

**LIKUNTAHARJOITTELUN VAIKUTUS ALZHEIMERIN TAUTIA
SAIRASTAVIEN KOGNITIIVISIIN TOIMINTOIHIN**

Anniina Taulos

Gerontologian ja kansanterveyden kandidaatintutkielma
Liikuntatieteellinen tiedekunta
Jyväskylän yliopisto
Syksy 2021

TIIVISTELMÄ

Taulos, A. 2021. Liikuntaharjoittelun vaikutus Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden kandidaatintutkielma, 25 s., 1 liite.

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa selvitetään, voidaanko liikuntaharjoittelulla vaikuttaa Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että liikuntaharjoittelulla on positiivisia vaikutuksia terveiden ikääntyneiden ja lievää kognitiivista heikentymää sairastavien kognitiivisiin toimintoihin. Liikuntaharjoittelun vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin on tutkittu vähemmän, joten tämän työn tarkoituksena on koota yhteen tätä aihetta käsitteleviä tutkimuksia.

Kirjallisuushaku toteutettiin Cinahl (Ebsco) ja PubMed (Medline) tietokannoissa lokakuussa 2021. Kirjallisuuskatsauksen aineistoksi valikoitui viisi tutkimusta, jotka kaikki olivat RCT-tutkimuksia eli satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Kaikissa tutkimuksissa kognitiivisia toimintoja oli arvioitu Mini-Mental State Examination (MMSE) -mittarin avulla.

Tutkimustulosten mukaan liikuntaharjoittelun vaikutus Alzheimerin tautia sairastavien MMSE-pisteisiin oli vähäinen: vain yhdessä tutkimuksessa interventoryhmän pisteet paranivat selkeästi verrattuna kontrolliryhmään. Tutkimustuloksia voi selittää esimerkiksi suoritettujen liikuntakertojen vähäinen määrä ja matala intensiteetti. Myös MMSE-mittarin epätarkkuus sairauden varhaisessa vaiheessa voi selittää interventoryhmien vähäisiä pistemuutoksia. Vaikka liikuntaharjoittelulla ei ollut vaikutusta MMSE-pisteisiin, harjoittelu kuitenkin paransi tutkittavien arjesta selviytymistä ja lievensi Alzheimerin taudin käyttäytymisoireita.

Jatkotutkimukset ovat tarpeen, sillä on edelleen epäselvää, kuinka usein liikuntaa tulisi harrastaa, millaista liikunnan pitäisi olla ja mikä intensiteetti olisi riittävää, jotta liikunnasta olisi hyötyä Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin. Olisi myös tärkeää selvittää, mitkä ovat liikuntaharjoittelun hyödyt Alzheimerin taudin etenemisen eri vaiheissa.

Asiasanat: Alzheimerin tauti, kognitiiviset prosessit, liikunta, Mini-Mental State Examination, satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 KOGNITIIVISET TOIMINNOT JA NIIDEN ARVIOINTI	2
2.1 Kognitiiviset toiminnot ja niiden ikääntymismuutokset.....	2
2.2 Kognitiivisten toimintojen arviointi	4
3 LIIKUNTAHARJOITTELUN VAIKUTUS KOGNITIIVISIIN TOIMINTOIHIN.....	6
4 ALZHEIMERIN TAUTI.....	7
4.1 Alzheimerin tauti ja sen esiintyvyys.....	7
4.2 Alzheimerin taudin oireet	7
4.3 Alzheimerin taudin riskitekijät	9
5 METODIT	11
5.1 Tutkimuskysymys ja tiedonhakumenetelmät	11
5.2 Poissulku- ja sisäänottokriteerit.....	11
5.3 Tutkimuksien laadunarviointi.....	13
6 TULOKSET	16
7 POHDINTA.....	20
LÄHTEET	26

LIITTEET

Liite 1: Furlanin ym. (2015) tarkistuslista RCT-tutkimuksien luotettavuuden arviointiin

1 JOHDANTO

Alzheimerin tautia sairastavien määrä on noussut, sillä Alzheimerin tauti yleistyy ikääntymisen myötä (Alzheimer's Association Report 2020) ja väestön elinikä on noussut maailmanlaajuisesti (Hoffmann ym. 2016). Vaikka Alois Alzheimer tunnisti ensimmäisen Alzheimer-potilaan jo vuonna 1906 (Trevisan ym. 2019), ei Alzheimerin tautiin ole vielä löytetty parannuskeinoja (Lane ym. 2018). Alzheimerin tautiin kehitetyt lääkkeet hillitsevät oireita pikemminkin kuin muuttavat taudin kulkua (Briggs ym. 2016). Tämän vuoksi olisi tärkeää selvittää, millä eri ei-lääketieteellisillä keinoilla Alzheimerin taudin etenemistä voitaisiin hidastaa (Hoffmann ym. 2016).

Tämän tutkimuksen aihe on rajattu muistisairauksista dementiaan johtavaan Alzheimerin tautiin, sillä Alzheimerin tauti on yleisin dementiaoireita aiheuttava muistisairaus (Lane 2018). Alzheimerin tauti aiheuttaa monenlaisia oireita, kuten fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan kognitiivisia toimintoja, sillä Alzheimerin taudissa ne heikentyvät merkittävästi (Alzheimer's Association Report 2020). Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan liikuntaharjoittelun yhteyttä kognitiivisiin toimintoihin luotettavaksi arvioidulla ja yleisesti käytössä olevalla Mini-Mental State Examination (MMSE) -testin pistemääristä katsottuna.

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa selvitetään, voidaanko liikuntaharjoittelulla vaikuttaa Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin MMSE-pistemääristä katsottuna. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että liikuntaharjoittelulla on positiivisia vaikutuksia terveiden ikääntyneiden ja lievää kognitiivista heikkenemää sairastavien kognitiivisiin toimintoihin (Cammisuli ym. 2018). Liikuntaharjoittelun vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin on tutkittu vähemmän (Hoffmann ym. 2015), joten tämän työn tarkoituksena on koota yhteen tätä aihetta käsitteleviä tutkimuksia.

2 KOGNITIIVISET TOIMINNOT JA NIIDEN ARVIOINTI

2.1 Kognitiiviset toiminnot ja niiden ikääntymismuutokset

Gliskyn ym. (2017) mukaan kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan tiedonkäsittelyyn liittyviä toimintoja. Kognitiivisia toimintoja ovat tarkkaavaisuus, muisti, kielelliset toiminnot, päätöksenteko ja toiminnanohjaus. Kognitiiviset toiminnot eivät kuitenkaan ole toisistaan irrallisia, vaan ne toimivat yhdessä (Glisky ym. 2007). Vanhetessa tapahtuu aivomuutoksia (Fjell ym. 2014), jotka usein johtavat kognitiivisten toimintojen heikentymiseen (Glisky 2007). Ikääntymiseen liittyviä aivomuutoksia ovat esimerkiksi aivokuoren oheneminen sekä aivojen tilavuuden ja painon pieneneminen (Driscoll ym. 2009). Ikääntyessä kognitiivisten toimintojen heikkeneminen on yleensä hienovaraista (Tyndall ym. 2018), mutta näiden toimintojen heikkene-
misen nopeudessa on merkittävää vaihtelua yksilöiden välillä (Glisky 2007; Tyndall ym. 2018; Wilson ym. 2012). Nämä muutokset kognitiivisissa toiminnoissa eivät yleensä kuitenkaan häiritse ikääntyvän ihmisen kykyä osallistua jokapäiväiseen toimintaan (Tyndall ym. 2018).

Tarkkaavaisuudella tarkoitetaan huomion kiinnittämistä eri asioihin (Glisky 2007). Tarkkaavaisuus jaetaan valikoivaan tarkkaavaisuuteen, jaettuun tarkkaavaisuuteen, tarkkaavaisuuden vaihtamiseen ja jatkuvaan tarkkaavaisuuteen (Zanto & Gazzaley 2014). Valikoiva tarkkaavaisuus tarkoittaa kykyä keskittyä tiettyyn ärsykkeeseen jättämällä huomiotta tehtävän kannalta epäolennaiset ärsykkeet (Glisky 2007; Zanto & Gazzaley 2014). Esimerkiksi Stroop-testissä pyydetään nimeämään sanan väri, joka on kirjoitettu epäjohdonmukaisella värillä: esimerkiksi sana ”punainen” on kirjoitettu vihreällä (Glisky 2007). Jaetussa tarkkaavaisuudessa kiinnitetään huomiota kahteen tai useampaan tehtävään samaan aikaan (Glisky 2007; Zanto & Gazzaley 2014), ja jatkuvassa tarkkaavaisuudessa ylläpidetään keskittymistä tiettyyn asiaan pidemmän aikaa (Drag & Bieliauskas 2010; Glisky 2007). Yleensä tällainen jatkuvaa huomiota vaativa tehtävä ei aiheuta ikääntyneelle haasteita (Drag & Bieliauskas 2010; Glisky 2007). Gliskyn (2007) mukaan tarkkaavaisuudesta erityisesti jaettu tarkkaavaisuus sekä tarkkaavaisuuden vaihtaminen eri tehtävien välillä heikentyvät ikääntyessä. Tarkkaavaisuuden heikentyminen voi vaikuttaa merkittävästi ikääntyneen ihmisen jokapäiväiseen elämään, kuten kykyyn toimia itsenäisesti. Tarkkaavaisuuden heikentyminen vaikuttaa erityisesti ajokykyyn, sillä ajaminen

vaatii jatkuvaa tarkkaavaisuuden vaihtamista. Ajaminen onkin monelle iäkkäälle välttämätöntä itsenäisyyden säilyttämiseksi (Glisky 2007).

