

APOE 4-ALLEELIEN ROOLI SAAMELAISVÄESTÖN MUISTISAIRAUKSISSA

Petra Maarit Rantsi
Syventävien opintojen tutkielma
Neurologian klinikka, OYS
Oulun yliopisto 9/2017
Professori Anne Remes,
LT, el Johanna Krüger

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Rantsi, Petra Maarit: Apoe 4-alleelien rooli saamelaisväestön muistisairauksissa

Syventävien opintojen tutkielma: 30 sivua

Alzheimerin tauti (AT) on yleisin etenevä muistisairaus. Eteneviin muistisairauksiin luetaan myös aivoverenkiertosairauden muistisairaus, Lewyn kappale- patologiaan liittyvät aivoja rappeuttavat sairaudet ja otsaohimolohkorappeumat. Elimistön rasva- aineenvaihduntaan liittyvän apolipoproteiini E4- (ApoE4) alleelin on todettu olevan sydän- ja verisuonisairauksien, kuten myös AT:n myöhemmällä iällä alkavan muodon geneettinen riskitekijä. ApoE4-alleelin yhteyttä muihin eteneviin muistisairauksiin ei ole osoitettu.

Vaikka ApoE4:n roolia muistisairauksien ja etenkin AT:n riskitekijänä on tutkittu maailmalla runsaasti eri väestöissä, ApoE4-alleelin roolia saamelaisten muistisairauksissa ei ole aiemmin tutkittu. Yksittäisen aiemman tutkimuksen perusteella Suomen saamelaisista 5%:lla on E2-, 64%:lla E3- ja 31%:lla E4-alleeli. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ApoE4- alleelin esiintyminen Suomen Lapin saamelaisväestön muistisairauspotilailla. Tutkimukseen osallistui yhteensä 50 saamelaista potilasta, joilla oli todettu muistihäiriö tai muistisairauden diagnoosi. Laskimoverinäytteet ApoE-fenotyyppitystä varten ja kyselykaavakkeiden tiedot kerättiin saamea puhuvan sairaanhoitajan avulla.

ApoE4- alleeli esiintyi yhteensä 78%:lla potilaista (n=39). Apolipoproteiini E-fenotyyppiä E3/E3 kantoi 22% (n=11) potilaista, E3/E4 62% (n=31), E4/E4 14% (n=7) ja E2/E4 2 % (n=1) tutkittavista. Verrokkeja tutkimuksessa ei ollut, mutta tuloksia verrattiin aiempaan tietoon ApoE-alleelien esiintyvyyteen sekä saamelaisilla että maailmanlaajuisesti AT:a sairastavilla. Yhteenvedon voidaan todeta, että ApoE4 on tärkeä riskigeeni muistisairauksille myös saamelaisväestössä. Lisäksi huomionarvoista on, että ApoE4-alleelin esiintyminen saamelaisväestön muistipotilailla on korkein, mitä on kuvattu missään aiemmassa muistipotilaiden ja AT-tutkimuksissa.

avainsanat: ApoE, Alzheimer, saamelainen, muistisairaudet

3. SISÄLLYS

1. OTSIKKO.....	1
2. TIIVISTELMÄ.....	2
3. SISÄLLYS.....	3
4. JOHDANTO.....	4
5. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	5
5.1 Etenevät muistisairaudet.....	5
5.2 Alzheimerin tauti	6
5.2.1 Oireet ja diagnostiikka.....	6
5.2.2 Riskitekijät	8
5.3 Aivoverenkierrosairaudenmuistisairaus	9
5.4 Muut etenevät muistisairaudet.....	10
5.5 Apolipoproteiini E	13
5.2.1 ApoE yleistä.....	13
5.5.2 Apo E:n rooli etenevissä muistisairauksissa.....	14
6. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT.....	17
7. TUTKIMUSMENETELMÄT.....	18
7.1 Laskimoverinäytteet ja kyselykaavakkeet.....	18
7.2 Laboratoriomenetelmät.....	19
8. TULOKSET.....	20
9. POHDINTA.....	22
LÄHDELUETTELO.....	26

4. JOHDANTO

Muistisairaudet lisääntyvät väestön keski- iän noustessa. Dementiaa esiintyy 2-3 %:lla 70- 75 vuotiaista ja 85- vuotiaista jopa 20-25 %:lla. Kehittyneissä maissa dementiaan johtavat muistisairaudet näyttää yleistyvän. Alzheimerin tauti (AT) on muistisairauksista yleisin ja aivoverenkiertosairauden muistisairaus toiseksi yleisin. Yhdessä nämä kattavat noin 80 % kaikista tapauksista. Länsimaissa sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät, kuten kohonnut verenpaine, tupakointi, liikalihavuus ja diabetes lisäävät sairastumisriskiä. Alueelliset- ja kulttuuriin liittyvät erot vaikuttavat riskitekijöiden kautta myös dementian syntyyn.

AT:n etiologia on monitekijäinen ja vielä pitkälti tuntematon. Elämäntapa- ja ympäristötekijöiden lisäksi geneettisillä tekijöillä on merkitystä AT:n synnyssä. ApoE4-alleeli on tunnistettu tärkeimmäksi AT:n geneettiseksi riskitekijäksi. ApoE4- alleelin esiintyminen tiedetään olevan pohjoisilla alueilla yleisempää kuin esimerkiksi Välimeren alueella. Lisäksi alueelliset erot, eristäytyneisyys ja kulttuuriin liittyvät erot ovat ajan saatossa voineet vaikuttaa ApoE-fenotyyppien jakaumaan väestössä.

Saamelaiset ovat pitkään asuttaneet samoja alueita Suomen Lapissa. Suomessa saamelaisuuden määritelmänä on saamelaiskäräjälain kolmannen pykälän (3§) ehdot. Sen mukaan saamelainen on henkilö, joka pitää itseään saamelaisena edellyttäen, että hän itse tai ainakin yksi hänen vanhemmistaan tai isovanhemmistaan on oppinut saamen kielen ensimmäisenä kielenään. Saamelaisia on Suomessa noin 10 000 ja heistä noin 3400 asuu käsivarren tuntumassa. (Saamelaiskäräjät 2014)

Saamelaisten kaukaiset sukujuuret ovat Euroopassa, josta väki kulkeutui itäistä ja läntistä reittiä kohti Fennoskandiaa. Geeniperimässä on mitokondriaalisten DNA-tutkimusten mukaan myös viitteitä aasialaisesta perimästä, joka kulkeutui Venäjältä Uralin alueelta pohjoiseen. (Huyghe ym. 2011) Tutkielman tarkoituksena on selvittää ApoE-fenotyyppin ja ApoE4-alleelin yleisyys Suomen Lapin saamelaisväestössä potilailla, joilla on diagnosoitu muistisairaus tai todettu muistihäiriö. Aiempaa tutkimustietoa ApoE4- alleelin roolista Suomen saamelaisten keskuudessa ei juuri ole.

5. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

Dementiassa on kyse oireyhtymästä, ei erillisestä sairaudesta. Muistihäiriön lisäksi tilaan liittyy henkisen toiminnan ja muiden korkeampien aivotoimintojen heikentyminen potilaan aiempaan kognitiiviseen tasoon verrattuna. Dementian vuoksi ongelmia voi tulla ammatillisesti tai sosiaaliset suhteet voivat kärsiä, kun sosiaalinen kanssakäyminen vaikeutuu. Dementia voi olla ohimenevä, etenevä tai pysyvä jälkitila. Etenevissä muistisairauksissa dementoituminen on pysyvää, eikä tila enää korjaannu. (Erkinjuntti ym.1996) Dementiassa muisti heikkenee ja päivittäiset toiminnot vaikeutuvat. Samalla usein henkilön persoonallisuus muuttuu. Tilanteen edetessä puheen tuottamisessa tai ymmärtämisessä voi olla vaikeuksia. Liikuntakyvyn heikentyminen on myös hyvin tyypillistä. Muiden tilojen, kuten masennuksen ja deliriumin poissulkeminen on tässä yhteydessä hyvin tärkeää. (Butler & Radhakrishnan 2012)

5.1 Etenevät muistisairaudet

Suomessa muistisairauteen sairastuu vuosittain noin 14 000 henkeä, työikäisiä näistä on noin 7000. Pitkäaikaishoidossa asuvista potilaista suurimmalla osalla on dementia. Yleisimmät etenevät muistisairaudet ovat Alzheimerin tauti (AT) ja aivoverenkiertosairauden muistisairaus , jotka kattavat 70-80% kaikista muistisairauksista (Rizzi ym. 2014). Muita harvinaisempia eteneviä muistisairauksia ovat Lewyn kappale tauti (LKT), Parkinsonin tautiin liittyvä muistisairaus sekä otsa-ohimolohkorappeumat. (Muistisairaudet:Käypä hoito 2017)

Tärkein etenevien muistisairauksien riskitekijä on korkea ikä (Kivipelto ym. 2008, Imtiaz ym. 2014, Deckers ym. 2015). Oletettavaa siis on, että keski-ian noustessa myös etenevät muistisairaudet lisääntyvät. Muistisairauksien riskitekijöitä ovat myös elintasosairauksinakin pidetyt lihavuus, diabetes, korkea verenpaine, dyslipidemia ja metabolinen oireyhtymä. (Rizzi ym. 2014) Dementian riski liittyy perinnöllisten tekijöiden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutukseen (Kivipelto ym. 2008). Terveelliset elämäntavat pitävät siis yllä myös aivojen normaalia toimintaa. Matala koulutustaso näyttää myös lisäävän riskiä sairastua AT:iin.

