung ym. laskivat keskihajonnan jokaiselle jatkuvalla muuttujalle. Chi-square-testiä käytettiin arvioitaessa kategorisoitujen muuttujien eroavaisuuksia kolmen eri parodontiitin luokan välillä. He suorittivat lisäksi varianssitestin yhdensuuntaisen analyysin vertaillakseen iän, Social Network Index:n (sosiaalisten kanssakäymisten määrää mittaava testi), verenpaineen ja veren biokemiallisen datan keskiarvoja. Pearson's korrelaatiokerrointa käytettiin, jotta voitiin selvittää mahdollisten muuttujien yhteyttä toisiin. Tulosten mukaan ne tutkittavista, joilla oli alkava, keskivaikkea tai vaikea parodontiitti, saivat korkeamman tuloksen SDLT- ja SDST-testeissä verrattuna terveisiin verrokkeihin. Regressioanalyysi osoitti tutkimusryhmälle, että parodontiumin status oli merkittävästi yhteydessä SDT- ja SDLT-pisteiden kanssa, mutta ei SRTT. Analyysit vakioitiin, jotta saatiin pienennettyä mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutus tulokseen. Vakioinnista huolimatta parodontiumin sairaus korreloi merkitsevästi SDST- ja SDLT-tulosten kanssa. P-arvo oli 0.014 SDST:n kohdalla ja 0.038 SDLT. Tulokset antavat aiheetta epäillä parodontiitilla ja kognitiivisten kykyjen heikkenemisellä ja sitä kautta myös Alzheimerin taudilla olevan yhteys. Tutkijat kuitenkin painottavat varovaisuutta tuloksia lukiessa, sillä tutkimusjoukon data oli kerätty yhdellä kerralla, eikä kaikkia pitkäaikaiseen terveyteen liittyviä tekijöitä pysty yleistämään. (Sung ym. 2019)

5 PARODONTIITIN/SUUN HOIDON VAIKUTUS MUISTISAIRAUTEEN

Suun terveyden ajatellaan usein olevan erillään yleisterveydestä, vaikka sillä on yhtäläinen merkitys elämänlaatuun. Iäkkäät ihmiset usein laiminlyövät puutteellisten tietojen ja rutiinin takia suun hoitoa. Min-Jeong Cho ym. 2018 tutkivat suun terveyteen liittyvää elämänlaatua ja dementian välistä yhteyttä vanhemmilla ihmisillä. Tutkimukseen käytettiin kyselykaavakkeita, jotka käsitelivät suun terveyteen liittyvää elämänlaatua. Kyselykaavakkeet olivat konkreettisia ja ammattilaisten johdolla järjestettyjä. Tutkimuspopulaatio koostui yli 65-vuotiaista Daegun kaupungissa (Etelä-Korea) elävistä, joita valikoitui tutkimukseen 345. 30 potilasta poissuljettiin seuraavista syistä; ongelmia kuulon tai näön kanssa, ylä- tai alahampaiston puuttuminen tai hampaiston statuksen tai kyselykaavakkeen täyttämisen epäonnistuminen. Hammaslääkäri teki suun statuksen, jotta

saatiin selville hampaiston kunto. Sairaanhoidaja arvioi tutkittavien kognitiivisen toiminnan ja suuhygienisti haastatteli kasvotusten jokaiselta osallistujalta kyselykaavakkeen kysymykset. Arjen aktiivisuuden arviointiin käytettiin Barthel:n Indeksiä, jonka perusteella osallistujat jaettiin kahteen ryhmään. Toiseen ryhmään kuuluivat ne, jotka saivat <20 pistettä ja toiseen ≥ 20 pistettä. Kyselylomakkeita olivat esimerkiksi Oral Health Impact Profile, jossa oli 14 kohtaa (OHIP-14). Kysymykset liittyivät suun terveyden vaikutukseen yleiseen hyvinvointiin. The Oral Health-Related Quality of Life (OHRQoL) kysymyslomake arvioitiin käyttämällä OHIP-14. Osallistujat jaettiin kyseisen kyselylomakkeen perusteella <60 ja ≥ 60 ryhmiin saatujen pisteiden perusteella. GOHAI eli Geriatric Oral Health Assessment Index oli myös yksi testeistä. Kognitiota mitattiin MMSE:n korealaisella versiolla (MMSE-K). 20–30 pistettä saaneet luokiteltiin ”normaalit”-ryhmään ja 0–19 pistettä saaneet ”dementia”-ryhmään. (Cho ym. 2018)

