



LuK-tutkielma

Katsaus Alzheimerin taudin riskitekijöihin ja ennaltaehkäisyyn

Katariina Kumpula

Biologian tutkinto-ohjelma, biotiede

Oulun yliopisto

Joulukuu 2020

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	3
Käytetyt lyhenteet	4
1. Johdanto: Etenevät muistisairaudet	5
2. Alzheimerin tauti	6
2.1. Taudin oireet	7
2.2. Taudin toteaminen ja biomarkkerit	8
2.3. Hoitomenetelmät	9
3. Riskitekijät	10
3.1. Geneettiset riskitekijät	10
3.1.1. Apolipoproteiini E	10
3.1.2. Beeta-amyloidi ja APP	10
3.1.3. Hippokampuksen neurogeneesi	11
3.1.4. HMGB1, RAGE ja TLR4	11
3.1.5. Älykkyydosamäärä ja valkean aineen rakenne	12
3.1.6. Hypoteesi: Niemann-Pickin oireyhtymä	13
3.2. Altistavat tekijät	13
3.2.1. Sydän ja verisuonitaudit	13
3.2.2. Ylipaino	14
3.2.3. Stressi	14
3.2.4. Psykososiaaliset riskitekijät	15
3.2.5. Elämäntapoihin liittyvät riskitekijät	16
4. Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy	16
4.1. Ruokavalio	17
4.1.1. Antioksidantit	17
4.1.2. Normaalifloora	18
4.2. Liikunta	19
Kirjallisuusviitteet	20

Tiivistelmä

Alzheimerin tauti (AT) on yleisin etenevä muistisairaus, sillä maailmanlaajuisesti noin 65 % kaikista muistisairaista sairastaa Alzheimerin tautia. Muistisairaudet ovat erityisesti ikääntyneen väestön ongelma, mutta niitä ilmenee myös työikäisessä väestössä. AT:a esiintyykin sekä perinnöllisenä varhain (alle 65-vuoden iässä) puhkeavana tautina että myöhään puhkeavana tautina. Varhain puhkeavan AT:n syynä ovat usein mutaatiot amyloidiprekursoriproteiinia (APP) ja presiniliinejä (PSEN1 ja PSEN2) koodaavissa geneissä. Myöhään puhkeava AT sen sijaan johtuu useista samanaikaisesti vaikuttavista geneettisistä tekijöistä ja ympäristötekijöistä. AT:n oireita ovat muistin ja kognitiivisten toimintojen heikentyminen sekä muutokset käyttäytymisessä, ja oireet pahenevat taudin edetessä. AT:in ei ole parantavaa eikä estävää hoitoa, ja nykyisillä hoitomenetelmillä voidaan vain lievittää oireita. Siksi ristitekijöiden tunnistuksella ja taudin ennaltaehkäisyllä on tärkeä rooli AT:n yleisyyden vähentämisessä. AT:in liittyviä riskitekijöitä ovat etenkin apolipoproteiini E:n $\epsilon 4$ -alleeli, beeta-amyloidin kasaantuminen amyloidiplakeiksi ja neuroinflammaatiota aiheuttavat proteiinit. Myös useat altistavat tekijät, kuten sydän- ja verisuonitaudit, ylipaino ja stressi lisäävät riskiä sairastua AT:in, koska ne aiheuttavat vaurioita aivoihin sekä lisäävät tulehdusta aivoissa ja muualla elimistössä. AT:a voidaan kuitenkin ennaltaehkäistä monipuolisella ruokavaliolla ja säännöllisellä liikunnalla, sillä ne muun muassa parantavat muistia ja kognitiivisia toimintoja sekä vähentävät tulehdusta ja amyloidiplakkien muodostumista. Useiden tutkimusten mukaan noin joka kolmas Alzheimerin tautia sairastava olisi voinut välttää sairastumisen tai viivästyttää sen alkamista ennaltaehkäisevillä menetelmillä.

Käytetyt lyhenteet

AT = Alzheimerin tauti

A β = beeta-amyloidi

ApoE = apolipoproteiini E

APP = amyloidiprekursoriproteiini

CAA = aivojen amyloidiangiopatia (cerebral amyloid angiopathy)

FA = anisotrooppisuus (fractional anisotropy)

GRS = geneettinen riskiarvo (genetic risk score)

MCI = lievä kognitiivinen heikentyminen (mild cognitive impairment)

NFT = neurofibrillaariset solmut (neurofibrillary tangles)

NPC = Niemann-Pick tyyppi C / Niemann-Pickin oireyhtymä

RAGE = kehittyneiden glykaation lopputuotteiden reseptori (receptor for advanced glycation end products)

ROS = reaktiiviset happiradikaalit (reactive oxygen species)

VCI = aivoverenkiertosairauden muistisairaus (vascular cognitive impairment)

1. Johdanto: Etenevät muistisairaudet

Muistisairaudet ovat maailmanlaajuinen kansantauti, johon voivat sairastua paitsi vanhemmat ikäluokat, myös työikäinen väestö. Muistia ja tiedonkäsittelyä häiritsevien tekijöiden vaikutus kasvaa ikääntyessä, mutta muistiongelmia voi ilmetä myös nuoremmilla, työikäisillä ihmisillä. Työikäisen väestön muistiongelmille altistavat erityisesti työelämän korkeat tiedonkäsittelyn vaatimukset, jolloin koetut muistiongelmien ovatkin usein työmuistin eli lyhytkestoisen muistin prosessoinnin vaikeuksia. Ne eivät kuitenkaan yksinään viittaa muistisairauteen. Muistioireita aiheuttavat syyt on tärkeää hoitaa asianmukaisesti sekä tutkia voivatko muistioireet viitata etenevään muistisairauteen. Laaja neuropsykologinen tutkimus on yleensä tarpeen, jotta muistisairauden varhaisvaihe voidaan erottaa normaaliin ikääntymiseen liittyvästä kognitiivisten toimintojen heikkenemisestä. (Erkinjuntti ym., 2015)

Usein muistisairauksista puhuttaessa mainitaan myös dementia. Se ei kuitenkaan itsessään ole sairaus vaan oire, jolle voi olla useita syitä. Dementialla tarkoitetaan tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä niin, että jokapäiväisistä askareista selviytyminen ei enää onnistu itsenäisesti tai entiseen tapaan (Erkinjuntti ym., 2015). Dementia on taakka paitsi dementiapotilaille ja heidän läheisilleen, myös yhteiskunnalle, sillä maailmanlaajuisesti se aiheuttaa terveydenhuollolle mittavia kuluja. Populaation ikääntyminen seuraavien vuosikymmenien aikana tulee johtamaan dementian yleisyyden merkittävään kasvuun. Siksi nykyisten tutkimusten painopisteet ovat siirtyneet riskitekijöiden tunnistamisesta dementian puhkeamisen estämiseen ja maailmanlaajuisen taakan pienentämiseen (Imtiaz ym., 2014; Shah ym., 2016). Yksi tällaisista tutkimuksen painopisteistä on varhainen taudinmääritys. Sen avulla parannettavissa ja hoidettavissa olevat tekijät voidaan tunnistaa ennen kuin ne johtavat laajaan muistin ja tiedonkäsittelyn heikentymiseen. Varhaisen taudinmäärityksen tarkoituksena on myös kohentaa dementiapotilaan tilaa, pidentää taudin lievempiä vaiheita ja lykätä potilaan siirtämistä kodin ulkopuoliseen hoitoon (Erkinjuntti ym., 2015).

