

**AEROBISEN LIKUNTAHARJOITTELUN VAIKUTUS ALZHEIMERIN TAUTI
SAIRASTAVIEN IHMISTEN KOGNITIIVISEEN
TIEDONKÄSITTELYTOIMINTAAN**

Karoliina Ryödi-Haataja

Gerontologian ja kansanterveystieteen
kandidaattitutkielma
Jyväskylän yliopiston avoin yliopisto
Kevät 2023

TIIVISTELMÄ

Ryödi-Haataja K, 2023. Aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutus ikääntyneiden Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden tiedonkäsittelytoimintoihin, systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Jyväskylän avoin yliopisto, gerontologian ja kansanterveyden kandidaattitutkielma, 34 s,3 liitettä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutuksia Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden tiedonkäsittelytoimintoihin MMSE-mittarilla mitattuna. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tuottaa uutta tietoa aerobisen liikunnan hyödynnettävyydestä Alzheimerin tautia sairastavien ikääntyvien henkilöiden tiedonkäsittelytoimintojen kuntoutuksessa, jota mitataan MMSE-mittarin avulla. Ikääntyvillä henkilöillä tarkoitetaan tässä katsauksessa Alzheimerin tautia sairastavia 50–90-vuotiaita henkilöitä.

Systemaattinen kirjallisuushaku toteutettiin kahteen tietokantaan, jotka olivat PubMed (Medline) ja Cinahl (Ebsco). Tietokantahaku suoritettiin lokakuussa 1.10.2022. Haun rajauksina käytettiin vuosia 2015–2022, englannin kieltä ja RCT-tutkimuksia. Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui kuusi tutkimusta vuosilta 2015–2022. Kaikissa valikoiduissa kuudessa tutkimuksessa Alzheimerin tautia sairastavien ikääntyvien henkilöiden tiedonkäsittelytoimintoja on arvioitu ennen ja jälkeen aerobisen intervention Mini-Mental State Examination (MMSE)-mittarilla. Mittari sisältää lyhyen kognitiivisen testisarjan, joka kartoittaa seuraavia osa-alueita: orientaatio, muisti, attentio (laskeminen), kieli (nimeäminen, toistaminen ja kirjoittaminen, kuvion kopiointi).

Tämän systemaattisen katsauksen tutkimustulosten mukaan aerobisilla liikuntainterventioilla oli vähäinen vaikutus Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden muistiin ja tiedonkäsittelytoimintoihin Mini-Mental State Examination (MMSE)-mittarilla mitattuna. Aiempi tutkimusnäyttö osoittaa, miten liikunnan vaikutukset tiedonkäsittelytoimintoihin Alzheimerin tautia sairastavilla ovat vaatimattomia, koska aivot voivat olla liian vaurioituneet kliinisen Alzheimerin taudin vaiheessa, ja liikunnan suojaavat vaikutukset tulevat liian myöhään. Havainto siitä, että liikunnan vaikutukset ovat selvempiä lievää kognitiivista heikentymistä sairastavilla ihmisillä, tukee tätä, vaikka kaikki tutkimukset eivät osoita positiivisia tuloksia.

Jatkotutkimus ehdotuksena suositellaan muistisairauksia ehkäisevän FINGER toimintamallin jalkauttamista osaksi terveydenhuollon käytäntöjä ja toimintamalleja. FINGER-tutkimus on osoittanut, että monitahoisella elintapaohjelmalla on merkittäviä vaikutuksia ikääntyneiden fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn sekä elämänlaadun ylläpitämisessä. Lisäksi tulisi tutkia, miten tavoitetaan erityisesti muistisairauksien riskiryhmään kuuluvat ihmiset.

Asiasanat: Alzheimerin tauti, tiedonkäsittelytoiminnot, aerobinen liikuntaharjoittelu, MMSE Mini- Mental State Examination, RCT-tutkimukset

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO	1
2 KOGNITIIVINEN TIEDONKÄSITTELY JA IKÄÄNTYMISMUUTOKSET.....	3
2.1 Kognitiivinen tiedonkäsittely.....	3
2.2 Kognitiivisen tiedonkäsittelyn ikääntymismuutokset	4
3 ALZHEIMERIN TAUTI.....	6
3.1 Alzheimerin taudin esiintyvyys, ennaltaehkäisy ja riskitekijät	6
3.2 Alzheimerin taudin diagnosointi, oireet ja eteneminen	8
4 AEROBINEN LIIKUNTA EDISTÄÄ IKÄÄNTYVÄN IHMISEN TERVEYTTÄ ..	10
4.1 Aikuisten liikkumisen suositus	10
4.2 Aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin.....	12
5 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....	16
6 TUTKIMUSMENETELMÄ.....	17
6.1 Aineiston keruu.....	17
6.2 Sisäänotto ja-poissulkukriteerit.....	18
6.3 Aineiston valinta.....	19
6.4 Aineiston laadunarviointi.....	21
7 TULOKSET.....	22
7.1 Aineiston kuvaus.....	22
7.2 Interventioiden kuvaus.....	24
7.3 Mittarin kuvaus.....	25
7.4 Aerobisen liikuntaintervention vaikutukset kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn.....	26
8 POHDINTA.....	28
LÄHTEET.....	31
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Väestön ikääntymisen myötä Alzheimerin taudin (AT) esiintyvyys lisääntyy eksponentiaalisesti (Ngandu & Kivipelto 2018). AT on yleisin etenevä muistisairaus. Muistin heikkeneminen on ensimmäinen ja merkittävin oire, koska varhaiset aivomuutokset ilmaantuvat muistitoimintojen kannalta keskeisille alueille ohimolohkon sisäosiin. Erityisesti lähimuisti ja uuden oppiminen vaikeutuvat. AT on tyypillisin vaiheittain etenevä aivosairaus (Lane & Schott 2018). AT:n kliininen oirekuva kehittyy ajallisesti ennustettavassa järjestyksessä, edeten varhaisesta vaiheesta lievään ja keskivaikeaan sekä vaikeaan taudin vaiheeseen. AT:n taudin kuvaa hallitsevat lisääntyvät kognitiivisen toiminnan häiriöt (muistisairaudet 2021). AT:lle ei ole saatavilla sairautta parantavaa hoitoa (Canter ym. 2016). Farmakologiset vaihtoehdot lievittävät parhaimmillaan oireita. Tämän takia on tärkeää selvittää, millä eri ei farmakologisilla keinoilla Alzheimerin taudin etenemistä voitaisiin hidastaa (Hoffman ym.2016).

Suomalainen geriatrinen systemaattinen FINGER interventiotutkimus osoitti ensimmäisenä tutkimuksena maailmassa, että noudattamalla monipuolista elintapaohjelmaa pystytään parantamaan ikääntyneiden henkilöiden tiedonkäsittely toimintoja ja ehkäisemään muistitoimintojen heikentymistä. (Ngandu ym. 2015). Liikunta parantaa aivoverenkiertoa lisäämällä hapen saantia aivoihin (Sofi ym.2011), ja edistää verisuonten terveyttä alentamalla verenpainetta ja lipiditasoja. Säännöllinen liikunnallinen aktiivisuus koko eliniän ajan liittyy vahvasti parempaan aivojen terveyteen (Iso-Markku ym. 2016).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tutkia RCT-tutkimuksien avulla aerobisen liikuntaharjoittelun vaikuttavuutta AT:ta sairastavien henkilöiden tiedonkäsittely toimintoihin. Arvioinnissa käytetään MMSE-mittaria. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on lisätä tietämystä aerobisen liikunnan vaikutuksista lievää, keskivaikeata ja vaikeata AT:ta sairastavien ikääntyneiden henkilöiden tiedonkäsittely toimintoihin. Aikaisempi tutkimusnäyttö on osoittanut, että aerobisilla liikuntainterventioilla on positiivisia vaikutuksia terveiden ikääntyneiden henkilöiden ja lievää kognitiivista heikentymistä sairastavien henkilöiden kognitiivisiin toimintoihin (Cammisuli ym.2019). Aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutusta ikääntyneiden AT:n tautia sairastavien tiedonkäsittely

toimintoihin on tutkittu vähemmän (Vreugdenhil ym.2012), joten tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella tätä aihetta käsitteleviä tutkimuksia.

2 KOGNITIIVINEN TIEDONKÄSITTELY JA IKÄÄNTYMISMUUTOKSET

2.1 Kognitiivinen tiedonkäsittely

Kognitiivisia toimintoja eli tiedonkäsittelyssä tarvittavia toimintoja ovat tarkkaavaisuus, havaintotoiminnot, ajan ja tilan hahmottaminen, psykomotoriikka, toiminnan ohjaus, kielelliset toiminnot, sekä oppiminen ja muistitoiminnoista (Wisdom ym. 2012). Kognitiivisista perustoiminnoista muodostuvat monimutkaisemmat toiminnot, kuten ajattelu, suunnittelu, päättely, päätöksenteko, ja ongelmanratkaisu. (Salthouse 2010; Wisdom ym.2012). Älykkyys on käsitteistä laaja-alaisin pitäen sisällään kognitiivisten toimintojen kokonaisuuden. Kognitiivisia toimintoja ovat myös metakognitiot, jotka pitävät sisällään yksilön käsitykset, tiedot ja arviot havainto-, muisti-, oppimis-, ja ajattelutoiminnoistaan. Ensisijaisesti myös viisautta ja luovuutta pidetään kognitiivisena kykynä. (Deary ym.2010)

Aikuisiän kognitiivisen tutkimuksen kehitykselle ovat luoneet perustan, Catterin teoria joustavasta ja kiteytyneestä älykkyudesta, Wechslerin älykkyystesti (erityisesti WAIS). ja Thurstonen primaarien henkisten kykyjen teoria ja Baltecin teoria joustavasta mekaniikasta ja kiteytyneestä pragmatiikasta (Suutama ym.2002). Tunnetuin teoria, joka käsittelee aikuisuusiän älyllistä kehitystä, on Catterin ja Hornin (1976), esittämä teoria. Älykkyudesta voidaan erottaa kaksi puolta, kiteytynyt (crystallized) ja joustava (fluid). Niillä on vaikutuksia myös toisiinsa, jolloin yleinen älykkyys vaikuttaa molempien taustalla. Joustavaan älykkyYTEEN vaikuttavat enemmän yksilön perinnölliset tekijät. Kiteytyneeseen älykkyYTEEN vaikuttavat merkittävämmiin elinympäristön kulttuurilliset tekijät, ja se kasvaa oppimisen ja elämän kokemusten myötä. Joustavaa älykkyYTEÄ vaativia toimintoja ovat esimerkiksi abstrakti ajattelu, päättely sekä ongelmanratkaisukyky. Kiteytyneellä älykkyYTEellä tarkoitetaan taitoja, kykyjä ja tietoja, jotka ovat hyvin opittuja, harjoiteltuja ja tuttuja. (Horn & Cattelin 1967), joustava älykkyys alkaa heikentyä kiteytyneellä älykkyYTEellä aiemmin, noin 60- vuotiaana (Hughes ym.2018; Singh-Manoux ym.2012). Kiteytynyt älykkyys alkaa heikentyä vasta lähempänä 80 vuoden ikää, jolloin heikkeneminen on joustavien kykyjen heikentymistä nopeampaa (Baltes 1987; Nyberg ym.2019).

2.2 Kognitiivisen tiedonkäsittelyn ikääntymismuutokset

Ikääntyessä kognitiiviset muutokset ovat hitaita, eivätkä ne olennaisesti haittaa arkiselviytymistä. Terveiden ikääntyvien ihmisten toimintakyky säilyy perustaidoissa hyvänä eläkeiän saavuttamisen jälkeenkin (Raikkonen ym.2013; Dubois ym. 2014). Kognitiivisetkaan muutokset eivät ole samanlaisia eri toiminta-alueilla tai kaikilla ikääntyvillä (Fjell ym. 2014). Vanhenemiseen liittyvät muutokset eivät ole yhtenäisiä eri aivoalueiden tai yksilöiden välillä. Osassa toimintoja tieto ja taidot karttuvat, mutta tiedon prosessointinopeus on ikääntymiseen liittyvien aivomuutoksien pohjalta alttiina heikentymiselle. (Sing- Manoux ym. 2012). Heikkenemistä tapahtuu tarkkaavaisuudessa, toiminnanohjauksessa, muistitoiminnoissa, joustavassa ongelmanratkaisussa, päättelyssä ja visuumotorisissa taidoissa, jotka sisältävät liikkeen, näön, silmän motoriset kyvyt ja aistihavainnot (Singh-Manoux ym. 2012). Keskimäärin 60 % kognition muutoksista selittyy kognition osa-alueiden yhteisillä muutoksilla (Hayde &Wales- Bohler. 2012; Tuket- Drod ym. 2019). Ikääntymisen vaikutukset kielellisiin toimintoihin liittyvät usein muihin tekijöihin, kuten prosessoinnin hidastumiseen tai työmuistin toimintarajoitteisiin, eivätkä niinkään varsinaisiin kielellisten toimintojen muutoksiin. (Park ym.2009; Hayde &Wales- Bohmer. 2012; Singh- Manoux ym. 2012).

Näön-varainen päättely, eli visuaalinen hahmotus pysyy suunnilleen samanlaisena 70-vuotiaaksi asti ja heikkenee hitaasti sen jälkeen (Sing- Manoux ym. 2012). Tarkkaavaisuudella tarkoitetaan huomion kiinnittämistä eri asioihin (Carlson ym. 1995; Commodari & Guarnera 2008). Valikoiva huomioiminen on kyky keskittyä tiettyyn tietoon ympäristössä ja jättää huomioimatta epäolennaiset tiedot. (Harada ym.2013; Lawrence ym.2018). Valikoiva huomio on tärkeää meluisassa ympäristössä. Jaettu tarkkaavaisuus on kyky keskittyä useisiin tehtäviin samanaikaisesti. (Harada ym.2013; Lawrence ym.2018). Tarkkaavaisuuden ikävaikutus näkyy monimutkaisemmissa huomiotehtävissä, kuten valikoivassa ja jaetussa huomiolla (Harada ym.2013; Lawrence ym.2018).

Vanhenemisen myötä ilmaantuvat kognitiiviset muutokset ovat yhteydessä aivoissa tapahtuviin muutoksiin (Fjell ym. 2014). Vanhenemiseen liittyviä rakenteellisia muutoksia tapahtuu laaja-alaisesti eri aivoalueilla, korostuneesti otsalohkon alueella, jolloin ne ovat otsalohkon kuorikerroksen sekä aivojen syvien osien välisten yhteyksien muutoksia (Fjell ym. 2014; Tyndall ym. 2018). Otsalohkoissa tapahtuva kuduskato on yhteydessä

tiedonkäsittelyn nopeuden ja toiminnanohjauksen heikentymiseen, kun taas otsalohkojen ja aivojen syvien osien välisten frontostriataalisten yhteyksien muutokset vaikeuttavat joustavaa prosessointia (Wisdom ym. 2012; Petersen ym. 2015). Aivojen valkeanaineen muutokset lisääntyvät, ja välittäjäaine dopamiini vähenee, ja nämä tekijät edelleen heikentävät otsalohkon toimintaa (Weintraud ym. 2012). Ikääntymisen myötä aivoissa tapahtuu muistisairauksille ominaispiirteisiä muutoksia, kuten vaskulaarisia muutoksia tai amyloidiplakkien kertymistä, vaikka kognitiivista heikentymistä ei ilmenisikään (Fjell ym.2014; Weintraud. ym. 2012).