3,5 % osallistujista (n = 288) oli naisia ja 51,3 % (n = 177) eli puolison tai muun perheen jäsenen kanssa. Suurin osaosallistujista (84,4 %, n = 298) oli käynyt kouluja kuusi tai alle kuusi vuotta, kun taas loppuilla (13,6 %, n = 47) koulutusta oli seitsemän vuotta tai enemmän. Normaalin kognition omaavia oli 82,3 % eli 284 ja dementia-ryhmään kuului 17,7 % eli 61. Edellä mainittuja seikkoja tutkittiin frekvenssianalyysin avulla ja CROSS_OVER ANAYSILLA verrattiin seikkoja arjen aktiivisuuden kanssa. OHIP-14, GOHAI ja MMSE-K pisteitä verrattiin käyttäen χ^2 -testiä, t-testiä ja ANOVA:a. Arjen aktiivisuuden, OHIP-14 ja GOHAI, demencian, ADJUSTED iän, sukupuolen, koulutuksen ja hampaiden käytön välistä yhteyttä selvittäessä käytettiin logistista regressioanalyysiä. Tutkimuksen tulosten perusteella kognitio oli hyvä, kun päivittäinen aktiivisuus ja suun terveyteen liittyvä elämänlaatu olivat myös hyvällä tasolla. Tilastollinen merkitsevyys ($P < 0.005$) löydettiin, kun päivittäinen aktiivisuus oli huono, jolloin odds ratio dementiaalle oli 2.66 ja adjusted odds ratio sukupuolelle, iälle, asumismuodolle, hampaistolle ja koulutustasolle oli 2.99. Tutkimus siis kehottaa ikääntyneiden ihmisten suunterveyteen panostamista, sillä hampaistoon liittyvät ongelmat voidaan yleensä ennaltaehkäistä. Sitä kautta saataisiin parannettua ikääntyneiden elämänlaatua. (Cho ym. 2018)

5.1 Keinoja suun terveyden parantamiseen

Muistisairaiden suun hoidon tulisi olla yhteneväinen terveiden iäkkäiden suunhoidon ja sairauksien ennaltaehkäisyn kanssa. Tämä vähimmäistavoitteen saavuttamiseksi suun terveydenhuollon ammattilaisten tulisi suunnata terveyttä edistävää neuvontaa muistisairaiden huolenpidosta vastaaville. Tietämys keinoista parantaa dementiaa sairastavien suun terveyttä on havaittu olevan puutteellista heitä hoitavien keskuudessa.

Heikentyneestä kognitiosta kärsivät ikäihmiset ovat suunterveyden ammattilaisten näkökulmasta hankala potilasjoukko. Heille voi myös kehittyä suuremmalla riskillä jokin suun alueen sairaus. Rozas N. ym. (2017) tekivät systemaattisen katsauksen kognitiivisesti heikentyneille ikäihmisille suunnatuista tehokkaista interventioista suun ja hampaiden terveyden säilyttämiseksi. Tutkimuksiksi hyväksyttiin englanninkieliset, vuosina 1995–2016 tehdyt tutkimukset, joissa tutkijat olivat tarkastelleet suun terveyttä ≥ 65 -vuotiailla dementiaa sairastavilla tai henkilöillä, joilla kognitio oli heikentynyt. Kyseiselle ryhmälle oli suoritettu interventio. Kriteerit täyttäviä tutkimuksia valikoitui katsaukseen lopulta yhdeksän. Tutkimukset kerättiin PubMedistä, CINAHL:sta (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) ja Embasesta. Lähes kaikissa tutkimuksissa ongelmana oli dementiaa sairastavien tai kognitiivisesti heikentyneiden pieni otos. Tutkimuksissa oli keskitytty enemmän ennaltaehkäiseviin menetelmiin ikääntyneiden ihmisten keskuudessa. Lisäksi vain yksi oli satunnaistettu vertaileva koe, muista tutkimuksista puuttui luotettava kontrolliryhmä. Kolme tutkimusta selvitti hampaistoon tehtyjen toimenpiteiden vaikutusta suun terveyteen pitkällä aikavälillä. Toiset kolme taas keskittyivät seuraamaan, paransiko elektroninen laite (esimerkiksi sähköhammasharja) suun terveyttä tutkittavilla ryhmillä. Neljä tutkimusta raportoi, kuinka hoitohenkilökunnan kouluttaminen mahdollisesti vaikuttaa iäkkäiden suun terveyteen. Elektronisten apuvälineiden ja hoitohenkilökunnan koulutuksen vaikutus oli suurinta niiden potilaiden kohdalla, jotka tarvitsivat suun hoidossa apua. Suun alueen ongelmiin puuttuminen ja niiden korjaaminen taas hyödytti enemmän itsenäisiä potilaita sekä myös avustusta tarvitsevia. (Rozas ym. 2017)