Apolipoproteiini E4-alleeli on tunnistettu sydän -ja verisuonisairauksien sekä myöhään alkavan AT:n geneettiseksi riskitekijäksi. ApoE4-kantajilla on myös suurentunut riski kuolla dementiaan verrattuna ApoE2- ja ApoE3-alleelin kantajiin (Liu ym. 2013, Strand ym. 2015). Yksittäinen peritty ApoE4-alleeli näyttäisi lyhentävän elinikää 6-7 vuodella (Reitz 2015). Erityisen suuri riski dementiaan liittyvään menehtymiseen oli E4-homotsygooteilla, kun taas henkilöillä joilla oli E2-fenotyyppi, riski oli pienempi. Dementiaan liittyvän kuolleisuuden riski oli suurin niillä E4- fenotyypin potilailla, joilla oli myös enemmän elämäntapoihin liittyviä riskitekijöitä, kuten tupakointi, verenpainetauti, liikunnan vähyys tai perussairautena diabetes. Elintapojen merkitys dementian ehkäisyssä ja myös kuolleisuuden vähentämisessä korostuu siis ApoE4-kantajilla. (Strand ym. 2015)

5.2 Alzheimerin tauti

AT on yleisin etenevä muistisairaus länsimaissa käsittäen noin 60 % tapauksista (Rizzi ym. 2014). AT jaetaan harvinaisempaan varhaiseen muotoon (early onset Alzheimer's disease, EOAD), jonka puhkeamisikä on alle 65 vuotta ja myöhemmällä yli 65 iällä puhkeavaan muotoon (late onset Alzheimer's disease, LOAD). (Tanzi 2013, Karch ym. 2014, Rao ym. 2014)

5.2.1 Oireet ja diagnostiikka

Kolme eri geeniä; amyloidi prekursoriproteiini (APP), preseniliini 1 ja 2 (PSEN1 ja PSEN2) on liitetty AT:n varhaisen muodon patofysiologiaan (Tanzi 2013, Karch ym. 2014, Rao ym. 2014). Mutaatiot näissä kolmessa geenissä liittyvät beeta-amyloidipeptidin pitoisuuden muutoksiin aivoissa (De-Paula ym. 2012, Karch ym. 2014, Reitz & Mayeux 2014). PSEN1 on geeneistä yleisin ja PSEN2 harvinaisin (Rao ym. 2014). Uusia harvinaisia AT:n riskiin liittyviä variantteja, jotka vaikuttavat APP:n metaboliaan, on myös hiljattain löydetty. Näitä ovat muun muassa TREM2 (Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2) ja UNC5C (Unc-5 Netrin Receptor C).(Guerreiro & Hardy 2014)

LOAD sairastumisikä on yli 65- vuotta ja 95 % potilaista kuuluu tähän ryhmään. LOAD ei periydy yhtä vahvasti kuin EOAD, joten sairastuneiden ensimmäisen asteen sukulaisilla on kaksinkertainen riski saada AT elämänsä aikana. (Reitz & Mayeux 2014) Kaksos- ja

sukututkimusten perusteella geneettisillä tekijöillä on vaikutusta ainakin 80 %:ssa AT:n aiheuttamista demeniatapauksista (Tanzi 2013, Hohman ym. 2016). Kolme EOAD liittyvää geeniä APP, PSEN1 ja PSEN2 sekä LOAD liittyvä ApoE kattavat yhdessä 30- 50 % periytyvyydestä (Tanzi 2013). ApoE4 alleelin lisäksi LOAD syntyyn on yhdistetty noin 20 geneettistä muutosta, joilla on vaikutusta sairastumisriskiin. Nämä geenit vaikuttavat muun muassa beeta- amyloidin käsittelyyn ja poistamiseen, kalsiumioni- viestintään ja reaktioihin soluväliaineessa. AT on monisyinen geneettinen sairaus, johon ei ole olemassa tehokasta hoitoa. (Hohman ym. 2016)

AT:n oireena on etenevä muistihäiriö, joka hiljalleen vaikuttaa päivittäisiin toimiin. Lähimuisti heikentyy ja uusien asioiden mieleen painaminen vaikeutuu. Ongelmat tulevat tavallisesti ensimmäisenä esille työssä ja päivittäisissä toimissa kotona. Myöhemmin myös varhaisempien muistikuvien käsittely vaikeutuu. Sairauden edelleen edetessä ilmaantuu kielellisiä, hahmottamiseen liittyviä ja toiminnan ohjaukseen liittyviä ongelmia. Etenkin sairauden loppuvaiheessa virtsanpidätyskyvyttömyys ja puhumattomuus ovat tyypillisiä. Deluusioita tai hallusinaatioita voi myös esiintyä. (Erkinjuntti ym. 2015)

Oireet syntyvät aivohermokudoksen rappeutuessa ja vaihtelevat potilaiden kesken sen mukaan mihin osaan vauriot kohdistuvat. AT:ssa aivoihin kertyy amyloidiplakeiksi kutsuttuja proteiinikertymiä solunulkoiseen tilaan ja hermosäiekertymiä hermosolujen solunsisäiseen tilaan. Hermosäiekertymien esiintyminen liittyy vahvasti hermoston vajaatoimintaan ja taudin etenemiseen. (Karch ym. 2014) Sairauteen viittaavia amyloidiplakkeja ja neurofibrillikimppuja tosin kertyy tavallisesti jo paljon ennen kliinisten oireiden kehittymistä (Holtzman ym. 2011).

Nykyisin AT diagnoosin kriteerit jaetaan kolmeen ryhmään: prekliininen AT, lievä muistihäiriöoireinen AT ja varsinainen AT muistisairaus. Kuvantamislöydökset ja tunnistetut biomarkerit toimivat diagnoosin tukena, vaikkakin kliiniset oireet ovat diagnoosin perustana. Edellytyksenä on että etenevä muistihäiriö on kehittynyt kuukausien tai vuosien aikana. (Petersen 2012) Mikäli tila siis on kehittynyt äkillisesti esimerkiksi päivien aikana, siinä todennäköisesti on kyse muusta sairaudesta kuin AT. Oireena tulisi olla uuden tiedon omaksumisen vaikeudet ja kognitiivisten toimintojen heikentyminen. Erotusdiagnoosiin kannalta oleelliset tilat kuten aiempi aivotapahtuma, neurologiset sairaudet, muut

muistisairaudet ja keskushermostoon vaikuttavien lääkitysten rooli tilanteessa on poissuljettava ennen diagnoosia. Geneettisen mutaation toteaminen APP, PSEN1 ja PSEN 2 geeneissä varmentaa AT:n diagnoosin. (Petersen 2012)

MMSE (Minimental State Examination)- ja CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)-muistitestit ovat seulontamenetelmiä, joita käytetään perusterveydenhuollossa. Potilaille, joilla epäillään AT:ia tai muuta muistisairautta, tehdään etiologisena selvittelynä aivojen kuvantaminen joko magneetti (MRI)- tai tietotokonetomografia (TT) tutkimuksella muistiprotokollan mukaisesti, jossa sisemmän ohimolohkon rappeutuminen on AT:iin viittaava löydös. Selkäydinnesteestä voidaan tutkia Alzheimer-merkkitekijät; tau, fosfo-tau ja beeta-amyloidi-42. AT:ssa selkäydinnesteen beeta-amyloidi-42 pitoisuus on yleensä matala ja fosfo-tau ja tau-proteiinipitoisuudet ovat koholla. Aivojen positroniemissiotomografialla eli PET-tutkimuksella voidaan todeta vähentynyt glukoosiaineenvaihdunta molemmin puolin temporoparietaalisesti ja amyloidin esiintyminen kudoksessa merkkiaineen avulla. (Muistisairaudet: Käypä hoito 2017)

Tärkeimmät AT:n biomarkkerit voidaan jakaa kahteen ryhmään. Aivojen beeta-amyloidin kertymään liittyvät matala aivoselkäydinnesteen beeta-amyloidi 42 pitoisuus ja positiivinen amyloidilöydös aivojen PET-tutkimuksessa. Hermokudoksen vaurioon viittaavia löydöksiä ovat puolestaan kohonneet selkäydinnesteen fosforyloitu tau- ja tau-proteiinipitoisuudet, matalammat 18-fluorodeoksiglukoosipitoisuudet aivojen PET-tutkimuksessa temporoparietaalikuorikerroksen seudussa ja MRI-tutkimuksessa todetut löydökset. Tärkeimmät sairautteen viittaavat aivojen rappeumamuutokset todetaan ohimolohkon keski-, ala- ja sivuosissa, sekä parietaalilohkon kuorikerroksen keskiosissa. (McKhann ym. 2011) Varmistus AT:n diagnoosille saadaan tarvittaessa aivobiopsia- tai obduktionäytteeseen perustuvasta histopatologisesta tutkimuksesta (Thies & Bleiler 2011, Petersen 2012).