Dementiaan johtavia muistisairauksia kutsutaan eteneviksi muistisairauksiksi, joiden seurauksena muisti ja tiedonkäsittely heikkenevät huomattavasti. Alzheimerin tauti (AT) on yksi yleisimmistä dementian muodoista ja yleisin etenevä muistisairaus, minkä vuoksi tutkielmani tarkoitus on luoda katsaus yleisimpiin Alzheimerin taudin riskitekijöihin ja ehkäisymenetelmiin. Esittelen aluksi myös muita yleisiä eteneviä muistisairauksia, jotta AT:n eroavaisuuksista ja yhtäläisyyksistä muihin muistisairauksiin muodostuu laaja kokonaiskuva. AT:n jälkeen toiseksi yleisin etenevä muistisairaus on aivoverenkiertosairauden muistisairaus (VCI), joka kattaa kaikki aivoverenkiertosairauksiin liittyvät oireyhtymät, joiden seurauksena

muisti ja tiedonkäsittely heikentyvät. VCI:n taustalla voi olla esimerkiksi aivoinfarkti tai aivojen valkean aineen vauriot. CADASIL-tauti on autosomissa vallitsevasti periytyvä pienten suonten tauti, joka johtaa VCI:een. Sen oireita ovat aurallinen migreeni, toistuvat infarktit pienissä suonissa, mielialaoireet ja tiedonkäsittelyn huonontuminen. Taudin aiheuttaa mutaatio kromosomissa 19 sijaitsevassa geenissä NOTCH3 (Erkinjuntti ym., 2015). Lewyn kappale - tauti on rappeuttava aivosairaus, jossa Lewyn kappaleita eli solunsisäisiä proteiini muodostumia syntyy runsaasti aivorungon ja aivokuoren alueelle. Taudin oireita ovat muun muassa tiedonkäsittelyn vaikeudet, parkinsonismi sekä muistin etenevä heikkeneminen (Pendlebury, 2016). Usein aivoissa huomataan myös AT:lle tyypillisiä muutoksia, ja suurella osalla Lewyn kappale -tautia sairastavista onkin samanaikainen AT (Erkinjuntti ym., 2015). Myös Parkinsonin tautiin voi liittyä muistisairaus, ja pitkäaikaistutkimusten mukaan suurimmalle osalle Parkinsonin tautia sairastavista kehittyy dementia (Gouras, 2014). Yksi etenevä muistisairaus on myös otsa-ohimolohkorappeuma, jolla tarkoitetaan kaikkia sellaisia oireyhtymiä, joissa aivojen otsalohkojen toiminta heikkenee. Tällaisista oireyhtymistä yleisimpiä ovat otsalohkodementia, etenevä sujumaton afasia ja semanttinen dementia (Pendlebury, 2016). Oireyhtymien syynä on otsalohkon toiminnan heikentyminen, mikä voi olla seurausta esimerkiksi verenkiertosairaudesta, kasvaimesta tai etenevästä muistisairaudesta. Lähes puolessa tapauksista syy on perinnöllinen, kuten tau-proteiinia koodaavaan MAPP- tai progranuliinia koodaavaan PGRN-geenin mutaatio (Erkinjuntti ym., 2015). Etenevien muistisairauksien taustalla voi siis olla hyvinkin erilaisia syitä, mutta oireet ovat monelta osin samanlaisia taudista riippumatta.

2. Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti (AT) on maailmanlaajuisesti yleisin etenevä muistisairaus, sillä se kattaa noin 65 % kaikista muistisairausdiagnooseista. AT:n oireisiin kuuluvat muistin ja kognitiivisten toimintojen heikentyminen sekä muutokset käyttäytymisessä. Oireet johtuvat aivojen valkean aineen muutoksista ja eri aivoalueiden etenevästä surkastumisesta. Muutokset aivoissa aiheuttavat muistin heikentymistä, koska muistitoimintojen neurobiologisena taustana on aivojen hermosolujen toiminta. Keskeisimmät aivoalueet muistin toiminnassa ovat otsalohko, talamus ja sisempi ohimolohko, jossa sijaitsee AT:ssa huomattavasti vaurioitunut hippokampus. Lisäksi aivokuoren assosiativisilla alueilla sijaitsee säiliömuisti, johon muistiaines tallentuu. AT voi alkaa oireettomasti jo vuosia ennen ensimmäisten oireiden puhkeamista (Erkinjuntti ym., 2015). Oireiden alkamisajankohdan mukaan AT jaetaan perinnölliseen varhain (alle 65 vuoden iässä) puhkeavaan ja myöhään puhkeavaan sairauteen (Vinueza-Veloz ym., 2020).

Varhain puhkeava AT on harvinainen, ja johtuu yleensä mutaatioista amyloidiprekursoriproteiinia (APP) tai presiniliinejä (PSEN1 ja PSEN2) koodaavissa geneeissä, jotka lisäävät beeta-amyloidin (A β) muodostumista. Myöhään puhkeava AT käsittää suurimman osan diagnooseista, mutta sille ei ole yksiselitteistä syytä, vaan yleensä sen taustalla on yhdistelmä geneettisiä tekijöitä ja ympäristötekijöitä (Paudel ym., 2020). Koska suurin osa tautitapauksista on monisyisiä, on tärkeää tuntea mahdolliset riskitekijät tarkkojen hoitomenetelmien löytämiseksi. Riskitekijöiden tuntemisesta on hyötyä myös perusterveille kansalaisille, jotka voivat osittain elämäntavoillaan ja valinnoillaan ennaltaehkäistä sairastumista.

2.1. Oireet

Alzheimerin taudin oireet riippuvat taudin etenemisvaiheesta, mutta ovat yhdenmukaiset varhain ja myöhään alkavassa taudissa ja pahenevat taudin edetessä. AT voidaan etenemisvaiheen perusteella jakaa varhaiseen, lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan AT:in. Varhaisen AT:n oireita ovat muun muassa vaikeus uusien asioiden oppimisessa, lievät muistivaikeudet ja suunnittelukyvyyn heikentyminen. Tässä vaiheessa henkilö tiedostaa muistitoimintojen muutokset, vaikkakin usein vähättelee niitä. Lievässä AT:ssa lähimuisti ja oppiminen ovat heikentyneet huomattavasti. Myös kommunikointi voi hankaloitua keskittymisvaikeuksien ja kielellisten ongelmien, kuten sanojen unohtelun takia. Lisäksi avaruudellinen hahmottaminen on usein huonontunut, mikä voi haitata esimerkiksi autolla ajamista ja vieraassa ympäristössä kulkemista. Arkisista tehtävistä suoriutuminen omatoimisesti tuottaa vaikeuksia, vaikka henkilö pystyykin usein vielä asumaan yksin. Tyypillisiä ovat myös erilaiset käytösoireet kuten masentuneisuus ja ärtyneisyys. Keskivaikealle AT:lle tunnusomaisia oireita ovat heikko lähimuisti, mikä ilmenee esimerkiksi jatkuvana tavaroiden kadotteluna, sujuvan puhumisen, lukemisen ja kirjoittamisen vaikeudet, sekä hahmotusvaikeudet. Aikaorientaatio on häiriintynyt, minkä vuoksi myös tutussa ympäristössä voi eksyä helposti. Suunnitelmallisuuden heikkenemisen seurauksena henkilö ei enää omatoimisesti selviä kodin ulkopuolella ja tarvitsee apua myös muissa jokapäiväisissä kodin ja henkilökohtaisten asioiden hoidossa. Lähisukulaisten kasvojen tunnistus vaikeutuu ja harhaluuloisuus lisääntyy. Käytös voi olla apaattista ja masentunutta, mutta ajoittain myös aggressiivista ja levotonta. Vaikeassa AT:ssa suurin osa kognitiivisista toiminnoista on vakavasti heikentynyt, puheen tuotto on yksinkertaistunut lyhyiksi lauseiksi tai yksittäisiksi sanoiksi. Motoriset ja sensoriset toiminnot ovat erittäin heikkoja, ja henkilöä on autettava kaikissa perustoiminnoissa, kuten peseytymisessä ja syömisessä. Liikkuminen on hankalaa

jalkojen tottelemattomuuden ja raajojen jäykkyyden takia. Lopulta henkilö menettää kävelykykynsä kokonaan, ja menehtyy usein keuhkokuumeeseen tai sitä seuraaviin komplikaatioihin. Oireiden puhkeamisen jälkeen keskimääräinen elinaika on noin 10 vuotta. (Förstl & Kurz, 1999; Erkinjuntti ym., 2015)