5.2 Mekanismit

Keskeisenä toimenä parodontiitin ehkäisyssä ja etenemisen pysäyttämisessä on kotihoidon tehostus (Kwon ym. 2021). Potilaalle, omaiselle tai hoitohenkilökunnalle tulisi antaa selvät ohjeet sen suorittamisesta. Hoidon edetessä kotihoito-ohjeiden kertaaminen ja mahdollisesti niiden korjaaminen kuuluvat klinikon tehtäviin.

5.2.1 Hygieniavaiheen hoito

Hygieniavaiheen hoidolla pyritään ei-kirurgisesti kuntouttamaan subgingivaalista dysbioosia (Dongudomdacha ym. 2001). Hampaiden pinnat, jotka sopivat olosuhteidensa puolesta dysbioottisten bakteerien kolonisoitumiselle, voidaan muuttaa niille epäsuotuisiksi. Menetelmiä ovat kotona suoritettava suuhygienian tehostaminen, suunhoidon ammattilaisen toimesta tehtävä hammaskiven ja bakteeriplakin poisto sekä juuren pintojen kuntoutus.

Hygieniavaihe pitää sisällään myös huonoennusteisten hampaiden poistot, plakkia retentoivien tekijöiden, kuten esimerkiksi paikkaylimäärien, eliminoinnin (Eberhard ym. 2015). Käsi-instrumenttien lisäksi hoidossa voidaan käyttää ultraäänikärkiä. Paikallispuudutteen käyttö on mahdollista ja tietyissä tilanteissa suositeltavaa. Ammattilaisen suorittaman hygieniavaiheen hoito voidaan suorittaa koko hampaistoon kerralla. Toinen vaihtoehto on jakaa se osiin. Hoidon jakamista eri suuruisiin osiin on tutkittu, jotta saataisiin selville tehokkain paraneminen. Kerralla suoritettujen instrumentoinnin etuina ajatellaan olevan, ettei jo hoidetuille alueille siirtyisi patogeenejä edelleen infektoituneilta pinnoilta. Käytännössä hoitajaksojen määrään vaikuttaa kuitenkin käytettävissä oleva aika, työn vaatavuustaso ja potilaan resurssit.

5.2.2 Antibioottihoidon yhdistäminen hoitoon

Mekaanisen puhdistuksen lisäksi (hammaskiven ja bakteeriplakin poisto sekä mahdollinen juurenpintojen kuntoutus) voidaan harkita systeemisten antibioottien käyttöä. Ei-kirurgisen hoidon lisäksi niillä pyritään saamaan parempi vaste parodontiitille. Viimeaikaiset satunnaistetut kliiniset kokeet (Liaw ym. 2019), systeemiset katsaukset ja meta-analyysit ovat antaneet tuloksia niiden käytön puolesta (Zandbergen ym. 2016).

Teughels ym (2020) tekemässä systeemisessä katsauksessa oli mukana 28 kaksoissokkoutettua satunnaistettua kontrolloitua koetta. Ne selvittivät, millainen vaikutus systeemisillä antibioottihoidoilla oli parodontiittipotilaiden hoidossa. Tutkimuksissa parodontiitti oli vaiheeltaan joko keskivaikkea tai vaikea. Meta-analyysin tulokset olivat seuraavat; koko suun ientaskujen syvyyden pieneneminen oli tilastollisesti merkittävä (0,448 mm) samoin kuin kliinisen kiinnitystason kasvu (0,389 mm) kuuden kuukauden seurantajakson aikana. Tulokset säilyivät 12 kuukauden seurannan ajan. Myös verenvuoto taskumittausta tehtäessä väheni ja residuaalitaskujen osuus pieneni. Suurin hyöty saavutettiin käyttämällä mekaanisen depuraation lisänä amoksisilliiniä ja metronidatsolia. (Teughels ym. 2020)