Gliskyn (2007) mukaan muisti voidaan jakaa lyhytkestoiseen työmuistiin ja pitkäkestoiseen säilömuistiin. Työmuisti on muistijärjestelmä, jossa ylläpidetään tietoa lyhyen aikaa. Työmuistia voidaan testata esimerkiksi pitämällä mielessä puhelinnumeroa (Glisky 2007). Työmuisti jaetaan keskusyksikköön, fonologiseen silmukkaan, visuospatiaaliseen lehtiöön ja episodiseen puskuriin (Baddeley & Hitch 1974). Keskusyksikkö ohjaa työmuistin osajärjestelmien toimintaa ja vastaa myös tarkkaavaisuudesta (Glisky 2007). Fonologinen silmukka käsittelee kielellisiä toimintoja ja osallistuu puheen tuottamiseen, ja visuospatiaalisessa lehtiössä käsitellään näkömielikuvia (Baddeley 1992). Episodinen puskuri yhdistelee visuospatiaalisen lehtiön ja fonologisen silmukan toimintoja säilömuistin tietojen kanssa muodostaen yhtenäisiä tapahtumia (Baddeley 2000). Pitkäkestoinen säilömuisti on laaja varasto, johon tallennetaan tietoa ja aiempia tapahtumia (Cowan 2008). Pitkäkestoisen säilömuistin tehtävä on palauttaa sellaisia asioita mieleen, joita ei ole pidetty aktiivisesti mielessä (Glisky 2007). Säilömuisti jaetaan tietoa sisältävään semanttiseen muistiin ja episodiseen muistiin (Tulving 1987), joka pitää sisällään tiettyyn aikaan ja paikkaan liittyviä tapahtumia (Glisky 2007). Säilömuistiin kuuluu myös proseduraalinen muisti eli taitomuisti (Tulving 1987), johon tallennetaan opittuja taitoja, kuten polkupyörällä ajamista (Glisky 2007). Muistista erityisesti työmuistin keskusyksikön toiminta (Fisk & Warr 1996) ja säilömuistin episodinen muisti heikentyvät ikääntymisen myötä (Glisky 2007).

Glisky (2007) toteaa, että myös korkeamman tason kognitiiviset toiminnot heikentyvät ikääntyessä. Näitä ovat kielelliset toiminnot, päätöksenteko ja toiminnanohjaus. Kielellisillä toiminnoilla tarkoitetaan puheen ja kielen prosessointia (Glisky 2007). Ikääntyneillä on yleensä laaja sanavarasto (Glisky 2007; Harada 2013), vaikka Gliskyn (2007) mukaan ikääntyneillä onkin satunnaisesti vaikeuksia sanojen löytämisessä. Ikääntyneillä ei näytä olevan vaikeuksia käsitellä käynnissä olevaa puhetta, mutta kuulon heikkenemisen myötä vuorovaikutus vaikeutuu (Glisky 2007). Myös päätöksenteko heikentyy ikääntymisen myötä (Glisky 2007; Torralva ym. 2000), ja Gliskyn (2007) mukaan huono päätöksenteko voi altistaa esimerkiksi ikääntyneiden huijaamiselle. Päätöksenteon taustalle on ajateltu vaikuttavan myös muita tekijöitä, joita ovat esimerkiksi motivaatio ja merkityksellisyys. Ikääntyneiden päätöksenteossa korostuu myös aiempi tietämys aiheesta. Toiminnanohjaus on ikääntyessä heikentyvä kokonaisuus, joka

muodostuu toiminnan suunnittelusta, organisoinnista, suunnitelman mukaisesti toimimisesta ja sen arvioinnista (Glisky 2007).

2.2 Kognitiivisten toimintojen arviointi

Kognitiivisten toimintojen lyhyitä neuropsykologisia arviointimenetelmiä ovat esimerkiksi CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) -tehtäväsarja ja MMSE (Mini-Mental State Examination) -testi (Rinne ym. 2016). CERAD-tehtäväsarjaa käytetään silloin, kun halutaan seuloa muistiongelmista kärsiviä henkilöitä tarkempaan neuropsykologisiin tutkimuksiin (Tuulio-Henriksson 2011). Kognitiivisia toimintoja voidaan arvioida myös muillakin menetelmillä, kuten CDT (Clock Drawing Test), Stroop, ja FAS testeillä. CDT-testissä mitataan toiminnanohjausta (Öhman ym. 2016). FAS-testi on sanasujuvuutta mittaava testi, joka tunnetaan myös nimellä COWAT (Controlled Oral Word Association Test) (Loonstra ym. 2001). Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään MMSE-testiä, sillä se sopii hyvin kognitiivisten toimintojen arviointiin yleisellä tasolla (Tuulio-Henriksson 2011). MMSE-testiä voidaan käyttää myös muistisairauksien seulonnassa (Sulkava s.a.) ja Alzheimerin taudin etenemisen seurannassa (Rosenvall & Hänninen 2016).

Mini-Mental State Examination (MMSE) on lyhyt testi, joka on tarkoitettu kognitiivisten toimintojen mittaamiseen (Folstein ym. 1975). Testi antaa yleiskuvan mitattavan kognitiivisesta kyvykkyydestä, ja testitulokset heijastaa muistisairauden vaikeusastetta (Sulkava s.a.). MMSE-testin avulla voidaan arvioida hoidon tarvetta (Sulkava s.a.), mutta se ei yksinään sovellu muistisairauden diagnosoimiseen työkaluksi (Erkinjuntti s.a.). MMSE-testi suunniteltiin alun perin arvioimaan ja seuraamaan psykiatristen potilaiden kognitiota (Folstein ym. 1975). MMSE-testi mittaa kielellistä kyvykkyyttä, tarkkaavaisuutta, toiminnanohjausta, hahmotuskykyä, orientaatiota, laskemistaitoa ja muistia (Erkinjuntti ym. s.a.). Orientaatiolla tarkoitetaan aikaa ja paikkaan liittyviä kysymyksiä, jolloin ne selvittävät mitattavan kykyä muistaa päivittäisiä asioita ilman kellon tai kalenterin apua (Sulkava s.a.). MMSE-testin alkuperäinen versio sisältää 11 kysymystä (Folstein ym. 1975), mutta nykyisessä versiossa kysymyksiä on 19 (Tuulio-Henriksson 2014). Folsteinin ym. (1975) mukaan testin tekemiseen menee vain 5–10 minuuttia, eikä testissä ole aikarajaa. Testi on tehty lyhyeksi, sillä muistisairaat pystyvät työskentelemään

vain rajallisen ajan kerrallaan. Lyhyen pituuden takia testi sopii hyvin sarja- ja rutiinomaiseen käyttöön. Testin nimessä on ”mini”, sillä se keskittyy suppeasti vain kognitiivisiin toimintoihin, eikä ota huomioon mielialaa, epänormaaleja psyykkisiä kokemuksia ja ajattelumalleja. Testin kokonaispistemäärä on 30, ja mitä enemmän pisteitä saa, sitä paremmat ovat kognitiiviset toiminnot (Folstein ym. 1975). Jos tutkittava saa 25–30 pistettä, mutta hänellä on muistioireita, ohjataan tutkittava jatkotutkimukseen (Erkinjuntti s.a.). 24 pistettä tai vähemmän on poikkeava pistemäärä normaalista (Tuulio-Henriksson 2014).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltävää Alzheimerin tautia ja sen etenemistä voidaan mitata MMSE-testin avulla. MMSE-testi sopii Alzheimerin taudin mittaamiseen parhaiten silloin, kun sairaus on edennyt keskivaikeaan vaiheeseen (Sulkava ym. s.a.), joten sairauden varhaisessa vaiheessa testi on riittämätön erottamaan kognitiivista heikentymää (Sulkava ym. s.a; Woodford & George 2007). MMSE-testi kertoo huonosti alle kolmen vuoden seurannassa tapahtuvista muutoksista: 1 vuoden aikana 25 % potilailla ei tapahtunut pistemäärässä muutosta, 2 vuoden aikana 11 %, 3 vuoden aikana 7 % ja 4 vuoden seurannan jälkeen 6 % (Rosenvall & Hänninen 2016). Testisuoriutumiseen vaikuttaa ikä, sillä ikääntymisen myötä kognitiiviset toiminnot heikkenevät (Tyndall ym. 2018). Iän lisäksi koulutus vaikuttaa testistä suoriutumiseen (Rosenvall & Hänninen 2016; Tuulio-Henriksson 2014), sillä ne, joilla on enemmän koulutusvuosia, ovat vähäisemmässä riskissä sairastua Alzheimerin tautiin tai muuhun muistisairauteen (Evans 2003). Tämä yhteys selittyy koulutustason yhteydestä parempaan kognitiiviseen kyvykkyteen (Falch & Sandgren Massih 2011). Korkeasti koulutettujen osalta mittarin herkkyys voi vaikuttaa siten, että täydet pisteet MMSE-testistä saaneella voi olla joillakin muilla menetelmillä havaittu Alzheimerin tauti (Tuulio-Henriksson 2014). Kielelliset taidot vaikuttavat myös testistä suoriutumiseen (Rosenvall & Hänninen 2016; Tuulio-Henriksson 2014), sillä MMSE-testi vaatii puheen ymmärtämistä ja tuottamista (Erkinjuntti s.a.).

Tuulio-Henriksson (2014) toteaa, että MMSE-mittarin reliabiliteetti eli toistettavuus neurologisilla ja psykiatrisilla potilailla on 0.56–0.94. MMSE-mittarin sensitiivisyys eli herkkyys on todettu korkeaksi erityisesti silloin, kun potilas kärsii kohtalaisesta tai vakavasta kognitiivisesta häiriöstä (Tuulio-Henriksson 2014). MMSE-testin suomenkielinen versio on esitetty Tuulio-Henrikssonin (2014) Toimia-tietokannan julkaisussa.

3 LIIKUNTAHARJOITTELUN VAIKUTUS KOGNITIIVISIIN TOIMINTOIHIN

Liikuntaharjoittelu vaikuttaa positiivisesti aivojen terveyteen esimerkiksi parantamalla aivojen verenkiertoa (Barnes 2015; Cass 2017) ja edistämällä uusien hermosolujen syntymistä (Cass 2017). Barnesin (2015) mukaan aivojen verenkierron kiihtyminen kuitenkin riippuu harjoituksen tavasta ja intensiteetistä: kohtalaisen intensiteetin harjoitus lisää aivojen verenkiertoa enemmän verrattuna kevyempään harjoitukseen. Harjoittelun tulisi olla myös säännöllistä (Barnes 2015). Liikuntaharjoittelu lisää myös hippokampuksen tilavuutta (Cass 2017), joka on muisti-toiminnoista vastaava aivojen osa (Alzheimer's Association Report 2021).