5.2.2 Riskitekijät

AT:n riskitekijöitä on tutkittu selvästi eniten. Tärkeimpiä riskitekijöitä AT:lle ovat korkean iän lisäksi korkeat kolesteroliarvot, korkea verenpaine sekä vähäinen fyysinen aktiivisuus keski-iässä, kuten myös tupakointi. (Kivipelto ym. 2008, Imtiaz ym. 2014, Deckers ym. 2015) Diabetes ja ylipaino keski-iässä lisäävät myös riskiä sairastua (Mangialasche ym. 2013).

Keski-iässä tupakointi myös nostaa riskiä AT: iin apolipoproteiini E4 kantajilla (Rusanen ym. 2010). Pidempi koulutus näyttäisi vähentävän riskiä, päinvastoin kuin esimerkiksi Lewyn kappale- taudissa (Butler & Radhakrishnan 2012). Todennäköisesti taudin patogeneesiin liittyy myös aivojen immunologisen järjestelmän väliset yhteisvaikutukset ja reaktiot, jotka voivat vaikuttaa taudin etenemiseen ja vaikeusasteeseen. Myös ulkoiset tekijät, kuten systeeminen inflammaatio voivat muokata aivojen immunologisia prosesseja ja edistää näin taudin etenemistä. (Heneka ym. 2015)

Apolipoproteiini E4 (ApoE4) on tunnistettu tärkeimmäksi perinnölliseksi riskitekijäksi myöhäisellä iällä alkavan AT:n puhkeamiselle (Rao ym. 2014, Yu ym. 2014, Hohman ym. 2016). Apolipoproteiini E4-alleeli on itsenäinen riskitekijä AT:lle, myös sen jälkeen kun tulos on mukautettu elämäntavat ja vaskulaariset tekijät huomioiden. ApoE4-alleelin kantajilla terveellisten elämäntapojen vaikutus dementiariskin vähentämisessä siis korostuu. (Kivipelto ym. 2008)

Eräissä tutkimuksissa oli tavoitteena selvittää riskitekijöitä, jotka ennustavat potilailla lievän kognitiivisen laskun etenemistä AT:ksi. Voimakkain yhteys todettiin aivo- selkäydinnesteen korkeilla tau- ja fosfotau-pitoisuuksilla. Myös hippokampus- atrofia, temporaalilohkon keskiosien atrofia ja entorinaalinen atrofia olivat voimakkaita AT:n ennustekijöitä. Lisäksi positiivinen yhteys havaittiin ApoE fenotyyppien E4/E4- homotsygooteilla kuten myös E4-heterotsygooteilla. Positiivinen yhteys todettiin myös esimerkiksi aivo-selkäydinnesteen kokonais-tau- proteiinipitoisuudella, masennuksella, diabeteksella, kohonneella verenpaineella, korkealla iällä ja matalalla MMSE- testituloksella. (Li ym. 2016)

5.3 Aivoverenkiertosairauden muistisairaus

AT:n jälkeen toiseksi yleisin muistihäiriötä aiheuttava sairaus on aivoverenkiertosairauden muistisairaus, joka aiheuttaa noin 1-20 prosenttia tapauksista (Kling ym. 2013, O'Brien & Thomas 2015). Aivoverenkiertosairauden muistisairaus on etenevä sairaus, jonka vaikutukset liittyvät aivojen vähentyneeseen verenkiertoon erinäisistä syistä. Sairauden takana voi olla esimerkiksi aivokudoksen äkillinen hapenpuute, hypoksia tai aivokudoksen tuhoutuminen muista syistä. Kudostuhoa voivat aiheuttaa muun muassa korkea verenpaine, aivojen

amyloidiangiopatia tai verenpurkaumista johtuvat vauriot. (Rizzi ym. 2014) Keskeisiä alatyyppejä ovat pienten suonten tauti, suurten suonten tauti ja aivoinfarktit, jotka sijaitsevat tiedonkäsittelyn kannalta kriittisillä alueilla (Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017, Venkat ym. 2015). Tutkitusti hyväksytyä hoitoa aivoverenkiertosairauden muistisairauteen ei ole. Taudin luokittelu ja diagnostiset kriteerit eivät myöskään ole yksiselitteiset. (O'Brien & Thomas 2015) Muistisairaudella on lukuisia ilmenemismuotoja, riippuen siitä mihin aivojen osiin eriasteiset soluvauriot paikantuvat.

Hidastunut ajatuksen kulku, muistamattomuus, masentuneisuus, ahdistuneisuus ja muut tiedonkäsittelyyn liittyvät hankaluudet ovat sairaudelle tyypillisiä oireita (Venkat ym. 2015). Aivoverenkiertosairauden muistisairauden riskitekijöitä ovat korkea verenpaine, ateroskleroosi, halvaukset ja metabolinen oireyhtymä. (Giau ym. 2015) Diabetes lisää myös riskiä sairastua (Venkat ym. 2015). Runsas tyydyttyneiden rasvojen ja kolesterolin saanti näyttäisi myös olevan yhteydessä sairauden syntyyn. Aivoverenkiertosairauden muistisairauden itsenäiseksi riskitekijäksi on myös yhdistetty AT:n myöhäisen muodon geneettinen riskitekijä ApoE4. Kaikki tutkimustulokset aiheesta eivät kuitenkaan ole olleet yksiselitteiset. (Giau ym. 2015)

Diagnostiikassa hyödynnetään aivojen magneettitutkimusta. Selkäydinnestenäytteestä tai muusta laboratoriodiagnostiikasta ei ole apua sairauden selvittelyissä, koska pelkästään aivoverenkiertosairauden muistisairaudelle tyypillisiä löydöksiä ei ole. Pienten suonten taudille ominaisia kuvantamislöydöksiä ovat laaja- alaiset valkean aineen muutokset tai lakunaari-infarktut. Lisäksi voidaan nähdä aivojen atrofiaa ja laajentuneita perivaskulaarituloja. Suurten suonten taudissa usein nähdään aivokuorelle ja sen alapuolisiin osiin sijoittuvia infarktimuutoksia tai aivoverenvuotoja. Mikäli PET-tutkimukseen päädytään, voidaan tässä todeta läiskittäisiä muutoksia. (Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017)

5.4 Muut etenevät muistisairaudet

Rappeuttavista muistisairauksista Parkinsonin tautiin liittyvä muistisairaus on toiseksi yleisin yli 65- vuotiailla potilailla (Kalia & Lang 2015). Tyypillisiä Parkinsonin tautiin liittyviä motorisia oireita ovat jähmeys, liikkeiden hidastuminen, vapina ja kävelyvaikeudet

(Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017). Sairauden perimmäinen syy on tuntematon (Miller & O'Callaghan 2015). Lewyn kappaleiden kertyminen aivohermokudokseen ja dopaminergisten hermosolujen kato mustatumakkeesta ovat tyypillisiä löydöksiä. Oireet puhkeavat viiveellä usein noin 5- 15 vuoden kuluttua hermostoa rappeuttavan prosessin alusta. (Miller & O'Callaghan 2015)

Altistuminen torjunta- aineille, meijerituotteiden käyttö ja aiemmat päähän kohdistuneet vammat näyttäisivät lisäävän riskiä sairastua Parkinsonin tautiin. Tupakoinnilla, kofeiinin saannilla, fyysisellä aktiivisuudella ja tulehduskipulääkkeiden käytöllä on todettu sairaudelta suojaava vaikutus. (Ascherio & Schwarzschild 2016) Tupakoinnin ja liiallisen kofeiinin saannin muiden haitallisten vaikutusten vuoksi vain liikuntaa ja yleistä fyysistä aktiivisuutta voidaan suositella sairauden ehkäisemiseksi. Lääkehoito on oireenmukaista, hermostoa rappeuttavaa prosessia hidastavaa hoitoa ei toistaiseksi ole (Kalia & Lang 2015).

Parkinsonin taudin diagnostiikan kannalta oleellisia löydöksiä ovat hitaasti etenevät toispuoliset motoriset oireet. Diagnoosin pohjana on neurologinen tutkimus, jossa todetaan ainakin kaksi keskeistä oiretta ja poissuljetaan muut sairaustilat. Lepovapina käsissä tai sormissa on hyvin tyypillinen oire. Potilaalla voi olla myös masennusta, kognitiivisia muutoksia, virtsarakon toiminnan häiriöitä, uneen liittyviä häiriöitä tai harhoja. Periytyvien mutaatioiden testaamista voidaan harkita tapauksissa, joissa suvussa esiintyy useammalla henkilössä Parkinsonin tautia. Rutiininomaiselle testaamiselle ei ole perusteita. Tärkeimmät sairauteen liittyvät perinnölliset mutaatiot ovat LRRK2- ja SNCA- mutaatiot. (Parkinsonin tauti: Käypä Hoito 2015)