Vanhenemismuutokset, jotka tapahtuvat muistissa liittyvät säilömuistin osalta deklarativiseen muistiin, joka voidaan jakaa episodiseen eli tapahtumamuistiin ja semanttiseen eli tietomuistiin. (Singh- Manoux ym. 2012). Episodinen muisti tarkoittaa asioiden ja tapahtumien muistamista minuuteista useisiin vuosiin on havaittavissa muutoksia jo keski-iässä, kuitenkin selkeämpi heikkeneminen alkaa noin 60 ikävuoden jälkeen (Hughes ym. 2018; Nyberg ym.2019). Semanttisella muistilla tarkoitetaan asiatiedon muistamista, kuten yleistietoa ja sanavarastoa; läpi elämän karttuvaa tietoa (Singh-Manoux ym.2012). Lyhytkestoinen työmuisti säilyy keskimäärin episodista muistia paremmin, mutta sekin alkaa heikkenemään keskimäärin 60–70-vuotiaana (Hughes ym. 2018). Myös normaaliin ikääntymiseen liittyy lieviä kognitiivisia muutoksia, jotka tulee huomioida muistisairauksien alkuoireiden arvioinnissa (Weintraub ym.2012). Tässä kandidaattitutkielmassa kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan muistia ja tiedonkäsittelytoimintoja eli kognitiota.

3 ALZHEIMERIN TAUTI

3.1 Alzheimerin taudin esiintyvyys, ennaltaehkäisy ja riskitekijät

Ikääntyneiden määrän ennustetaan kasvavan merkittävästi tulevina vuosina. Tällä hetkellä 60 vuotta täyttäneitä on noin 1,6 miljoonaa, ja vuonna 2050 heitä on jo lähes kaksi miljoonaa. Kahdeksankymmentä vuotta täyttäneiden määrä lisääntyy vieläkin voimakkaammin; nykyisestä noin 300 000:sta jo 660 000:een vuonna 2050 (Tilastokeskus 2018). Iän myötä muistisairauksien ja Alzheimerin taudin (AT) esiintyvyys lisääntyvät eksponentiaalisesti. Aiempien eurooppalaisten (mukaan lukien suomalaisten) väestötutkimusten perusteella on arvioitu, että muistisairauksien esiintyvyys 60 vuotta täyttäneillä olisi noin 6,8 % (World Alzheimer report 2015). Ikäryhmittäinen esiintyvyys on 60–65-vuotiailla noin 1,6 %, 80–84-vuotiailla 12,4 % ja 90 vuotta täyttäneillä 39,8 %. Arvioiden perusteella Suomessa on noin 101 000 keskivaikeaa tai vaikeaa muistisairautta sairastavaa henkilöä. Lievää muistisairautta sairastaa arviolta noin 100 000 henkilöä (Viramo ym. 2015). Tämän lisäksi lievempää kognitiivisten toimintojen heikentymää esiintyy arviolta 200 000 henkilöllä. Heillä on suurentunut riski muistisairauden kehittymiselle. Alzheimerin taudin osuus muistisairauksista on noin 65–70 %. Erityisesti vanhemmissa ikäryhmissä on tavallista, että potilaalla on sekä AT, että aivoverenkiertosairauden muistisairauteen liittyviä muutoksia (Ngandu & Kivipelto 2018). Mikäli muistisairauksien ikä- ja sukupuoliryhmittäinen ilmenevyys pysyy vaihtumattomana, muistisairauksia sairastavien väestön osuus kasvaa Suomessa noin 80 % vuoteen 2050 mennessä. (Ngandu & Kivipelto 2018).

Terveellisellä ruokavaliolla ja liikunnalla on havaittu olevan aivoja suojaavia itsenäisiä vaikutuksia, mutta samalla vaikutukset heijastuvat myös muihin riskitekijöihin ja voivat niiden kautta vähentää muistisairauden ja AT:n riskiä (Blondell ym.2014; Coley ym.2015). Välimerenruokavalion noudattaminen liittyy hitaampaan kognitiiviseen heikkenemiseen ja vähentyneeseen muuntumiseen AT:ksi lievää kognitiivista heikentymistä sairastavilla ihmisillä (Hardman ym.2016). Terveellinen ruokavalio keski-ikässä näyttää suojaavan AT: ta myöhäisemmällä iällä (Eskelinen ym. 2011). Välimeren ruokavaliota ja muilla tavoilla määritellyjä terveellisiä ruokavaliotyyppejä on yhdistetty väestötutkimuksissa parempiin muistitoimintoihin ja vähäisempiin muistisairauksien riskiin (Ngandu & Kivipelto 2018). Terveellinen ruokavalio ravitsemussuosituksien mukaan, sisältää kasvikunnan tuotteita, täysjyväviljatuotteita, pehmeitä rasvoja ja suosii kalaa. Alkoholin runsas käyttö lisää

muistisairauden riskiä, mutta vähäinen käyttö on yhdistetty joissain tutkimuksissa pienempään AT:n riskiin (Ngandu & Kivipelto 2018). Useiden tutkimuksien mukaan noin joka kolmas AT: a sairastava olisi voinut välttää sairastumisen tai viivästyttää sen alkamista ennaltaehkäisevillä menetelmillä (Schelke ym. 2018). Arkiliikunnan ja erialaisten kognitiivisten harjoitteiden yhdistäminen edistävät ikääntyneiden kognitiivista toimintakykyä (Howard ym. 2016; Gheysen ym.2018).

Suomalainen geriatrinen FINGER- tutkimus oli ensimmäinen elintapainterventiotutkimus, jossa pystyttiin osoittamaan tehokkaan elintapaohjelman positiiviset vaikutukset ikääntyvien riskiryhmässä olevien muisti- ja ajattelutoimintojen ylläpitämiseen. (Kivipelto ym.2019). FINGER- tutkimuksen aktiiviseen interventiojaksoon sisältyi ravitsemusneuvontaa, liikuntaharjoittelua, kognitiivista harjoittelua ja sosiaalisten aktiviteettien lisäämistä sekä verenkiertosairauksien riskitekijöiden tehostettua hallintaa. (Ngandu ym.2015). FINGER - tutkimuksen tulokset osoittivat, että kiinnittämällä monipuolisesti huomiota terveelliseen ruokavalioon, liikuntaan, muistiharjoitteluun sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hallintaan kahden vuoden ajan voitiin parantaa kognitiivisia toimintoja ja ehkäistä kognition heikentymistä useilla kognitiivisen toiminnan osa-alueilla: kokonaissuoriutumisen, toiminnanohjauksen, tiedonkäsittelyn nopeus ja pidemmän viiveen muistitehtävät (Ngandu ym.2015). Lisäksi interventoryhmässä terveyteen liittyvä elämänlaatu kehittyi suotuisammin (Strandberg ym.2017), ja heille kehittyi vähemmän uusia kroonisia sairauksia interventiojakson aikana (Marengoni ym.2017). Terveellisten elämäntapojen vaikutukset ikääntyneiden aivoterveeyteen ja terveyteen laajemminkin ovat kiistattomat (Defina ym.2013; Blondell ym.2014). Ainoa pitkäaikainen ratkaisu AT: n ennaltaehkäisyssä vaikuttaisi olevan terveelliset elintavat ja fyysinen aktiivisuus (Arslan ym.2020).

Suurimpia riskitekijöitä AT: lle ovat ikä ja sukuhistoriassa ilmenevä geneettinen alttius, kuten apolipoproteiini E (APOE), 4-geeni. Yksi ϵ 4-aleeli lisää AT:n taudin riskiä 2–3 kertaiseksi, ja kaksi alleelia jopa 15- kertaiseksi. Henkilöillä, jolla on APOE ϵ 4-geenimuoto, kehittyy todennäköisemmin AT:n nuorempana, kuin geenin muotojen ϵ 2 tai ϵ 3 kantajille. (Corder ym. 1993). Tutkijat arvioivat, että jopa 65 prosentilla AT-diagnoosin saaneilla ihmisistä on yksi tai kaksi kopiota APOE ϵ 4 -geenistä (Mayeux ym.1998). Lähisuvussa ilmenevistä AT-tapauksista noin 1–5 % ovat seurausta sairautta aiheuttavista, autosomaalisista dominanteista mutaatioista APP: ssa (amyloidi- β -prekursoriproteiini) tai mutaatioista PSEN1: ssä (Presenilin-1), PSEN2:ssa (Presenilin-2) ja Trisomy-21:ssä (Canter

ym. 2016). AT: n taudin patologisten muutosten (A β , NFT: t ja synaptinen menetys) taustalla olevaa syytä ei vielä tunneta. Kolinergisen toiminnan heikkeneminen on kriittinen riskitekijä AT: lle, kun taas tutkimukset viittaavat siihen, että amyloidin β -proteiinin tuotannon ja prosessoinnin muutokset ovat tärkein alkutekijä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole hyväksyttyä teoriaa AT-patogeneesin selittämiseksi (Armstrong ym.2019). Muuttumattomien riskitekijöiden lisäksi on tunnistettu useita muutettavissa olevia AT: n riskitekijöitä. Huonosti hoidetut kardiovaskulaariset riskitekijät, kuten diabetes, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, tupakointi, istumakäyttäytyminen, ja liikalihavuus, erityisesti keski-iässä liittyvät kognitiiviseen heikkenemiseen ja myöhäisemmän elämän AT:hen (Baumgart ym.2015) Unihäiriöt yhdessä masennuksen tai ahdistuneisuushäiriön kanssa lisäävät myös merkittävästi riskiä sairastua AT: in. (Burke ym. 2018).

3.2 Alzheimerin taudin diagnosointi, oireet ja eteneminen

Prekliinisen Alzheimerin taudin (AT) kehittyminen kliinisesti ilmentyväksi sairaudeksi kestää nykykäsityksen mukaan vuosikymmeniä (Jack ym. 2013). Alzheimerin taudille ominaiset patologiset aivomuutokset, ilmenevät AB:n kertymisinä amyloidiplakeiksi, ja tau-proteiinin hyperfosforyloituminen (p-tau) ja edelleen kertyminen solunsisäisiksi neurofibrillivyyhdeiksi (Sperling ym.2012; Marzetti ym. 2013). Prosessi alkaa kehittyä jo prekliinisessä vaiheessa, kun kognitiiviset toiminnot ovat vielä normaalit (Dudois ym. 2016). Sairastumisprosessin etenemisen myötä, myös kognitiiviset toiminnot alkavat heikentyä hitaasti, joka johtaa vaiheittain ensin lievään kognitiiviseen heikentymiseen (mild cognitive impairment, MCI) ja lopulta Alzheimerin taudin dementiaan (Sperling ym. 2012; Dudois ym.2016). AT on mahdollista tunnistaa ja diagnosoida varhaisvaiheessa ennen sairauden dementiavaihetta (Morris ym. 2014; Dubois ym.2016; Frisoni ym.2017). AT: n diagnosoimiseksi tarvitaan esitietojen lisäksi, aivojen kuvantamista ja laboratoriotutkimuksia, joilla toissijaiset syyt, kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, hyperkalsemia ja B12-hypovitaminoosi, voidaan sulkea pois (Muistisairaudet: Käypä hoitosuositus 2021). Ensimmäiset kliiniset oireet ilmaantuvat vähitellen lisääntyen keskimäärin runsaat kolme vuotta ennen kuin todennäköinen AT: n diagnoosi on tehtävissä tavanomaisen diagnostisen NINCDS-ADRDA-kriteeristön mukaan (Bature ym.2017).

Muistisairauden etenemistä mittaavia testistöjä on lukuisia, mutta ne ovat suunnattu pääasiassa jo todetun muistisairauden vaikeusasteen arvioimiseen. Tässä

kirjallisuuskatsauksessa aerobisen liikuntaintervention vaikuttavuutta on tarkasteltu Mini-Mental State Examination (MMSE)-mittarin avulla, joka kuvaillaan tarkemmin kappaleessa 7.3. (Muistisairaudet. Käypä hoito-suositus 2021). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) tehtäväsarja on MMSE-testiä laajempi kognitiivinen seulontatestistö, joka sisältää myös semanttista muistia, hahmottamiskykyä ja toiminnanohjausta mittaavia testejä osa -testejä, joiden perusteella saadaan tarkempi kuva kognitiivisen oirekuvan laaja-alaisuudesta. (Hänninen ym.1999). CDR–asteikko (Clinical Dementia Rating) on 6-luokkainen asteikko, jonka avulla arvioidaan muistisairauden vaikeusastetta. Testi pohjautuu omaisen ja potilaan haastatteluun sekä kliiniseen arviointiin. (Toimintakyvyn arviointi 2015).

Alzheimerin prekliinisessä varhaisessa vaiheessa keskeisempänä oireena ovat muistitoimintojen heikentyminen (Schindler ym. 2017; Donohue ym. 2014; Hedden ym. 2013; Jutten ym. 2021). Muistin osa-alueista tapahtumamuistin (episodisen muistin) on luonnehdittu heikentyvän ensimmäisenä, minkä jälkeen muutoksia alkaa ilmetä työmuistissa (Hedden ym. 2013; Schindler ym.2017), myös semanttisen muistin ja sanasujuvuuden on havaittu heikentyvän melko varhain, jopa ennen episodisen muistin heikkenemistä (Baker ym. 2016; Papp ym. 2017). Oppimisvaikeudet esiintyvät yleensä yhdessä muistitoimintojen muutoksien kanssa (Knopman & Caselli 2012). Muistin lisäksi, visuaalis- spatiaalisessa hahmottamisessa, toiminnanohjauksessa ja yleisessä kognitiossa on havaittu heikentymistä jo prekliinisessä vaiheessa (Baker ym. 2016; Petersen ym. 2016). Lievät masennusoireet, epäluuloisuus, apatia ja levottomuus ovat yleisiä oireita jo Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa (Hallikainen 2018).

Lievän AT-taudin edetessä neokortikaalisiin vaiheisiin, täyttää sairastunut jo vaikea-asteisen AT:n kriteerit. (MMSE 18–26, CDR 0,5-1) ja oirekuva etenee tässä taudin vaiheessa vähentäen 1–4 MMSE-pistettä vuosittain. (Muistisairaudet: Käypähoito-suositus). Muisti heikkenee selvemmin muihin neuropsykologisiin osa-alueisiin verrattuna, erityisesti viivästetty mieleen palauttaminen on haastavaa (Baker ym.2016; Papp ym. 2017). Muistin lisäksi myös muut kognitiivisen toiminnan osa-alueet heikkenevät laaja-alaisesti. Abstrakti ajattelu alkaa heikentyä, ja päättelyssä todetaan konkretisoitumista. Toiminnan ohjaus ja keskittyminen sekä tarkkaavaisuuden ylläpito heikkenevät. Omaelämäkerrallinen muisti heikkenee, ja muistihäiriössä on todettavissa selvä aikagradietti: äskettäin olleita tapahtumia on vaikea palauttaa mieleen, mutta menneisyyden tapahtumia on helpompi

muistaa. (Pena-Casanova ym.2012; Dubois ym.2016). Lyhyt kestoinen muisti säilyy muita muistin osa-alueita pidempään, mutta vaativampi työmuistin prosessointi heikkenee yhdessä muiden toiminnanohjauksen taitojen myötä. (Knopman & Caselli 2012). Kielellisessä ilmaisussa sanan löytämisen vaikeudet korostuvat, ja vaativampien kielellisten rakenteiden ymmärtäminen alkaa heiketä. Havaintotoimet heikkenevät, ja visuaalinen-, konstruktivinen sekä -spatiaalinen hahmottaminen vaikeutuvat. (Wattamo ym. 2016). Lukeminen, kirjoittaminen ja laskeminen muuttuvat virhealttiiksi, ja motoriikan tahdonalaisessa hallinnassa voidaan todeta heikkenemistä. Esimerkiksi kellon hahmottaminen epäonnistuu visuspatiaalisten vaikeuksien takia sekä sen tähden, että kellon ja viisareiden käsitteellistäminen häiriintyy. (Wattamo ym. 2016; Dubois ym.2016).