Liikuntaharjoittelun on todettu vaikuttavan positiivisesti terveitten iäkkäiden kognitiivisiin toimintoihin (Colcombe & Kramer 2003). Liu-Ambrosen ym. (2010) tutkimuksessa oli mukana kaksi vastusharjoitteluryhmää sekä ryhmä, joka suoritti kehonpaino- ja tasapainoharjoituksia. Vastusharjoitteluryhmistä toinen harjoitteli kerran viikossa ja toinen kaksi kertaa viikossa. Tutkimuksessa kognitiivisia toimintoja mitattiin Stroop-testin avulla, joka mittaa valikoivaa tarkkaavaisuutta. Kerran viikossa vastusharjoittelua tehnyt ryhmä paransi Stroop-testistä suoriutumista 12.6 %, kaksi kertaa viikossa suorittanut ryhmä 10.9 %, kun taas kehonpaino- ja tasapainoharjoituksia tehnyt ryhmä heikensi suoriutumistaan 0.5 %. Yhteenvetona voidaan todeta, että vastusharjoittelu paransi terveitten iäkkäiden valikoivaa tarkkaavaisuutta (Liu-Ambrose ym. 2010). Toiminnanohjaus on erityisen herkkä fyysisen aktiivisuuden vaikutukselle (Hoffmann ym. 2016), ja terveillä ikääntyneillä liikuntaharjoittelun on havaittu olevan yhteydessä parempaan toiminnanohjaukseen (McAuley ym. 2004). Liikuntaharjoittelun on myös todettu parantavan muistia terveillä iäkkäillä (Erickson ym. 2011). Myös lievästä kognitiivisesta heikentymästä kärsivillä liikunnan on todettu vaikuttavan positiivisesti erityisesti toiminnanohjaukseen, mutta muistin toimintaan liikunnalla ei näyttänyt olevan yhtä suurta vaikutusta (Baker ym. 2010). Myös Öhmanin ym. (2014) systemaattisessa katsauksessa todettiin lähes kaikilla lievän kognitiivisen heikentymän potilailla parempi kognitiivinen kyvykyys liikuntaintervention jälkeen.

4 ALZHEIMERIN TAUTI

4.1 Alzheimerin tauti ja sen esiintyvyys

Alzheimerin tauti on aivoja rappeuttava muistisairaus, joka pahenee iän myötä (Alzheimer's Association Report 2020). Tämä muistisairaus ei ole osa normaalia vanhenemista (Ballard ym. 2011), mutta se kuitenkin yleistyy voimakkaasti iän myötä: Yhdysvalloissa 65–74 vuotiailla yleisyys on noin 3 %, 75–84 vuotiailla noin 17 % ja 85-vuotiaista ja sitä iäkkäämmillä noin 32 % (Hebert ym. 2013). Maailmanlaajuisesti Alzheimerin tautia sairastaa noin 33.9 miljoonaa ihmistä, ja esiintyvyyden on arvioitu kolminkertaistuvan seuraavien 40 vuoden aikana (Barnes & Yaffe 2011).

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava muistisairaus, jonka tunnusmerkkinä pidetään sairaudelle tyypillisiä muutoksia aivoissa (Ballard ym. 2011). Dementialla tarkoitetaan oireyhtymää, jossa kognitiiviset toiminnot heikentyvät aiheuttaen haasteita jokapäiväisiin toimintoihin (Alzheimer's Association Report 2020; Ballard ym. 2011).

4.2 Alzheimerin taudin oireet

Alzheimerin tautiin kuuluvia aivomuutoksia tapahtuu jopa 20 vuotta ennen Alzheimerin taudin puhkeamista (Alzheimer's Association Report 2020). Tätä Alzheimerin tautia edeltävää vaihetta kutsutaan lieväksi kognitiiviseksi heikentymäksi, jossa kognitiiviset toiminnot heikkenevät hienovaraisesti, mutta tämä ei vielä aiheuta haasteita jokapäiväisiin toimintoihin (Alzheimer's Association Report 2021). Alzheimer's Association Report (2021) mukaan Alzheimerin tautiin kuuluvia aivomuutoksia ovat aivojen koon pieneneminen, hermosolujen kuoleminen ja aivokudoksen häviäminen. Alzheimerin taudissa kutistuu hippokampus, joka on aivojen alue, jossa syntyy uusia muistoja. Myös aivokuori kutistuu, mikä aiheuttaa tuhoja aivoalueilla, jotka vastaavat ajattelusta, suunnittelusta ja muistista (Alzheimer's Association Report 2021). Sairauden aiheuttamat hermosolujen väleihin muodostuneet plakit eli proteiinikertymät sekä kuolleiden hermosolujen sisältämät proteiinikasaumat aiheuttavat aivokudoksen katoa ja solukuolemia (Alzheimer's Association Report 2020; Alzheimer's Association Report 2021).

Alzheimerin taudin oireet alkavat salakavalasti edeten vähitellen (Eratne ym. 2018), ja sairauden aiheuttamat muutokset vaihtelevat yksilöittäin (Cass 2017). Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa erityisesti kognitiiviset toiminnot heikentyvät (Wilson 2012), ja aivoissa tapahtuu normaalia ikääntymistä suurempia muutoksia (Fjell ym. 2014). Kognitiivisista toiminnoista muistioireet ovat tyypillisin Alzheimerin taudin varhaisen vaiheen oire (Eratne ym. 2018), ja erityisesti episodinen muisti heikentyy (Baudic ym. 2006; Eratne ym. 2018). Työmuistin osaluista erityisesti keskusyksikön toiminta heikentyy Alzheimerin taudissa (Baddeley 1992; Fisk & Warr 1996). Muistin heikentyminen ilmenee vaikeuksina muistaa viimeaikaisia keskusteluja, nimiä tai tapahtumia (Alzheimer's Association Report 2020). Baudicin ym. (2006) mukaan muistin heikentyminen liittyy myös toiminnanohjaukseen, joka heikentyy sairauden varhaisessa vaiheessa. Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa myös kielelliset toiminnot heikentyvät, jolloin esimerkiksi asioiden nimeämisestä tulee hankalaa. Myös jatkuvan tarkkaavaisuuden ylläpitoon (Baudic ym. 2006) ja orientaatioon tulee haasteita (Cass 2017). Orientaatiolla tarkoitetaan ajan ja paikan ymmärtämistä (Sulkava s.a.). Varhaisessa sairauden vaiheessa sairastunut pystyy pääosin toimimaan itsenäisesti, mutta tarvitsee todennäköisesti joissakin toimitissa apua turvallisuuden ja itsenäisyyden takaamiseksi (Alzheimer's Association Report 2021). Lievää Alzheimerin tautia sairastavat saattavat silti pystyä esimerkiksi ajamaan autoa ja käymään töissä (Alzheimer's Association Report 2020). Lievässä Alzheimerin taudissa MMSE-pisteet ovat 18–26 välillä (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus 2020).

Alzheimerin tautiin kuuluu käyttäytymis- ja psykologiset oireet, joista käytetään lyhennettä BPSD (Behavioral and psychological symptoms of dementia) (Eratne ym. 2018). Näistä oireista kärsii lähes 90 % sairastuneista (Chakraborty ym. 2019). BPSD-oireet saavuttavat huippunsa sairauden keskivaikean ja vaikean vaiheen aikana (Eratne ym. 2018). BPSD-oireita ovat mielialan muutokset, joihin kuuluvat masennus, ahdistus ja apatia (Alzheimer's Association Report 2020; Eratne ym. 2018). Apatialla tarkoitetaan esimerkiksi motivaation laskua (Landes ym. 2001). BPSD-oireisiin kuuluu myös levoton käytös, jolla tarkoitetaan vaeltamista (Eratne ym. 2018), aggressiivisuutta ja kiihtyneisyyttä (Chakraborty ym. 2019; Eratne ym. 2018). Taudin kuvaan kuuluu myös harhaluuloja (Chakraborty ym. 2019) ja sekavuutta (Alzheimer's Association Report 2020). Myös sosiaalisesti ja seksuaalisesti sopimaton käytös kuuluu BPSD-oireisiin (Eratne ym. 2018). BPSD-oireet heikentävät Alzheimeria sairastavan itsenäisyyttä ja kykyä suorittaa päivittäisiä toimintoja (Chakraborty ym. 2019).

Alzheimerin taudin keskivaikeassa ja vaikeassa vaiheessa sairastunut tarvitsee apua jokapäiväisessä elämässä (Eratne ym. 2018). Muistisairauksien Käypä hoito -suosituksen (2020) mukaan MMSE-pisteet eri sairauden vaiheissa ovat osittain päällekkäiset, sillä keskivaikeassa taudissa MMSE-pisteet ovat 10–22 välillä, kun lievässä ne ovat 18–26. Alzheimerin taudin vaikeassa vaiheessa MMSE-pisteet ovat 0–12 välillä (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus 2020). Keskivaikeassa ja vaikeassa vaiheessa kielelliset toiminnot heikkenevät, jolloin sairastuneelle tulee haasteita vuorovaikutustilanteisiin (Alzheimer's Association Report 2021). Myös päivittäisistä toiminnoista, kuten pukeutumisesta, suoriutuminen vaikeutuu (Alzheimer's Association Report 2020). Tässä Alzheimerin taudin vaiheessa sairauteen kuuluu päätöksenteon heikentyminen, joka voi johtaa läheisten ja sairastuneen välisiin ristiriitoihin (Sabat 2005), jolloin esimerkiksi sairastunut voi arvioida kotona pärjäämistään erilailla verrattuna läheisiin.

Alzheimerin taudin vaikeassa vaiheessa potilas tarvitsee lopulta ympärivuorokautista hoitoa (Alzheimer's Association Report 2020; Eratne ym. 2018). Vaikeassa vaiheessa korostuu sairauden aiheuttamat fyysiset muutokset, jolloin motoriikasta vastaavan aivoalueen vaurioituminen johtaa vuodelepoon (Alzheimer's Association Report 2020). Potilaalle tulee ongelmia myös puhumiseen ja nielemiseen (Alzheimer's Association Report 2020; Eratne ym. 2018). Syömisen ja juomisen vaikeudet johtuvat nielemistä säätelevien aivoalueiden vaurioitumisesta (Alzheimer's Association Report 2020). Lopulta Alzheimerin tauti johtaa kuolemaan (Alzheimer's Association Report 2020; Eratne ym. 2018), ja Eratnen ym. (2018) mukaan kuolema voi johtua Alzheimerin taudin liitännäissairauksista, kuten keuhkokuumeesta. Keskimääräinen aika diagnoosista kuolemaan on 8–10 vuotta (Eratne ym. 2018).

4.3 Alzheimerin taudin riskitekijät

Alzheimerin taudin riskitekijöitä ovat korkean iän lisäksi perimä ja elintavat (Alzheimer's Association Report 2020). Johdonmukaisin löydetty riskigeeni on apolipoproteiini (ApoE) (Alzheimer's Association Report 2020; Ballard ym. 2011). Jokainen perii yhden kolmesta ApoE -geenin muodosta eli alleelistä, joita ovat e2, e3 ja e4, jotka muodostavat kuusi ApoE-paria: e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4 ja e4/e4 (Alzheimer's Association Report 2021). Henkilöillä, joilla on yksi ApoE 4 -geeni, on kolminkertainen riski sairastua Alzheimerin tautiin, ja kaksi

ApoE e4 -geeniä nostavat riskiä 8–12 kertaiseksi (Alzheimer’s Association Report 2020). ApoE 4 -geeni vain lisää riskiä, eikä välttämättä aiheuta sairastumista (Alzheimer’s Association Report 2020; Alzheimer’s Association Report 2021). Suvussa esiintynyt Alzheimerin tauti vaikuttaa siten, että jos henkilön vanhemmalla tai sisaruksella on Alzheimerin tauti, henkilöllä on suurempi todennäköisyys sairastumiseen (Alzheimer’s Association Report 2020).