Lewyn kappale taudissa (LKT) aivohermokudokseen kertyy alfa-synukleiinia, Lewyn kappaleiksi kutsuttua proteiinia (Mayo & Bordelon 2014). Sairaudella on yhteisiä piirteitä sekä AT:n että Parkinsonin taudin kanssa (Oinas ym. 1998). Alfa-synukleiini kertyy solunsisäiseen tilaan häiriten näin hermosolujen toimintaa. Proteiinikertymät painottuvat tavallisesti aivokuoren alueelle. (Butler & Radhakrishnan 2012) Potilaan oireina esiintyy keskittymiskyvyn häiriöitä, hallusinaatioita, parkinsonismia sekä etenevää dementiaa. LKT:ssa kognitiiviset muutokset ensimmäisen vuoden aikana ovat nopeammin eteneviä kuin Parkinsonin taudissa. LKT- potilailla myös verbaalinen suoriutuminen ja toimintakyky ovat vaikea- asteisemmin häiriytyneitä. (Mayo & Bordelon 2014)

LKT:n riskitekijöitä on Parkinsonin taudin esiintyminen suvussa, aiemmin todettu masennus, ahdistus, vanha aivotapahtuma ja pitkä koulutus (Butler & Radhakrishnan 2012). LKT diagnosoidaan oireiden, eli keskittymis- ja hahmottamiskyvyn muutosten, muistin heikentymisen ja kuvantamislöydöksen mukaan. Keski-ohimolohkon surkastuminen muisti-indikaatiolla otetussa MRI- tutkimuksessa tukee diagnoosia. (McKeith ym. 2003) Sairaudelle ominaista on kognitiivisten oireiden vaihtelevuus, toisin kuin AT:ssa. Lisäksi dementoituminen tapahtuu usein nopeammin ja nuoremmalla iällä kuin Parkinsonin taudin muistisairaudessa, vaikka ekstrapyramidaalioireita esiintyy molemmissa sairauksissa. (Oinas ym. 1998) LKT:n erottaminen Alzheimerin taudista tai Parkinsonin taudin muistisairaudesta voi olla joskus haastavaa.

Otsa- ohimolohkorappeumat pitää sisällään joukon keskushermoston sairauksia, joille on ominaista häiriöt käyttäytymisessä, toimintakyvyssä tai kielellisessä suoriutumisessa. Otsalohkodementia voi puhjetessaan jäljitellä myös monia psykiatrisia sairauksia. (Rademakers ym. 2012, Warren ym. 2013, Bang ym. 2015) Sosiaalisten taitojen, sekä sympatia- ja empatiakyvyn heikentyminen alkuvaiheessa on tavallista (Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017). Otsa- ohimolohkorappeumaan liittyvä muistisairaus alkaa yleensä nuoremmalla iällä, tyypillisesti ennen 65-vuoden ikää (Bang ym. 2015). Muistin heikentyminen tapahtuu hitaasti, eikä dementoituminen siis ole sairauden alkuvaiheessa hallitsevin oire. (Rademakers ym. 2012)

Otsa-ohimolohkorappeumaan kuuluu kaksi tyypillistä oirekuvaa. Muistisairauden tyypit ovat otsalohkodementia ja primaarinen etenevä afasia, joka jaotellaan edelleen etenevään sujumattomaan afasiaan, semanttiseen dementiaan ja logopeniseen etenevään afasiaan. Otsalohkodementia käsittää noin puolet otsa-ohimolohkorappeumista ja nämä arviolta 5 % kaikista etenevistä ja 10 % työikäisten muistisairauksista. (Rademakers ym. 2012, Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017)

Otsa-ohimolohkorappeumissa aivojen kuorikerroksen kuduskato eli atrofia painottuu otsalohkoihin ja ohimolohkojen etuosiin. Sairauden alkuvaiheessa kuduskato voi vielä puuttua ja magneettitutkimuslöydös saattaa olla normaali. (Warren ym. 2013, Bang ym. 2015) Diagnostiikka on haastavaa. Usein käyttäytymisen muuttuminen johtaa ensin psykiatristen sairauksien selvittelyihin. Myöhemmin huono vaste hoidoille ja oireiden vaikeutuminen

johtavat otsa- ohimolohkorappeuman diagnoosiin yhdessä tyypillisen TT- tai MRI-kuvantamislöydöksen kanssa. (Muistisairaudet: Käypä Hoito 2017)

Otsaohimolohkorappeumat periytyvät osin autosomaalisesti vallitsevasti (Whitwell & Josephs 2012). Positiivinen sukuhistoria on 25 -50 %:lla sairastuneista (Rademakers ym. 2012).

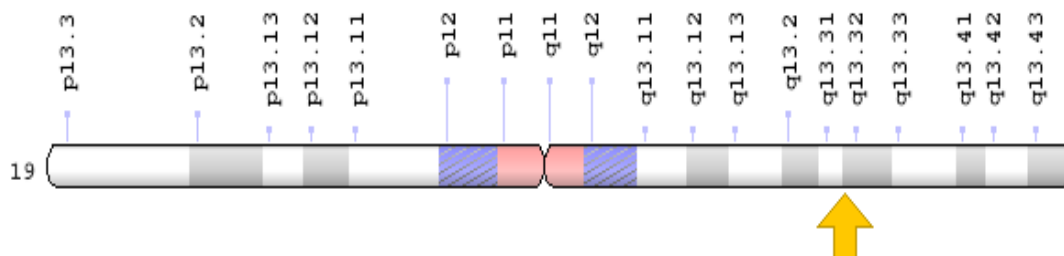
Sairauden aiheuttava mutaatio on taustalla noin 10- 20 %:lla sairastuneista. Tyypilliset mutaatiot ovat MAPT- (microtubule associated protein tau), PGRN- (progranulin), C9ORF72-(chromosome 9 open reading frame 72) ja VCP- (valosin containing protein) geneissä. (Warren ym 2013) Suurin osa, yli 80 prosenttia, perinnöllisistä tapauksista liittyy MAPT, PGRN ja C9ORF72-mutaatioihin (Onyike & Diehl-Schmid 2013).

5.5 Apolipoproteiini E

Apolipoproteiini E on elimistön rasvametaboliaan- ja hermoston normaaliin toimintaan liittyvä proteiini. Proteiinilla on vaikutusta myös hermostoa rappeuttavissa sairauksissa.

5.5.1 Yleistä tietoa Apo E

ApoE:n tehtävänä on vaikuttaa lipoproteiinien ja rasva-ainesosien sitoutumiseen solukalvojen pinnan reseptoreihin plasmassa ja kudospasteesssä (Huang & Mahley 2014). Proteiinia koodittava geeni sijaitsee kromosomissa 19 (Liu ym. 2013). Apo E- geenin tarkka sijainti kromosomissa 19 on 19q13.32 (kuva 1)(US. National Library of Medicine 2008).



Kuva1. Apolipoproteiini E-geenin sijainti kromosomissa 19

Geeni sisältää neljä eksonia, kolme intronia ja yhteensä 3597 emäsparia (Giau ym. 2015). ApoE- geeni ilmentyy kolmena alleelina epsilon 2, epsilon 3 ja epsilon 4 (Liu ym. 2013, Huang & Mahley 2014, Foraker ym. 2015). Soluissa on kaksi kopiota jokaisesta geenistä, joten kahdesta alleelistä koostuvia genotyyppejä on yhteensä kuusi: e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4 ja e4/e4. Homotsygootteja ovat e2/e2, e3/e3 ja e4/e4. Heterotsygootteja taas e2/e3, e2/e4 ja e3/e4. Kolme proteiinia ApoE2, ApoE3 ja ApoE4 eroavat rakenteeltaan toisistaan vain yhden tai kahden aminohapon verran. Nämä vaihtelevat aminohapot sijaitsevat paikalla 112 ja 158. (Giau ym. 2015)

Alleelien jakauma maailmalla on seuraavanlainen: ApoE2 7.3 %, ApoE3 79 % ja ApoE4 13.3 %. Apolipoproteiini E:stä on myös alleelit E1 ja E5, mutta nämä ovat hyvin harvinaisia esiintyen alle 0,1 %:lla väestöstä. (Giau ym. 2015) Samansuuntainen löydös alleelien jakaumasta havaittiin myös toisessa tutkimuksessa, siinä alleelien jakauma oli: 8.4 % E2, 77.9 % E3 ja 13.7 % E4 (Liu ym. 2013).

Alleelien esiintyminen kuitenkin vaihtelee alueellisesti geneettisten eroavaisuuksien ja maantieteellisen sijainnin mukaan. Esiintymiseen väestössä vaikuttavat esimerkiksi maantieteellinen sijainti, ilmasto, eristäytyneisyys, geenien kasaantuminen ja evoluution myötä pitkällä aikavälillä tapahtunut luonnollinen muokkaantuminen (Giau ym. 2015). ApoE3 ja ApoE4 esiintyvyys vaihtelee Euroopassa etelä- pohjoisakselilla. Etelä-Euroopassa Välimeren alueella APOE4:n esiintyvyys on huomattavasti vähäisempää kuin pohjoisilla alueilla (Crean ym. 2011).