2.2. Toteaminen ja biomarkkerit

Alzheimerin tauti todetaan yleensä sekä oireiden että neuropatologisten löytöjen perusteella, joiden avulla diagnoosi voidaan luokitella mahdolliseksi, todennäköiseksi tai varmaksi. Myös diagnoosi lievistä kognitiivisesta heikentymisestä (MCI) voidaan antaa henkilölle, jolla muistitoiminnot ovat heikentyneet, mutta eivät ole vielä dementian tasolla. MCI-diagnoosi kertoo riskistä sairastua AT:in (Reitz & Mayeux, 2014). Merkittävimpiä AT:n neuropatologisia tuntomerkkejä ovat neurofibrillaaristen solmujen (NFT), beeta-amyloidin ja Hiranon kappaleiden kasaantuminen aivoissa (Paudel ym., 2020). Myös neuronien ja synapsien rappeutuminen aivojen kuorialueella ja limbisessä järjestelmässä sekä aivojen amyloidangiopatia (CAA) ovat AT:n tuntomerkkejä. NFT:t koostuvat parillisista kierteisistä filamenteista, joiden pääasiallisia rakennusosia ovat hyperfosforyloidut tau-proteiinit. Aluksi NFT:a alkaa muodostua entorinaaliselle aivokuorelle, joka sijaitsee ohimolohkossa. Taudin edetessä NFT:n muodostuminen jatkuu hippokampuksen, manteliumakkeen ja talamuksen kautta koko aivokuorelle. Beeta-amyloidi, erityisesti APP:n aineenvaihdunnan sivutuotteet A β 40 ja A β 42, kasaantuvat amyloidiplakeiksi pääosin aivojen kuorikerrokselle, mutta osin myös hippokampuksen ja tyvitumakkeen alueille. CAA on seurausta A β 40 ja A β 42:n kasautumisesta aivokalvojen ja aivokuoren pintakerroksen hiussuoniin sekä pieniin ja keskisuuriin valtimoihin, ja sen vaikutukset näkyvät erityisesti aivojen pälaenlohkon ja takaraivolohkon alueilla (Pendlebury, 2016). Hiranon kappaleet ovat säikeisistä aktiinista, aktiinia sitovista proteiineista ja mikroputkiin liittyvistä proteiineista koostuvia sauvamaisia muodostumia (Fechheimer ym., 2002), joita esiintyy AT:ssa hippokampuksen hermosoluissa (Pendlebury, 2016). Edellä mainittuja tuntomerkkejä voidaan havainnoida erilaisilla biomarkkereilla.

AT:n sairastumisriskin ja diagnoosin määrittämisen tärkeimpiä biomarkkereita ovat aivoselkäydinnesteen biomarkkerit, kuvantamisbiomarkkerit magneettikuvauksessa sekä positroniemissiotomografia (PET) ja yksifotoniemissiotietokonetomografia (SPECT). Beeta-amyloidien A β 40 ja A β 42 sekä tau-proteiinien määrä aivoselkäydinnesteessä kertoo aivojen aineenvaihdunnan toiminnoista, minkä avulla AT voidaan todeta täsmällisemmin jo varhaisessa vaiheessa. Rakenteellisen magneettikuvauksen biomarkkereilla voidaan havaita AT:lle

tunnusomaisia muutoksia, kuten hippokampuksen, ohimolohkon keskimmäisen ja alimmaisen aivopoimun sekä aivokurkiaisien surkastumista, joita ei ole havaittu muissa etenevissä muistisairauksissa. Diffuusiotensorikuvauksella voidaan huomata valkean aineen rappeutumista perinnöllisen AT:n kantajilla jo ennen oireiden puhkeamista. Toiminnallisella magneettikuvauksella voidaan havainnoida hermosolujen aktiivisuutta. Sen yleisin menetelmä on aivoverenkierron happipitoisuutta mittaava BOLD, jonka signaaleiden on havaittu heikentyneen AT-potilaiden ohimolohkossa, pääläenlohkossa ja hippokampuksessa. PET-kuvauksessa käytetään kuvantamiskoettimia ja radioaktiivisia merkkiaineita, esimerkiksi Pittsburgh compound B:tä (PIB), joka sitoutuu amyloidiplakkeihin. SPECT-kuvauksessa käytettävät merkkiaineet kohdistuvat muun muassa dopamiinin kuljettajiin tai reseptoreihin sekä muskariiniasetyylikoliini-reseptoreihin, mikä on yksi tapa erottaa AT muista etenevistä muistisairauksista. (Reitz & Mayeux, 2014)

2.3. Hoitomenetelmät

Alzheimerin tautiin ei ole parantavaa eikä estävää hoitoa. Nykyiset hoitomenetelmät ja farmakologiset lääkkeet, kuten koliiniesteraasin estäjät ja memantiini, lievittävät oireita, mutta eivät vaikuta taudin etenemiseen. Koliiniesteraasin estäjät rajoittavat välittäjäaine asetyylikoliinia hajottavan entsyymin toimintaa, jolloin asetyylikoliinin sitoutuminen kolinergisiin reseptoreihin lisääntyy ja kolinerginen neurotransmissio tehostuu (Birks & Harvey, 2018). Koliiniesteraasin estäjiä voidaan käyttää kaikissa AT:n etenemisvaiheissa. Memantiini toimii sekä N-metyyli-D-aspartaatti-reseptorin (NMDA) antagonistina eli reseptorin aktiivisuutta vähentävänä ligandina sekä dopamiinin aktivoijana, ja sitä voidaan käyttää keskivaikean tai vaikean AT:n hoidossa. Vaihtoehtoisena lääkkeenä voidaan käyttää joitain luontaistuotteita, kuten hupertiini A:ta tai omega-3-rasvahappovalmisteita, joiden on todistettu kohentavan heikentyneitä muistitoimintoja (Weller & Budson, 2018). AT:n hoito sisältää usein myös fyysistä ja sosiaalista toimintakykyä tukevaa kuntoutusta (Erkinjuntti ym., 2015). Painopiste hoitomenetelmien kehityksessä on siirtynyt tautia muokkaaviin hoitoihin, esimerkiksi immunoterapian mahdollisiin vaikutuksiin beeta-amyloidin kasaantumisessa (Paudel ym., 2020). Myös tau-proteiinia vähentävien tai niiden fosforyloitumista estävien lääkkeiden sekä aivojen gamma-aaltojen taajuuden muokkaamisen vaikutuksia tutkitaan. Varhainen taudinmääritys ja hoidon aloitus ennen oireiden alkamista ovat myös tärkeässä roolissa, sillä niiden avulla AT:n etenemisen hidastamisen uskotaan onnistuvan parhaiten (Weller & Budson, 2018).