Geneettisestä alttiudesta huolimatta sairastumisriskiin voi mahdollisesti vaikuttaa noudattamalla terveitä elintapoja (Alzheimer’s Association Report 2020). Alzheimerin taudin riskiä nostavia elintapoja ovat lihavuus, tupakointi, alhainen koulutustaso, runsas alkoholinkäyttö ja inaktiivisuus (Ballard ym. 2011). Lihavuus vaikuttaa negatiivisesti aivoterveeseen (Dake ym. 2021) aiheuttaen muutoksia esimerkiksi aivojen etuotsalohkon alueella, jolla on tärkeä rooli toiminnanohjauksessa (Garcia-Garcia ym. 2019). Tupakointi heikentää aivojen verenkiertoa (Rogers ym. 1983), mikä on yhteydessä heikentyneeseen työmuistiin (Ernst ym. 2001). Ansteyn ym. (2007) meta-analyysissä tupakoitsijoilla oli 1,79ertainen riski sairastua Alzheimerin tautiin verrattuna tupakoimattomiin. Alhainen koulutustaso liittyy suurempaan sairastumisriskiin, sillä korkeampi koulutustaso on yhteydessä parempaan kognitiiviseen kyvykkyyteen (Falch & Sandgren Massih 2011). Korkeamman koulutuksen uskotaan kasvattavan kognitiivista reserviä, joka tarkoittaa henkilön kykyä jatkaa kognitiivisten tehtävien suorittamista aivojen muutoksista huolimatta (Alzheimer’s Association Report 2020). Runsas alkoholinkäyttö voi aiheuttaa esimerkiksi aivojen surkastumista, mikä on yhteydessä Alzheimerin tautia sairastavien nopeampaan kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen (Heymann ym. 2016).

Alzheimerin taudin yksi riskitekijä on inaktiivisuus (Ballard ym. 2011), joka tarkoittaa fyysistä passiivisuutta. Säännöllinen liikuntaharjoittelu alentaa riskiä sairastua Alzheimerin tautiin (Lindsay ym. 2002), mutta Barnes kuitenkin (2015) toteaa, että tutkimustieto aivojen verenkierron ja Alzheimerin taudin hermosolujen rappeutumiseen välillä puuttuu. Säännöllinen liikunta madaltaa riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, mikä todennäköisesti vaikuttaa myös matalampaan Alzheimerin taudin sairastumisriskiin (Barnes 2015).

5 METODIT

5.1 Tutkimuskysymys ja tiedonhakumenetelmät

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymys on: voidaanko liikuntaharjoittelulla vaikuttaa Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin? Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tiedonhaun tietokannoiksi valikoitui terveystieteen tietokannat Cinahl (Ebsco) ja PudMed (Medline), koska näistä tietokannoista löytyi alustavissa hauissa eniten aiheeseen liittyviä tutkimuksia. Haku tehtiin lokakuussa vuonna 2021.

Kirjallisuushaussa oli kolme hakuehtoa. Ensimmäinen ehto yhdistää termin liikuntainterventio ”exercise intervention”, yhdysvaltalaisen termin liikuntaohjelma ”exercise program” ja englanninkielisen termin liikuntaohjelma ”exercise programme” yhteen operaattorilla OR. Nämä termit valikoituivat, sillä tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan RCT-asetelmalla eli satunnaistetulla kontrolloidulla asetelmalla tehtyjä tutkimuksia. Toinen ehto on Alzheimerin taudin hakutermi ”Alzheimer’s disease”. Jotta kirjallisuushaku tuottaisi tuloksia liikuntaharjoittelun vaikutuksista kognitiivisiin toimintoihin, kolmanneksi ehdoksi valikoitui kognitiivisten toimintojen hakutermi ”cognition”. Kaikki kolme hakuehtoa yhdistetään toisiinsa operaattorilla AND. Lopullinen hakulauseke on ("exercise intervention" OR "exercise program" OR "exercise programme") AND ("Alzheimer's disease") AND (cognition). Hakulauseketta käytetään muuttumattomana molemmissa tietokannoissa.

5.2 Poissulku- ja sisäänottokriteerit

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan Alzheimerin tautia sairastavia henkilöitä, joten tutkimukset, joissa tutkittavat eivät sairastaneet Alzheimerin tautia, suljettiin pois. Tutkimuksissa täytyi olla liikuntainterventiota suorittava koeryhmä ja tavanomaista hoitoa saava kontrolliryhmä. Tutkimuksista suljettiin pois monimuotointerventiot, jotka sisälsivät liikunnan lisäksi paljon muitakin interventioita. Tutkimuksiin sisällytettiin Öhmanin ym. (2016) tutkimus, joka sisälsi liikuntaharjoittelun lisäksi 15 minuuttia kestävä

toiminnanohjausharjoituksen, sillä lyhyen kognitiivisen toiminnan harjoituksen katsottiin olevan vaikutukseltaan vähäinen.

Yksi sisäänottokriteeri oli kognitiivisten toimintojen arviointimittari MMSE:n käyttö. MMSE-testi valittiin, koska se on yleisesti käytössä sekä se kartoittaa muistisairaiden kognitiivisia toimintoja (Erkinjuntti s.a.). Saman arviointimenetelmän käyttö mahdollisti yhtenäisen tutkimustulosten tarkastelun. Tutkimuksien täytyi olla tehty RCT-asetelmalla, sillä tällä tutkimusasetelmalla tehdyt tutkimukset vastaavat parhaiten tutkimuskysymykseen. Taulukkoon 1 on koottu sisäänottokriteerit PICOS-jäsentelyn mukaisesti.

TAULUKKO 1. Tutkimuksien sisäänottokriteerit PICOS

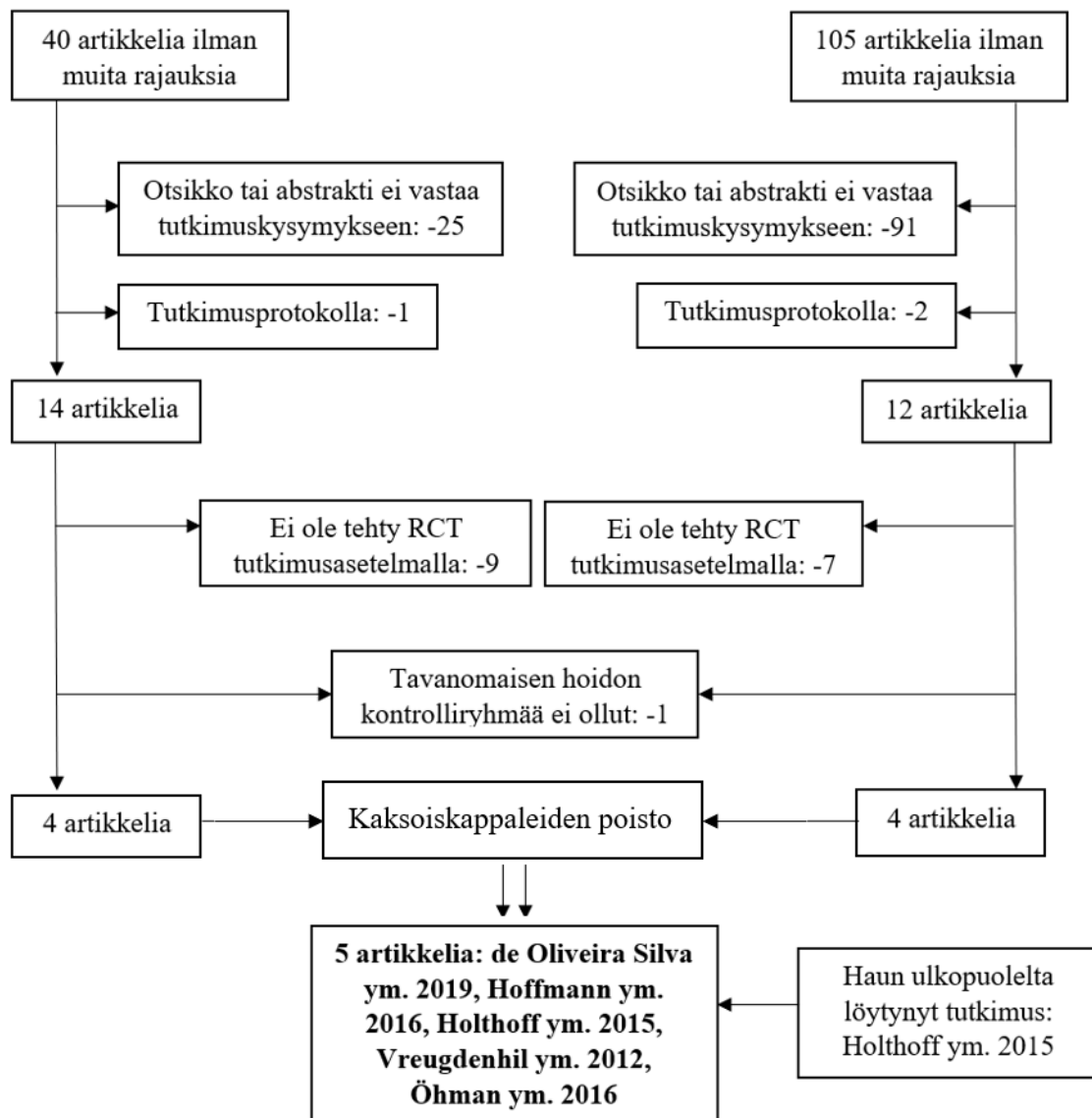
P	Potilasryhmä	Alzheimerin tautia sairastavat
I	Interventio	Liikuntaharjoittelu ilman muita interventioita
C	Vertailu	Tavanomainen hoito
O	Lopputulosmuuttuja	Kognitiivisten toimintojen taso arvioituna MMSE-testin kokonaispistemäärällä
S	Tutkimusasetelma	Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

Otsikon tai abstraktin perusteella rajattiin pois tutkimukset, jotka eivät vastanneet tutkimuskysymykseen. Tutkimusartikkeleista rajattiin pois myös kuvailevat tutkimusprotokollat. Lopuksi karsittiin kaikki muut kuin RCT-asetelmalla tehdyt tutkimukset sekä yksi tutkimus, josta puuttui tavallisen hoidon kontrolliryhmä. Hakulausekkeen muodostusvaiheessa löytyi Holthoffin ym. (2015) tutkimus, joka vastasi hyvin tutkimuskysymykseen. Tämä tutkimus ei löytynyt lopullisella hakulausekkeella, mutta se otettiin mukaan tähän kirjallisuuskatsaukseen haun ulkopuolelta. Kaikki mukaan valikoituneet tutkimukset olivat vertaisarvioituja.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui systemaattisen kirjallisuushaun perusteella yhteensä viisi tutkimusartikkelia. Kirjallisuushaku on esitetty kokonaisuudessaan kuvassa 1.