5.5.2 Apo E rooli etenevissä muistisairauksissa

ApoE4-alleeli on tunnistettu myöhään alkavan AT:n eli LOAD:n ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijäksi (Corbo & Scacchi 1999). Sydän- ja verisuonisairaudet puolestaan lisäävät riskiä sairastua aivoverenkiertosairauden muistisairauteen. ApoE4 tunnistettiin riskitekijäksi yhdessä korkean iän kanssa myös toisessa tutkimuksessa (Foster ym. 2017). Apo E:n tarkkaa vaikutusmekanismia AT:n patogeneesissä ei ole vielä pystytty osoittamaan. (Liu ym. 2013, Ringman ym. 2014, Yu ym. 2014, Foraker ym. 2015, Serrano-Pozo ym. 2015) ApoE4 on tutkimuksissa kuitenkin yhdistetty aivojen hidastuneeseen metaboliaan ja beeta- amyloidin kertymiseen (Verghese ym. 2011, Liu ym. 2015, Serrano-

Pozo ym. 2015). Keskushermostossa ApoE toimii myös kolesterolin välittäjänä hermosoluille (Giau ym. 2015). AT:ia sairastavilla potilailla E4- alleeli esiintyy arviolta 40 %:lla (Liu ym. 2013). Tutkimusnäyttöä on myös siitä, että ApoE4:n vaikutus AT:n kehittymisessä näyttäisi olevan vahvempi naisilla kuin miehillä (Altmann ym. 2014, Ungar ym. 2014). E4-alleelilla ja Parkinsonin taudilla ei tutkimusten mukaan ole yhteyttä (Giau ym. 2015).

Apo E4-alleelia kantavilla potilailla AT:n riski on kolminkertainen, kun taas kahta E4- alleelia kantavilla se on jopa 12-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla E4- alleelia ei ole (Holtzman ym. 2012, Serrano-Pozo ym. 2015). Toisessa artikkelissa todettiin samansuuntainen riski. Henkilöillä, jotka ovat epsilon 4 suhteen homotsygootteja, eli heillä on kaksi E4- alleelia, on 15- kertainen riski sairastua AT:iin. (Ringman ym. 2014) 91%:lla Apo E4- homotsygooteista henkilöistä AT todetaan jossain elämän vaiheessa. Sairauden kliiniset oireet näkyvät heillä keskimäärin 68 vuoden iässä. Apo E4- heterotsygooteilla luvut ovat vastaavasti 47 % ja 76 vuotta, kun taas Apo E2 ja Apo E3 kantajilla luvut ovat 20 % ja keskimäärin 84 vuotta. (Liu ym. 2013) Apo E2-alleelin kantajilla on keskimääräistä pienempi riski sairastua, eli alleelin kantajilla on tutkimusten mukaan AT:lta suojaava vaikutus (Verghese ym. 2011, Liu ym. 2013, Serrano-Pozo ym. 2015).

Kuopiossa tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 980 iältään 69- 78- vuotiasta henkilöä, AT todettiin 46:lla. 35,9%:lla näistä sairastuneista AT- potilaista ja 16,5%:lla ei-dementikoista todettiin ApoE4-alleeli (Kuusisto ym. 1994). Erään toisen tutkimuksen mukaan AT:ia sairastavista potilaista Pohjois-Euroopassa ApoE4-alleelin kantajia on jopa 61.3 % ja E4-alleelin suhteen homotsygootteja 14.1 % (Ward ym. 2012). Eräissä meta- analyysissä AT:ia sairastavilla potilailla ApoE4 esiintyi Pohjois-Euroopassa taas 64.84 %, (95 % viiteväli 62.05-67.63) (Crean ym. 2011). AT- potilailla Apo E4- kantajia oli merkitsevästi vähemmän Aasiassa, Etelä- Euroopan ja Välimeren maissa kuin Pohjois-Amerikassa ja Pohjois-Euroopassa (Ward ym. 2012).

AT:n lisäksi ApoE4 on riskitekijä myös aivoverenkiertosaikauden muistisairaudessa. Apolipoproteiini E on geneettinen tekijä, joka vaikuttaa plasman lipiditasoihin. Suomalaisessa tutkimuksessa selvitettiin ApoE- fenotyyppi ja plasman lipiditasot yhteensä 1577 suomalaiselta nuorelta. Seerumin kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja Apo B- pitoisuudet lisääntyivät Apo E- fenotyyppi järjestyksessä seuraavasti: E2/2, E3/2, E4/2, E3/3,

E4/3, ja E4/4. Jopa alle kouluikäisillä lapsilla seerumin lipiditasot noudattelivat samaa kaavaa. Kuuden vuoden seurannan aikana havaitut erot kolesterolipitoisuuksissa pysyivät kutakuinkin muuttumattomina (Lehtimäki ym. 1990). ApoE muun muassa kiinnittyy LDL-rasvahappoihin ja osallistuu lipoproteiinien kuljetukseen verenkierrosta maksaan eritettäväksi. ApoE myös vaikuttaa muiden rasvametaboliaan liittyvien proteiinien ja entsyymien, kuten lipaasien aktiivisuuteen. Järjestelmän häiriötön toiminta ylläpitää myös normaalia aivotoimintaa. (Giau ym. 2015)

ApoE- fenotyyppi voi vaikuttaa myös aivoinfarktin todennäköisyyteen. ApoE4-alleeli on yhdistetty suurempaan aivoinfarktin esiintymiseen. (Giau ym. 2015) Eräessä tutkimuksessa iäkkäillä ApoE4-kantajilla todettiin vähentynyt aktiivisuus MRI-tutkimuksessa useilla aivoalueilla verrattuna niihin, jotka eivät olleet E4-alleelin kantajia. Aivoverenkierron virtaukset olivat myös heikentyneet ApoE4-kantajilla. Tutkittavat kuvattiin muistitestin aikana. (Foster ym. 2017) ApoE-genotyyppi näyttäisi siis vaikuttavan aivotoimintaan etenkin iäkkäillä henkilöillä. E4-alleeli on tutkimuksissa yhdistetty myös huonompaan kognitiiviseen suoriutumiseen, lievään muistihäiriöön ja muistioireiden etenemiseen dementia-asteelle. (Reitz 2015) AT:N ja aivoverenkiertosairauden muistisairauden lisäksi yhteyttä muihin eteneviin muistisairauksiin ei ole osoitettu.

6. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Eteneviä muistisairauksia saamelaisväestössä on tutkittu vähän. ApoE4-frekvenssistä Suomen saamelaisilla on ennestään hyvin vähän tutkimuksia. Yhden vanhemman tutkimuksen mukaan apolipoproteiini E4 yleisyys, kuten myös seerumin korkea kolesterolipitoisuus, oli saamelaisilla muuta suomalaista väestöä yleisempää (Luoma 1998).

ApoE4:n tiedetään olevan yleisempi pohjoisilla alueilla. Lisäksi saamelaisten pysyvyys käsivarren tuntumassa ja perinteisen kulttuurin vaaliminen on voinut vaikuttaa geenien rikastumiseen alueella. ApoE4 on tunnistetusti AT riskitekijä. Tarkoituksena oli selvittää kuinka paljon ApoE4- alleelin kantajia ja E4 /E4- homotsygotteja aineistossa on ja miten löydökset korreloivat muistihäiriöisten tutkimuspotilaiden kyselykaavakkeista saatuihin esitietoihin.

7. TUTKIMUSMENETELMÄT

7.1 Laskimoverinäytteet ja kyselykaavakkeet

Syventävien opintojen aineistoa varten oli aiemmin haettu lupa Pohjois- Pohjanmaan sairaanhoitopiirin eettiseltä toimikunnalta. Aineisto käsittää 50 itsensä saamelaiseksi kokevan muistin heikentymisestä kärsivän potilaan EDTA- laskimoverinäytteet ja paperisen kyselykaavakkeen tiedot. Laskimoverinäytteet ja tiedot on kerätty Inarin ja Utsjoen seudulta saamea puhuvan sairaanhoitajan avulla.

Laskimoverinäytteet otettiin aseptiikkaa käyttäen kyynärvarren laskimosta. Tietoja kerättiin sekä aineiston potilailta itseltään, että mahdollisesti vastaanotolla mukana olleilta omaisilta. Kaikki potilaat olivat kirjoittaneet suostumuksensa näytteiden käyttöön tieteelliseen tarkoitukseen. Kyselykaavakkeessa kysyttiin syntymäaika, sukupuoli, mahdollinen diagnoosi, tieto ensimmäisen asteen sukulaisten muistioireista ja MMSE- testitulokset.

Saamelaisuuden määritelmänä oli saamelaiskäräjien kriteerit, jonka mukaan saamelainen on henkilö, joka pitää itseään saamelaisena ja myös kielellinen peruste täyttyy. Tutkittavilta edellytettiin lukeutuminen saamelaiskulttuuriin edustajaksi. Tutkimukseen mukaan otetuilla henkilöillä on täytynyt olla dementiaan viittaavia oireita tai jo diagnosoitu muistisairaus. Muistisairauden diagnostiikka on tehty joko perusterveydenhuollossa tai erikoissairaanhoidossa muistisairauksiin perehtyneen lääkärin toimesta. Kyselykaavakkeiden tiedot ja laskimoverinäytteiden tulokset kerättiin.

Aineistossa oli alussa 36 naista ja 19 miestä. Suurin osa heistä on pohjoissaamea puhuvia. Tutkittavista 19:lla oli AT- diagnoosi, 17:lla määrittämätön muistihäiriö, 1 Parkinsonin tautiin liittyvä muistisairaus, 1 aivoverenkiertosairauden muistisairaus ja 1 aivotapahtuman jälkitila. 18 potilaalla ei ollut papereissa tarkempaa merkintää muistihäiriön tyypistä. Muistin heikentymää myös näillä potilailla on kuitenkin ollut, koska se on ollut edellytyksenä tutkimukseen osallistumiseen. Kaikki tutkittavat eivät täyttäneet aineistossa vaadittavia kriteerejä, näin lopulta aineistoksi jäi 33 naisen ja 17 miehen tiedot.