Alzheimerin taudin edetessä keskivaikeaan ja vaikeaan vaiheeseen neuropsykologiset oireet vaikeutuvat vähitellen. Keskivaikeassa AT- taudissa (MMSE 10–22, CDR 1-2) ja vaikeassa AT:n taudin vaiheessa (MMSE 0-12, CDR 2-3) (Muistisairaudet: Käypähoito-suositus 2020). Keskivaikeassa dementiassa oireet etenevät nopeammin kuin lievässä vaiheessa, arviolta noin 4–6 MMSE-pistettä vuodessa, yksilöllinen vaihtelu on suurta. (Muistisairaudet: Käypähoito-suositus 2020). Keskivaikeassa muistisairauden vaiheessa lähimuisti on hyvin heikko ja toimintakyky selkeästi alentunut, sairastunut ei pysty itsenäisesti toimimaan kodin ulkopuolella, ja hän tarvitsee päivittäistä valvontaa ja apua. (Wattamo ym. 2016). Alzheimerin taudin vaikeassa vaiheessa muisti toimii vain satunnaisesti, kielellisten vaikeuksien takia puheen tuottaminen ja ymmärtäminen on heikkoa, orientaatio ja keskittymiskyky ovat heikentyneet, hahmottaminen ja kätevyys ovat vaikeasti alentuneet. Sairastunut tarvitsee kognitiivista apua ja tukea esimerkiksi pukeutumisessa ja henkilökohtaisen hygienian hoidossa. Avuntarve voi ilmentyä myös ruokailussa. (Apostolova 2016). Tässä kandidaattitutkielmassa aerobiseen liikuntaintervetioon osallistuneet tutkittavat sairastivat lievää, keskivaikeata ja vaikeata AT:ta

4 AEROBINEN LIIKUNTA EDISTÄÄ IKÄÄNTYVÄN IHMISEN TERVEYTTÄ

4.1 Aikuisten liikumisen suositus

Vähentääkseen kognitiivisesti terveiden yli 65-vuotiaiden henkilöiden kognitiivisen heikkenemisen riskiä Maailman terveysjärjestö (WHO:2010), suosittelee viikoittain

vähintään 150 minuuttia kohtalaisen intensiivistä aerobista liikuntaa tai 75 minuuttia voimakasta aerobista liikuntaa, johon liittyy lisäksi lihaksia vahvistavia harjoituksia. (WHO:2010). Fyysinen aktiivisuus ja liikunta ovat termejä, joita käytetään usein synonyymeina. Fyysinen aktiivisuus on kuitenkin määritelmän mukaan, mitä tahansa luustolihassten tuottamaa kehon liikettä, joka johtaa energiankulutukseen, kun taas harjoitus on osa fyysistä toimintaa, joka on suunniteltua, jäsenneltyä ja toistuvaa (Caspersen ym.1985). Myös suomalaisen liikuntasuosituksen mukaan yli 65-vuotiaille suositellaan lihasvoimaa, tasapainoa ja notkeutta kehittävää liikuntaa kahdesti viikossa sekä sykettä kohottavaa reipasta liikuntaa ainakin kaksi ja puoli tuntia tai vaihtoehtoisesti rasittavaa liikuntaa tunnin ja 15 minuuttia viikossa. Lisäksi kevyttä liikuntaa tulisi kuulua päivään mahdollisimman usein (UKK-instituutti 2022).

Suomalaisessa FINGER-tutkimuksessa pystyttiin osoittamaan, että monitekijäisellä interventiolla aerobinen eli kestävyysliikunta ja lihasvoimaharjoittelu yhtenä osana, pystyttiin hidastamaan kognition heikentymistä henkilöillä, joiden muistisairausriski oli lisääntynyt (Ngandu ym. 2015). Liikunnan vaikutukset ovat selvempiä henkilöillä, joilla on todettu lievää kognitiivista heikentymistä (Lautenschlager ym.2010; Baker ym.2010). Aerobinen kestävyysharjoittelu ja lihasvoimaharjoittelu yhdessä saattavat tuottaa enemmän hyötyä aivotoimintoihin, kuin aerobinen liikunta yksinään (Brown ym.2013). Yhdistämällä liikunta erilaisiin kognitiivisiin harjoitteisiin voidaan entistä tehokkaammin ylläpitää ikääntyneiden kognitiivista toimintakykyä (Howard ym. 2016; Gheysen ym.2018). Tutkimusnäyttöä on saatu aerobisen liikunnan myönteisistä vaikutuksista kognitiivisiin kykyihin, kuten toiminnanohjaukseen (suunnitelmallisuus, päättelykyky, päätöksenteko), mutta kognitiivisesti terveillä henkilöillä myös muistiin, kielellisiin toimintoihin ja prosessointinopeuteen. Hyvä hengitys- ja verenkiertoelimistön kunto näyttäisi suojaavan yleisen kognitiivisen suorituskyvyn ja muistin heikkenemiseltä (Brown ym.2013). Vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus keski-ikässä liittyy vähentyneeseen dementian ja AT: n riskiin myöhemmin elämässä. Säännöllinen fyysinen aktiivisuus voi vähentää dementian ja AT: n riskiä tai viivästyttää niiden puhkeamista, erityisesti geneettisesti alttiilla henkilöillä. (Ngandu & Kivipelto 2018). Terveellisten elämäntapojen vaikutukset ikääntyneiden aivoterveysteen ja terveyteen laajemminkin ovat kiistattomat (Defina ym.2013; Blondell ym.2014). Aerobista eli kestävyyskuntoa kehittäviä liikuntalajeja ovat pitkäkestoiset, hapenottoa vaativat ja parantavat lajit, kuten reipas kävely, sauvakävely, pyöräily, erilaiset (aerobiset) jumpat, tanssi, uinti ja hiihto. Riittävän kuormittava aerobinen

liikuntaharjoittelu parantaa veren rasva ja sokeritasapainoa, sydän-, hengitys- ja verenkiertojärjestelmän toimintakykyä (Baenes ym.2015), kohtuukuormitteinen aerobinen liikunta, vähentää stressiä ja masennusoireita ja sitä kautta vaikuttaa positiivisesti koettuun elämänlaatuun (Silveira ym. 2013).

4.2 Aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutukset kognitiivisiin toimintoihin

Kävely on ihmiselle luontainen tapa liikkua. Hippokrateen väitettä “kävely on ihmisen parasta lääketettä” tukee vahva tutkimusnäyttö. Iäkkäälle väestölle kävely on kestävyyttä kehittävän fyysisen aktiivisuuden käyttökelpoisin ja monivaikutteisoin muoto (Vuori 2022). Kävely voi säilyttää liikkumiskykyä ja vähentää kävelyn hidastumista huonokuntoisillakin henkilöillä ja sen mukanaan tuomat terveyshyödyt lisääntyvät askelmäärän myötä. (Armstrong 2020). Kävelyn merkitystä iäkkäälle väestölle korostaa se, että säännöllisesti toistuvana se voi tuottaa suurimman osan fyysisen aktiivisuuden terveyttäedistävästä ja sairauksia ehkäisevästä vaikutuksesta. (Vuori 2022). Reipaasti käveleminen on aerobista liikuntaa, joka kuormittaa kohtalaisesti. Kävely eri muodoissa on ollut keskeinen osa liikuntaa suuressa osassa aerobisen liikunnan vaikutuksia selvittäneistä tutkimuksista. Kävelykyky on itsenäisen selviytymisen ja hyvän elämänlaadun keskeinen tekijä (Vuori 2022). Ikääntyneiden henkilöiden kannustaminen turvalliseen liikkumiseen tulisi olla tärkeä osa jokaisen terveyden edistämisen parissa työtä tekevän ammattilaisen arkea. (Anttila ym.2022).

Kognition heikentymisellä on vahva yhteys kävelyparametrien heikkenemiseen (Allila ym.2016). Kävely on jossain määrin automaattinen tehtävä, mutta se vaatii myös korkeampia aivokuoren toimintoja, erityisesti toimeenpanotehtävissä ja huomiokyvyssä. Käveleminen on useiden eri elinjärjestelmien sydän- ja verenkierto -, hengitys-, tuki-, liikuntaelimistön ja hermoston yhteistyötä. (Lajoie ym. 1993). Ikääntymisen myötä osa kävelyn automaattisuudesta katoaa kehon fyysisten muutoksien, kuten aistimuutoksien ja lihasvoiman heikentymisen myötä. Tutkimukset osoittavat, että AT: ssa kävelyhäiriöt, kuten kävelynopeuden hidastuminen voi olla mitattavissa jo 18 vuotta ennen, kuin kognitiivinen heikkeneminen on kliinisesti ilmeistä (Bridenbaugh ym. 2014). Askelluksen analyysia onkin käytetty alkuvaiheessa olevan muistisairauden diagnostiikassa, koska kävelykyvyssä ja posturaalisessa asentokontrollissa havaitaan haasteita jo varhain kognition heiketessä. (Savela ym.2013). AT liittyy vahvasti heikkouteen, painon pudotukseen, kävelyhäiriöihin ja

sarkopeniaan, mikä tarkoittaa ikääntymisen myötä tapahtuvaa lihaskatoa, johon liittyy aina myös lihasvoiman ja toimintakyvyn heikkeneminen (Cruz-Jentoft ym.2014), jotka kaikki lisäävät kaatumisriskiä ja heikentävät fyysistä suorituskäkyä ja päivittäisistä toiminnoista selviytymistä (ADL-kykyjä) (Sugimoto ym. 2017).

Säännöllisen ja kohtuullisesti rasittavan aerobisen liikunnan on havaittu kasvattavan hippokampuksen kokoa ja lisäävän aivojen neurogeneesiä, sekä parantavan spatiaalista muistia ikääntyneillä henkilöillä. (de la Rosa ym.2020). Liikunta parantaa aivojen verenkiertoa ja hapen saantia aivoihin, mikä vähentää amyloidiplakkien ja neurofibrillaaristen solmujen muodostumista. Sen sijaan jo lyhyet ajanjaksot ilman fyysistä aktiivisuutta vähentävät verenkiertoa useilla aivoalueilla. Tämän vuoksi säännöllinen liikunta aktiviteetti on tärkeää aivojen terveydelle (Schelke ym. 2018). Aivoilla on kyky kehittyä ja muovautua koko eliniän. Fyysisellä aktiivisuudella on positiivisia vaikutuksia aivojen rakenteeseen ja toimintaan (Iso-Markku ym.2016; Barnes ym.2013). Ihmisillä, joilla on parempi kardiovaskulaarinen kunto, on yleensä suurempi aivokuorentilavuus etu-, -ohimo- ja parietaalilohkoissa sekä hippokampuksessa (Sofi ym.2011).

Varma ym. (2014). havaitsivat katsauksessaan, että päivittäisellä aerobisella kävelyharjoittelulla oli positiivisia vaikutuksia hippokampuksen suurempaan tilavuuteen. Hippokampus on aivoissa ohimolohkojen sisäpintaa kiertävä keskeinen muistiaineksen risteysasema ja käsittelijä. Hippokampusatrofia liittyy muistin heikentymiseen ja on merkittävä biomarkkeri prekliinisen AT: n vaiheessa. Varma ym. (2014) toteavat, että vapaa-ajan vähäiselläkin kestävyyskuntoa parantavalla fyysisellä aktiivisuudella saattaa olla positiivinen vaikutus hippokampuksen tilavuuteen, jonka on todettu säästyvän tai lisääntyvän kestävyysliikuntaa harjoitelleilla henkilöillä. Hashimoto ym. (2016), havaitsivat tutkimuksessaan, että ikääntyminen ja fyysinen inaktiivisuus ovat yhteydessä hippokampuksen atrofiaan, joka vaikuttaa muistitoimintoihin negatiivisesti.

Panzan ym. (2018) laajassa meta-analyysissä oli mukana 19 systemaattista tutkimusta, joissa tutkittiin pääasiassa aerobisten liikuntainterventioiden vaikuttavuutta kognitiiviseen toimintaan. Tutkimukseen osallistujat sairastivat lievää tai keskivaikeata AT: ta. Tutkimuksen tuloksissa havaittiin kävelyn myönteisiä vaikutuksia henkilöillä, jotka osallistuivat ohjattuun liikuntaan keskimäärin kolmesti viikossa 45 minuutin jaksoissa.

Aerobiseen liikuntainterventioon osallistuneiden muisti ja muut kognitiiviset kyvyt paranivat tutkimuksen aikana hieman. Verrokkien testitulokset heikkenivät. Positiivinen interventiovaikutus havaittiin aerobista kuntoliikuntaa, kuten kävelyä, harrastavilla. Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että aerobinen liikuntaharjoittelu voi viivästyttää kognitiivisten toimintojen heikkenemistä (Panza ym. 2018).

Zhangin ym. (2022) Meta-analyysissä oli mukana 18 systemaattista katsausta, joissa tutkittiin aerobisen liikunnan vaikutusta kognitiiviseen toimintaan AT: ta sairastavilla ihmisillä. Tutkimustulokset osoittivat, että aerobisella liikunnalla oli myönteinen vaikutus Alzheimerin tautia sairastavien kognitiiviseen toimintaan, mikä ilmenee MMSE-pisteiden paranemisena. Aerobinen liikunta paransi MMSE-pisteitä yleisesti 1,50 pisteellä, mikä oli kliinisesti merkittävää AT: ta sairastaville henkilöille. Mukana olevista systemaattisista katsauksista suurimman osan liikuntainterventiot tähtäsi AT: ta sairastavien henkilöiden fyysisen aktiivisuuden lisäämiseen. Meta-analyysiin mukaan valittujen tutkimuksien liikuntainterventioihin kuuluivat vastus, aerobinen, tasapaino ja yhdistetty liikuntaharjoittelu. Liikuntainterventioiden eroista huolimatta tutkimukset ovat osoittaneet yhteyden aerobisen liikunnan ja parantuneen kognitiivisen toiminnan välillä AT: ta sairastavilla henkilöillä

Planalp ym. (2022) laajassa kohorttitutkimuksessa seurattiin seitsemän vuoden ajan Iso-Britannian biopankkitutkimukseen osallistuneita 40–79-vuotiaita henkilöitä. Yli 78 400 osallistujasta noin 800 tutkimukseen osallistuneelle henkilölle kehittyi muistisairaus seuranta-aikana. Tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden käyttämät askelmittarit osoittivat, että jo noin 3800 askelta päivässä, millä tahansa kävely teholla oli yhteydessä 25 prosenttia pienempään muistisairauteen sairastumisen riskiin. Vauhdikkaasti kävelevien henkilöiden muistisairausriski pieneni 57 prosentilla jo reilulla 6000 kävelyaskeleella päivässä. Tutkimuksen mukaan noin 9800 askelta päivässä oli yhteydessä 50 prosenttia pienempään sairastumisriskiin, kun huomioidaan muut dementian riskitekijät. Suurimmat aivoterveyttä edistävät hyödyt saavuttivat osallistujat, jotka kävelivät 112 askelta minuutissa ja puolituntia päivässä. Aerobisella liikunnalla tarkoitetaan tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa kävelyä, juoksumattokävelyä, kuntopyöräilyä ja aerobista jumppaa. Aerobista eli kestävyyskuntoa kehittäviä

liikuntalajeja ovat pitkäkestoiset, hapenottoa vaativat ja parantavat lajit, kuten reipas kävely, sauvakävely, pyöräily, erilaiset (aerobiset) jumpat. Riittävän kuormittava aerobinen liikuntaharjoittelu parantaa veren rasva ja sokeritasapainoa, sydän-, hengitys- ja verenkiertojärjestelmän toimintakykyä (Baenes ym.2015).