Cinahl (Ebsco)

Pubmed (Medline)



KUVA 1. Systemaattinen kirjallisuushaku

5.3 Tutkimusten laadunarviointi

Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneista tutkimuksista kaikki olivat RCT-tutkimuksia (de Oliveira Silva ym. 2019; Hoffmann ym. 2016; Holthoff ym. 2015; Vreugdenhil ym. 2012; Öhman ym. 2016). Tästä syystä tutkimusartikkelien laadunarvioinnissa käytettiin Furlanin ym. (2015) tarkistuslistaa, joka on suunniteltu RCT-tutkimusten laadunarviointiin. Taulukossa 1

tutkimuksien laatua on arvioitu jokaisen kysymyksen kohdalta erikseen. Tarkistuslistan suomennotokset on esittänyt Karppinen (2020). Tarkistuslistan englanninkielisen versio on liitteenä kirjallisuuskatsauksen lopussa (liite 1).

Liikunta- ja terveystieteissä tutkittavan sokkouttaminen on usein hankalaa. Liikuntainterventioon osallistunut lähtökohtaisesti tietää, kuuluuko hän interventio- vai kontrolliryhmään. Mittaajan sokkouttamisella tarkoitetaan MMSE-testin tekijän sokkouttamista. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa MMSE-testin tekijän sokkouttamisen vaikutus hävisi tutkittavien jakaessa kokemuksiaan mittaajalle, kun taas Hoffmannin ym. (2016), Holthoffin ym. (2015) ja Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimuksissa MMSE-testin tekijä oli kokonaan sokkoutettu. de Oliveira Silvan ym. (2019) tutkimuksessa mittaajan sokkouttamisesta ei ollut mainintaa, joten tämä kohta jäi epävarmaksi puutteellisen tiedon takia.

Furlanin ym. (2015) listan seitsemäs kysymys käsittelee tutkittavien analysoinnin lisäksi intention-to-treat eli hoitoaieanalyysiä, joka suoritettiin vain Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa. Muissa tutkimuksissa hoitoaieanalyysistä ei ollut mainintaa, vaikka tutkimuksien etenemistä kuvaavien vuokaavioiden mukaan tutkittavat oli analysoitu ryhmissä, joihin heidät oli alun perin satunnaistettu (de Oliveira Silva ym. 2019; Holthoff ym. 2015; Öhman ym. 2016). Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimuksessa tutkittavien rekrytointia, poispuotoamisen määrää ja analysointia ryhmissä kuvaavaa vuokaaviota ei ollut lainkaan, jonka vuoksi tutkittavien analysointi satunnaistetuissa ryhmissä jäi epävarmaksi. Puutteellisen tiedon takia näiden tutkimuksien kohdalla seitsemäs kysymys jää epävarmaksi. Tutkimuksien laadunarviointi on kuvattu taulukkoon 2.

TAULUKKO 2. Tutkimuksien laadunarviointi Furlanin ym. (2015) tarkistuslistan avulla

Laatukriteerit	de Oliveira Silva ym. (2019)	Hoffmann ym. (2016)	Holthoff ym. (2015)	Vreugdenhil ym. (2012)	Öhman ym. (2016)
1. Oliko satunnaistamismenetelmä riittävä?	Kyllä	Kyllä*	Epävarma	Epävarma	Kyllä**
2. Tapahtuiko ryhmiin ohjautuminen salatusti?	Kyllä	Kyllä*	Epävarma	Epävarma	Kyllä**
3. Sokkoutettiin tutkittava?	Ei	Ei*	Ei	Ei	Ei
4. Sokkoutettiin hoidon antaja?	Ei	Ei*	Ei	Ei	Ei
5. Sokkoutettiin mittaaaja?	Epävarma	Kyllä*	Kyllä	Kyllä	Ei
6. Onko tutkimuksesta poispuodonneet kuvattu ja onko poispuodonneiden määrä hyväksyttävä?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
7. Analysoitiin tutkittavat niissä ryhmissä, joihin heidät satunnaistettiin?	Epävarma	Kyllä	Epävarma	Epävarma	Epävarma
8. Onko tutkimus vapaa valikoidusta tulostuuttujen raportoinnista?	Epävarma	Kyllä	Kyllä	Epävarma	Kyllä
9. Olivatko ryhmät samanlaisia tutkimuksien alussa tulostuuttujen ja tärkeimpien ennustavien tekijöiden suhteen?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
10. Saivatko ryhmät samaa hoitoa (lukuun ottamatta interventiota)?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei
11. Oliko hoitomyöntyvyys hyväksyttävä?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Epävarma	Kyllä
12. Oliko mittausten ajoitus sama eri ryhmille?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
13. Onko tutkimus vapaa muista mahdollisista harhaa aiheuttavista tekijöistä?	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä

* = tieto esitetty Hoffmann ym. (2013).

** = tieto esitetty Pitkälä ym. (2010).

6 TULOKSET

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin viittä eri tutkimusta, jotka oli julkaistu vuosina 2012–2019. Tutkittavien yhteenlaskettu määrä oli 508. de Oliveira Silvan ym. (2019) tutkimuksessa oli mukana Alzheimerin tautia sairastavien lisäksi myös lievän kognitiivisen heikentymän potilaita, joten Alzheimer-potilaiden tutkittavien määrä laskettiin vähentämällä kaikista tutkittavista lievän kognitiivisen heikentymän potilaat. Tutkittavat olivat iältään yli 55-vuotiaita, ja tutkittavien sukupuolijakauma oli tasainen.

Tutkimukset olivat satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, joiden interventioiden pituus vaihteli kolmesta kuukaudesta kahteentoista kuukauteen. Harjoitusten määrä viikossa vaihteli päivittäisestä harjoitteesta kahteen kertaan viikossa. Liikuntainterventiot toteutettiin tutkimuksissa joko kotona tai harjoituspaikalla. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksen interventioryhmät tekivät myös pituudeltaan lyhyttä toiminnanohjausharjoitusta. Holthoffin ym. (2015) tutkimusta lukuun ottamatta kaikkien muiden tutkimuksien liikuntainterventiot olivat valvottuja, ja tutkimuksien liikuntainterventiot olivat vaikeustasoltaan ja intensiteetiltään eri tasoisia. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa oli mukana kaksi interventioryhmää: toinen suoritti interventiota kotiolosuhteissa ja toinen ohjatusti kodin ulkopuolella. Kaikissa viidessä tutkimuksessa arvioitiin kognitiivista toimintakykyä MMSE-testillä. Tutkimuksien perustiedot on koottu taulukkoon 3.

TAULUKKO 3. Tutkimuksien perustiedot

Tutkimus	N	Mies/ nainen (%)	Ikä	Liikuntainterventio			Harjoituksen sisältö	Toteutus
				Kesto (kk)	Kerrat viikossa	Kerran pituus (min)		
de Oliveira Silva ym. (2019)	28	59/41	≥65	3	2	60	Yhdistelmä tasapainoharjoittelua, voimaharjoittelua, aerobista harjoittelua ja venyttelyä	Harjoituspaikka, fysioterapeutin ja liikuntavalmentajan valvonnassa
Hoffmann ym. (2016)	200	57/43	50–90	4	3	3x10	4 viikkoa: Voimaharjoitteluun ja aerobiseen harjoitteluun tutustuminen Viimeiset 12 viikkoa: kohtalaisella-raskaalla intensiteetillä harjoittelua	Harjoituspaikka, fysioterapeutin valvonnassa
Holthoff ym. (2015)	30	50/50	≥55	3	3	30	Alavartalon harjoitus RECK MoTomed laitteella	Koti, ei valvontaa
Vreugdenhil ym. (2012)	40	40/60	51–89	4	Päivittäin	-	10 eri harjoitusta, 3 eri tasoa. Painotus ylä- ja alavartalon voimaan ja tasapainoon	Koti, hoitajan valvonnassa
Öhman ym. (2016)	210	61/39	≥65	12	KH: 2 RH: 2	KH: 60 RH: 60	Aerobista harjoittelua, voima- ja kestävyysharjoittelua, tasapainoharjoittelua ja toiminnanohjausharjoittelua	Koti tai kuntoutuspaikka fysioterapeutin valvonnassa

N = tutkittavien määrä, - = ei raportoitu. KH=kotiharjoittelu, RH=ryhmäharjoittelu

Interventio- ja kontrolliryhmien vertailu tutkimuksen jälkeen. Taulukosta 4 huomataan, että Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimus oli ainoa, jossa harjoitteluinterventio paransi selkeästi interventioryhmän MMSE-pisteitä samalla kun kontrolliryhmällä pisteet laskivat ($p=0.001$). Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa interventio- ja kontrolliryhmän välillä harjoitteluinterventio ei vaikuttanut selkeästi interventio- ja kontrolliryhmän välisiin pisteisiin ($p=0.244$), eikä myöskään de Oliveira Silvan ym. (2019) tutkimuksessa ($p=0.11$). Holthoffin ym. (2015) tutkimuksessa luottamusvälistä (95% CI) voidaan päätellä (0.70 (-0.83, 2.23)), että harjoitteluinterventio ei tehnyt eroa interventio- ja kontrolliryhmän välisiin MMSE-pisteisiin. Samassa tutkimuksessa MMSE-pisteet arvioitiin uudelleen kolmen kuukauden kuluttua intervention päättymisestä, jolloin interventioryhmän pisteet olivat 22.11 ± 0.57 ja kontrolliryhmän 20.72 ± 0.55 . Tästä voidaan päätellä, että interventio- ja kontrolliryhmän välinen ero MMSE-pistemäärissä

kasvoi hieman kolme kuukautta intervention päättymisen jälkeen. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa interventio- ja kontrolliryhmän välisestä erosta voidaan luottamusvälin (95 % CI) perusteella päätellä, että ryhmäliikunnan (-1.23 (-2.33, -0.14)) ja kotiharjoittelun ryhmissä (-1.63 (-2.64, -0.61)) MMSE-pisteet laskivat enemmän verrattuna kontrolliryhmään (-1.08 (-2.17, 0.02)).