Antibiottiresistenssi ja systeemisten antibioottien haittavaikutukset potilaille on kuitenkin otettava huomioon hoitoa suunniteltaessa. Khattri ym. (2020) meta-analyysin tulokset antoivat epävarmoja tuloksia antibioottihoidon lisähyödyistä parodontiitin hoidossa. Amoksisilliini, metronidatsoli ja atsitromysiini olivat tärkeimmät tutkittavat antibiootit parodontiitin mekaanisen hoidon yhteydessä. Monessa tutkimuksessa potilailla ilmeni antibioottihoidon haittapuolia; oksentelua, pahoinvointisuutta, metallin makua suussa ja ripulia. Antibioottihoitoa suunniteltaessa potilaalle tulee kertoa mahdollisista sivuvaikutuksista. Kliinikoiden tulee hoitoa suunniteltaessa miettiä mikrobiresistenssin kehittymisen riskiä ja suhteuttaa hoidon tarpeellisuus potilaan kokonaistilanteeseen. (Khattri ym. 2020)

Eickholz ym. 2019 tekemä tutkimus antoi viitteitä siitä, että antibioottihoidon teho yhdessä mekaanisen puhdistuksen kanssa riippuisi potilaan iästä ja parodontiitin vaikeusasteesta (Eickholz ym. 2019).

5.2.3 Parodontaalikirurgia

Hygieniavaiheen hoidon jälkeen arvioidaan parodontiumin vaste hoidolle (Newman 2018). Hoitovasteen arviointi suoritetaan noin kuusi viikkoa hygieniavaiheen hoidon jälkeen. Siinä määritetään myös tarve mahdolliselle parodontaalikirurgialle. Kirurgian kontraindikaatio na pidetään riittämätöntä omahoitoa. Vertikaalisten ja luun sisäisten defektien alueella havaitaan useimmin syviä ientaskuja vielä hygieniahoidon jälkeen. Niissä kohdissa

kirurgialla voidaan saada muokattua luuta osteotomian ja-plastian avulla niin, että ne ovat vähemmän otollisia bakteerien kasvulle. Alueilla, joissa taas ei ole luun aiheuttamia syviä ientaskuja, voidaan suorittaa pehmytkudosresektio.

Regeneratiivisella kirurgialla pyritään uudelleenrakentamaan sairauden tuhonnutta parodontaalikudosta (Newman 2018). Siinä koitetaan indusoida luun uudelleenmuodostumista ja saada sitä kautta lisää tukea hampaille. Myös vertikaalisten- ja luun sisäisten taskujen kohdalla voidaan harkita regeneratiivista kirurgiaa. Regeneratiivinen kirurgia perustuu erilaisten luusiirremateriaalien käyttöön.

6 POHDINTA

Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan saada selville, minkälainen yhteys parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä on. Yhteyden selvittämisen lisäksi pitäisi tutkia sen merkittävyyttä. Tulisi myös selvittää, minkä mekanismin tai mekanismien kautta taudit ovat kytköksissä toisiinsa. Pitkän aikavälin interventiotutkimuksia tarvittaisiin myös. Niillä voitaisiin selvittää, onko parodontiumin hoidolla vaikutusta kognition heikkenemisen ja sitä kautta myös Alzheimerin taudin etiologiaan.

Jos kyseisten sairauksien todetaan linkittyvän voimakkaasti toisiinsa, saataisiin preventiivisellä hoidolla säästettyä paljon yhteiskunnan resursseja samoin kuin potilaan ja tämän läheisten voimavaroja. Hammaslääkäriin tulee kiinnittää erityistä huomiota jo nuorten ja keski-ikäisten potilaiden parodontiumin kuntoon ja hoitoon, sillä parodontiitin uskotaan olevan alidiagnosoitu. Diagnosointia tehostamalla saataisiin samalla seulottua potilaat, jotka voivat olla parodontiitin takia vaarassa sairastua Alzheimerin tautiin. Jos parodontiitti osoittautuisi yhdeksi selkeäksi Alzheimerin taudin etiologiseksi tekijäksi, voitaisiin taudin preventiivisessä hoidossa huomioida enemmän parodontiumin hoitoa.