5 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYS

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimuksien perusteella aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien ikääntyvien ihmisten kognitiivisiin toimintoihin Mini Mental State Examination (MMSE) – mittarilla arvioituna.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuskysymys on: Miten aerobinen liikunta vaikuttaa Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden muistiin ja tiedonkäsittelytoimintoihin MMSE-mittarilla mitattuna?

6 TUTKIMUSMENETELMÄ

6.1 Aineiston keruu

Tutkimusmenetelmänä oli systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jonka avulla selvitetään aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden kognitiivisiin toimintoihin, erityisesti muistiin ja tiedonkäsittelyyn. Systemaattisessa kirjallisuushaussa käytetyt viitekannat olivat MEDLINE (Ovid) ja CINAHL (EBSCO) Tietokantahaku suoritettiin lokakuussa 2022

Hakulausekkeet muodostuivat yhdistelemällä englanninkielisiä MeSH-asiasanoja. Systemaattisessa kirjallisuushaussa oli neljä hakuehtoa. Ensimmäinen ehto oli yhdistää englanninkieliset termit liikuntaohjelmille ” aerobic exercise” or ”aerobic training” or ” physical activity ” or ” exercise” or ” physical exercise” yhteen operaattorilla OR. Termit valikoituivat, koska kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan RCT-tutkimuksia, jotka ovat satunnaistetulla kontrolloidulla asetelmalla tehtyjä tutkimuksia. Toinen hakuehto on Alzheimerin taudin hakutermi “alzheimer 's disease” or “alzheimers “or “alzheimer” or “alzheimer's” Jotta systemaattinen kirjallisuushaku tuottaisi tuloksia aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutuksista kognitiivisiin toimintoihin, kolmanneksi ehdoksi valikoitui kognitiivisten toimintojen hakutermi “cognition” or “cognitive function” Tietokannoista haettiin interventiotutkimuksia, joten neljänneksi hakuehdoksi muodostui “randomized controlled trials” or “rtc” or “randomised control trials.” Kaikki neljä hakuehtoa yhdistettiin toisiinsa operaattorilla AND. Lopullinen hakulauseke on (aerobic exercise or aerobic training or physical activity or exercise or physical exercise) AND (alzheimer's disease or alzheimers or alzheimer or alzheimer's) AND (cognition or cognitive function) AND (randomized controlled trials or “rtc” or randomised control trials) Boolean logiikkaa käyttäen hakusanoista muodostettiin hakulauseke AND ja OR- operaattoreilla. Haun rajauksena käytettiin julkaisuaikaa 2014–2022. Hakustrategiat tietokantoihin esitellään kuva 1.

6.2 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

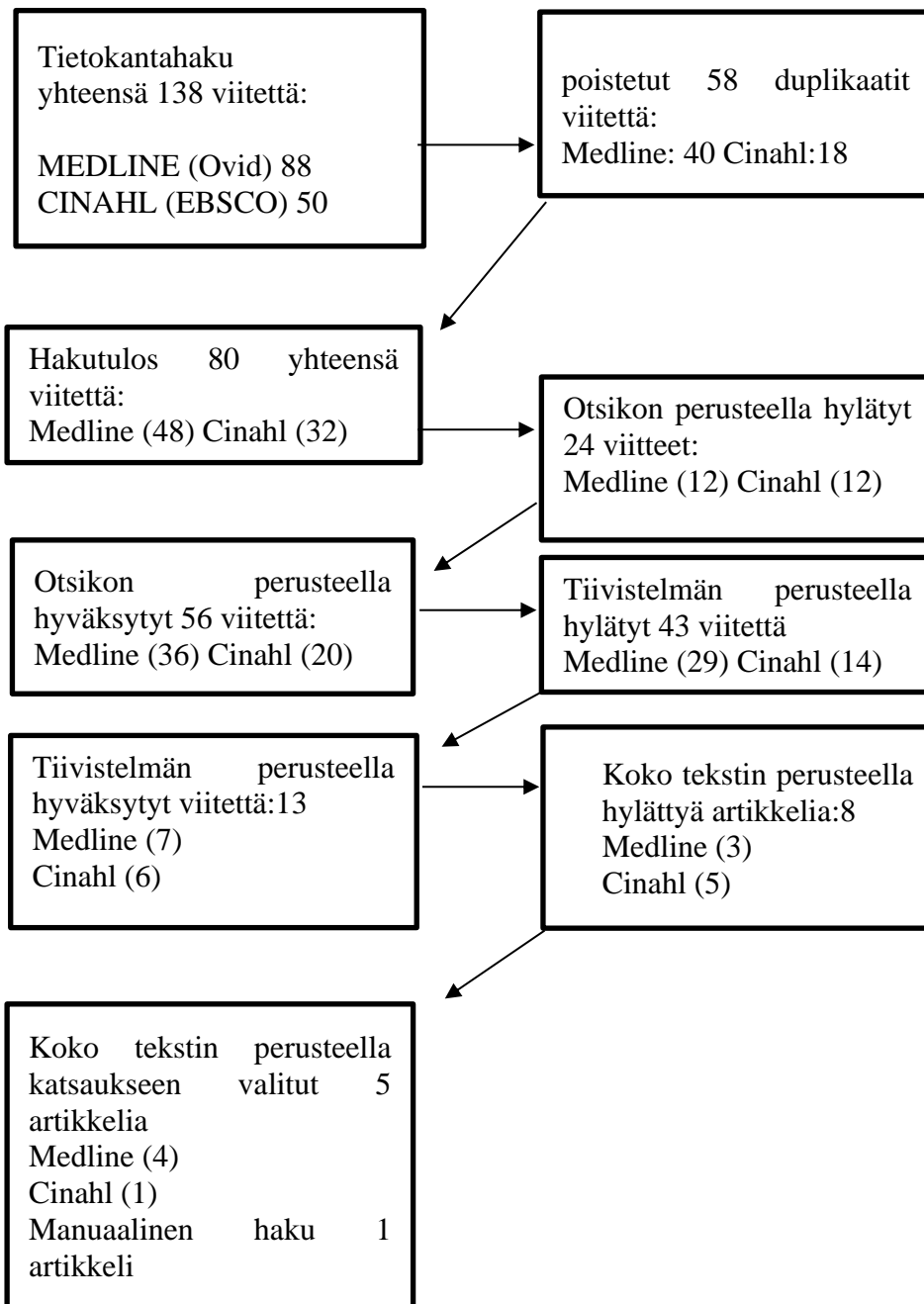
Sisäänotto- ja poissulkukriteereissä painotettiin tutkimuksien osalta, että tutkittavien terveydentilan tuli mahdollistaa kokonaisvaltainen ja turvallinen liikuntainterventioon osallistuminen. Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten sisäänottokriteerien mukaisesti kohderyhmänä olivat Alzheimerin tautia sairastavat henkilöt. Mukaan otettiin myös tutkimukset, joissa oli muita muistisairauksia sairastavia ihmisiä, mutta Alzheimerin tauti oli tutkimustuloksissa eritelty muista sairauksista. Kirjallisuuskatsaukseen valituissa tutkimuksissa tuli olla aerobista liikuntainterventioita suorittava koeryhmä ja tavanomaista hoitoa saava kontrolliryhmä. Katsaukseen valittiin tutkimukset, joissa kognitio oli mitattu Mini Mental State Examination -mittarilla ja mittaukset oli toteutettu ennen ja jälkeen intervention. MMSE oli ollut valituissa tutkimuksissa ainoa mittari tai osa laajempaa mittaristoa, mutta tässä kirjallisuus katsauksessa tarkastellaan vain MMSE-mittarin tuloksia. Saman arviointimenetelmän käyttö mahdollisti yhtenäisen tutkimustuloksien tarkastelun. Sisäänottokriteereinä olivat tutkimusten julkaisuajankohta viimeisen seitsemän vuoden ajalta (2015–2022) tutkimusasetelman rct-tutkimus, tutkimuksen englanninkielisyys sekä tutkimuksesta tehty, vertaisarviointi ja tieteellisessä julkaisussa julkaistu tutkimusartikkeli.

Kirjallisuuskatsauksesta suljettiin pois tutkimukset, jotka eivät olleet satunnaistettuja, kontrolloituja tai vertaisarvioituja, muut kuin englanninkieliset ja maksumuurin takana olevat tutkimukset jätettiin pois. Katsauksesta suljettiin pois tutkimukset, jotka tutkivat muistisairauksien ennaltaehkäisyä. Tutkimusten tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden poissulkukriteereitä olivat: sydän- tai muut lääketieteelliset sairaudet, jotka muodostavat fyysisen aktiivisuuden vasta-aiheen, tai muut neurologiset sairaudet, jotka aiheuttavat kognitiivista heikkenemistä, alkoholin väärinkäyttö, vaikea psykiatrinen sairaus.

6.3 Aineiston valinta

Viitetietokantahauilla (kuva 1) löytyi yhteensä 138 tutkimusta, jotka sisälsivät artikkelin otsikon ja bibliografiset tiedot. Duplikaatteja poistettiin yhteensä 58 kappaletta. Jäljelle jääneistä 80 viitteestä poistettiin otsikon perusteella 24 viitettä. Otsikon perusteella poistetuista kaksi oli muuta kuin rct-tutkimus, kolme oli rct-tutkimuksen protokolla-artikkeleita. Yhdeksässä otsikon perusteella poistetussa artikkelissa oli kohderyhmänä muut, kuin Alzheimerin tautia sairastavat henkilöt. Kuudessatoista artikkelissa oli otsikon perusteella muu kuin aerobista kestävyysharjoittelua sisältävä interventiotutkimus. Näistä kahdessatoista artikkelissa oli interventiona harjoitusohjelma, jossa keskityttiin joogaan tai taijiin. Kahdeksassa tutkimuksessa interventio keskittyi esimerkiksi lihasvoimaharjoitteluun kuntosalilaitteilla. Muissa neljässä otsikon perusteella poistetussa viitteessä interventiossa oli yhdistetty liikunta ja kognitiivinen harjoittelu. Otsikon perusteella hyväksyttiin 56 tutkimusta.

Tiivistelmän perusteella hylättiin 43 tutkimusta. Kolmessa tutkimuksessa ei ollut tiivistelmää saatavilla ja kolmessa kohdejoukkona muut kuin Alzheimerin tautia sairastavat. Neljä tutkimusta oli tiivistelmän perusteella tutkimusasetelmaltaan muita kuin rct-tutkimuksia. Kuudenartikkelin tuloksissa Alzheimerin tautia ei ollut eroteltu selkeästi muista muistisairauksista. Yhdeksässä tutkimuksessa oli käsitelty Alzheimerin tautia ennaltaehkäisyn interventioita. Tiivistelmän perusteella hylätyissä 18 tutkimuksessa ei ollut MMSE-mittari tulosmuuttujana. Tiivistelmän perusteella hyväksyttiin yhteensä 13 tutkimusta, joista kaikista oli saatavilla maksuton kokoteksti. Kokotekstin perusteella hylättiin kahdeksan artikkelia. Kokotekstin perusteella hyväksyttiin systemaattisesta tiedonhausta yhteensä viisi tutkimusta. Yksi sisäänotto- ja poissulkukriteerit täyttävä tutkimus löydettiin manuaalisella haulilla, joten lopulliseksi kirjallisuuskatsaukseen hyväksytyjen tutkimuksien määräksi saatiin kuusi tutkimusta.



KUVA 1. Kirjallisuuskatsauksen hakuprosessi ja aineiston valinta

6.4 Aineiston laadunarviointi

Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusartikkeleiden metodologinen laadunarviointi suoritettiin Furlanin ym. (2015) arviointiskaalan mukaisesti. Tutkimustuloksien pätevyyttä arvioitiin Furlanin ym. (2015) arviointiasteikon 13 kysymyksellä, joihin vastausvaihtoehdot olivat ” kyllä”, ” ei” tai ” ei tiedossa” Tutkimukset pisteytettiin kyllä vastauksen perusteella. Furlanin ym. (2015) laadunarvioinnissa harhan riskiä arvioidaan satunnaistamismenetelmän, salattuun ryhmiin ohjautuminen, sokkouttaminen, poispuodonneiden kuvaus ja määrä, hoitoanalyysin, valikoitujen tulosmuuttujien arviointi, ryhmien samankaltaisuudet, suoritettujen interventioiden ja mahdollisten kontrolli-interventioiden, hoitomyönteisyyden, mittauksien ajoitusten sekä muiden harhaa aiheuttavien tekijöiden, kuten esimerkiksi sidonnaisuuksien toteuttamisen ja toteutuksen näkökulmasta. Katsaukseen valittujen tutkimuksien laadunarviointi on esitetty kuva 1.

Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten laatu oli kaiken kaikkiaan kohtalainen. Tutkimukset saavuttivat 9 pistettä. Maksimipisteet olivat 13. Katsaukseen valituista tutkimuksissa ryhmät olivat samanlaisia tutkimuksen alussa tulosmuuttujien ja tärkeimpien ennustavien tekijöiden suhteen ja tutkimukset olivat vapaita muista harhaa aiheuttavista tekijöistä. Kahdessa tutkimuksissa satunnaistamismenetelmää ei kuvattu selkeästi (Holthoff ym. (2015) ja Venturelli ym. (2016). Kuntouttavien interventioiden sokkouttamisen hankaluus, ja toisaalta mahdollisuus nousi esiin systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimuksien laadunarvioinnissa (Moher ym.2010). Mittaajan sokkouttamisesta ei ole mainintaa Venturellin ym. (2016) tutkimuksessa, jossa kävelyinterventiota saavaa tutkittavaa tai interventiota antavaa ammattilaista ei voitu sokkouttaa, koska mittaja oli tutkittavan kanssa vuorovaikutuksessa. Tutkimuksen tulosmuuttujan (kävelynopeuden) mittaja katsottiin sokkoutetuksi vain, jos tutkittava on sokkoutettu tai sen aiheuttamaa haittaa ei voitu päätellä kontaktitilanteessa tapahtuneessa mittauksessa (Furlan ym. 2015).