3. Riskitekijät

3.1. Geneettiset riskitekijät

3.1.1. Apolipoproteiini E

Yksi merkittävimmistä AT:n riskitekijöistä on kolesterolin siirtoon liittyvä apolipoproteiini E (ApoE), jolla on kolme pääasiallista alleelia; $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, ja $\epsilon 4$. Keskushermostossa ApoE:ta muodostavat gliasolut, ja sitä esiintyy hermotukisoluisissa, kuten astrosyyteissä ja oligodendrosyyteissä, sekä aivokammion suonipunoksessa ja joissakin hermosoluissa. Terveissä aivoissa ApoE estää tulehdusreaktioita ja ylläpitää hermoston kestävyyttä (Flowers & Rebeck, 2020). Se vaikuttaa myös synapsien plastisuuteen, glukoosin aineenvaihduntaan sekä mitokondrioiden toimintaan (Wisniewski & Drummond, 2020). Etenkin ApoE $\epsilon 4$ -alleelin ilmentäminen, joko hetero- tai homotsygoottisena, lisää riskiä sairastua myöhäiseen AT:in. ApoE $\epsilon 4$ -alleelin uskotaan heikentävän kognitiivisia toimintoja, vaikuttavan aivoverenkierron toimintahäiriöihin (Armstrong, 2019) sekä A β :n kasaantumiseen poistamalla sen liukoisia muotoja (Sadigh-Eteghad ym., 2015). Vielä ei kuitenkaan tiedetä johtuuko ApoE $\epsilon 4$ -alleelin patogeenisuus haitallisten ominaisuuksien kehittymisestä vai ApoE:n suojaavien ominaisuuksien häviämisestä (Wisniewski & Drummond, 2020). Myös ApoE $\epsilon 3$ -alleelin vaikutuksia aivojen ikääntymiseen on tutkittu: Badean ja kollegoiden tutkimuksessa (2019) hiirien ApoE-geeni korvattiin homotsygoottisesti ihmisen ApoE $\epsilon 4$ - tai ApoE $\epsilon 3$ -alleelilla. Lisäksi hiirien Nos2-geeni korvattiin ihmisen NOS2-geenillä, jotta hiiret mallintaisivat ihmisen AT-riskiä paremmin. Hiirille suoritettujen muistia ja kognitiivisia toimintoja mittaavien testien avulla havaittiin oppimisen ja muistin heikentymistä. Diffuusiotensorikuvauksella huomattiin FA:ta sekä aivojen surkastumista muun muassa entorinaalisella aivokuorella ja mantelitulmakkeessa. Tuloksissa havaittiin myös eroja sukupuolten välillä, sillä ApoE $\epsilon 4$ genotyyppin naarashiirillä tulokset olivat vaihtelevaisempia. ApoE $\epsilon 3$ -alleelin ilmentäminen ei kuitenkaan tuottanut yhtä merkittäviä tuloksia (Badea ym., 2019).

3.1.2. Beeta-amyloidi ja APP

Beeta-amyloidi (A β) on monimuotoinen molekyyli, jota muodostuu APP:sta, aivoissa suurina määrinä esiintyvistä kalvoproteiineista. Ikääntyminen ja muun muassa eksitotoksisuus aiheuttavat häiriöitä A β :n muodostumisessa ja poistamisessa, jolloin sitä alkaa kasaantua amyloidiplakeiksi. Normaalitilassa A β :ta poistetaan aivoista sitä hajottavien entsyymien, kuten neprilysiinin avulla. AT:ssa neprilysiinin aktiivisuus on kuitenkin vähentynyt, minkä vuoksi A β :n kasaantuminen lisääntyy. Amyloidiplakkien muodostumiseen liittyy olennaisesti myös A β :n määrän kasvaminen, mikä lisää neurotoksisuutta, heikentää aivojen verenkiertoa ja

nopeuttaa neuronien toimintahäiriöiden etenemistä. A β :n muodostumista lisäävät muun muassa varhain puhkeavaan AT:in liittyvät mutaatiot APP:a ja presiniliinejä koodaavissa geneeissä, jotka muuttavat APP:n jakautumiseen vaikuttavan γ -erityksen aktiivisuutta (Sadigh-Eteghad ym., 2015). APP jakautuu β - ja γ -erityksen avulla muodostaen amyloidigeenisen reitin, jossa syntyy A β :n lisäksi APP:n solunsisäisen domeenin osa (AICD). Ei-amyloidigeenisellä reitillä α -eritys jakaa APP:n A β -domeenissa, minkä seurauksena muodostuu APP:n solunulkoisen osa (sAPP α) sekä A β :n muodostumista estävä karboksyyli terminaali. AICD alentaa hippokampuksen hermokantasolujen lisääntymistä, jolloin uusien hermosolujen syntyminen eli neurogeneesi vähenee, kun taas sAPP α suojaa hermosoluja ja edistää neurogeneesiä (Mu & Gage, 2011).

3.1.3. Hippokampuksen neurogeneesin vähentyminen

Hippokampus on mediaalisen ohimolohkon alla sijaitseva aivojen osa, joka on tärkeässä roolissa oppimisessa ja muistitoiminnoissa. Se koostuu pykäläpoimusta, varsinaisen hippokampuksen alayksiköistä sekä subikulumista, ja yhdistyy muuhun aivokuoreen entorinaalisen aivokuoren ja pykäläpoimun avulla. Hippokampuksen neurogeneesin on osoitettu parantavan esimerkiksi avaruudellista muistia, kun taas vähentyneen neurogeneesin uskotaan vaikuttavan muistin ja kognitiivisten toimintojen heikentymiseen. Neurogeneesissä uudet hermosolut muodostuvat uusiutuvista multipotentista hermokantasoluista (NCS), joita on sekä säteittäisiä tyyppin 1, että aksiaalisia tyyppin 2 hermokantasoluja. Tyyppin 2 NCS:sta syntyy neuroblasteja, jotka erilaistuvat glutamatergisiksi jyväissoluiksi (DGC). Erityisesti DGC:t voivat hidastaa tai estää kognitiivisten toimintojen heikentymistä. Neurogeneesiä kuitenkin todistetusti vähentävät ApoE, PSEN1 ja APP sekä sen aineenvaihduntatuotteet, kuten aiemmin mainittu AECD. Neurogeneesin heikentymisen on huomattu tapahtuvan jo AT:n varhaisessa vaiheessa, mistä voidaan päätellä sen olevan olennainen osa AT:n etenemistä. (Mu & Gage, 2011)

3.1.4. HMGB1, RAGE ja TLR4

Neuroinflammaatio eli keskushermoston matala-asteinen tulehdustila on yksi AT:n keskeisimmistä piirteistä, sillä se osoittaa A β :n ja NFT:n kasaantumisten välisen yhteyden ja liittyy AT:n etenemiseen astrosyyttien ja mikroglia solujen aktivoimisen kautta. High mobility group box 1 (HMGB1)-proteiini on neuroinflammaatiiovastetta aiheuttava biomolekyyli, jonka yksi isoformi, disulfidi-HMGB1, aktivoi tulehdusta aiheuttavia sytokiineja. HMGB1 aktivoituu sitoutumalla kehittyneiden glykaation lopputuotteiden reseptoriin (RAGE) ja immuunijärjestelmän solujen TLR4-reseptoriin. RAGE liittyy merkittävästi

neurodegeneraatioon eli hermosolujen rappeutumiseen, kun taas TLR4 säätelee immuunivastetta. Reseptoreilla on myös samat tulehdusta aiheuttavat signaalinvälitysreitit. HMGB1:n uskotaan liittyvän neurodegeneratiivisiin sairauksiin, erityisesti AT:in, sillä AT:a sairastavilta otetuissa perifeerisissä näytteissä on havaittu HMGB1-, RAGE- ja TLR4-proteiinien määrän kasvua. Lisäksi kohonnuttua TLR4:n määrää on havaittu AT-potilaiden aivojen otsalohkon kuorikerroksessa ruumiinavauksen jälkeen. HMGB1:n lisääntynyttä ilmentymistä on havaittu myös hippokampuksen hermosoluissa AT:in liittyvässä neuroinflammaatiomallissa, ja se on siten voitu liittää AT:n etenemiseen. RAGE:n määrän on todistettu kasvavan AT:n puhjetessa, ja lisääntyvän jatkuvasti taudin edetessä. Lisäksi RAGE:n signaloinnin aktivoiminen liittyy A β :n kasaantumiseen, NFT:n muodostumiseen ja synaptisen viestinnän häiriöihin. RAGE lisää A β :n kasaantumista muun muassa siten, että sen molekulaarinen rakenne helpottaa plasmassa kiertävän A β :n pääsyä aivoihin veri-aivoesteen kautta. TLR4:n aktivoiminen puolestaan liittyy neuroinflammaatioon, sillä PAMP-molekyylien eli patogeeniassosioituneiden molekyyliarakenteiden sitoutuessa TLR4:ään sen NF- κ B-signalointireitti aktivoituu ja aloittaa tulehdusta aiheuttavien sytokiinien synteessin ja erityksen. TLR4 lisää myös A β :n kasaantumista. (Paudel ym., 2020)