LÄHDELUETTELO

- Bird TD (1993) Alzheimer Disease Overview. In: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (eds.). University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved, Seattle (WA).
- Cafferata EA, Alvarez C, Diaz KT, Maureira M, Monasterio G, González FE, Covarrubias C & Vernal R (2018) Multifunctional nanocarriers for the treatment of periodontitis: Immunomodulatory, antimicrobial, and regenerative strategies. *Oral Diseases*, 0(0).
- Chen CK, Wu YT & Chang YC (2017) Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1): 56.
- Cho M-J, Jung E-K, Jung Y-S, Shin H-E, Kim E-K, Kim H-C, Choi Y-H & Song K-B (2018) Relationship between the activities of daily living, oral health-related quality of life and dementia. *Geriatrics & Gerontology International*, 18(6): 943–949.
- Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, Russo LL & Muzio LL (2020) The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2): 10.3390/jcm9020495.
- Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M & Potempa J (2019) *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1): eaau3333.
- Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF & Douglas CWI (2001) Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(5): 437–445.
- Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm P-M, Needleman I & Worthington H v (2015) Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4): CD004622.
- Eickholz P, Koch R, Kocher T, Hoffmann T, Kim T, Meyle J, Kaner D, Schlagenhaut U, Harmsen D, Harks I & Ehmke B (2019) Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis severity and patients' age: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4): 491–501.
- He W, You M, Wan W, Xu F, Li F & Li A (2018) Point-of-Care Periodontitis Testing: Biomarkers, Current Technologies, and Perspectives. *Trends in Biotechnology*.
- Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, Aljewari HW, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC & Watanabe K (2018) Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PloS One*, 13(10): e0204941.
- Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J & de Leon MJ (2020) Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1): 242–271.
- Khattari S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, Eachempati P, Kusum CK, Bhat KG, Johnson TM & Lodi G (2020) Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Koskinen S, Lundqvist A & Ristiluoma N (toim.) (2012). Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveystieteiden tutkimuskeskus, Raportti 68/2012. Helsinki 2012.
- Kwon T, Lamster IB & Levin L (2021) Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, 71(6): 462–476.
- Lee JB, Shin HJ, Kim DY & Pang EK (2019) Evaluation of prognosis related to compliance with supportive periodontal treatment in patients with chronic periodontitis: a clinical retrospective study. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 49(2): 76–89.
- Liaw A, Miller C & Nimmo A (2019) Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: a preliminary randomized controlled trial. *Australian Dental Journal*, 64(2): 145–152.
- Newman M, Carranza F, Takei H & Klokkevold, P. (2014). *Carranza's clinical periodontology* (12. ed.). St. Louis (Miss.): Elsevier Saunders.
- Nilsson H, Berglund JS & Renvert S (2018) Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10): 1142–1149.
- Olsen I & Singhrao SK (2015) Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *Journal of Oral Microbiology*, 7: 29143.
- Parodontiitti: Käypä hoito-suositus (2016). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (julkaistu 11.10.2016). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 12.5.2019.
- Polis B & Samson AO (2019) A New Perspective on Alzheimer's Disease as a Brain Expression of a Complex Metabolic Disorder. In: T. Wisniewski (ed.). Brisbane (AU).
- Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C & Salvi GE (2015) Bleeding on Probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(2): 150–159.
- Rao C v, Asch AS, Carr DJJ & Yamada HY (2020) 'Amyloid-beta accumulation cycle' as a prevention and/or therapy target for Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 19(3): e13109.
- Robinson M, Lee BY & Hane FT (2017) Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 57(2): 317–330.
- Rozas NS, Sadowsky JM & Jeter CB (2017) Strategies to improve dental health in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review. *Journal of the American Dental Association* (1939), 148(4): 236-245.e3.
- Scarfe WC, Azevedo B, Pinheiro LR, Priaminiarti M & Sales MAO (2017) The emerging role of maxillofacial radiology in the diagnosis and management of patients with complex periodontitis. *Periodontology 2000*, 74(1): 116–139.
- Sengoku R (2020) Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology*, 40(1): 22–29.
- Sochocka M, Sobczynski M, Sender-Janeczek A, Zwolinska K, Blachowicz O, Tomczyk T, Zietek M & Leszek J (2017) Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Current Alzheimer Research*, 14(9): 978–990.
- Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, Bild V, Chiriac SIB, Solcan C, Bild W & Ababei DC (2019) Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*, 10(1): 10.3390/biom10010040.

- Sung C-E, Huang R-Y, Cheng W-C, Kao T-W & Chen W-L (2019) Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(8): 790–798.
- Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P & Herrera D (2020) Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22): 257–281.
- Watermeyer T & Calia C (2019) Neuropsychological assessment in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a global perspective. *Journal of Global Health*, 9(1): 10317.
- Zandbergen D, Slot DE, Niederman R & van der Weijden FA (2016) The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health*, 16(1): 27.