Verrokkiryhmien aktiivisuuden seuranta sai alhaiset pistemäärät kaikissa tutkimuksissa, (de Oliveira Silva ym. 2019; Holthoff ym. 2015; Venturelli ym. 2016; Hoffmannin ym. 2016; Toots ym.2017). Tutkimuksissa ei myöskään raportoitu harjoituksen intensiteettiä, mikä esti interventioiden energiankulutuksen arvioinnin. Furlanin ym. (2015) mukaan seitsemäs

kysymys käsittelee tutkimukseen osallistuneiden tutkittavien analysoinnin lisäksi hoitoaieanalyysiä, joka suoritettiin vain Hoffmannin ym. (2016) tutkimuksessa. Katsauksen muissa tutkimuksissa hoitoaieanalyystä ei ollut mainintaa, vaikka tutkimuksien etenemistä kuvaavien kaavioiden mukaan tutkittavat olivat tulleet analysoidyiksi ryhmissä, joihin heidät oli tutkimuksen alussa satunnaistettu (Holthoff ym.2015; de Oliveira Silva ym. 2019).

7 TULOKSET

7.1 Aineiston kuvaus

Aineistoon valituissa kuudessa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa oli tutkittavia yhteensä 417 (N=417). Kaikki tutkittavat sairastivat Alzheimerin tautia. Tutkimuksiin osallistuneet ihmiset olivat iältään 50–96-vuotiaita. Sisäänottokriteereissä tutkittavien ikää oli rajattu kolmessa tutkimuksessa yli 65- vuotiaisiin. (Venturelli ym.2016; Toots ym.2017; de Oliveira Silva ym.2019) ja Enetten ym. (2020) tutkimuksessa 60-vuotiaisiin ja Holthoffin ym. (2015) 55-vuotiaisiin ja Hoffmanin ym. (2015) yli 50–90 vuotiaisiin. Niissä tutkimuksissa, joissa tutkittavien sukupuoli oli ilmoitettu, tutkittavista 48,5 % oli miehiä ja 61,5 % oli naisia. Interventoryhmien koko vaihteli 14–107 henkilön välillä, kontrolliryhmien koko taas 14–93 henkilön välillä. Tutkimuksiin osallistuneilla henkilöillä ilmeni kaikki AT:n etenemisvaiheet. Yhdessä tutkimuksessa tutkimusjoukossa oli mukana lievää, keskivaikeata ja vaikeata AT:n sairastavia ihmisiä, lievä (MMSE 18-26) keskivaikea (MMSE 10-22) ja vaikea (MMSE 0-12), (Toots ym. 2017). Kolmessa tutkimuksessa tutkimusjoukko koostui henkilöistä, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeata AT:ta (Venturelli ym.2016; de Oliveira Silva ym.2019; Enette ym. 2020. Vain Hoffmanin (2016) tutkimuksessa tutkimusjoukko koostui vain lievää AT:ta sairastavista henkilöistä.

Diagnostisista AT:n kriteereistä tutkimuksissa kahdessa oli käytetty tavanomaisen diagnostisen NINCDS-ADRDA-Alzheimer-diaknoosi kriteeristöä (Holthoff ym.2015; Hoffman ym. 2016) DSM-IV asteikkoa (Venturelli ym. 2016). Kahdessa tutkimuksessa oli käytetty CDR–asteikko (Clinical Dementia Rating) de Oliveira Silva ym.2019; Holthoff ym.2015) ja yhdessä tutkimuksessa DSM (Diagnostic and Statistical Manual) Enette ym. 2020). Sisäänotto ja poissulkukriteereissä painotettiin kaikkien tutkimuksien osalta, että tutkittavien terveydentilan tuli mahdollistaa kokonaisvaltainen ja turvallinen

liikuntainterventioon osallistuminen. Siksi poissulkukriteereissä olivat krooniset tai epästabiiilissa vaiheessa olevat kokonaisvointiin vaikuttavat perussairaudet kuten sydän- ja verisuoni -, keuhko -, metaboliset ja tuki- ja liikuntaelinsairaudet tai muut lääketieteelliset sairaudet, jotka muodostavat fyysisen aktiivisuuden vasta-aiheen.

Kaikissa tutkimuksissa vaadittiin lyhytmuistin arviointiin kehitetyssä MMSE-testissä (Mini Mental State Examination) vähintään 10–22 pistettä, joka tarkoittaa vaikea-asteista AT:n vaihetta (Holthoff ym.2015; Hoffman ym.2016; Venturelli ym.2016; Toots ym. 2017; Venturelli ym. 2016; de Oliveira Silva ym.2019; Enette ym.2020). Fyysistä toimintakykyä arvioitavia sisäänotto- ja poissulkukriteereitä olivat kyvyttömyys kuntoilla (Holthoff ym.2015; Hoffman ym.2016; Enette ym.2020), tuoilta istuma-asennosta seisomaan nouseminen (Toots ym. 2017), kävely- ja liikuntarajoitukset (Venturelli ym. 2016), vaikeat näkö tai kuulovammat (de Oliveira Silva ym.2019). Taulukossa kolme on esitetty kuvaus tutkimuksien tässä kuvatuissa taustatekijöistä. I tarkoittaa interventioryhmää ja k kontrollisryhmää.

TAULUKKO 3. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimuksien taustatekijöitä

Tutkimus	Vuosi	Naiset/miehet %	Alzheimerin taudin etenemisvaihe	Ryhmien koot
de Oliveira Silva ym.	2019	i:78/22 k:39/61	Lievä/ keskivaikea AT	14/14
Enette ym.	2020	i:79/21 i:65/35 k:52/48	Lievä/keskivaikea AT	14/17/21
Holthoff ym.	2015	i:53/47 k: 49/51	Lievä/ keskivaikea AT	15/15
Hoffman ym.	2016	i: 48/52 k: 65/35	Lievä AT	107/93
Toots ym.	2017	i:33/67 k:34/66	Lievä/ keskivaikea/ vaikea AT	34/33
Venturelli ym.	2016	i:75/25 k70/30	Keskivaikea AT	20/20
Yht:		61,5/48,5		

7.2 Interventioiden kuvaus

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valikoituivat sisäänottokriteereiden mukaisesti liikuntainterventiot, joissa yhtenä keskeisenä harjoituksena oli aerobinen kestävyysharjoittelu. Tootsin ym. (2017), tutkimus erosi muista tutkimuksista, siinä aerobinen harjoittelu toteutettiin painoa kantavissa asennoissa, kuten askellusta korokkeelle, tuolilta ylös nousemista, kehonkiertoja kävelyn aikana. HIFE (High-intensity-Functional Exercise) -harjoitusohjelma sisälsi 39 toiminnallista liikkumiskykyä vahvistavaa harjoitusta. Enetten ym. (2020), tutkimuksessa aerobiset pystyasennossa toteutetut pyöräilyinterventiot toteutettiin pystyasennossa polkien elektronisesti ohjelmoidulla sykliergometrillä (Kettler GmbH & Co KG E5) ja toteutettiin kahdesta interventioryhmässä CAT ja IAT. CAT-Interventio ryhmä toteutti jatkuvaa aerobista harjoittelua, jota suoritettiin kohtalaisella intensiteetillä. IAT- Interventio ryhmän harjoittelu koostui jaksoista, joissa harjoiteltiin korkealla intensiteetillä vuorotellen suhteellisen palautumisjakson kanssa. Venturellin ym. (2016), interventiotutkimuksessa aerobinen kävelyinterventio suoritettiin sisätiloissa kävellen. de Oliveira Silvan ym. (2019), tutkimuksessa kävelyinterventio toteutettiin juoksumatolla. Hoffmannin ym. (2016), tutkimuksessa aerobiseen interventioon sisältyi, juoksumattokävely, kuntopyöräilyä ja crosstrainer- harjoituksia. Holthoffin ym. (2015), tutkimuksessa aerobinen polkupyöräilyinterventio toteutettiin istuma-asennossa tietokoneohjatulla i ReckMOTOmed-polkulaiteella yksilöllisesti ennalta määrättyllä harjoitusvirtauksella.

Kaikissa tutkimuksissa aerobinen liikuntaharjoittelu toteutettiin viikoittain. Lyhyt kestoisin intervention oli yhdeksän viikkoa (Enette ym. 2020), kolmessa tutkimuksessa interventiot kestivät 12 viikkoa (Holthoff ym.2015; Venturelli ym.2016; de Oliveira Silva ym.2019) ja kahdessa tutkimuksessa interventiot kestivät 16 viikkoa (Hoffman ym.2016; Toots ym.2017). Tutkimuksissa toteutettujen harjoitusinterventioiden harjoituskertojen ajat vaihtelivat. Enetten ym. (2020)- , tutkimuksessa interventioryhmät harjoittelivat 30 minuuttia kahdesti viikossa. Venturellin ym. (2016)-, interventiotutkimuksessa harjoiteltiin 60 minuuttia viisikertaa viikossa. de Oliveiran ym. (2019)-, interventiotutkimuksessa harjoiteltiin 60 minuuttia kaksi kertaa viikossa. Tootsin ym. (2016)-, interventiotutkimuksessa harjoiteltiin 45 minuuttia kaksi kertaa viikossa. Hoffmannin ym. (2016)-, interventiotutkimuksessa harjoiteltiin 60 minuuttia kolme kertaa viikossa. Holthoffin ym. (2015)-, interventiotutkimuksessa harjoiteltiin 30 minuuttia kolme kertaa viikossa.

7.3 Mittarin kuvaus

Tässä kirjallisuuskatsauksessa liikuntainterventioiden vaikuttavuutta Alzheimerin tautia (AT) sairastavien ikääntyneiden henkilöiden kognitiivisiin toimintoihin tarkastellaan Mini-Mental State Examination (MMSE) mittarilla, joka soveltuu parhaiten ikääntyneiden muistin ja kognitiivisen toimintakyvyn arviointiin. MMSE-testiä käytetään myös yleisesti muistisairauksien seulonnassa ja seurannassa. (Frisoni ym.2017). MMSE-testi ei ole dementian tunnistuksen diagnostinen väline, mutta se antaa arvokasta tietoa sairauksien aiheuttaman kognitiivisen toimintakyvyn muutoksien seurannassa. (Tombaugh & McIntyre 1992)

Mini- Mental State Examination (MMSE) testi koostuu aika- ja paikka orientaatiota kartoittavista kysymyksistä sekä yksittäisistä muisti-, päässä lasku-, kirjoitus-, piirtämis- ja nimeämistehtävistä (Folstein ym. 1975). MMSE-mittari sisältää 11 kysymystä. Testin maksimipistemäärä on 30 ja tehdyt virheet vähentävät sitä. Pisteet 24–30 kertovat normaalista tai lievästi heikentyneestä kognitiivisesta toimintakyvystä, 19–23 lievästi dementiasta, 12–17 keskivaikeasta ja 0–11 vaikeasta dementiasta (Toimia 2014; Hänninen ym. 2015). Mikäli testin tulos on 25–30 välillä, mutta tutkittavalla on selvä muistioire, tehdään jatkoselvittelyjä, kuten esimerkiksi CERAD- kognitiivinen tehtäväsarja (Hänninen

ym. 2015). MMSE-testi on nopea suorittaa, ja on spesifinen, eli väärin positiivisten löydöksen riski on pieni. MMSE- testin ongelma on pieni sensitiivisyys, mikä tarkoittaa, että osa AT sairastavista ihmisistä suoriutuu yli katkaisupistemäärän vielä siinäkin vaiheessa, kun kognitiivinen heikentyminen on jo kliinisesti selvästi havaittavissa ja laajalla neuropsykologisella tutkimuksella myös todennettavissa. Vaikka testi ei ole herkkä tunnistamaan alkavaa ja hyvin lievää AT: ta, sen käyttö muistisairauden etenemisen seurannassa on perusteltua. (Folstein ym. 1975; Ylikoski ym.1992; Hänninen ym.1999).

Kognitiiviset toiminnot ovat monimutkaisia ja vaikeasti mitattavia. Morris ym. (2017) löysivät tutkimuksessaan todisteita siitä, että kardiorespiratorisen kunnon parantuminen 26 viikon aerobisen liikuntaintervention jälkeen liittyi magneettikuvauksessa näkyvään aivojen tilavuuden muutokseen, mutta he eivät pystyneet kuitenkaan osoittamaan positiivisia muutoksia kognitiivisissa testeissä (Morris ym. 2017). Tieteellisesti ei ole pystytty osoittamaan parantaako liikunta kognitiivisia toimintoja henkilöillä, joilla on todettu etenevä muistisairaus. Interventiotutkimuksien tulokset ovat ristiriitaisia, ja positiivisten tulosten kliininen merkitys on jäänyt epäselväksi. Tutkimuksissa käytettyjä neurokognitiivisia testejä on lukuisia ja ne ovat heterogeenisiä. (Bossers ym. 2012, Concalves ym. 2018), mukaan kognitiota mittaavia testejä käytetään useammin, kuin yksittäisen kognitiivisen alueen kattavia testejä. Globaalia eli maailmanlaajuista kognitiota mitataan yleensä MMSE: llä, jolla on hyvä luotettavuus, mutta joka voi olla herkkä muutokselle (Tombaugh ym. 1992, Mulligan ym. 1996).

7.4 Aerobisen liikuntaintervention vaikutukset kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn

Tässä kirjallisuuskatsauksessa intervention vaikuttavuutta arvioitiin MMSE-testillä ennen ja jälkeen intervention. Tilastollista eroa kuvataan p-arvolla. Useimmissa rct-tutkimuksissa p-arvoa, joka on pienempi kuin 0,05 pidetään tilastollisesti merkitsevänä (Komulainen ym.2014)

Holthoffin ym. (2015), tutkimuksessa luottamusvälillä (95 % CI)-, aerobisen liikuntaintervention keskiarvoero oli ennen interventiota: 0.10(-1,43-163)-, ja 12 viikon seurannan jälkeen: 0.70(-83-2.23). Interventoryhmän MMSE-pisteet arvioitiin uudelleen

vielä 24 viikon päästä, jolloin MMSE: llä mitattu tulos oli (20,6±6,5 pistettä) intervention vaikuttavuus MMSE pisteisiin ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (p = 0,466). Tootsin ym. (2017) tutkimuksessa luottamusväli (95 % CI), aerobisen liikuntaintervention keskiarvo oli ennen interventiota: 15.4(3.4) 4 kuukauden kohdalla, globaalin kognitiivisen toiminnan tulos oli MMSE pisteissä (-0,27; 95 %: n luottamusväli -1,4-0,87, p = 0,644) ja 7 kuukauden seurannan kohdalla MMSE- pisteissä (-1,15, 95 %:n luottamusväli -2,32-0,03, p = 0,056) interventio ei saavuttanut tilastollisesti merkitsevää eroa MMSE -pisteissä. Hoffmanin ym. (2016) tutkimuksessa luottamusväli (95 % CI) interventioryhmän MMSE – pisteet pysyivät lähes muuttumattomina, ennen interventiota pisteet olivat 23.8 ±3.4 ja 12 viikon intervention jälkeen 23.9±3.4. Ryhmien välinen keskiarvomuuotos 0.5(-0.3;1.3) p=0.244. Interventio ei saavuttanut tilastollisesti merkitseviä eroja MMSE -pisteissä. de Oliveira Silvan ym. (2019) tutkimuksessa luottamusväli (95 % CI) aerobisen liikuntaintervention keskiarvoero oli ennen interventiota: 20,58±4.91 ja 12 viikon seurannan jälkeen 20.31±4.68. Interventioryhmän MMSE-pisteet laskivat hieman intervention aikana. Ryhmien välinen keskiarvomuuotos (-0,20±1.54), P=0.11) Interventio ei saavuttanut tilastollisesti merkitseviä eroja MMSE-pisteissä. Enette ym. 2020 tutkimuksessa aerobisen yhdeksän viikkoa kestäneen liikuntaintervention MMSE-pisteissä havaittiin merkitsevä ero kahden harjoitusryhmän välillä (CAT: + 11,1 % vs. IAT: - 5,6 % – p = 0,04) merkitsevää eroa ei kuitenkaan mitattu globaalin kognition MMSE-, episodista muistia mittaavalla RAVLT: lla, numeroväli pisteissä (p = 0,05). IAT-ryhmässä (- 50%; p = 0,03) ja MMSE-pistemäärän lasku CG: n merkittävyysrajalla (-9,5 %; p = 0,05). Kahden harjoitus ryhmän välillä ei lopuksi havaittu merkitsevää tilastollista eroa. Venturellin ym. (2016) tutkimuksessa interventioryhmän MMSE – pisteet pysyivät lähes muuttumattomina, ennen interventiota pisteet olivat 13.7 ±2.3ja 12 viikon intervention jälkeen 13.6±1.9. Tutkimustuloksissa ei havaittu merkitseviä muutoksia MMSE-testissä. Ryhmien välistä tilastollista merkitsevyyttä ei ilmoitettu.

POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutusta Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn ja muistiin Mini-Mental State Examination (MMSE)-mittarilla arvioituna. Katsaukseen valittujen rct-tutkimuksien aerobiset liikuntainterventiot toteutettiin kohtalaisella tai korkealla intensiteetillä, verrattuna tavanomaiseen hoitoon. Tutkimustulosten mukaan aerobiset liikuntainterventiot eivät saavuttaneet tilastollisesti merkittävää eroa AT:ta sairastavien henkilöiden kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn ja muistiin MMSE-mittarilla mitattuna (Venturelli ym.2016; Toots ym.2017; de Oliveira Silva ym.2019; Enette ym.;2020; Holthoff ym. 2015). Tarvitaan lisää laadukkaita rct-tutkimuksia osoittamaan, parantaako aerobinen liikuntaharjoittelu kognitiivista tiedonkäsittelyä, lievän Alzheimerin taudin edetessä neokortikaalisiin vaiheisiin, jolloinka sairauden kulussa ilmenevät jo vaikeasteisen AT: n kriteerit. Rct-tulokset ovat ristiriitaisia ja positiivisten tulosten kliininen merkitys on jäänyt epäselväksi. Voidaan myös kyseenalaistaa, voidaanko globaaleissa kognitiivisissa mittareissa nähdä muutoksia Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden tiedonkäsittelyssä ja muistissa, niinkin lyhyessä ajassa kuin kolme tai seitsemän kuukautta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tulosten tarkastelussa huomionarvoista on tutkimusten heterogeenisyys sisäänotto- ja poissulkukriteereiden täyttymisestä huolimatta. Valituissa tutkimuksissa oli variaatioita aerobisten liikuntaharjoitteluiden interventioiden kestossa, toteutuksessa, pienet otoskoot, frekvenssissä ja intensiteetissä ja tutkimusjoukon AT:n etenemisvaiheessa. Tähän kirjallisuuskatsaukseen löydettiin systemaattisen ja manuaalisen haun kautta kuusi sisäänottokriteerit täyttävää tutkimusta. Tietokantahakujen hakulausekkeitä ei tarkoituksellisesti rajattu kovin tiukasti, jotta mukaan saataisiin kaikki aihetta käsittelevät tutkimukset. Tiedonhaun heikkoutena oli, että systemaattinen haku toteutettiin kahdesta tietokannasta ja yksi tutkimus otettiin mukaan manuaalisen haun kautta. Lisäksi tiedonhaun teki vain yksi henkilö. Tämän takia osa aihetta käsittelevistä tutkimuksista on saattanut jäädä pois.

Aerobinen kestävyysharjoittelu ja lihasvoimaharjoittelu yhdessä saattavat tuottaa enemmän hyötyä aivotointoihin, kuin aerobinen liikunta yksinään (Brown ym.2013). Yhdistämällä liikunta erilaisiin kognitiivisiin harjoitteisiin voidaan entistä tehokkaammin ylläpitää ikääntyneiden kognitiivista toimintakykyä (Howard ym. 2016; Gheysen ym.2018).

Suomalaisessa FINGER-tutkimuksessa pystyttiin osoittamaan, että monitekijäisellä interventiolla aerobinen eli kestävyysliikunta ja lihasvoimaharjoittelu yhtenä osana, pystyttiin hidastamaan kognition heikentymistä henkilöillä, joiden muistisairausriski oli lisääntynyt (Ngandu ym. 2015). Tutkimuksien sisäistä validiteettia arvioitaessa on otettava huomioon tutkimuksien metodologinen laadun taso. Metodologisen laadun arvioimisen kannalta ongelmallisia olivat katsaukseen valittujen tutkittavien ja hoidon antavien ammattilaisten sokkouttamisen vaikeus, joka pätee tähänkin katsaukseen. Tutkittavat tiesivät, saivatko he interventiota (kuten aerobista liikuntaharjoittelua) vai eivät, ja hoitoa antavat ammattilaiset tiesivät, minkälaista liikuntaa tutkittaville ohjeistettiin. Tutkimukset täyttivät kuitenkin Furlanin ym. (2015) tarkistuslistan hyvin 9/13, joka osoitti tutkimuksien sisällöllisesti paikkansa pitävyyden.

Voi olla, että liikunnan vaikutukset kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn ja muistiin AT-sairastavilla henkilöillä ovat vaatimattomia, koska aivot ovat liian vaurioituneet kliinisen AT:n vaiheessa, ja liikunnan suojaavat vaikutukset tulevat liian myöhään. Havainto siitä, että liikunnan vaikutukset ovat selvempiä henkilöillä, joilla on todettu lievää kognitiivista heikentymistä (MCI) tukee tätä (Lautenschlager ym.2010; Baker ym.2010), vaikka kaikki MCI-tutkimukset eivät osoita positiivisia tuloksia. Tämän aiheen jatkotutkimustarve on ilmeinen, sillä tähänastisissa tutkimuksissa on ollut lukuisia tutkimustuloksiin heikentävästi vaikuttavia tekijöitä, kuten pienet otoskoot, eri pituiset ja erilaisilla intensiteeteillä toteutetut harjoitusinterventiot ja riittämättömät satunnaistamismenetelmät. Lisäksi interventiotutkimuksissa käytettyjä neurokognitiivisia testejä on lukuisia ja ne ovat heterogeenisiä. (Bossers ym. 2012, Concalves ym. 2018). Jatkotutkimustarve aerobisen liikuntaharjoittelun vaikutuksista AT:n ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on ilmeinen myös siksi, että väestön ikääntyessä muistisairauksien ja AT:n esiintyvyys lisääntyvät eksponentiaalisesti (Ngandu & Kivipelto 2018). Tarvitaan metodologiselta laadultaan tasokkaampia, laajempia, kestoaltaan ja seuranta-ajaltaan pidempiä aerobisen liikunnan interventiotutkimuksia, jotta voidaan tehdä luotettavia johtopäätöksiä aerobisen harjoittelun vaikuttavuudesta AT:ta sairastavien henkilöiden muistiin ja kognitiiviseen tiedonkäsittelyyn.

Muistisairauksiin ja AT:hen ei tällä hetkellä ole parantavaa hoitoa, siksi erityistä huomiota tulisivat kiinnittää muistisairauksien ennaltaehkäisyyn tai sairauden alun siirtämiseen myöhäisempään ikään (Ngandu ym.2015). Liikunnalla on tärkeä rooli ikääntyneiden

terveyden ja toimintakyvyn ylläpitämisessä, ja liikkumattomuus on yhteydessä suurentuneeseen muistisairauksien riskiin. Yhdistämällä liikunta erilaisiin kognitiivisiin harjoitteisiin voidaan entistä tehokkaammin ylläpitää ikääntyneiden kognitiivista toimintakykyä (Howard ym. 2016; Gheysen ym.2018). Terveellisten elämäntapojen vaikutukset ikääntyneiden aivoterveeyteen ja terveyteen laajemminkin ovat kiistattomat (Defina ym.2013; Blondell ym.2014).

Vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus keski-ikässä liittyy vähentyneeseen dementiaan ja AT: n riskiin myöhemmin elämässä. Säännöllinen fyysinen aktiivisuus voi vähentää dementiaan ja AT: n riskiä tai viivästyttää niiden puhkeamista, erityisesti geneettisesti alttiilla henkilöillä. (Ngandu & Kivipelto 2018). Terveellisten elämäntapojen vaikutukset ikääntyneiden aivoterveeyteen ja terveyteen laajemminkin ovat kiistattomat (Defina ym.2013; Blondell ym.2014). Ikääntyneiden henkilöiden kannustaminen turvalliseen liikkumiseen tulisi olla tärkeä osa jokaisen terveyden edistämisen parissa työtä tekevän ammattilaisen arkea. Kiinnittämällä huomiota jokaisen yksilöllisiin liikkumiseen kannustaviin tekijöihin voidaan merkittävästi tukea liikunnallista elämäntapaa ja sitä kautta liikunnasta saatavia terveyshyötyjä myös aivoterveiden edistämisen näkökulmasta (Anttila ym. 2022). Liikkumiseen kannustaminen tulee aina yhdistää muuhun terveellisiin elämäntapoihin liittyvään ohjaukseen, kuten ravitsemusneuvontaan. (Anttila ym. 2022). Lisäksi ikääntyvälle väestölle suunnattujen interventioiden suunnittelussa on tärkeää huomioida fyysiseen aktiivisuuteen kannustavat ja rajoittavat tekijät. Vuori (2022), toteaa että huomattavalla osalla 70 vuotta täyttäneistä suomalaisista on vaikeuksia selviytyä haasteita tavanomaisista kävelyä tai muuta askeltamista sisältävistä toiminnoista. Arvioiden mukaan noin puolenkilometrin kävely tuottaa vaikeuksia kaiken kaikkiaan 360 000: lle ja yhden kerroksen portaiden nousun yli 310 000: lle. Liikunta iäkkäillä suomalaisilla liikkumiskyvyn ja liikuntakykyä säilyttävän fyysisen aktiivisuuden puute on yleistä.

LÄHTEET

- Allali, G., Annweiler, C., Blumen, H.M., Callisaya, M.L., De Cock, A.M., Kressig, R.W., Srikanth, V., Steinmetz, J.P., Verghese, J., Beauchet, O.2016. Gait phenotype from mild cognitive impairment to moderate dementia: results from the GOOD initiative. *Eur J Neurol.* 23(3),527-41. doi: 10.1111/ene.12882.
- Armstrong, A.2019. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 257(2),87-105. doi: 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. *Front Aging Neurosci.* 27;12,231. doi: 10.3389/fnagi.2020.00231.
- Anttila, P., Ngandu, T., Häkkinen, A., Lehtisalo, J., Kivipelto, M., & Kulmala, J. 2022. Liikkumisen kannustimet muistisairauksien riskiryhmään kuuluvilla ikääntyneillä. *Gerontologia*, 36(1), 4-15. <https://doi.org/10.23989/gerontologia.108980>
- Apostolova, L.G.2016.Alzheimer Disease.Continuum (Minneapolis Minn).22(2 Dementia);419-34. doi: 10.1212/CON.0000000000000307.
- Blondell, S.J., Hammersley-Mather, R.& Veerman, J.L.2014. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 27;14: 510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510.
- Bridenbaugh, S.A. 2014. Kressig, R.W. Quantitative gait disturbances in older adults with cognitive impairments. *Curr Pharm Des.* 2014;20(19):3165-72. doi: 10.2174/13816128113196660688.
- Bature, F., Guinn, B.A., Pang, D.& Pappas, Y. 2017. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open.* 28;7(8): e015746. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015746.
- Barnes, D.E., Santos-Modesitt, W., Poelke, G., Kramer, A.F, Castro, C., Middleton, L.E., Yaffe, K.2013. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med* 13;173(9):797-804. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.189.
- Baker, J.E., Lim, Y.Y., Pietrzak, R.H., Hassenstab, J., Snyder, P.J., Masters, C.L.2016. Maruff, P. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with

- high amyloid- β : A meta-analysis. *Alzheimers Dement. Amst.* 2016 Oct 18;6: 108-121. doi: 10.1016/j.dadm.2016.09.002.
- Brown, B.M, Peiffer, J.J.& Martins, R.N. 2013. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? *Mol Psychiatry* 18(8);864-74. doi: 10.1038/mp.2012.162.
- Bossers, W.J., van der Woude, L.H., Boersma, F., Hortobágyi, T., Scherder, E.J.& van Heuvelen, M.J. A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Nov;23(11):1106-16. doi: 10.1016/j.jagp.2014.12.191.
- Baltes, P. B. (1993). The aging mind: potential and limits. *The Gerontologist* (33), 580-594.
- Bandura A. Health promotion from the perspective of social cognitive theory. *Psychol Health* 1998;13: 623–49.
- 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 Ment Health* 22(12),1577-1584. doi: 10.1080/13607863.2017.1387760.
- Baumgart, M., Snyder, H.M, Carrillo, M.C, Fazio, S., Kim, H.& Johns H. 2015. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 11(6):718-26.
- Baltes, P. B. (1987). Theoretical propositions of life-span developmental psychology: on the dynamics between growth and decline. *Developmental Psychology* (23), 611-626.
- Blondell, S.J, Hammersley-Mather, R., Veerman, J. L. 2014. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 27,14:510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510.
- 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
- Canter, R.G., Penney, J.& Tsai, L.H. 2016.The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature.* 10;539(7628):187-96

- Corder, E.H., Saunders, A.M, Strittmatter, W.J, Schmechel, D.E, Gaskell, P.C, Small, G.W, Roses, A.D, Haines, J.L.& Pericak-Vance, M.A.1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 13;261(5123):921-3. doi: 10.1126/science.8346443.
- Carlson, M.C, Hasher, L., Zacks, R.T, Connelly, S. L. 1995. Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychol Aging*. 1995 Sep;10(3):427-36. doi: 10.1037//0882-7974.10.3.427.
- Commodari, E. & Guarnera, M. (2008). Attention and aging. *Aging Clin Exp Res*. 20(6),578-84. doi: 10.1007/BF03324887.
- Coley, N., Vaurs, C., Andrieu, S., Nutrition and Cognition in Aging Adults. *Clin Geriatr Med*. 2015. Aug;31(3):453-64. doi: 10.1016/j.cger.2015.04.008.
- Caspersen, C., Powell, K., Christenson, G., Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.1985 *Public Health Rep* 100(2): 126–131.
- Cruz-Jentoft, A.J, Landi, F., Schneider, S.M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L.K., Fielding, R.A, Martin, F.C, Michel, J.P, Sieber, C, Stout, J.R, Studenski, S.A, Vellas, B, Woo J, Zamboni, M.& Cederholm, T. 2014. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 43(6);748-59. doi: 10.1093/ageing/afu115.
- 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
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T, Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G.B, Fox, N.C., Galasko, D., Habert, M.O., Jicha, G.A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici, G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L.C, Vellas, B., Visser, P.J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P.& Cummings, J.L.2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 13(6),614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A. & Dell' Agnello, G. 2016. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis.* 49(3):617-31. doi: 10.3233/JAD-150692.
- Defina, L.F., Willis, B.L., Radford, N.B., Gao, A., Leonard, D., Haskell, W.L., M.F., Berry, J.D. 2013. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study. *Ann Intern Med.* 5;158(3),162-8. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00005.
- 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. 2020. Gomez-Cabrera MC. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal Sport Health Science.* 9(5):394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.
- Donohue, M.C, Sperling, R.A, Salmon, D.P, Rentz, D.M, Raman, R., Thomas, R.G., Weiner, M., Aisen. P.S.2014. Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Ageing; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Alzheimer's Disease Cooperative Study. The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol.*71(8):961-70. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.803.
- Deary, I.J., Pattie A. & Starr, J.M. 2013. The stability of intelligence from age 11 to age 90 years: the Lothian birth cohort of 1921. *Psychol Sci.* 24(12),2361–8. doi: 10.1177/0956797613486487. Epub 2013 Oct 1
- Deary, I.J., Penke, L. Johnson W. (2010) The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci* 11(3), 201-11. DOI: 10.1038/NRN2793
- Enette, L., Vogel, T., Merle, S., Valard-Guiguet, A.G., Ozier-Lafontaine, N., Nevriere, R., Leuly-Joncart, C., Fanon, J.L., Lang, P.O.2020. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity, and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act.* 6; 17:2. doi: 10.1186/s11556-019-0234-1.
- Erickson, K.I., Weinstein, A.M. & Lopez, O.L.2012. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 43(8):615-21. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.09.008.

- Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M. (2011). Midlife healthy-diet index and late-life dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 Jan;1(1):103-12. doi: 10.1159/000327518.
- 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. *J Psychiatr Res*. 12(3),189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Furan, A. D., Malivalaya, A., Chou, R., Maher, C. G., Dayo, 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
- 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
- Frisoni, G.B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Démonet, J.F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C.R J.r., Nobili, F, Nordberg A, Snyder HM, Ten Kate M, Varrone A, Albanese E, Becker S, Bossuyt P, Carrillo, M.C., Cerami, C., Dubois, B., Gallo, V., Giacobini, E., Gold, G., Hurst, S., Lönneborg, A., Lovblad, K.O., Mattsson, N., Molinuevo, J.L., Monsch, A.U, Mosimann, U., Padovani, A., Picco, A., Porteri, C., Ratib, O., Saint-Aubert, L., Scerri, C., Scheltens, P., Schott, J.M., Sonni, I., Teipel, S., Vineis, P., Visser, P.J., Yasui, Y.& Winblad, B.2017. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017 Aug;16(8):661-676. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30159-X.
- Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De, Bourdeaudhuij, I., Chastin, S., Fias, W.2018. Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 4;15(1),63. doi: 10.1186/s12966-018-0697-x.
- Gonçalves, A.C., Cruz, J., Marques, A., Demain, S.& Samuel, D.2018. Evaluating physical activity in dementia: a systematic review of outcomes to inform the development of a core outcome set. *Age Ageing* 1;47(1):34-41. doi: 10.1093/ageing/afx135.

- Horn, J. & Cattell, R. B. 1967. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica* (26), 107-129.
- 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
- Howard, E.P., Morris, J.N., Steel, K., Strout, K.A., Fries, B.E.& Moore, A., Garms-Homolová, V. 2016.Short-Term Lifestyle Strategies for Sustaining Cognitive Status. *Biomed Res Int.* 7405748. doi: 10.1155/2016/7405748.
- Hänninen T, Pulliainen V, Salo J, Hokkanen L, Erkinjuntti T, Koivisto K, Viramo P, Soinen H ja Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijaryhmä. 1999. Kognitiiviset testit muistihäiriöiden ja alkavan dementian varhaisdiagnostiikassa: CERAD-tehtäväsarja. *Suomen Lääkärilehti* 54:1967–1975
- Hänninen, T., Pulliainen, V., Sotaniemi, M., Hokkanen, L., Salo, J., Hietanen, M., Pirttilä, T., Pöyhönen, M., Juva, K., Remes, A.& Erkinjuntti, T. 2015. Muistisairauksien tiedonkäsittelymuutosten varhainen toteaminen uudistetulla CERAD-tehtäväsarjalla. *Duodecim* (126), 2013–21.
- Hashimoto M, Araki Y, Takashima Y, Nogami K, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H.2016. Hippocampal atrophy, and memory dysfunction associated with physical inactivity in community-dwelling elderly subjects: The Sefuri study. *Brain Behav.* 29;7(2), e00620. doi: 10.1002/brb3.620.
- Hallikainen, I., Hongisto, K., Välimäki, T., Hänninen, T., Martikainen, j. & Koivisto, A. M. 2018. Alzheimerin taudin neuropsykiatristen oireiden eteneminen viiden vuoden seurannassa: Kuopio ALSOVA- tutkimus. 61(4), 1367-1376. doi: 10.3233/JAD-170697
- Hughes, M.L., Agrigoroaei, S., Jeon, M., Minjeong, J. Bruzzese, M., Lachman, M.E. (2018). Change in cognitive performance from midlife into old age: findings from the midlife in the United States (MIDUS) study. *J Int Neuropsychol Soc.* (24),805–20.

- Hardman, R.J, Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A.B.& Pipingas, A. 2016. Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials. *Front Nutr.* 22 (3),22. doi: 10.3389/fnut.2016.00022.
- Hayden, K.M.& Welsh-Bohmer, K.A. 2012. Epidemiology of cognitive aging and Alzheimer's disease: contributions of the cache county Utah study of memory, health, and aging. *Curr Top Behav Neurosci.* 10,3-31. doi: 10.1007/7854_2011_152.
- Harada, C.N, Natelson., Love, M.C., Triebel, K. L. 2013. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 29(4),737-52. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002.
- Hedden, T., Oh H, Younger, A. P, Patel, T.A. 2013. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology* 2;80(14):1341-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828ab35d.
- Iso-Markku, P., Waller, K., Vuoksimaa, E., Heikkilä, K., Rinne, J., Kaprio, J.& Kujala, U.M. 2016. Midlife Physical Activity and Cognition Later in Life: A Prospective Twin Study. *J Alzheimers Dis.* 18;54(4):1303-1317. doi: 10.3233/JAD-160377.
- Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P. S, Shaw, L.M., Vemuri, P., Wiste, H. J, Weigand, S.D., Lesnick, T. G, Pankratz, V.S., Donohue M.C.& Trojanowski, J.Q. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- Jutten, R.J., Sikkes, S.A.M., Amariglio, R.E., Buckley, R.F., Properzi, M.J., Marshall. G.A., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Teunissen, C.E., Van Berckel, B.N.M., Van der, Flier W.M., Scheltens, P., Sperling, R.A., Papp, K.V. 2021. Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative; National Alzheimer's Coordinating Center, the Harvard Aging Brain Study, and the Alzheimer Dementia Cohort. Identifying Sensitive Measures of Cognitive Decline at Different Clinical Stages of Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 27(5),426-438. doi: 10.1017/S1355617720000934.
- Knopman DS, Caselli RJ. Appraisal of cognition in preclinical Alzheimer's disease: a conceptual review.2012. *Neurodegener Dis Manag.* 2(2):183-195. doi: 10.2217/NMT.12.5.
- Komulainen, J., Vuorela, P.& Malmivaara, A.2014. Satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen periaatteita ja sudenkuoppia130(14),1439–44

- Kivipelto, M., Mangialasche, F. & Ngandu, T. 2018. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. DOI: 10.1038/s41582-018-0070-3.
- Kivipelto M., Kulmala J., Lehtisalo J., Solomon, A., Lindström, J., Rauramaa, R., Peltonen, M., Laatikainen, T., Havulinna, H., Soininen, H., Tuomilehto, J., Hänninen, T., Paajanen, T., Antikainen, R., Strandberg, T. & Ngandu, T. 2019. FINGER-elintapaohjelma – toimintamalli kognitiivisen toimintakyvyn tukemiseen. *Suomen Lääkärilehti* 74,183–6.
- Kulmala, J., Ngandu, T., Havulinna, S., Levälähti, E., Lehtisalo, J, Solomon, A., Antikainen R., Laatikainen, T., Pippola, P., Peltonen, M., Rauramaa, R., Soininen, H., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Kivipelto, M. 2019. The effect of multidomain lifestyle intervention on daily functioning in older people. *J Am Geriatr Soc* 67(6),1138-1144. doi: 10.1111/jgs.15837.
- Lajoie, Y., Teasdale, N., Bard, C, Fleury, M. 1993. Attentional demands for static and dynamic equilibrium. *Exp Brain Res*. 97(1):139-44. doi: 10.1007/BF00228824.
- Lehtisalo, J., Ngandu, T., Valve, P., Antikainen, R., Laatikainen, T., Strandberg, T., Soininen, H., Tuomilehto, J., Kivipelto, M. & Lindström, J. 2017. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 118(4):291-302. doi: 10.1017/S0007114517001982.
- Lane, C. A., Hardy, J. & Schott, J. M. 2018. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25 (1), 59–70. doi:10.1111/en
- Lawrence, R.K, Edwards M. & Goodhew, S.C. 2018. Changes in the spatial spread of attention with ageing. *Acta Psychol Amst.* (188),188-199. doi: 10.1016/j.actpsy.2018.06.009.
- Lautenschlager, N.T., Cox K. & Kurz, A.F. 2010. Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 10(5),352-8. doi: 10.1007/s11910-010-0121-7.
- Muistisairaudet. 2021. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duocemin. Viitattu 1.11.2022. www.kaypahoito.fi.
- Mulligan, R., Mackinnon, A., Henderson, S. 1996. Screening tests and diagnosis of dementia. *Lancet*. 10;348(9024):413. doi: 10.1016/s0140-6736(05)65040-4.

- Morris, J.K, Vidoni, E.D, Johnson, D.K, Van Sciver, A, Mahnken, J.D., Honea, R.A., Wilkins, H.M., Brooks, W.M, Billinger, S.A., Swerdlow, R.H.& Burns, J.M.2017. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 10;12(2); e0170547. doi: 10.1371/journal.pone.0170547.
- Morris, J.C., Blennow, K., Froelich, L., Nordberg, A., Soininen, H., Waldemar, G., Wahlund L.O.& Dubois B. 2014.Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Intern Med*. 275(3);204-13. doi: 10.1111/joim.12199.
- Marengoni, A., Rizzuto, D., Fratiglioni, L., Antikainen, R., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Peltonen, M., Soininen, H., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Kivipelto, M.& Ngandu, T. 2018. The Effect of a 2-Year Intervention Consisting of Diet, Physical Exercise, Cognitive Training, and Monitoring of Vascular Risk on Chronic Morbidity-the FINGER Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr;19(4):355-360.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.020.
- Mayeux, R., Saunders, A.M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A.D., Hyman, B.T., Crain, B., Tang, M.X.& Phelps, C.H.1998. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 19;338(8):506-11. doi: 10.1056/NEJM199802193380804.
- Nyberg, L. & Pudas, S.2019. Successful Memory Aging. *Annu Rev Psychol*. 4; 70:219-243. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-103052.
- Ngandu, T.& Kivipelto, M. 2018. Monimuotoiset elintapainterventiot muistisairausedepidemian ehkäisyssä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duocemin* 134(24), 2547–53
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H.& Kivipelto, M. A. 2015. 2year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- Panza, G.A., Taylor, B.A., MacDonald, H.V., Johnson, B.T., Zaleski, A.L., Livingston, J.& Thompson, P.D., Pescatello, L.S.2018. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Am Geriatr Soc*. 66(3),487-495. doi: 10.1111/jgs.15241.

- Park, D.C.& Reuter-Lorenz, P. 2009. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 60,173-96. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R.M. & Casals-Coll, M. 2012. Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 2012 Nov;43(8):686-93. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.08.015.
- Papp KV, Rentz DM, Orlovsky I, Sperling RA, Mormino EC. Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimers Dement (N Y).* 2017 Nov 10;3(4):668-677. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.004.
- Petersen, R.C, Wiste, H.J, Weigand, S.D, Rocca, W.A, Roberts, R.O., Mielke, M.M, Lowe, V.J., Knopman, D.S., Pankratz, V.S., Machulda, M.M., Geda, Y.E. 2015. Jack CR Jr. Association of Elevated Amyloid Levels with Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People from the Community. *JAMA Neurol.* 73(1), 85–92. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3098.
- Planalp, E.M., Okonkwo, O.C. Is 112 the New 10 000? -Step Count and Dementia Risk in the UK Biobank.2022. *JAMA Neurol.* 1;79(10),973-974. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2312.
- Raikkonen, K., Kajantie, E., Pesonen A.K, Heinonen, K., Alastalo, H., Leskinen, J.T., Nyman, K., Henriksson, M., Lahti, J., Lahti, M., Pyhälä, R., Tuovinen, S., Osmo, C., Barker, DJ. & Eriksson, J. 2013. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PloS One* 8(1): e54707. Published doi: 10.1371/journal.pone.0054707
- Rosenberg, A., Ngandu, T., Rusanen, M., Antikainen, R., Bäckman, L., Havulinna, S., Hänninen, T., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Levälähti, E., Lindström, J., Paajanen, T., Peltonen, M., Soininen, H., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Solomon, A., Kivipelto, M.2018. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement.* 2018. Mar;14(3):263-270. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.006.
- Sugimoto, T., Ono, R., Murata, S., Saji, N., Matsui, Y., Niida, S., Toba, K.& Sakurai, T. 2017. Sarcopenia is Associated with Impairment of Activities of Daily Living in Japanese Patients with Early-Stage Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017. Jul-Sep;31(3):256-258. doi: 10.1097/WAD.000000000000175.

- Solomon, A., Turunen, H., Ngandu, T., Peltonen, M., Levälähti, E., Helisalminen, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Lindström, J., Paajanen, T., Pajala, S., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M. 2018. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1;75(4):462-470. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4365.
- Silveira, H., Moraes, H., Oliveira, N., Coutinho, E.S., Laks, J., Deslandes, A. 2013. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology* 67(2):61-8. doi: 10.1159/000345160.
- Savela, S.L., Koistinen, P., Stenholm, S., Tilvis, R.S., Strandberg, A.Y., Pitkälä, K.H., Salomaa, V.V., Strandberg, T.E. 2013. Leisure-time physical activity in midlife is related to old age frailty. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 68(11):1433-8. doi: 10.1093/gerona/glt029.
- Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., Glymour, M.M., Elbaz, A., Berr, K., Ebmeier, K.P., Ferrie, J.E & Dugravot, A. 2012. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II perspective cohort study. *BMJ.* 344: d7622. DOI: 10.1136/BMJ.D7622.
- Sperling, R.A., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Karlawish, J., Donohue, M., Salmon, D.P. & Aisen P. 2014. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med.* 19;6(228):228fs13. doi: 10.1126/scitranslmed.3007941.
- Strandberg, T.E., Levälähti, E., Ngandu, T., Solomon, A. & Kivipelto, M. 2017. FINGER Study Group*. Health-Related Quality of Life in a Multidomain Intervention Trial to Prevent Cognitive Decline (FINGER). *Eur Ger Med* (8), 164–167.
- 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. *Front Aging Neurosci.* 10;10,96. doi: 10.3389/fnagi.2018.00096.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G.F., Casini, A. & Macchi, C. 2011. Physical activity, and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011 Jan;269(1):107-17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281. x.