3.1.5. Älykkyydosamäärä ja valkean aineen rakenne

Muutokset valkeassa aineessa ovat usein ensimmäisiä patofysiologisia löydöksiä AT-potilaan aivoissa, ja ne voivat aiheuttaa aivokuoren surkastumista jo vuosia ennen oireiden puhkeamista. Valkean aineen muutosten uskotaan myös vaikuttavan AT:ssa ilmenevään kognitiivisen toimintakyvyn heikentymiseen. Useissa tutkimuksissa on havaittu lapsuus- ja nuoruusiän matalan älykkyydosamäärän ja kielellisen heikkouden enteilevän heikkoja kognitiivisia taitoja ja AT-diagnoosia myöhemmällä iällä. Vinueza-Veloz kollegoineen arvioivat tutkimuksessaan (2020) AT:n geneettistä riskiä lapsuusiän älykkyydosamäärän ja aivojen valkean aineen rakenteen perusteella. Tutkimuksessa selvitettiin älykkyydosamäärän ja valkean aineen anisotrooppisuuden (FA) vaikutusta AT:n geneettiseen riskiin geneettisten riskiarvojen (GRSs) avulla, jotka oli muodostettu kolmella eri AT:n etiologiaan liittyvällä perusteella. Näitä perusteita olivat immuunivaste, endosytoosi ja kolesteroli-/lipidimetabolia. GRSs:n muodostamisessa käytettiin myös AT:in liittyviä genomien laajuisesti merkittäviä snippejä (SNP) eli DNA:ssa esiintyviä yhden emäksen monimuotoisuuksia. Valkean aineen rakenteen eroavaisuuksia tutkittiin diffuusiotensorikuvauksella. Älykkyydosamäärän, FA:n ja GRSs:n yhteyksien tutkimiseen käytettiin lineaarista regressioanalyysiä. Tulosten perusteella älykkyydosamäärän ja valkean aineen rakenteeseen liittyvä immuunivaste voi vaikuttaa

myöhään puhkeavan AT:n geneettiseen riskiin. Tulokset myös viittaavat siihen, että älykkyyteen, valkean aineen rakenteeseen ja AT:in vaikuttavat samat, immuunivasteeseen liittyvät geenit. (Vinueza-Veloz ym., 2020)

3.1.6. Hypoteesi: Niemann-Pickin oireyhtymä

Niemann-Pickin oireyhtymä (NPC) on harvinainen resessiivisesti periytyvä lysosomaalinen kertymäsairaus, joka vaikuttaa kolesterolin kuljetukseen soluissa. Sen aiheuttaa mutaatio NPC1- tai NPC2-geenissä. NPC:n tuntomerkkejä ovat muun muassa poikkeavuudet solujen välisessä kolesterolin kuljetuksessa ja esteröimättömän kolesterolin varastointi lysosomeihin sekä tuman lähellä sijaitseviin endosomeihin. NPC:llä ja AT:lla on joitain biokemiallisia ja patologisia yhtäläisyyksiä, kuten häiriöt aivojen kolesterolitasapainon säätelyssä, ApoE ϵ 4-alleelin vaikutus taudin puhkeamiseen, NFT:n muodostuminen ja hermosolujen rappeutuminen. Näiden samankaltaisuuksien lisäksi hiirillä tehty tutkimus osoitti heterotsygoottisena esiintyvän NPC1:n aiheuttavan neurodegeneraatiota, mikä viittaa siihen, että heterotsygoottinen mutaatio ihmisen NPC1-geenissä voi olla riskitekijä neurodegeneratiivisille sairauksille. Näiden tietojen pohjalta on luotu hypoteesi, jonka mukaan heterotsygoottiset mutaatiot NPC-geeneissä voivat toimia riskitekijöinä AT:lle. (Kresojević ym., 2014)

3.2. Altistavat tekijät

3.2.1. Sydän- ja verisuonitaudit

Sydän- ja verisuonitauteja esiintyy etenkin iäkkäässä väestössä, jossa ne usein liittyvät myös AT:n syntyyn. Yleisimpiä sydän- ja verisuonitauteja ovat sepelvaltimotauti, aivoinfarkti, eteisvärinä ja sydänkohtaus, joilla on samoja riskitekijöitä kuin AT:lla, mutta jotka myös aiheuttavat AT:lle tyypillisiä veritulppia ja verenvirtauksen vähenemistä. Sepelvaltimotautiin liittyy angina pectoris (rasitusrintakipu), sydäninfarkti ja ateroskleroosi (valtimonkovettumatauti). Ateroskleroosin on todistettu liittyvän AT:in, mutta sepelvaltimotaudin ja sen muiden liittännäissairauksien yhteydestä AT:n syntyyn on ristiriitaisia tutkimustuloksia. AT:n riskiä lisäävät oireettomat tai vähäoireiset aivoinfarktit, joiden aiheuttaman hapenpuutteen seurauksena syntyy aivovaurioita, jotka puolestaan aiheuttavat muutoksia valkeassa aineessa. Aivoinfarkti myös vähentää aivojen hermokudosta, mikä voi lisätä amyloidiplakkien ja NFT:n neurodegeneratiivisia vaikutuksia. Eteisvärinä aiheuttaa veritulppia, jotka voivat lisätä AT:n riskiä aivoinfarktien välityksellä. Erään hypoteesin mukaan eteisvärinän aiheuttama verenvirtauksen väheneminen voi aiheuttaa vaurioita hermosoluissa ja siten vaikuttaa AT:n syntyyn. AT:in liittyvä sydänkohtaus voi olla seurausta aivojen

verenvirtauksen vähenemisestä, mikä johtaa keskushermoston hapenpuutteeseen ja vaurioittaa hermosoluja. Sydänkohtaus myös lisää veritulpan ja aivoinfarktin riskiä, jotka puolestaan lisäävät AT:n riskiä. Useiden tutkimusten perusteella kohonneella verenpaineella on vaikutusta aivojen rappeutumiseen, valkean aineen rakenteeseen ja NFT:n muodostumiseen, ja täten myös AT:in. Kohonneeseen verenpaineeseen liittyy usein verisuonten jäykkyys, joka aiheuttaa kognitiivisten toimintojen heikentymistä vaurioittamalla aivojen pieniä verisuonia. (de Bruijn & Ikram, 2014)

3.2.2. Ylipaino

Ylipaino ja sen liitännäissairaudet, kuten insuliiniresistenssi, tyypin 2 diabetes (T2D) ja korkea verenpaine, on laajojen tieteellisten tutkimusten perusteella yhdistetty AT:n syntymiseen. Liitännäissairauksista etenkin insuliiniresistenssiä on havaittu esiintyvän AT:ssa myös ilman T2D:ta. Ihmis- ja eläintutkimusten sekä kliinisten todisteiden avulla on voitu todistaa ylipainon ja korkean painoindeksin, erityisesti keski-iässä, liittyvän kognitiivisten toimintojen heikentymiseen, valkean aineen vähenemiseen, aivojen surkastumiseen ja riskiin sairastua myöhäiseen AT:in. Ylipaino on tässä kontekstissa määritelty elimistön kroonisena matalasteisena tulehdustilana, joka johtuu rasvakudoksen erittämistä tulehdusta aiheuttavista sytokiineistä. Tulehdustila aiheuttaa insuliiniresistenssiä, sillä se lisää solujen resistenssiä insuliinille eli alentaa insuliinin vaikutusta, mikä johtaa korkeaan veren insuliinipitoisuuteen ja myöhemmin korkeaan verensokeriin (Alford ym., 2018). Korkea verensokeri aiheuttaa proteiinien glykaatiota ja oksidatiivista stressiä (de Bruijn & Ikram, 2014). Insuliiniresistenssi vaikuttaa aivoissa amyloidiplakkien ja NFT:n muodostumiseen, sekä lisää verisuonten supistumista vähentämällä typpioksidin muodostumista, mikä puolestaan vähentää pienten verisuonten verenkiertoa ja aiheuttaa aivojen surkastumista. Aivoissa syntyvä tulehdustila johtuu mikrogliasolujen lisääntyneestä sytokiinin erityksestä ja veri-aivoesteen kautta aivoihin päätyvistä sytokiineistä. Aivojen tulehdustila vähentää hermosolujen synapsien plastisuutta ja heikentää neurogeneesiä. (Alford ym., 2018)