7.2 Laboriomenetelmät

DNA:n eristys EDTA-laskimoverinäytteestä tehtiin kaupallisen QIAamp DNA Blood mini kit (QiaGen) menetelmää käyttäen. Tämän jälkeen DNA- näytteet säilytettiin -20C lämpötilassa tutkimusnäytepakastimessa. Apolipoproteiini E4-alleelin määrittäminen tehtiin neurologian klinikan laborantin avustamana. Geenien monistaminen suoritettiin PCR-reaktiota käyttäen. Tämän jälkeen monistettu PCR-tuote puhdistettiin ja tarkistettiin 1,5 % SeaKem LE-agarosigeeliä käyttäen. PCR-tuotteen digestiossa käytettiin puskurina Green Buffer ja entsyyminä Fermentas HhaI. Tämän jälkeen tuotteet erotettiin geielektroforeesilla käyttämällä MetaPhor-geeliä. Tulokset luettiin UV-valossa ja fenotyypit määritettiin alla olevan mallin mukaisesti vertailumarkkeria käyttäen (kuva 2)(Research Gate 2008- 2017).



Kuva.2 Esimerkki ApoE genotyyppien erottumisesta geielektroforeesissa.

8. TULOKSET

Tutkittu potilasaineisto käsitti kaikkiaan 50 potilasta. Tutkittavista 66 % (n=33) oli naisia ja 34 % (n=17) oli miehiä. Kaikista potilaista AT:a sairastavia oli 36% (n= 18), aivoverenkierrosairauden muistisairautta esiintyi 4% (n= 2) , Parkinsonin tautia 2% (n=1) ja määrittämätöntä muistihäiriötä 58% (n=29). Apolipoproteiini E2- alleelia oli aineistossa 1% (n=1), E3 53% (n=53) ja E4 46% (n=46). Fenotyyppiä E3/E3 oli 22 % näytteistä (n=11), E3/E4 62 % (n=31), E4/E4 14 % (n=7) ja E2/E4 2 % (n=1) tutkittavista. ApoE4 esiintyi 39 näytteessä viidestäkymmenestä eli yhteensä 78 % näytteistä (Taulukko 1).

Taulukko 1. Apolipoproteiini E- alleelikombinaatioiden yleisyys aineistossa

	<u>E2/E4</u> n (%)	<u>E3/E3</u> n (%)	<u>E3/E4</u> n (%)	<u>E4/E4</u> n (%)	n (%)
<u>mies</u>	1 (2)	1 (2)	12 (24)	3 (6)	<u>17 (34)</u>
<u>nainen</u>		10 (20)	19 (38)	4 (8)	<u>33 (66)</u>
	<u>1 (2)</u>	<u>11 (22)</u>	<u>31 (62)</u>	<u>7 (14)</u>	<u>50 (100)</u>

ApoE4- heterotsygootteja oli aineistossa yhteensä 64 % (n=32) ja homotsygootteja 14 % (n=7). AT-diagnoosi oli 34,3 % (n=11) kaikista heterotsygooteista ja 71,4 % (n=5) kaikista homotsygooteista. Kaiken kaikkiaan AT-diagnoosi oli asetettu 41 % (n=16) niistä 39 potilaasta jolla E4- alleeli esiintyi. Vaskulaarista dementiaa sairastavista kahdesta naispotilaasta, molemmat olivat E4-suhteen heterotsygootteja fenotyyplitään E3/ E4. Myös yhdellä Parkinsonin tautia sairastavalla miehellä fenotyyppi oli E3/ E4.

Miehillä ApoE4-alleeli esiintyi 94,1 % (n=16) ja naisilla 69,7 % (n=23). Miehistä E4-alleelin suhteen heterotsygootteja oli 76,5 % (n=13) ja homotsygootteja 17,6 % (n=3). Naisilla vastaavat luvut olivat 57,6 % (n=19) ja 12,1 % (n=4). Miehillä AT:n diagnoosi oli 47 % (n=8) ja naisilla 30,3 % (n=10). Miehistä AT diagnoosi oli 7 heterotsygooteista ja 1 homotsygootilla. Naisista AT diagnoosi oli 4 heterotsygooteista ja 4 homotsygooteista.

Useassa kyselykaavakkeessa oli muistisairauden kohdalla muistihäiriö, muttei diagnoosia. Kun tiedetään AT:n aiheuttavan jopa 60- 70 % muistihäiriöistä, todennäköisesti aineistossa on potilaita, joilla AT diagnoosiin ei vielä oltu päästy. Muistioireiden takana on todennäköisesti ollut etenkin naisten ryhmässä AT-tapauksia, koska naisten 19 heterotsygootista vain neljällä oli AT diagnoosi, kun taas miesten ryhmässä 13 heterotsygootista jopa seitsemällä oli AT .

9. POHDINTA

ApoE4- alleeli esiintyi jopa 78 %:lla tutkittavista. Pohjoisilla alueilla ApoE4-alleeli on yleisempi kuin esimerkiksi Välimeren alueella, joten on mielekästä tarkastella lukuja muihin pohjoisiin alkuperäiskansoihin verraten. Toki myös vertailu suomalaisten lukuihin antaa viitettä siitä onko ApoE4 yleisempi juuri saamelaisten keskuudessa. Kun lisäksi tiedetään että ApoE4 on AT:n tunnistettu riskitekijä, voidaan tuloksia verrata myös iäkkäiden AT:a sairastavien pohjoisilla alueilla asuvien potilaiden ApoE4-alleelin esiintymislukuihin.

Kun verrataan ApoE- fenotyyppejä muistisairailta potilailla, oleellista on, onko potilaalla AT tai aivoverenkiertosairauden muistisairaus vai jokin muu etenevä muistisairaus, jossa ApoE4 ei ole riskitekijä. Esimerkiksi AT- potilailla tai dementiaa sairastavilla potilailla todennäköisemmin on ApoE4- alleeli, koska se on sairauden riskitekijä. Nuorilla terveillä henkilöllä taas todennäköisemmin ApoE4- esiintyminen on vähäisempää.

Tutkimuksia Suomessa asuvien saamelaisten ApoE-genotyypistä on vain vähän. Eräässä tutkimuksessa Suomen saamelaisten ApoE4-alleelin yleisyydeksi todettiin 31 % (Lehtinen ym 1994). Aineistossa oli 70 Lapin saamelaista, joiden molemmat vanhemmat olivat saamelaisia. Muiden ApoE-alleelien frekvenssit olivat ApoE2 5% ja E3 64%. Venäjän Kola- saamelaisilla ApoE4-alleelin esiintyvyydeksi on todettu 20,5 % (Kozlov ym. 2008). Näyttäisi siis, että ApoE4 esiintyvyydessä olisi eroja myös saamelaiskulttuurien kesken. Näissä tutkimuksissa henkilöt olivat yleistä väestöä, ja heidän sairaushistoriastaan ei ole tietoa. Kuitenkaan muistisairautta heillä ei erikseen mainittu olevan. Muuta tietoa saamelaisten ApoE-genotyypistä ei löydy kirjallisuudesta.

Grönlannin inuiittiväestöä on tutkittu aikaisemmin useammassa tutkimuksessa. Eräässä työssä tutkittiin 98 potilaan ruumiinavausnäytteistä ApoE-genotyyppi ja verrattiin sitä muihin pohjoisen kansoihin. Tutkimuksessa todettiin, että alleelien jakauma oli E2 1,5 %, E3 77,6 % ja E4 20,9 % näytteistä. E2/E2 ja E2/E4 ei ollut ainuttakaan. E2/E3 oli 3,1 %, E3/E3 oli 57,1 %, E3/E4 37,8 % ja E4/E4 2 %. (Donald ym. 1999) Tutkittavilla ei ollut todettuja muistioireita tai muistisairautta kuten tutkielman aineiston potilailla ja tämä osaltaan vaikuttaa tulokseen ja siihen miten tuloksia voi vertailla. Yhteistä potilailla verrattuna tutkielman aineistona oleviin potilaisiin oli se, että molemmat kuuluvat alkuperäisväestöön ja asuvat

pohjoisilla alueilla. Toisessa inuiitteja koskevassa tutkimuksessa ApoE4 todettiin 23 %:ssa näytteistä (Gerdes ym. 1996). Kaukasian inuiiteilla ApoE4-alleeli esiintyy tutkimuksen mukaan 22.9 %:lla väestöstä (de Knijff ym. 1992) Myös pohjosiin alkuperäiskansoihin lukeutuvien 40-87 vuotiaiden Siperian eskimoiden näytteistä todettiin ApoE4-alleeli 10 %:lla (Ebbesson ym. 1996). Näissä kaikissa kolmessa tutkimuksessa E4-esiintyvyys on vähäisempää kuin aineiston potilailla. Tosin näissäkään tutkimuksissa aineiston henkilöillä ei ollut muistihäiriötä.