Interventioryhmien muutokset. Taulukon 4 mukaan Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimus oli ainoa, jossa interventioryhmän MMSE-pisteet paranivat selkeästi (1.0 ± 1.4). Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa interventioryhmän MMSE-pisteet pysyivät lähes muuttumattomina, sillä ennen interventiota pisteet olivat 23.8 ± 3.4 ja intervention jälkeen 23.9 ± 3.4 . Holthoffin ym. (2015) tutkimuksessa interventioryhmän MMSE-pisteet laskivat hieman: ennen interventiota pisteet olivat 22.05 ± 0.54 ja jälkeen 21.99 ± 0.54 . Samassa tutkimuksessa kolme kuukautta intervention jälkeen interventioryhmän pisteet nousivat, jolloin ne olivat 22.11 ± 0.57 . Myös de Oliveira Silvan ym. (2019) tutkimuksessa interventioryhmän MMSE-pisteet laskivat (-0.20 ± 1.54). Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa intervention jälkeisiä MMSE-pisteitä ei raportoitu ollenkaan, mutta luottamusvälistä (95 % CI) kuitenkin huomataan, että sekä ryhmäliikunnan (-1.23 (-2.33, -0.14)) että kotiharjoitteluryhmän pisteet laskivat intervention aikana (-1.63 (-2.64, -0.61)).

TAULUKKO 4. Tutkimuksien tulokset: liikuntaintervention vaikutus Mini-Mental State Examination (MMSE) -testin tuloksiin

Tutkimus	Vaste	Interventioryhmä			Kontrolliryhmä			Luottamusväli (95% CI) Ryhmiä välinen ero: tilastollinen merkitsevyys = p
		Ennen	Jälkeen	Muutos	Ennen	Jälkeen	Muutos	
de Oliveira Silva ym. (2019)	MMSE	20.58±4.91	20.31±4.68	-0.20±1.54	21±43.4.18	19.50±5.37	-1.92±2.49	p=0.11
Hoffmann ym. (2016)	MMSE	23.8±3.4	23.9±3.4	-	24.1±3.8	23.9±3.9	-	0.5 (0.3, 1.2) p=0.244
Holthoff ym. (2015)	MMSE	22.05±0.54	21.99±0.54 22.11±0.57*	-	21.95±0.54	21.28±0.54 20.72±0.55*	-	0.70 (-0.83, 2.23) 1.39 (-0.21, 2.98)*
Vreugdenhil ym. (2012)	MMSE	22.9±5.0	23.9±5.0	1.0±1.4	21.0±6.3	19.0±7.7	-1.6±0.5	p=0.001
Öhman ym. (2016)	MMSE	RH: 18.5±6.3 KH: 17.8±6.6	-	-	17.7±6.2	-	-	RH: -1.23 (-2.33, -0.14) KH: -1.63 (-2.64, -0.61) KR: -1.08 (-2.17, 0.02)

- = ei raportoitu, RH=ryhmäharjoittelu, KH=kotiharjoittelu, KR=kontrolliryhmä, * = 3kk intervention päättymisen jälkeen.

7 POHDINTA

Tutkimustuloksien perusteella liikuntaharjoittelulla ei näyttänyt olevan vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin MMSE-pistemäärien perusteella lukuun ottamatta Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimusta. Kuitenkin lähes kaikkien tutkimuksien interventoryhmillä MMSE-pisteet laskivat vähemmän tai pisteet nousivat verrattuna kontrolliryhmään, joten kognitiivisten toimintojen heikentyminen voi olla interventoryhmillä hitaampaa. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa molempien interventoryhmien pisteet laskivat kuitenkin enemmän verrattuna kontrolliryhmään, mikä voi selittyä kontrolliryhmän alhaisemmalla kognitiivisella lähtötasolla.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa kognitiivisen toiminnan tasoa tarkasteltiin vain MMSE-testin pistemäärien perusteella, sillä MMSE-testiä käytetään yleisesti muistisairauksien seulonnassa (Sulkava s.a.) ja niiden seurannassa (Rosenvall & Hänninen 2016). Liikuntaharjoittelun vaikutuksesta Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin löytyy muutamia systemaattisia kirjallisuuskatsauksia, mutta katsauksien tutkimuksissa kognitiivista toimintakykyä on arvioitu MMSE-testin lisäksi lukuisilla muilla mittareilla (Farina ym. 2014; Cammisuli ym. 2018). Näissä katsauksissa havaittiin, että liikunta saattaa vaikuttaa positiivisesti Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisiin toimintoihin, mutta kaikissa mukaan otetuissa tutkimuksissa ei saatu interventio- ja kontrolliryhmän välille eroa. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella MMSE-pisteissä ei tapahtunut merkittäviä muutoksia interventio- ja kontrolliryhmän välillä.

Liikuntaharjoittelu vaikuttaa positiivisesti aivojen terveyteen iäkkäillä, joilla ei ole muistisairautta (Colcombe & Kramer 2003). Liikuntaharjoittelu on yhteydessä terveitten iäkkäiden parempaan valikoivaan tarkkaavaisuuteen (Liu-Ambrose ym. 2010), toiminnanohjaukseen (McAuley ym. 2004) ja muistiin (Erickson ym. 2011). Alzheimerin tautiin kuuluu olennaisesti lukuisat negatiiviset muutokset aivoissa (Alzheimer's Association Report 2021). Alzheimerin taudissa liikuntaharjoittelun vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin ovat mahdollisesti vaikuttavimmat sairauden varhaisessa vaiheessa, sillä voi olla, että liikuntaharjoittelu ei enää vaikuta aivojen toimintaan ja sitä kautta kognitiivisiin toimintoihin sairauden myöhemmissä vaiheissa (Öhman ym. 2016). Tätä voisi selittää se, että aivot ovat sairauden myöhemmissä vaiheissa jo

hyvin vaurioituneet, jolloin liikuntaharjoittelu ei enää vaikuta aivojen toimintaan positiivisesti ja sitä kautta kognitiivisiin toimintoihin. Cammisulin ym. (2019) systemaattisessa katsauksessa kuitenkin todettiin, että liikuntaharjoittelusta olisi hyötyä myös sairauden keskivaikeassa vaiheessa. Jatkotutkimuksissa olisi tärkeää selvittää, mitkä ovat liikuntaharjoittelun hyödyt Alzheimerin taudin etenemisen eri vaiheissa.

Kun katsaukseen valittujen tutkimuksien tuloksia tarkasteltiin muilla kognitiivisen toimintakyvyn arviointimittareilla, havaittiin, että Holthoffin ym. (2015) tutkimuksessa mitattaessa erikseen toiminnanohjausta ja kielellistä kyvykkyyttä interventio- ja kontrolliryhmän välillä oli selkeä ero ($p < 0.05$). Ero havaittiin CERAD ja FAS-mittareilla. Myös Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa havaittiin kotiharjoitteluryhmällä selkeä positiivinen ero mitattaessa toiminnanohjausta CDT (Clock Drawing Test) -testillä. Näissä Holthoffin ym. (2015) ja Öhmanin ym. (2016) tutkimuksissa kuitenkin MMSE-pistemääristä katsottuna kognitiivisissa toiminnoissa ei tapahtunut muutosta. Toiminnanohjaus on kuitenkin erityisen herkkä liikunnan vaikutuksille (Hoffmann ym. 2016), joten toiminnanohjauksessa tapahtuneet muutokset voivat selittyä myös sitä kautta. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tarpeen vaatiessa kognitiivisen toiminnan tasoa kannattaa mitata muillakin menetelmillä kuin MMSE-testillä, jotta kognitiivisesta toiminnasta ja sen muutoksista saadaan mahdollisimman tarkkaa tietoa. Tämä oli kirjallisuuskatsauksen yksi heikkous, sillä jos olisi tarkasteltu muitakin tutkimuksissa käytettyjä kognitiivisia arviointimenetelmiä, olisi saatu tarkempi käsitys tutkittavien kognitiivisesta toiminnasta ja sen mahdollisista muutoksista. Kuitenkin saman mittarin tarkastelu kaikkien tutkimuksien kohdalla mahdollisesti yhtenäisen tutkimustulosten tarkastelun.

MMSE-testi sopii parhaiten käytettäväksi silloin, kun sairaus on edennyt keskivaikeaan vaiheeseen, sillä MMSE-mittari ei ole tarpeeksi herkkä muutoksille sairauden varhaisessa vaiheessa (Sulkava s.a.; Woodford & George 2007). Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimuksien potilaiden MMSE-pisteet olivat keskiarvoltaan yli 20, joten tutkittavilla oli siis pääosin lievä- tai keskivaikea Alzheimerin tauti. Vain Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa kaikkien tutkittavien MMSE-pisteiden keskiarvo oli tutkimuksen alkutilanteessa alle 20. MMSE-mittari olisi kenties mitannut kognitiivisissa toiminnoissa tapahtuneita muutoksia paremmin, mikäli Alzheimerin tautia sairastavien oireet olisivat pidemmälle edenneet. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa tapahtuneet negatiiviset muutokset MMSE-pisteissä ovat todennäköisesti seurausta Alzheimerin

taudin aiheuttamista muutoksista aivoissa ja sitä kautta kognitiivisissa toiminnoissa. MMSE-mittarin heikkoutena on myös sen heijastaminen huonosti muutosta alle kolmen vuoden seurannassa (Rosenvall & Hänninen 2016), joten tämä mittari sopii paremmin pitkän ajan seurantaan. MMSE-mittarilla on myös lukuisia vahvuuksia: se sopii kognitiivisten toimintojen yleiseen mittaamiseen sekä se kartoittaa hyvin esiteltyjä kognitiivisia toimintoja, kuten muistin eri osa-alueita, puheen ymmärtämistä, puheen tuottamista ja tarkkaavaisuutta. MMSE-testi on myös todettu luotettavaksi, ja se on yleisesti käytössä (Erkinjuntti s.a.).

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimukset olivat kaikki pituudeltaan lyhyitä: vain Öhmanin ym. (2016) tutkimus kesti vuoden. On kuitenkin haastavaa ja kallista toteuttaa pitkää satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta. Myös liikuntakertojen määrä voi vaikuttaa tutkimustuloksiin. Farinan ym. (2014) katsauksen ero tähän kirjallisuuskatsaukseen oli se, että siinä katsaukseen valituissa tutkimuksissa tutkittavat harjoittelivat 3–4 kertaa viikossa tai päivittäin. Kuitenkaan Farinan ym. (2014) katsauksen kaikki tutkimukset eivät saavuttaneet selkeää muutosta interventio- ja kontrolliryhmän välille. Tähän systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valituissa tutkimuksissa tutkittavat suorittivat liikuntainterventiota vain 2 tai 3 kertaa viikossa lukuun ottamatta Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimusta. Vreugdenhilin ym. (2012) tutkimuksessa harjoiteltiin päivittäin, mikä voi selittää tässä tutkimuksessa saavutettua positiivista muutosta interventioryhmän MMSE-pisteissä. Harjoitusmäärässä on kuitenkin otettava huomioon Alzheimerin taudin vakavuuden myötä yleistyvät fyysisen toimintakyvyn mahdolliset rajoitteet.