3.2.3 Stressi

Stressillä tarkoitetaan elimistön vastetta ympäristössä tapahtuviin muutoksiin ja elämän haasteisiin. Lyhytkestoisesta stressistä on usein hyötyä, sillä se auttaa suoriutumaan paremmin, mutta pitkäkestoinen stressi voi olla vahingollista (Mattila, 2018). Pitkittynyt eli krooninen stressi on seurausta jatkuvasta neuroendokriinisestä vasteesta, joka aiheuttaa häiriötä homeostaattisiin eli elimistön tasapainoa ylläpitäviin mekanismeihin. Krooniset stressitekijät kasvattavat riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, masennukseen, ja

neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten AT:in. Psykologinen stressi aiheuttaa tulehdusta ja oksidatiivisia vaurioita, jotka pahentavat kudosten stressiä. Pitkittyneen psykologisen stressin syynä on usein stressitekijöiden aktivoima hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaiskuori (HPA)-akseli, joka aiheuttaa plasman adrenokortikotropiinin (ACTH) ja glukokortikoidien, kuten stressihormoni kortisolin, liiallista erittymistä. Glukokortikoideja siirtyy veri-aivoesteen kautta hippokampukseen, jossa ne aktivoivat aivojen stressivastetta sääteleviä glukokortikoidireseptoreita ja mineralokortikoidireseptoreita. Pitkäkestoisen kohonneen glukokortikoidipitoisuuden uskotaan aiheuttavan A β :n ja NFT:n kasaantumista. Muuntogeenisille hiirille tehdyissä tutkimuksissa on selvinnyt, että altistus krooniselle stressille aiheuttaa muun muassa A β 40 ja A β 42:n määrän lisääntymistä hippokampuksessa, NFT:n muodostumista, häiriöitä kognitiivisissa toiminnoissa sekä aivojen neurogeneesin ja synapsien plastisuuden heikentymistä. Näistä jälkimmäinen johtuu siitä, että krooninen stressi säätelee synapsien plastisuuteen, oppimiseen ja muistiin vaikuttavien neurotrofiinien eli hermoston kasvutekijöiden synteesiä. Etenkin tietyn hermokasvutekijän, BDNF-proteiinin, on havaittu vähentyvän AT:a sairastavien hippokampuksessa ja ohimolohkon kuorikerroksessa. Lisäksi AT-potilailla on havaittu kortisolipitoisuuden huomattavaa nousua, mikä vahvistaa stressin ja AT:n välistä yhteyttä. (Bisht ym., 2018; Caruso ym., 2018)

3.2.4. Psykososiaaliset riskitekijät

Psykososiaalisten riskitekijöiden, kuten unihäiriöiden, masennuksen ja ahdistuneisuushäiriön yhteyksistä AT:n syntyyn on vain vähän tietoa ja julkaistuja tutkimuksia. Aiemmista tutkimuksista on kuitenkin saatu viitteitä siitä, että nämä psykososiaaliset tekijät jollain tapaa liittyvät AT:in. Burken ja kollegoiden tutkimus (2018) käsittelee unihäiriöiden, masennuksen ja ahdistuneisuushäiriön vaikutuksia AT:in sekä itsenäisinä tekijöinä että tekijöiden yhteisvaikutuksina. Tutkimus perustuu NACC:n (National Alzheimer's Coordinating Center) tutkimusdataan vapaaehtoisista osallistujista, jotka olivat oireettomia ensimmäisen käynnin yhteydessä. Tutkimusdata sisälsi tietoa siitä, keillä osallistujista ilmeni AT:n oireita 10 vuoden aikana. Osallistujilla voitiin todeta unettomuus, masennus ja/tai ahdistuneisuushäiriö osallistujien omien oirehavaintojen ja lääkärin arvioiden mukaan. Unettomuuden oireita olivat muun muassa yöllinen heräily, ylimääräisten päiväunien nukkuminen ja nukahtamisvaikeudet. Vähintään kaksi vuotta kestäneen masennuksen oireiksi laskettiin esimerkiksi lähes päivittäinen alakuloisuus, uupumus, merkittävät muutokset kehonpainossa ja ruokahalussa sekä itsetuhoiset ajatukset. Osallistujien kokemia ahdistuneisuushäiriön oireita olivat puolestaan hermostuneisuus, huolestuneisuus ja pelokkuus ilman selkeää syytä, sekä levottomuus ja kireys.

Tutkimuksessa havaittiin kaikilla mainituilla psykososiaalisilla tekijöillä olevan yhteys AT:n syntyyn, sillä useilla näistä psykososiaalisista oireista kärsivillä todettiin AT:n oireita kymmenvuotisen tutkimuksen aikana. Myös unihäiriöiden yhdessä masennuksen tai ahdistuneisuushäiriön kanssa todettiin merkittävästi lisäävän riskiä sairastua AT:in. (Burke ym., 2018)

3.2.5. Elämäntapoihin liittyvät riskitekijät

AT:n syntyyn voivat vaikuttaa myös elämäntapoihin liittyvät riskitekijät, kuten matala koulutustaso, tupakointi ja alkoholin käyttö. Liikunnalla ja ruokavaliollakin on merkitystä taudin kehittymisessä, mutta niitä käsitellään myöhemmin kappaleessa 4. Ennaltaehkäisy. Koulutustason on todistettu vaikuttavan AT:in siten, että korkeammin kouluttautuneilla henkilöillä AT:n riski on pienempi. Korkea koulutustaso myös suojaa valkean aineen muutosten haitallisilta vaikutuksilta kognitiivisiin toimintoihin. Lisäksi magneettikuvauksissa on havaittu korkean koulutustason toimivan aivojen surkastumista viivästyttävänä tekijänä AT-potilailla. Koulutustason vaikutuksen uskotaan johtuvan korkeasti kouluttautuneiden henkilöiden suuremmasta kognitiivisesta reservistä, jonka ansiosta hermosto toimisi tehokkaammin ja joustavammin. (Imtiaz ym., 2014)

Tupakoinnin ja alkoholinkäytön vaikutuksista kognitiivisiin toimintoihin on saatu ristiriitaisia tutkimustuloksia. Tupakan haitallisten aineiden tiedetään kuitenkin aiheuttavan oksidatiivista stressiä, hermosolujen degeneraatiota ja amyloidiplakkeja. Erityisesti keski-ikässä tapahtuva runsas tupakointi lisää riskiä sairastua AT:in. Lisäksi suomalaisen CAIDE-tutkimuksen mukaan runsas tupakointi lisää AT:n riskiä ApoE ϵ 4-alleelin kantajilla enemmän, kuin henkilöillä, joilla ei ilmene ApoE ϵ 4-alleelia. Vähäisellä tai kohtuullisella alkoholinkäytöllä ei näyttäisi olevan vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin, mutta ongelmakäyttö lisää riskiä sairastua AT:in. (Imtiaz ym., 2014) CAIDE-tutkimuksessa (2007) kuitenkin havaittiin, että alkoholin käyttäjien kognitiiviset toiminnot olivat monilta osin paremmat, kuin henkilöillä, jotka eivät käyttäneet alkoholia ollenkaan. Tuloksiin voivat kuitenkin vaikuttaa joihinkin alkoholin käyttötapoihin liittyvät sosiaaliset tekijät (Ngandu ym., 2007).

4. Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy

Alzheimerin taudin ennaltaehkäisy on tullut yhä tärkeämmäksi taudin yleistyessä ja sen maailmanlaajuisen taakan kasvaessa. Myös nykyisten hoitomuotojen tehottomuus vaatii panostusta taudin ennaltaehkäisyyn. Uusiakin hoitomenetelmiä kehitetään, ja niissä pyritään kohdentamaan hoito amyloidiplakkien tai NFT:n vähentämiseen. Amyloidiplakkien

vähentämiseen on kokeiltu muun muassa monoklonaalisia vasta-aineita, jotka tehostavat A β :n poistamista aivoista, sekä A β :n muodostumiseen osallistuvien entsyymien inhiboimista. NFT:n vähentämiseen on pyritty tau-proteiinin vastaisilla rokotteilla ja lääkkeillä (Weller & Budson, 2018). Useat tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että useampaan kuin yhteen riskitekijään kohdistuvat ehkäisy menetelmät olisivat tehokkain tapa ennaltaehkäistä AT:a ja vähentää sen yleisyyttä (Schelke ym., 2018).

4.1. Ruokavalio

Runsaskalorinen ja hiilihydraattipitoinen ruokavalio voi nostaa veren insuliinipitoisuutta ja aiheuttaa insuliiniresistenssiä, jonka on todettu liittyvän AT:in. Hiilihydraattipitoisten ruokien nauttiminen ja korkea verensokeri myös lisäävät reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostumista, minkä vuoksi ruokavalion hiilihydraattien rajoittamisen uskotaan vähentävän AT:n riskiä. Hiilihydraatti- ja kalorirajoitteinen ruokavalio myös alentaa insuliiniresistenssiä ja parantaa AT:a sairastavien kognitiivisia toimintoja. Erityisesti vähähiilihydraattisella Välimeren ruokavaliolla näyttäisi olevan tehokkain vaikutus insuliiniresistenssiin ja AT:n riskin alentamiseen (Schelke ym., 2018). Välimeren ruokavalion noudattaminen myös vähentää MCI:n riskiä edetä AT:in. Tyydyttyneet rasvahapot aiheuttavat tulehdusta lisäämällä sytokiinien eritystä, mutta monitydyttymättömät rasvahapot, kuten omega-3, dokosaheksaenihappo (DHA) ja eikosapentaenihappo (EPA), vähentävät neuroinflammaatiota, oksidatiivisia vaurioita ja A β :n muodostumista. Ne myös vaikuttavat muistiin ja oppimiseen parantamalla hermosolujen viestintää. Etenkin rasvaisesta kalasta saatavat monitydyttymättömät rasvahapot alentavat AT:n riskiä (Szczechowiak ym., 2019)

4.1.1. Antioksidantit

AT:ssa havaitaan usein aivojen oksidatiivisia vaurioita, joita voi syntyä esimerkiksi kroonisen stressin seurauksena. Oksidatiivisten vaurioiden merkkejä ovat muun muassa hapettuneiden proteiinimolekyylien kohonnut määrä veriplasmassa, korkea vetyperoksidin määrä veriseerumissa sekä normaalia korkeampi määrä hapettuneita puriineja ja pyrimidiinejä. Myös antioksidanttiset puolustusmekanismit heikentyvät, minkä vuoksi useiden antioksidanttien uskotaan parantavan AT:ssa syntyviä oksidatiivisia vaurioita, ja ehkäisevän tai jopa parantavan AT:a. Niin sanottuja suoria antioksidantteja ovat E- ja C-vitamiini. Ravinnosta saatava E-vitamiini voi vaikuttaa oksidatiivisiin vaurioihin ja viivästyttää AT:n oireiden puhkeamista. Lisäksi veriplasman korkea E-vitamiinipitoisuus vaikuttaisi vähentävän AT:n riskiä (Arslan ym., 2020). Myös D-vitamiinilla voi olla positiivisia vaikutuksia AT:n ehkäisyssä, sillä se suojaa hippokampuksen hermosoluja kalsiumin myrkyllisiltä vaikutuksilta säätelämällä

kalsiumkanavia (Schelke ym., 2018). Oksidatiivisten vaurioiden vähentämisessä tärkeää on myös ROS:ien synnyn estäminen tai niiden poistaminen. ROS:ien muodostumista lisäävän homokysteiniin aineenvaihduntaan osallistuvat B6-, B9- ja B12-vitamiinit. Nämä B-vitamiinit muuttavat homokysteiniä metioniiniksi tai kysteiiniksi, ja siten vähentävät ROS:ien tuotantoa ja ehkäisevät AT:a (Schelke ym., 2018). Ikääntyneillä MCI:tä sairastavilla henkilöillä B-vitamiinin on myös havaittu hidastavan aivojen rappeutumista ja kognitiivisten toimintojen heikentymistä (Szczechowiak ym., 2019).

Luonnollisia antioksidantteja ovat myös polyfenoliset yhdisteet, kuten flavonoidit. Runsaasti flavonoideja sisältävät ruoka-aineet suojaavat hermosoluja ja tehostavat aivojen verenkiertoa. Yksi tällaisista ruoka-aineista on vihreä tee, joka sisältää katekiineja sekä epigallokategiinin ja gallushapon esterä (EGCG), jolla on hermosoluja suojaavia vaikutuksia. Tämän vuoksi vihreän teen uskotaan parantavan kognitiivisia toimintoja (Arslan ym., 2020). Myös kurkumasta löydetty kurkumiini on polyfenoli, joka hiirille tehdyn tutkimuksen mukaan vähentää amyloidiplakkien muodostumista (Schelke ym., 2018), mikä puolestaan alentaa aivojen tulehdusta. Kurkumiini toimii myös TLR4-reseptorin NF- κ B-signaalintireitin inhibiittorina, eli se vähentää tulehdusta aiheuttavien sytokiinien synteesiä (Szczechowiak ym., 2019). Antioksidanttien tehokkuus AT:n ehkäisemisessä ja oksidatiivisten vaurioiden korjaamisessa on kuitenkin rajallista, sillä esimerkiksi riittävän annoskoon määrittäminen on hankalaa, eikä aivoihin pääse suuria määriä antioksidantteja veri-aivoesteen takia (Arslan ym., 2020).

4.1.2. Normaalifloora

Ihmisen normaaliflooran eli suoliston mikrobien toiminnan on todettu vaikuttavan AT:in. Jotkin suoliston bakteerit sisältävät endotoksiineja, jotka voivat vaikuttaa amyloidipeptideihin ja lipopolysakkarideihin ja siten aiheuttaa tulehdusta. Myös normaaliflooran tasapainon järkkyminen voi lisätä tulehdusta. Lisäksi suun mikrobit voivat vaikuttaa normaaliflooran koostumukseen ja kudosten tulehduksellisiin muutoksiin. Ikääntyessä mikrobien monimuotoisuus vähenee, minkä vuoksi runsaasti kasviksia sisältävän eli prebiootteja tuottavan ruokavalion ja probioottisten ravintolisien uskotaan vähentävän AT:ssa esiintyvää tulehdusta. Probiootit vaikuttavat tulehdukseen vähentämällä tulehdusta aiheuttavien sytokiinien tuottoa, ja parantavat hankittua immuunivastetta lisäämällä luonnollisten tappajasolujen määrää sekä aktivoimalla imusoluja. Tulehduksellisten sytokiinien tuottoa vähentävät myös lyhytketjuiset rasvahapot, kuten butyraatti, joka on paksusuolen epiteelisolujen tärkein energianlähde. Butyraattia muodostuu bakteerien avulla imeytymättömän kuidun käymisreaktiossa paksusuolella (Szczechowiak ym., 2019).