Suomalaisessa tutkimuksessa määritettiin ApoE 1577:ltä 9-24 vuotiaalta suomalaiselta nuorelta. ApoE E2 oli 3,9 %:ssa, E3 76,7 %:ssa ja E4 19,4 %:ssa näytteistä. Fenotyypit olivat alueellisesti jakamattomassa koko maan nuorisossa E2/E2 0,3 %, E3/E2 5,4 %, E4/E2 1,8 %, E3/E3 58,7 %, E4/E3 30,6 % ja E4/E4 3,2 %. (Lehtimäki ym. 1990) Toisen vanhemman tutkimuksen mukaan suomalaisilla ApoE-alleelien frekvenssit ovat E2 4,1 %, E3 73,3 % ja E4 22,7 %. Suomessa E4-esiintyvyys on moniin muihin maihin verrattuna korkeampi ja E2-alleeli harvinaisempi. E4- homotsygootteja on puolestaan noin 6,3 % suomalaisessa väestössä. On esitetty että geeni olisi säilynyt väestössä osin pohjoisen sijaintinsa takia, jolloin geneettistä sekoittumista olisi ollut ehkä vähemmän kuin muissa tutkituissa populaatioissa. (Ehnholm ym. 1986) Oletettavasti ApoE4:n säilyminen käsivarren tuntumassa olisi myös todennäköistä. Suuressa osassa ApoE-fenotyyppejä pohjoisen alkuperäiskansoilla koskevista tutkimuksista ei tutkittavilla myöskään ollut AT:a, jolloin oletettavasti ApoE4 yleisyys on tästäkin syystä vähäisempää.

Aineiston potilaista 38:lla oli AT diagnoosi. Kun tiedetään että AT on syynä ainakin 70 % etenevien muistioireista ja dementiasta, on mahdollista, että suuri osa määrittämättömistä muistihäiriöistä aineistossa johtui alkavasta AT:sta. Tälle väitteelle ei tosin saada varmistusta, mutta AT:n esiintymislukujen valossa näin voisi päätellä. Aivoverenkiertosairauden muistisairaus oli aineistossa asetettu yhdelle potilaalle ja yhdellä oli aivotapahtuman jälkitila, joka tässä yhteydessä tulkitaan myös aivoverenkiertosairauden muistisairaudeksi, suurten suonten taudiksi. Aivoverenkiertosairauden muistisairautta esiintyi siis 4 %:lla, joka ei myöskään vastaa tiedettyä yleisyyttä 15- 20 %. Oletettavaa on, että määrittämättömistä muistihäiriöistä kärsivien vanhuspotilaiden joukossa on myös aivoverenkiertosairauden muistisairautta sairastavia. Parkinsonin tautiin liittyvää muistisairautta esiintyi 2 %:lla tutkittavista.

Aiempien tutkimusten valossa AT:a sairastavilla potilailla E4-alleeli esiintyy arviolta 40 %:lla (Liu ym. 2013). Tämä luku 40 % tosin vastaa esiintyvyyttä yleisesti, eikä ota huomioon esimerkiksi alueellisia eroja. E4-alleelin osuus on omassa aineistossamme kuitenkin korkea verraten AT- potilaiden ApoE4 esiintyvyyteen Pohjois- Euroopassa ja Suomessa. Pohjois-Euroopassa AT:ia sairastavista ApoE4-alleelin kantajia oli 61.3 % ja E4-alleelin suhteen homotsygootteja 14.1 % (Ward ym. 2012). Toisen tutkimuksen mukaan ApoE4 esiintyi Pohjois-Euroopassa 64.84 %:lla (Crean ym. 2011). Suomalaisilla AT:ia sairastavilla potilailla ApoE4-alleeli esiintyi 35.9 %:lla ja 16.5 %:lla niistä, joilla dementiaa ei ollut (Kuusisto ym. 1994). Tutkimuksen tulos tosin poikkeaa paljonkin Pohjois-Euroopan luvuista ja tässä aineistossa havaitusta esiintyvyydestä.

Toisessa suomalaisessa tutkimuksessa tutkittiin 83 mahdollisesti AT:a sairastavan potilaan ApoE-genotyyppi. Terveitä kontroleja oli 164. E4-alleeli todettiin AT-ryhmässä 54.8 %:lla ja kontroleilla 20,2 %:lla. E4-homotsygoteilla riski sairastumiseen oli 18- kertainen. (Lehtimäki ym. 1995) Edellisen tutkimuksen aineistona oli suomalaisia AT-potilaita, jotka alueellisesti ja muistisairaus mukaan lukien ovat lähimpänä tämän aineiston potilaita. ApoE4-alleeliin esiintyvyys oli tässäkin tutkimuksessa kuitenkin matalampi (54.8 %) kuin tutkielman aineiston (78 %).

Alueelliset erot pohjoisen alkuperäiskansoihin kuuluvien AT- ja muistihäiriöpotilaiden keskuudessa selittävät vaihtelua ApoE4-alleelin esiintyvyydessä. Saamelaisten pysyvyys pohjoisilla alueilla ja uskollisuus omalle kulttuurilleen on voinut lisätä ApoE4-geenin säilymistä populaatiossa. Genotyyppien esiintymiseen vaikuttavat kuten aiemmin tekstissä todettu alue ja maantieteellinen sijainti, eristäytyneisyys ja geenien sekoittuminen ajan myötä. Eräissä tutkimuksissa on esitetty teoriaa sille, miksi ApoE4-alleeli näyttää säilyneen paremmin eristäytyneissä populaatioissa. Näissä populaatioissa kulttuuriin on ajan saatossa liittynyt ruoan etsintä ja mahdollisesti ajoittaista ravinnon puutetta, jolloin E4-alleelilla on voinut olla hyödyllisiä ominaisuuksia, kun ravintoa on ollut niukemmin tarjolla. (Corbo & Scacchi 1999)

On esitetty, että ApoE4 yleisyys AT potilaidenkin joukossa vaihtelee osin siksi, että sairaus on hyvin monitekijäinen, ja sen puhkeamiseen ja etenemiseen vaikuttavat sekä geneettiset-

että ympäristötekijät. Lisäksi etniset ja kulttuuriin liittyvät ominaisuudet voivat vaikuttaa sairauden ilmentymiseen ja siihen millainen vaikutus APOE4- alleelilla on. Lisäksi eri maiden välillä voi olla eroavaisuuksia sairauden määrittelyssä ja tutkimusasetelmissa, jotka osaltaan voivat vaikuttaa ApoE4-alleelin esiintymislukuihin. (Crean ym. 2011)

Tutkimuksen vahvuutena on tutkimuksen ainutlaatuisuus siten, että aiempaa tietoa saamelaisten ApoE-genotyypistä muistisairauspotilailla ei ole. Saamelaisia on Suomessa yhteensä noin 10 000 ja kotiseutualueella asuvia noin 3400 (Saamelaiskäräjät 2014). Aineisto kattaa noin 0,5 % kaikista kulttuurin edustajista ja noin 1,5 % käsivarren seudussa asuvista. Vaikka aineiston koko on kohtalaisen pieni (50 potilasta), se kattaa hyvin tutkitun alueen muistipotilaat. Tutkimuksen heikkoutena ovat kontrollien puute sekä potilaiden tarkan muistisairauden diagnoosin puute usealta potilaalta. Kontrolliaineistona olemme kuitenkin voineet verrata aiempaan tutkimukseen, jossa on selvitetty saman alueen väestön ApoE-alleelien frekvenssejä (Lehtinen ym 1994).

Yhteenvedona voidaan todeta että ApoE4:n esiintyminen Suomen Lapin saamelaisväestön muistipotilailla on korkeampi, kuin aiemmin väestötutkimuksessa todettu esiintyminen on ollut. ApoE4 voidaan tutkimuksen perusteella pitää tärkeänä riskigeeninä saamelaisväestön muistisairauksiin. Huomionarvoista on myös se, että ApoE-frekvenssi saamelaisväestön muistipotilailla on korkein mitä on kuvattu muistisairaus-, ja etenkin AT- potilaiden osalta, missään aiemmassa tutkimuksessa tai väestössä.

LÄHDELUETTELO

- Altmann A, Tian L, Henderson VW & Greicius MD (2014). Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol* 75(4): 563- 73.
- Ascherio A & Schwarzschild MA (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 15 (12):1257-1272.
- Bang J, Spina S & Miller BL (2015). Frontotemporal dementia. *Lancet* 24; 386(10004):1672-82.
- Boudreau DA, Scheer WD, Malcom GT, Mulvad G, Pedersen HS & Jul E (1999). Apolipoprotein E and atherosclerosis in Greenland Inuit. *Atherosclerosis* 145: 207 – 219.
- Butler R & Radhakrishnan R (2012). Dementia. *BMJ Clin Evid* 10; 2012.
- Corbo RM & Scacchi R (1999). Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* 63(4): 301- 10.
- Crean S, Ward A, Mercaldi CJ, Collins JM, Cook MN, Baker NL ym (2011). Apolipoprotein E ε4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31(1): 20- 30.
- de Knijff P, Johansen LG, Rosseneu M, Frants RR, Jespersen J & Havekes LM (1992). Lipoprotein profile of a Greenland Inuit population. Influence of anthropometric variables, Apo E and A4 polymorphism, and lifestyle. *Arterioscler Thromb* 12(12):1371-9.
- Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ ym (2015). Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(3):234-46.
- De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS & Forlenza OV (2012). Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 65: 329- 52.
- Ebbesson SO, Schraer C, Nobmann ED & Ebbesson LO (1996). Lipoprotein profiles in Alaskan Siberian Yupik Eskimos. *Arctic Med Res* 55(4): 165- 73.
- Ehnholm C, Lukka M, Kuusi T, Nikkilä E & Utermann G(1986). Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lipid Res* 27(3): 227- 35.
- Erkinjuntti T, Alhainen K, Frey H, Helkala E-L, Hervonen A, HietanenM ym (1996). Muistihäiriöt ja dementia. *Suomen Lääkärilehti* 10; 29: s2949.
- Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J & Soininen H (2015). Muistisairaudet. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Filippini N, Ebmeier KP, MacIntosh BJ, Trachtenberg AJ, Frisoni GB, Wilcock GK ym (2011). Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 1;54(1):602- 10.