Myös liikuntaintervention intensiteetti voi vaikuttaa tutkimustuloksiin. Kaikissa muissa paitsi Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa harjoiteltiin matalalla intensiteetillä. Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa todettiin intervention olleen turvallinen, vaikka harjoituksen intensiteetti olikin kohtalaisesta raskaaseen. Tätä puoltaa myös tutkimuksen alhainen keskeyttämisprosentti. Tämä osoittaa sen, että myös Alzheimerin tautia sairastavat voivat harjoitella kovallakin intensiteetillä toimintakyvyn sen salliessa. Alzheimerin tautia sairastavien liikuntaharjoittelun tulisi olla mahdollisimman helposti toteutettavissa ja yksinkertaista, sillä sairaus rajoittaa esimerkiksi potilaan toimintakykyä ja koordinaatiota. Käytännönläheisyys toteutui Holthoffin ym. (2015) ja Öhmanin ym. (2016) tutkimuksissa, ja esimerkiksi Holthoffin ym. (2015) tutkimuksessa interventio pystyttiin suorittamaan kotiolosuhteissa ilman valvontaa.

Tutkimustuloksiin vaikuttavat esimerkiksi tutkittavien rekrytointi, lähtötaso, mahdolliset lisäinterventiot ja potilaiden lääkitys. Tutkimukset olivat yleistettäviä lukuun ottamatta Öhmanin ym. (2016) ja Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksia. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa osallistujat olivat vapaaehtoisia sekä hyvin motivoituneita liikuntaintervention suorittamiseen, ja Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa tutkittavat olivat mahdollisesti fyysisesti aktiivisempia verrattuna yleiseen Alzheimer-populaatioon. Tutkimuksissa ei myöskään arvioitu intervention ulkopuolella tehtyjä mahdollisia fyysisiä harjoituksia, jotka voivat vääristää tutkimustuloksia. On myös mahdollista, että kontrolliryhmät nostivat fyysistä aktiivisuuttaan tutkimuksen aikana, kun tutkittavat tietävät olevansa tutkimuksessa mukana. Tutkimuksissa saadut lisäinterventiot voivat myös vaikuttaa tutkimustuloksiin: Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa kontrolliryhmä sai lisähoitona ohjeet ruokailuun ja liikuntaan, minkä myötä tässä tutkimuksessa liikuntaharjoittelun vaikutus mahdollisesti pieneni. Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa tehtiin liikuntaharjoittelun ohella myös lyhyttä toiminnanohjausharjoittelua, mutta harjoitteen pituus oli hyvin lyhyt, joten sen vaikutus tutkimustuloksiin on mahdollisesti pieni. Myös Alzheimerin tautiin käytetyt lääkkeet vaikuttavat tutkimustuloksiin: Öhmanin ym. (2016) tutkimuksessa yli 95 % käytti Alzheimerin taudin lääkitystä, millä saattoi olla laimentava vaikutus tuloksiin.

Tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen yksi heikkous oli tiedonhakuprosessi, jossa valittiin yksi tutkimus haun ulkopuolelta. Laajemmalla hakusanojen käytöllä olisi voinut tulla lisää kirjallisuuskatsauksen sisäänottokriteerit täyttäviä tutkimuksia, jolloin tästä kirjallisuuskatsauksesta olisi tullut kattavampi. Tutkimukset olivat melko yhteneväisiä keskenään, joten tutkimuksien tuloksien vertailu onnistui hyvin. Tutkimukset myös näyttivät olevan Furlanin ym. (2015) tarkistuslistan mukaisesti onnistuneesti laadittuja, joka osoittaisi tutkimuksien olevan sisällöllisesti paikkaansa pitäviä. Tähän kuitenkin saattaa vaikuttaa tekijän kokemattomuus analysoida tutkimuksien luotettavuutta tämän tarkistuslistan mukaisesti. Tämän kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta lisää se, että kaikki mukaan otetut tutkimukset olivat vertaisarvioituja. Otokoot olivat myös riittäviä: kolmessa tutkimuksessa oli tehty voimalaskelmat (power) riittävän otokoon arvioimiseksi (de Oliveira Silva ym. 2019; Holthoff ym. 2015; Öhman ym. 2016). Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa oli suuri otoskoko, ja Vreugdenhilin ym. (2012) otoskoko oli riittävä, sillä siinä saavutettiin selkeä eroavaisuus interventio- ja kontrolliryhmän välille.

Tämä kirjallisuuskatsaus noudatti hyvää tieteellistä käytäntöä. Katsauksen tekijä noudatti yleisiä tiedeyhteisön toimintatapoja olemalla huolellinen lähteiden tarkastelussa ja niiden käytössä, jolloin kunnioitetaan muiden tutkijoiden tekemää arvokasta työtä (Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK) 2012). Myös tulosten arviointi oli tarkasti tehty. Kaikki tähän kirjallisuuskatsaukseen otetut tutkimukset olivat saaneet eettisen lautakunnan hyväksynnän. Tutkimuksissa noudatettiin hyvää tieteellistä käytäntöä, jolloin tutkittavia kohdeltiin oikeudenmukaisesti.

Tämän aiheen jatkotutkimuksen tarve on ilmeinen, sillä tähänastisissa tutkimuksissa on ollut lukuisia ongelmia, kuten pienet otoskoot, riittämättömät satunnaistamismenetelmät ja harjoituksen intensiteetin riittämättömät mittarit (Öhman ym. 2014). Lisäksi aiemmat tutkimustulokset liikuntaharjoittelun vaikutuksista Alzheimerin taudin etenemisen hidastamiseen ovat olleet ristiriitaisia (Hoffmann ym. 2016). Jatkotutkimuksen tarve liikuntaharjoittelun vaikutuksista sairastuneiden kognitiivisiin toimintoihin on ilmeinen myös siksi, koska Alzheimerin tauti yleistyy jatkuvasti (Alzheimer's Association Report 2021), eikä siihen ole parannuskeinoa (Lane ym. 2018). Barnes (2015) totesi, että saavuttaakseen suurimman hyödyn kognitiivisiin toimintoihin, liikunnan tulisi olla säännöllistä ja intensiteetiltään mahdollisimman reipasta. Tämä näyttää soveltuvan myös terveitten iäkkäiden kohdalle, sillä Liu-Ambrosen ym. (2010) tutkimuksessa vastusharjoittelu vaikutti kognitiivisiin toimintoihin positiivisesti, kun taas kevyemmällä kehonpaino- ja tasapainoharjoittelulla ei ollut vaikutusta. Jatkotutkimuksissa olisi kuitenkin tärkeää selvittää tarkemmin, kuinka usein liikuntaa tulisi harrastaa, millaista liikuntaa sen tulisi olla ja mikä intensiteetti olisi riittävää Alzheimerin tautia sairastavien kognitiivisten toimintojen paranemiseksi. On myös epävarmaa, mitkä ovat harjoituksen hyödyt eri sairauden vaiheissa, joten jatkotutkimuksissa myös tähän tulisi kiinnittää huomiota (Cammisuli ym. 2018).

Vaikka tässä kirjallisuuskatsauksessa liikuntaharjoittelu ei näyttänyt vaikuttavan positiivisesti kognitiivisiin toimintoihin MMSE-pisteistä katsottuna, sillä havaittiin olevan positiivisia vaikutuksia Alzheimerin tautia sairastavien arjesta suoriutumiseen (Hoffmann ym. 2016; Holthoff ym. 2015; Öhman ym. 2016). Myös käyttäytymisoireet lievenivät (Hoffmann ym. 2016; Holthoff ym. 2015). Näyttää siltä, että liikunnan suojaavat vaikutukset Alzheimerin taudin etenemisen kannalta ovat suurimmillaan sairauden varhaisessa vaiheessa (Öhman ym. 2016). Tätä tukee Öhmanin ym. (2014) systemaattinen katsaus, jossa todettiin lähes kaikilla lievän

kognitiivisen heikentymän potilailla parempi kognitiivinen kyvykkyys liikuntaintervention jälkeen. Liikuntaharjoittelu näyttää olevan myös turvallista (Hoffmann ym. 2016), joten liikuntaharjoittelu voisi olla yksi hyvä keino Alzheimerin taudin hoitoon.

LÄHTEET

- Alzheimer's Association Report. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Volume 16, Issue 3, 391–460. doi:10.1002/alz.12068
- Alzheimer's Association Report. (2021). Alzheimerin tauti ja aivot – AIVOKIERROS. Viitattu 27.11.2021. www.alz.org
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A. & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology* 166 (4), 367–378. doi:10.1093/aje/kwm116
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science* 255 (5044), 556–559. doi:10.1126/science.1736359
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (11), 417–423. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-2
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. Teoksessa G. H. Bower (toim.) *Psychology of Learning and Motivation* (8), 47-89. doi:10.1016/S0079-7421(08)60452-1
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Watson, G. S., Cholerton, B. A. & Glen, E. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 67 (1), 71–79. doi:10.1001/archneurol.2009.307
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D. & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 377 (9770), 1019–1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9
- Barnes, D. E. & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10 (9), 819–828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Barnes, J. N. (2015). Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in Physiology Education* 39 (2), 55–62. doi:10.1152/advan.00101.2014
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smaghe, A., Remy, P. & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology* 21 (1), 15–21. doi:10.1016/j.acn.2005.07.002