- Suutama, T., Ruoppila, I. & Berg, S. 2002. Changes in cognitive functioning from 75 to 85 years of age: a 5-year follow-up in two Nordic localities. *Aging Clinical and Experimental Research* 14, Suppl. (3), 29-36.
- Salthouse, T.A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* 16(5),754-60. doi: 10.1017/S1355617710000706
- Schindler, S.E., Jasielec M.S., Weng, H., Hassenstab, J.J, Grober, E., McCue, L.M., Morris, J.C., Holtzman, D.M., Xiong, C., Fagan, A.M.2017. Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 56:25-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.004.
- Tombaugh, T.N.& McIntyre, N.J.1992. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992 Sep;40(9):922-35. doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992. x.
- Toots, A., Littbrand. H., Boström, G., Hörnsten, C., Holmberg, H., Lundin-Olsson, L., Lindelöf, N., Nordström, P., Gustafson, Y., & Rosendahl, E. 2017. Effects of exercise on cognitive function in older people with dementia: A randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 60(1); 323-332
- Tilastokeskus. 2018. Väestöennuste. Viitattu 11.12.2022. <https://stat.fi/tilasto/vaenn>
- Tucker-Drob, E.M, Brandmaier, A.M, Lindenberger, U. 2019. Coupled cognitive changes in adulthood: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2019 Mar;145(3):273-301. doi: 10.1037/bul0000179.
- Toimintakyvyn arviointi. 2016. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duocemin. Viitattu 1.11.2022. www.kaypahoito.fi.
- TOIMIA-tietokanta.2022. Mini Mental State-asteikko. Terveysportti. Duocemin. Viitattu. 11.11.2022.<https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tmi/article/tmm00091/search/MMSE>
- Thurstone, L. L. & Thurstone, T. G. 1941. *Factorial studies of intelligence.* Chicago University of Chicago Press.
- 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. *Exerc Sport Sci Rev.* 46(4),215-223. doi: 10.1249/JES.000000000000161.

- UKK-instituutti. 2022. Liikkumisen suositus yli 65-vuotiaille. Viitattu 11.11.2022.
<https://ukkinstituutti.fi/liikkumisen-suositukset/liikkumisen-suositus-yli-65-vuotiaille/> .
- UKK-instituutti. 2020. Kestävyyshenkilö. Viitattu.11.11.2022.
<https://ukkinstituutti.fi/fyysinenkunto/kunnonosa-alueet/kestavyyshenkilö/>.
- Varma, V.R., Chuang, Y.F., Harris, G.C., Tan, E.J., Carlson, M.C. 2015. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus* 25(5):605-15. doi: 10.1002/hipo.22397.
- Viramo P, Sulkava R. Muistisairauksien epidemiologia. Teoksessa T, Erkinjuntti., A, Remes., Rinne, J. (toim). Muistisairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 35–43.
- Vuori, I. 2022. Fyysisen aktiivisuus säilyttää iäkkäiden liikkumiskykyä. *Lääketieteiden aikakauskirja. Duodecim* 138(3), 236-42
- Venturelli, M., Sollima, A., C è, E., Limonta, E., Bisconti, A.V., Brasioli, A., Muti, E. & Esposito, F. 2016. Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 14;53(4):1631-40. doi: 10.3233/JAD-160392.
- 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
- Wisdom, N.M., Mignogna, J. & Collins, R. L. 2012. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol* (4),389–97. doi: 10.1093/arclin /acs041.
- World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva, World Health Organization, 2010. Viitattu. 2011.2022http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/.
- World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost, and trends. London: Alzheimer's Disease International 2015.
- Weintraub, S, Wicklund, A.H. & Salmon, D.P. 2012. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2(4), a006171. doi: 10.1101/cshperspect. a006171.

- Wattmo, C., Minthon, L. & Wallin, Å.K. 2016. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Feb 17; 8:7. doi: 10.1186/s13195-016-0174-1.
- Zhang, S., Zhen, K., Su, Q., Chen, Y., Lv, Y. & Yu, L. 2022. The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 25,19(23):15700. doi: 10.3390/ijerph192315700

LIITE 1 Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimuksien laadunarviointi Furlanin ym. (2015) mukaisesti

Tutkimus	1.	2.	3.	4.	5.	6	7.	8.	9	10	11.	12.	13	Yht kyllä
de Oliveira Silva ym.2019	kyllä	kyllä	epäselvä	ei	epäselvä	kyllä	epäselvä	epäselvä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	8/13
Enette ym. (2020)	kyllä	kyllä	ei	ei	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	ei	kyllä	kyllä	kyllä	10/13
Holthoff ym. (2015)	epävarma	epäselvä	ei	ei	kyllä	kyllä	epäselvä	kyllä	kyllä	kyllä	epäselvä	kyllä	kyllä	7/13
Hoffmann ym. (2016)	kyllä	kyllä	kyllä	epäselvä	kyllä	kyllä	kyllä	epäselvä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	11/13
Toots ym. (2017)	kyllä	kyllä	ei	ei	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	ei	kyllä	kyllä	kyllä	10/13
Venturelli ym. (2016)	epäselvä	kyllä	kyllä	epäselvä	epäselvä	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	ei	kyllä	kyllä	kyllä	10/13

1. Oliko satunnaistamismenetelmä riittävä?
2. Oliko ryhmiin ohjautuminen salattu?
3. Olivatko tutkittavat sokkoutettu interventioon?
4. Oliko tutkimuksen toteuttaja eli hoidon antaja sokkoutettu interventioon?
5. Oliko tutkimuksen mittaja sokkoutettu interventioon?
6. Onko tutkimuksesta pois pudonneet kuvattu ja onko pois pudonneiden määrä hyväksyttävä?
7. Analysoitiinko tutkittava niissä ryhmissä, joihin heidät satunnaistettiin?
8. Oliko tutkimus vapaa valikoidusta tulosmuuttujien raportista?
9. Olivatko ryhmät samanlaisia tutkimuksen alussa tulosmuuttujien ja tärkeimpien ennustavien tekijöiden suhteen?
10. Saivatko ryhmät samaa hoitoa (lukuunottamatta interventiota)?
11. Oliko mittauksen ajoitus sama eri ryhmille?
12. Onko tutkimus vapaa muista mahdollisista harhaa aiheuttavista tekijöistä
13. Onko tutkimus vapaa muista harhaa aiheuttavista tekijöistä?

LIITE 2 Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tulokset. Liikuntaintervention vaikutus Mini- Mental Examination (MMSE) -testin tuloksiin.

Tutkimus	Vaste	Interventioryhmä			Kontrolliryhmä			Luottamusväli (95% CI) Ryhmien 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=0.11/12vkoa
Enette ym. (2020)	MMSE CAT IAT	18 (16–21) 18 (17–19) *	20 (18.3–21) 17 (15–21) *	arvoa ei ilmoitettu	21 (17-23)	19 (15–22)	ei ilmoitettu	p = 0,05/9vkoa
Hoffmann ym. (2016)	MMSE	23.8(3.4)	23.9(3.4)	arvoa ei ilmoitettu	24.1(3.8)	23.9(3.9)	ei ilmoitettu	0.5(0.3, 1.2) p=0.244/16vkoa
Holthoff ym. (2015)	MMSE	22.05 (0.54)	21.99(0.54) 22.11(057) *	arvoa ei ilmoitettu	21.95(0.54)	21.28(0.54) 20.72(0.55) *	ei ilmoitettu	0.70(-0.83 -2.23) 1.39(-0.21-2.98) 12vkoa p=0.466/24vkoa
Venturelli ym. (2016)	MMSE	13,7(2.3)	13.6(1.9)	arvoa ei ilmoitettu	13.7(2.3)	13.8(1.9)	ei ilmoitettu	p= arvoa ei ilmoitettu/12vkoa
Toots ym. (2017)	MMSE	15.4(3.4)	-2,55(0,66) -4,38(0,68)	arvoa ei ilmoitettu	14,4(3,5)	-1,39(0,64) 2,19(0,68)	ei ilmoitettu	p=0.229/ 16 vko, jälk. p=0.160 /7kk

LIITE 3. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimuksien keskeinen sisältö

Tutkimus/ vuosi/ maa/ laadunarviointipisteet	Tutkittavien keski-ikä (Keskihajonta SD)	Aineiston koko N	Intervention kesto/ intensiteetti/ seuranta	kontrolliryhmän toiminta	MMSE-mittari (0-30)	Yhteenveto tuloksista (p-arvo jos mikäli laskettu)
de Oliveira Silva ym. 2019 Brasilia 7/13	i: 81,2(±8,9) n=14 k: 77,5(±8,1) n=14	N=28	i: Aerobinen harjoittelu (kävely). Yhdistetty liikuntainterventio: tasapaino-, aerobinen- ja lihasvoimaharjoittelu ja venyttely, 60 min, istunnon aikana. Tasapainoharjoittelua suoritettiin 5min. Aerobinen harjoittelu 30min ajan, ja se koostui 5 minuutin lämmittelystä, jota seurasi 20 minuutin aerobisen harjoitus juoksumatolla ja kuntosalilaitteilla ja viimeinen 5 minuutin venyttely.	k: Tavanomainen hoito	i: keskiarvo (SD) ennen: 20,58(±4,91) jälkeen:20,31(±4,68) muutos -0,20(±1,54) k: keskiarvo (SD) ennen 21,43(±4,18) jälk. 19,50(±5,37) muutos -1,92(±2,49) Ero ryhmien välillä: p=0.11	Aerobisen liikuntaharjoittelu interventioryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei ilmennyt tilastollisesti merkittävää eroa MMSE-testin tuloksissa p=0.11

			60min. 2krt/vko, 12vkoa. Kohtalainen harjoitusteho 70% VO-max, 80% HRmax			
Enette ym. 2020 Ranska 11/13	i: 74 ($\pm 68-83$) n=14 k: 79 ($\pm 75-84$) 21	N= 35	i: Aerobinen harjoittelu (pyöräily). pystyasennossa polkien elektronisesti ohjelmoidulla sykliergometrillä (Kettler GmbH & Co. KG E5, Kleinblittersdorf) polkulaitteella 30min.2krt/vko.9 vkoa 70 % HR Max tehosta tai 50 % maksimaalisesta tehosta	k: tavanomainen hoito ja terveystieto	i: keskiarvo (SD) CAT-ryhmä ennen: 18 (16–21) 9vkon jälkeen jälkeen: 20 (18.3–2) k:21(17–23) IAT-ryhmä ennen:18 (17–19) 9vkoa jälkeen:17(15–21) k: k:21(17–23)	Aerobisen liikuntaharjoittelu interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei ilmennyt tilastollisesti merkittävää eroa MMSE-testin tuloksissa p=0.05

<p>Holthoff ym. 2015 Saksa 7/13</p>	<p>i: Interventio 72 ± 4 v n=15</p> <p>k: kontrolli 71± 5 v n=30</p>	<p>N=30</p>	<p>i: Alavartalon harjoitus moottoroidulla RECK MoTomed polkulaiteella</p> <p>interventio toteutettiin pystyasennossa polkien elektronisesti ohjelmoidulla</p> <p>30 min.3krt/vko, 12vkoa RECK MoTomed harjoituksen vastustaso 4/20</p>	<p>k: Tavanomainen hoito ja liikuntaohjaus</p>	<p>i: keskiarvo (SD) ennen:22,05 ± (0,54) jälkeen:21.99 ± (0,54) 12vkon seuranta jälk. 22,11± (0.57)</p> <p>k: keskiarvo (SD) ennen:21,95± (0,54) jälkeen:21,28 ± (0.54) 12vkon seuranta jälk. 20,72± (0.55)</p> <p>ryhmien keskiarvoero ennen: 0.10(-1,43–163) jälkeen:0.70(-83–2.23) 12vkon seuranta jälk. 1.39(-021–298) *</p> <p>Ryhmien välinen ero 24 vko jälkeen: P=0,466).</p>	<p>Aerobisella liikuntaharjoittelulla interventoryhmän MMSE-testin tulokset parantuivat hieman 12vkon intervention jälkeen. Kontrolliryhmässä havaittiin heikkenemistä. MMSE-testissä.</p> <p>Aerobisen liikuntaharjoittelu interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa MMSE-testin tuloksissa</p> <p>p=0,466</p>
---	--	-------------	---	--	--	---

Hoffmann ym. 2016 Tanska 11/13	i: 69,8(±7,4) v n=107 k: 71,3(±7,3) v n=93	N=200	i: 4vkoa: lihasvoimaharjoittelu (alaraajojen harjoitukset). 2xvkoa Aerobinen harjoitus: pyöräily, cross- trainer ja kävely). 1xkrt/vkoa 12vkoa: kohtalainen/ korkea intensiteetti, pyöräily, cross- trainer ja kävely) 60min. 3krt/vko 16vkoa Intensiteetti: 70–80 % HRmax	k: tavanomainen hoito ja muistiklinikan palvelut	i: keskiarvo (SD) ennen:23,8(±3,4) jälkeen:23,9(±3,4) k: keskiarvo (SD) ennen: 24,1(±3,8) jälkeen: 23,9(±3,9) ryhmien välinen ero: 0.5(0.3, 1.2) P=0,244	Aerobisen Intervention vaikuttavuutta arvioitiin ITT- analyysillä, joka ei osoittanut merkitseviä tilastollisia eroja MMSE- testituloksissa interventoryhmien ja kontrolliryhmän välillä. Aerobisen liikuntaharjoittelu interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa MMSE-testin tuloksissa P=0,244
Toots ym. 2017 Ruotsi 10/13	i: 84,4(±6,2) n=34 k:	N= 67	i: Aerobinen harjoitusohjelma, joka sisälsi 39 toiminnallista harjoitusta, jotka	k: ryhmätoimintaa, laulamista, musiikin kuuntelua,	i: keskiarvo (SD) ennen:15.4(±3,5) muutos (SE) 16vkoa: n jälkeen: -2.55 (0.66)	Aerobisen liikuntaharjoittelu interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa

	85,9(±7,8) n=33		suoritettiin painoa kantavissa asennoissa ja harjoitustehoa lisättiin painovyöllä, esimerkiksi tuoilta nouseminen, askellus ja kävely. 45min.5krt/2vkoa yhteensä: 40krt/16vkoa (13–15RM)	lukemista, kuvien katselua	7kk: n seuranta: –4.38 (0.68) k: keskiarvo (SD) ennen: 14,4(±3,5) muutos (SE) 16vkoa jälkeen: -1.39(0.64) 7kk: n seuranta: -2.19(0.68) Ryhmien väliset erot: 16 vkon jälkeen: -1.40(-3.68–0.88), p=0.229 7kk: n seuranta: -1.70(-4.08–0.67) p=0.160	MMSE-testin tuloksissa p=0.229 16 vko, jälk. p=0.160 7kk, jälk.
Venturelli ym. 2016 Italia 11/13	i: 84 (± 7) v n=20 k: 84 (± 10) v	N= 40	i: Aerobinen liikunta (kävely). 60min. 5krt/ vko, 12vkoa	k: tavanomainen hoito	i: keskiarvo (SD) ennen 13,7(±2,3) 12 vkon jälk 13,6(±1,9) k: keskiarvo ennen 13,7(±2,3) jälk 13,8(±1.9)	Aerobisen liikuntaharjoittelu interventoryhmän ja kontrolliryhmän välillä, ei tilastollisesti merkitsevää eroa MMSE-testin tuloksissa

	n=20		Nopein mahdollinen kävelynopeus			p-arvoa ei ilmoitettu
--	------	--	------------------------------------	--	--	-----------------------