- Foraker J, Millard SP, Leong L, Thomson Z, Chen S, Keene CD ym (2015). The APOE Gene is Differentially Methylated in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 48(3):745-55.
- Foster CM, Kennedy KM & Rodrigue KM (2017). Differential Aging Trajectories of Modulation of Activation to Cognitive Challenge in APOE ϵ 4 Groups: Reduced Modulation Predicts Poorer Cognitive Performance. *J Neurosci* 19;37(29): 6894- 6901.
- Gardner RC, Valcour V & Yaffe K (2013). Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. *Alzheimers Res Ther* 1; 5(4):27.
- Gerdes LU, Gerdes C, Hansen PS, Klausen IC, Faergeman O & Dyerberg J (1996). The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. *Hum Genet* 98(5): 546- 50.
- Giau VV, Bagyinszky E, An SS & Kim SY (2015). Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16;11: 1723- 37.
- Green RC, Christensen KD, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Royal CD ym (2015). A randomized noninferiority trial of condensed protocols for genetic risk disclosure of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 11(10):1222-30.
- Guerreiro R & Hardy J (2014). Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 11(4):732-7.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL ym (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 14(4):388-405.
- Hohman TJ, Bush WS, Jiang L, Brown-Gentry KD, Torstenson ES, Dudek SM ym (2016). Discovery of gene-gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium. *Neurobiol Aging* 38:141-50
- Holtzman DM, Morris JC & Goate AM (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 6;3(77):77-1.
- Holtzman DM, Herz J & Bu G (2012). Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(3):a006312.
- Huang Y & Mahley RW (2014). Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 72 Pt A: 3-12.
- Huyghe JR, Fransen E, Hannula S, Van Laer L, Van Eyken E, Mäki-Torkko E ym (2011). A genome-wide analysis of population structure in the Finnish Saami with implications for genetic association studies. *Eur J Hum Genet* 19(3):347-52.
- Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M & Soininen H (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol* 15; 88(4):661-70.
- Kalia LV & Lang AE (2015). Parkinson's disease. *Lancet* 29; 386(9996):896-912.
- Karch CM, Cruchaga C & Goate AM (2014). Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron* 2; 83(1):11-26.

- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K ym (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 6;137(3):149- 55.
- Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B ym (2008). Apolipoprotein E ε4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med* 12(6b): 2762–2771.
- Kling MA, Trojanowski JQ, Wolk DA, Lee VM & Arnold SE (2013). Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions. *Alzheimers Dement* 9(1):76-92.
- Kozlov A, Borinskaya S, Vershubsky G, Vasilyev E, Popov V, Sokolova M ym (2008). Genes related to the metabolism of nutrients in the Kola Sami population. *Int J Circumpolar Health* 67(1): 56- 66.
- Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M ym (1994). Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *BMJ* 10;309(6955):636-8.
- Lehtinen S, Luoma P, Lehtimäki T, Näyhä S, Hassi J & Nikkari T (1994). Differences in genetic variation of apolipoprotein E in Lapps and Finns. *Atherosclerosis* 109: 263.
- Lehtimäki T, Moilanen T, Viikari J, Akerblom HK, Ehnholm C, Rönnemaa T ym (1990). Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. *J Lipid Res* 31(3):487- 95.
- Lehtimäki T, Pirttilä T, Mehta PD, Wisniewski HM, Frey H & Nikkari T(1995). Apolipoprotein E (apoE) polymorphism and its influence on ApoE concentrations in the cerebrospinal fluid in Finnish patients with Alzheimer's disease. *Hum Genet* 95(1):39- 42.
- Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W ym (2016). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(5):476- 84.
- Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H & Bu G (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* 9(2): 106–118.
- Liu Y, Yu JT, Wang HF, Han PR, Tan CC, Wang C ym (2015). APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(2):127-34.
- Luoma P (1998). Antioxidants, infections and environmental factors in health and disease in northern Finland. *Int J Circumpolar Health* 57(2-3):109-13.
- Mangialasche F, Weili X & Kivipelto M (2013). Prevention of Alzheimer's Disease: Intervention Studies. Teoksessa Zerr I (toim): *Understanding Alzheimer's Disease*. InTech. (online) <https://www.intechopen.com/books/understanding-alzheimer-s-disease/prevention-of-alzheimer-s-disease-intervention-studies>
- Mayo MC & Bordelon Y (2014). Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 34(2):182-8.

- McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, Collerton D, Jaros E, Morris CM ym (2003). Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 8(1): 46- 57.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH ym (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3): 263- 9.
- Miller DB & O'Callaghan JP (2015). Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism* 64(3 Suppl 1):S40- 6.
- Muistisairaudet: Käypä hoito- suositus (2017). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017. Julkaistu: 27.01.2017. <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 15.9.2017.
- O'Brien JT & Thomas A (2015). Vascular dementia. *Lancet* 24;386(10004):1698- 706.
- Oinas M, Polvikoski T, Sulkava R, Paetau A & Haltia H (1998). Lewyn kappale-dementia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 114(15):1476.
- Onyike CU & Diehl-Schmid J (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 25(2):130-7.
- Parkinsonin tauti: Käypä hoito- suositus (2017). Käypä hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015. Julkaistu 10.04.2017. <http://www.kaypahoito.fi>. Luettu 15.09.2017.
- Petersen RC (2012). New clinical criteria for the Alzheimer's disease spectrum. *Minn Med* 95(1):42-5.
- Rademakers R, Neumann M & Mackenzie IR (2012). Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 8(8):423-34.
- Rao AT, Degnan AJ & Levy LM (2014). Genetics of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 35(3):457-8.
- Reiman EM, McKhann GM, Albert MS, Sperling RA, Petersen RC & Blacker D (2011). Alzheimer's disease: implications of the updated diagnostic and research criteria. *J Clin Psychiatry* 72(9):1190-6.
- Reitz C & Mayeux R (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 15; 88(4):640-51
- Reitz C (2015). Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn* 15(3): 339- 48.
- Research Gate (2008- 2017). ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/7580136_fig1_Figure-1-. Luettu 20.9.2017.
- Ringman JM, Goate A, Masters CL, Cairns NJ, Danek A, Graff-Radford N ym (2014). Dominantly Inherited Alzheimer Network. Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14(11):499.

Rizzi L, Rosset I & Roriz-Cruz M (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014:908915.

Rusanen M, Rovio S, Ngandu T, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H ym (2010). Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30(3):277-84.

Saamelaiskäräjät (2014). Saamelaiset Suomessa. Päivitetty 17.03.2014. http://www.samediggi.fi/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=105&Itemid=104. Luettu 22.9.2017.

Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Betensky RA & Hyman BT (2015). APOE ϵ 2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. *Ann Neurol* 77(6):917-29.

Soininen L & Pukkola E (2008). Mortality of the Sami in northern Finland 1979-2005. *Int J Circumpolar Health* 67(1):43-55.

Strand BH, Rosness TA, Engedal K, Magnus P, Bergem AL, Schirmer H ym (2015). Interaction of Apolipoprotein E Genotypes, Lifestyle Factors and Future Risk of Dementia-Related Mortality: The Cohort of Norway (CONOR). *Dement Geriatr Cogn Disord* 40(3-4):137-47.

Tanzi RE (2013). A brief history of Alzheimer's disease gene discovery. *J Alzheimers Dis* 33(1):5-13.

Thies W & Bleiler L(2011). Alzheimer's disease facts and figures. *Dement* 7(2):1-63.

Ungar L, Altmann A & Greicius MD (2014). Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction. *Behav* 8(2):262-73.

US. National Library of Medicine (2008). Päivitetty 22.8.2017. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE#location>. Luettu 24.8.2017.(muokattu)

Venkat P, Chopp M & Chen J (2015). Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol* 272:97-108.

Vergheze PB, Castellano JM & Holtzman DM (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 10(3):241-52.

Walker Z, Possin KL, Boeve BF & Aarsland D (2015). Lewy body dementias. *Lancet* 24; 386(10004):1683-97.

Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN ym (2012). Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 38(1):1-17.

Warren JD, Rohrer JD & Rossor MN (2013). Frontotemporal dementia. *BMJ* 6(347):f4827.

Whitwell JL & Josephs KA (2012). Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(6):715-23.

Yu JT, Tan L & Hardy J (2014). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci* 37:79-100.