- Briggs, R., Kennelly, S. P. & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in alzheimer's disease. *Clinical Medicine* 16 (3), 247. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-247
- Cammisuli, D. M., Innocenti, A., Fusi, J., Franzoni, F. & Pruneti, C. (2018). Aerobic exercise effects upon cognition in alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Archives Italiennes de Biologie* 156 (1-2), 54-63. doi:10.12871/00039829201816
- Cass, S. P. (2017). Alzheimer's disease and exercise: A literature review. *Current Sports Medicine Reports* 16 (1), 19-22. doi:10.1249/JSR.0000000000000332
- Chakraborty, S., Lennon, J. C., Malkaram, S. A., Zeng, Y., Fisher, D. W. & Dong, H. (2019). Serotonergic system, cognition, and BPSD in alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 704, 36-44. doi:10.1016/j.neulet.2019.03.050
- Colcombe, S. & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science* 14 (2), 125-130. doi:10.1111/1467-9280.t01-1-01430
- Cowan, N. (2008). Chapter 20 What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Teoksessa W. S. Sossin, J.-C. Lacaille, V. F. Castellucci, & S. Belleville (toim.) *Progress in Brain Research* 169, 323-338. doi:10.1016/S0079-6123(07)00020-9
- Dake, M. D., De Marco, M., Blackburn, D. J., Wilkinson, I. D., Remes, A., Liu, Y., Pikkarainen, M., Hallikainen, M., Soininen, H. & Venneri, A. (2021). Obesity and brain vulnerability in normal and abnormal aging: A multimodal MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* (Preprint), 1-13. doi:10.3233/ADR-200267
- de Oliveira Silva, F., Ferreira, J. V., Plácido, J., Sant'Anna, P., Araújo, J., Marinho, V., Laks, J. & Deslandes, A. C. (2019). Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Maturitas* 126, 28-33. doi:10.1016/j.maturitas.2019.04.217
- Drag, L. L. & Bieliauskas, L. A. (2010). Contemporary review 2009: Cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 23 (2), 75-93. doi:10.1177/0891988709358590
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M. & Resnick, S. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 72 (22), 1906-1913. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a82634

- Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D. & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry* 26 (4), 347–357. doi:10.1177/1039856218762308
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E. & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 108 (7), 3017–3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
- Erkinjuntti, T., Viramo, P. & Rosenvall, A. (s.a.) MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE). Käypä hoito. Viitattu 27.10.2021. <https://www.kaypahoito.fi/xmedia/hoi/hoi50044d.pdf>
- Ernst, M., Heishman, S. J., Spurgeon, L. & London, E. D. (2001). Smoking history and nicotine effects on cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 25 (3), 313–319. doi:10.1016/S0893-133X(01)00257-3
- Evans, D. A., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Morris, M. C., Scherr, P. A., Hebert, L. E., Aggarwal, N., Beckett, L. A. & Joglekar, R. (2003). Incidence of alzheimer disease in a biracial urban community: Relation to apolipoprotein E allele status. *Archives of Neurology* 60 (2), 185–189. doi:10.1001/archneur.60.2.185
- Falch, T. & Sandgren Massih, S. (2011). The effect of education on cognitive ability. *Economic Inquiry* 49 (3), 838–856. doi:10.1111/j.1465-7295.2010.00312.x
- Farina, N., Rusted, J. & Tabet, N. (2014). The effect of exercise interventions on cognitive outcome in alzheimer's disease: A systematic review. *International Psychogeriatrics* 26 (1), 9–18. doi:10.1017/S1041610213001385
- Fisk, J. E. & Warr, P. (1996). Age and working memory: The role of perceptual speed, the central executive, and the phonological loop. *Psychology and Aging* 11 (2), 316. doi:10.1037/0882-7974.11.2.316
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). What is normal in normal aging? effects of aging, amyloid and alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology* 117, 20–40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004

- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), 189–198.
- Furlan, A. D., Malmivaara, A., Chou, R., Maher, C. G., Deyo, R. A., Schoene, M., Bronfort, G. & Van Tulder, M. W. (2015). 2015 updated method guideline for systematic reviews in the cochrane back and neck group. *Spine* 40 (21), 1660–1673. doi:10.1097/BRS.0000000000001061
- García-García, I., Michaud, A., Dadar, M., Zeighami, Y., Neseliler, S., Collins, D. L., Evans, A. C. & Dagher, A. (2019). Neuroanatomical differences in obesity: Meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *International Journal of Obesity* 43 (5), 943–951. doi:10.1038/s41366-018-0164-4
- Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. Teoksessa D. R. Riddle (toim.) *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. CRC Press/Taylor & Francis, 3–20.
- Harada, C. N., Love, M. C. N. & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine* 29 (4), 737–752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A. & Evans, D. A. (2013). Alzheimer's disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2020 census. *Neurology*, 80 (19), 1778–1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5
- Heymann, D., Stern, Y., Cosentino, S., Tatarina-Nulman, O., N Dorrejo, J. & Gu, Y. (2016). The association between alcohol use and the progression of alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 13 (12), 1356–1362. doi:10.2174/1567205013666160603005035
- Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Sobol, N. A., Beyer, N., Vogel, A., Simonsen, A. H., Johannsen, P., Lolk, A., Terkelsen, O. & Cotman, C. W. (2013). Preserving cognition, quality of life, physical health and functional ability in alzheimer's disease: The effect of physical exercise (ADEX trial): Rationale and design. *Neuroepidemiology* 41 (3–4), 198–207. doi:10.1159/000354632
- Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A. & Wermuth, L. (2016). Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 50 (2), 443–453. doi:10.3233/JAD-150817

- Holthoff, V. A., Marschner, K., Scharf, M., Steding, J., Meyer, S., Koch, R. & Donix, M. (2015). Effects of physical activity training in patients with alzheimer's dementia: Results of a pilot RCT study. *PloS One* 10 (4), e0121478. doi:10.1371/journal.pone.0121478
- Karppinen, J. (2020). Näyttöön perustuva terveydenhuolto. Luentotalenne 2020. Jyväskylän yliopisto.
- Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E. & Geldmacher, D. S. (2001). Apathy in alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 49 (12), 1700–1707. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x
- Lane, C. A., Hardy, J. & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25 (1), 59–70. doi:10.1111/ene.13439
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B. & McDowell, I. (2002). Risk factors for alzheimer's disease: A prospective analysis from the canadian study of health and aging. *American Journal of Epidemiology* 156 (5), 445–453. doi: 10.1093/aje/kwf074
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R. & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, 8 (3), 161–166. doi:10.1207/S15324826AN0803_5
- McAuley, E., Kramer, A. F. & Colcombe, S. J. (2004). Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: A brief review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18 (3), 214–220. doi:10.1016/j.bbi.2003.12.007
- Muistisairaudet. (2020). Käypä hoito -suositus. 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, 2020 (viitattu 10.11.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Pitkälä, K. H., Raivio, M. M., Laakkonen, M., Tilvis, R. S., Kautiainen, H. & Strandberg, T. E. (2010). Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with alzheimer's disease-a randomized, controlled trial. study protocol. *Trials* 11 (1), 1–7. doi:10.1186/1745-6215-11-92

- Rinne, J., Pirttilä, T. & Suhonen, J. (2016). Muistisairauden diagnostiikka, oireiden arviointi ja sairauden seuranta. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 26.11.2021. www.kaypahoito.fi
- Rogers, R. L., Meyer, J. S., Shaw, T. G., Mortel, K. F., Hardenberg, J. P. & Zaid, R. R. (1983). Cigarette smoking decreases cerebral blood flow suggesting increased risk for stroke. *Jama* 250 (20), 2796–2800. doi:10.1001/jama.1983.03340200030024
- Rosenvall, A. & Hänninen, T. (2016). Muistipotilaan arviointi ja arvioinnin työkalut. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 2.11.2021. www.kaypahoito.fi
- Sabat, S. R. (2005). Capacity for decision-making in alzheimer's disease: Selfhood, positioning and semiotic people. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 39 (11–12), 1030–1035. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01722.x
- Sulkava, R., Vuori, U. & Ylikoski, R. (s.a.). Mini-Mental State Examination -testi (MMSE). Ohjeet testin tekemiseen. Suomen Muistiasiantuntijat. Viitattu 26.11.2021. <https://sumut.fi/wp-content/uploads/2020/02/MMSE-ohjeet-testin-tekemiseen.pdf>
- Tuulio-Henriksson, A. (2014). Mini Mental State -asteikko. Toimia-mittarit. Duodecim. Viitattu 12.1.2022. <https://www.terveysportti.fi>
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK). (2012). Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Viitattu 15.1.2022. https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf
- Torralva, T., Dorrego, F., Sabe, L., Chemerinski, E. & Starkstein, S. E. (2000). Impairments of social cognition and decision making in alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 12 (3), 359–368. doi:10.1017/S1041610200006463
- Trevisan, K., Cristina-Pereira, R., Silva-Amaral, D. & Aversi-Ferreira, T. A. (2019). Theories of aging and the prevalence of alzheimer's disease. *BioMed Research International* 2019. doi:10.1155/2019/9171424
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6 (2), 67–80.
- Tuulio-Henriksson, A. (2011). Kognitiivisen toimintakyvyn arviointi väestötutkimuksissa. TOIMIA-suositus. (viitattu 30.11.2021). Saatavilla internetissä: <https://www.terveysportti.fi/dtk/tmi>
- Tyndall, A. V., Clark, C. M., Anderson, T. J., Hogan, D. B., Hill, M. D., Longman, R. S. & Poulin, M. J. (2018). Protective effects of exercise on cognition and brain health in older

- adults. *Exercise and sport sciences reviews*, 46 (4), 215–223. doi: 10.1249/JES.0000000000000161
- Vreugdenhil, A., Cannell, J., Davies, A. & Razay, G. (2012). A community-based exercise programme to improve functional ability in people with alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 26 (1), 12–19. doi: 10.1111/j.1471-6712.2011.00895.x
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizek, L. P. & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in alzheimer's disease. *Psychology and Aging* 27 (4), 1008. doi:10.1037/a0029857
- Woodford, H., J. & George, J. (2007). Cognitive assessment in the elderly: A review of clinical methods. *QJM: An International Journal of Medicine*, 100 (8), 469–484. doi: 10.1093/qjmed/hcm051
- Zanto, T. P. & Gazzaley, A. (2014). Attention and ageing. Teoksessa A. C. Nobre & S. Kastner (toim.) *The Oxford handbook of attention*. (2014–12898–032; ss. 927–971). Oxford University Press.
- Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E. & Pitkälä, K. H. (2014). Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 38 (5–6), 347–365. doi:10.1159/000365388
- Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M., Tilvis, R. & Pitkälä, K. H. (2016). Effects of exercise on cognition: The finnish alzheimer disease exercise trial: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 64 (4), 731–738. doi:10.1111/jgs.14059

LIITTEET

LIITE 1. Furlanin ym. (2015) tarkistuslista RCT-tutkimuksien luotettavuuden arviointiin

Possible Answers: Yes/No/Unsure

- (1) Was the method of randomization adequate?
- (2) Was the treatment allocation concealed?
- (3) Was the patient blinded to the intervention?
- (4) Was the care provider blinded to the intervention?
- (5) Was the outcome assessor blinded to the intervention?
- (6) Was the drop-out rate described and acceptable?
- (7) Were all randomized participants analyzed in the group to which they were allocated?
- (8) Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
- (9) Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?
- (10) Were cointerventions avoided or similar?
- (11) Was the compliance acceptable in all groups?
- (12) Was the timing of the outcome assessment similar in all groups?
- (13) Are other sources of potential bias unlikely?