4.2. Liikunta

Aerobisen liikunnan ja voimaharjoittelun yhdistelmä vaikuttaa positiivisesti kognitiivisiin toimintoihin. Säännöllisellä liikunnalla tarkoitetaan vähintään kolmena päivänä viikossa tapahtuvaa ja vähintään 40 minuuttia kestävästä fyysisestä suorituksesta. Se viivästyttää muistin heikentymisen alkamista ikääntyessä, ja kohtuullisen rasittavan, säännöllisen liikunnan on havaittu kasvattavan hippokampuksen kokoa, lisäävän aivojen neurogeneesiä, sekä parantavan spatiaalista muistia ikääntyneillä henkilöillä. Liikunta myös parantaa aivojen verenkiertoa, mikä vähentää amyloidiplakkien ja NFT:n muodostumista. Sen sijaan jo lyhyet ajanjaksot ilman fyysistä aktiivisuutta vähentävät verenkiertoa useilla aivoalueilla. Tämän vuoksi liikunnan säännöllisyys on tärkeää aivojen terveydelle (de la Rosa ym., 2020). Liikunta ylläpitää normaalia verensokeria ja vähentää insuliiniresistenssiä, sillä etenkin voimaharjoittelu lisää nopeiden lihassolujen insuliiniherkkyyttä ja parantaa glukoosin siirtymistä soluihin. Säännöllisen liikunnan seurauksena antioksidanttisten entsyymien aktiivisuus lisääntyy, ja oksidatiivisten vaurioiden syntyminen sekä AT:n riski vähenevät. Säännöllinen liikunta myös lisää neurotrofiinien, erityisesti AT:ssa vähentyneen BDNF:n, synteesiä (Schelke ym., 2018). Lisäksi fyysinen aktiivisuus alentaa riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, mikä puolestaan laskee AT:n riskiä ja hidastaa sen etenemistä (de la Rosa ym., 2020).

Myös unen määrällä ja laadulla sekä stressin hallinnalla on merkitystä AT:n ennaltaehkäisyssä, sillä unenpuute voi esimerkiksi häiritä hippokampuksen kalsiumsignalointia, mikä puolestaan vaikuttaa A β :n muodostumiseen, ja stressi muun muassa vähentää aivojen plastisuutta (Schelke ym., 2018). Ainoa pitkäaikainen ratkaisu AT:n ehkäisyyn vaikuttaisikin olevan tasapainoinen, monipuolinen ruokavalio ja terveelliset elämäntavat (Arslan ym., 2020). Useiden tutkimusten mukaan noin joka kolmas AT:a sairastava olisi voinut välttää sairastumisen tai viivästyttää sen alkamista ennaltaehkäisevillä menetelmillä (Schelke ym., 2018).

Kirjallisuusviitteet

- Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity Reviews*, *19*(2), 269–280. <https://doi.org/10.1111/obr.12629>
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. Teoksessa *Folia neuropathologica* (Vol. 57, Issue 2, pp. 87–105). NLM (Medline). <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Arslan, J., Jamshed, H., & Qureshi, H. (2020). Early Detection and Prevention of Alzheimer's Disease: Role of Oxidative Markers and Natural Antioxidants. Teoksessa *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00231>
- Badea, A., Wu, W., Shuff, J., Wang, M., Anderson, R. J., Qi, Y., Johnson, G. A., Wilson, J. G., Koudoro, S., Garyfallidis, E., Colton, C. A., & Dunson, D. B. (2019). Identifying Vulnerable Brain Networks in Mouse Models of Genetic Risk Factors for Late Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroinformatics*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00072>
- Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Teoksessa *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
- Bisht, K., Sharma, K., & Tremblay, M. È. (2018). Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. Teoksessa *Neurobiology of Stress* (Vol. 9, pp. 9–21). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.05.003>
- Burke, S. L., Cadet, T., Alcide, A., O'Driscoll, J., & Maramaldi, P. (2018). Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. *Aging and Mental Health*, *22*(12), 1577–1584. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1387760>
- Caruso, A., Nicoletti, F., Mango, D., Saidi, A., Orlando, R., & Scaccianoce, S. (2018). Stress as risk factor for Alzheimer's disease. Teoksessa *Pharmacological Research* (Vol. 132, pp. 130–134). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.017>
- de Bruijn, R. F. A. G., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, *12*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
- de la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., Blasco-Lafarga, C., Garcia-Dominguez, E., Carretero, A., Correas, A. G., Viña, J., & Gomez-Cabrera, M. C. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Teoksessa *Journal of Sport and Health Science* (Vol. 9, Issue 5, pp. 394–404). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
- Erkinjuntti, T., Remes, A., Rinne, J., & Soininen, H. (2015). *Muistisairaudet - Duodecim Oppiortti*. Kustannus Oy Duodecim. <https://www.oppoportti.fi/op/opk04602>

- Fechheimer, M., Furukawa, R., Maselli, A., & Davis, R. C. (2002). Hirano bodies in health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, 8(12), 590–591. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02439-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02439-5)
- Flowers, S. A., & Rebeck, G. W. (2020). APOE in the normal brain. Teoksessa *Neurobiology of Disease* (Vol. 136, p. 104724). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104724>
- Förstl, H., & Kurz, A. (1999). *Clinical features of Alzheimer's disease* (Vol. 249). European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences. <https://doi.org/https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1007/s004060050101>
- Gouras, G. K. (2014). Dementia. Teoksessa *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00159-8>
- Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. Teoksessa *Biochemical Pharmacology* (Vol. 88, Issue 4, pp. 661–670). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003>
- Kresojević, N., Dobričić, V., Svetel, M., & Kostić, V. (2014). Mutations in Niemann Pick type C gene are risk factor for Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 83(5), 559–562. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.025>
- Mattila, A. S. (2018). *Stressi*. Kustannus Oy Duodecim. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00976
- Mu, Y., & Gage, F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. Teoksessa *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 6, Issue 1, p. 85). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-85>
- Ngandu, T., Helkala, E.-L., Soininen, H., Winblad, B., Tuomilehto E-G Aulikki Nissinen, J., & Kivipelto, M. (2007). Alcohol Drinking and Cognitive Functions: Findings from the Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE) Study. *Original Research Article Dement Geriatr Cogn Disord*, 23, 140–149. <https://doi.org/10.1159/000097995>
- Paudel, Y. N., Angelopoulou, E., Piperi, C., Othman, I., Aamir, K., & Shaikh, Mohd. F. (2020). Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells*, 9(2), 383. <https://doi.org/10.3390/cells9020383>
- Pendlebury, W. W. (2016). The neuropathology of neurodegenerative diseases causing dementia. Teoksessa *Diagnostic Histopathology* (Vol. 22, Issue 11, pp. 424–430). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.10.009>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Teoksessa *Biochemical Pharmacology* (Vol. 88, Issue 4, pp. 640–651). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M., & Mahmoudi, J. (2015). Amyloid-beta: A crucial factor in Alzheimer's disease. Teoksessa *Medical Principles and Practice* (Vol. 24, Issue 1, pp. 1–10). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000369101>

- Shah, H., Albanese, E., Duggan, C., Rudan, I., Langa, K. M., Carrillo, M. C., Chan, K. Y., Joannette, Y., Prince, M., Rossor, M., Saxena, S., Snyder, H. M., Sperling, R., Varghese, M., Wang, H., Wortmann, M., & Dua, T. (2016). Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. Teoksessa *The Lancet Neurology* (Vol. 15, Issue 12, pp. 1285–1294). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30235-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30235-6)
- Schelke, M. W., Attia, P., Palenchar, D. J., Kaplan, B., Mureb, M., Ganzer, C. A., Scheyer, O., Rahman, A., Kachko, R., Krikorian, R., Mosconi, L., & Isaacson, R. S. (2018). Mechanisms of risk reduction in the clinical practice of Alzheimer’s disease prevention. Teoksessa *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 10, Issue APR, p. 96). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00096>
- Szczechowiak, K., Diniz, B. S., & Leszek, J. (2019). Diet and Alzheimer’s dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. Teoksessa *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (Vol. 184, p. 172743). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172743>
- Vinueza-Veloz, M. F., Martín-Román, C., Robalino-Valdivieso, M. P., White, T., Kushner, S. A., & de Zeeuw, C. I. (2020). Genetic risk for Alzheimer disease in children: Evidence from early-life IQ and brain white-matter microstructure. *Genes, Brain and Behavior*, 19(6). <https://doi.org/10.1111/gbb.12656>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Wisniewski, T., & Drummond, E. (2020). APOE-amyloid interaction: Therapeutic targets. Teoksessa *Neurobiology of Disease* (Vol. 138, p. 104784). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104784>