

Eero Vuoksima

Kognitiivisten toimintojen muutokset – mikä on ikääntymistä, mikä sairautta?

Kognitiivinen ikääntyminen kuuluu läpi elämän tapahtuviin muutoksiin muistissa ja muissa tiedonkäsittelyyn liittyvissä toiminnoissa. Monet kognition osa-alueet alkavat heiketä jo keski-ikässä, mutta kognitiivinen ikääntyminen on yksilöllistä. Yksilöiden erot kognitiivisessa ikääntymisessä selittyvät osin jo lapsuudessa karttuneella kognitiivisella reservillä, joten varhainen kognitiivisen kehityksen tukeminen voi auttaa muistisairauksien ehkäisemisessä. Terveystieteiden tutkimuksissa tarvitaan kognitiivisen ikääntymisen asiantuntemusta. Tulevaisuudessa yli 90-vuotiaiden osuus terveystieteiden käyttäjinä kasvaa, mutta valitettavasti emme tiedä paljoakaan heidän kognitiivisesta ikääntymisestään. Kognitiivisen toimintakyvyn selvittämisessä nykyistä perusteellisemmat neuropsykologiset arvioinnit ja tarkemmat iän ja koulutuksen huomioonottavat normit parantaisivat muistisairauksien varhaista tunnistamista. Kognitiivisen toimintakyvyn selvittäminen osana ikääntyvien terveyden seurantaa on sekä kansanterveydellisesti että yksilön hyödyn kannalta perusteltua.

Muistisairaudet aiheuttavat kärsimystä sairastuneille ja heidän läheisilleen, kuormittavat terveydenhuoltoa ja ovat merkittävä kansantaloudellinen menoerä. Kognitiivinen heikentyminen alkaa keski-ikässä ja nopeutuu noin 60 ikävuoden jälkeen. Myös Alzheimerin taudin – yleisimmän dementiaan johtavan etenevän muistisairauden – ilmaantuvuus lisääntyy noin 60 ikävuoden jälkeen. Muutokset kognitiivisessa ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä: joillakin ilmenee muistiongelmia jo myöhäiskeski-ikässä, kun toisilla ei ole muistiongelmia yli 90-vuotiaanaakaan.

Kognition rakenne – yleinen kognitiivinen kyvykkyys ja kognition osa-alueet

Kognitiivisilla toiminnoilla tarkoitetaan tiedon käsittelyyn liittyviä toimintoja: havaitsemista, ajattelua ja muistamista. Kognitiota voidaan tarkastella kolmella tasolla (1), jotka esitetään

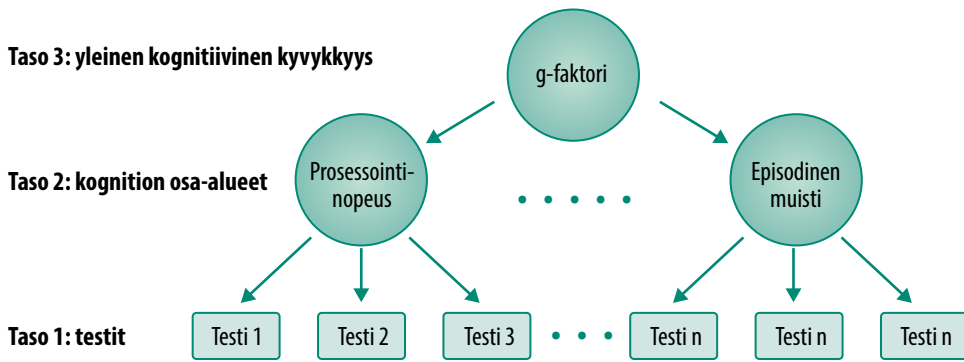
KUVASSA 1.

Yleistä kognitiivista kyvykkyyttä kutsutaan myös älykkyudeksi, ja tätä kuvastava yleisesti käytetty suure on älykkyysosamäärä. Yleinen kognitiivinen kyvykkyys ennustaa niin ammatillista asemaa kuin terveyteen ja terveyskäyttäytymiseen liittyviä asioita ja jopa elinikää (1).

Sekä yleinen kognitiivinen kyvykkyys että kognition osa-alueet noudattavat väestössä normaalijakaumaa. Yksilöiden välillä on eroja kognitiivisessa läpi elämän, eikä kognitiivisten toimintojen keskimääräinen heikentyminen ikääntymisessä selitykään pelkästään sillä, että yksilöiden väliset erot suurenisivat vanhuudessa (2).

Yleisen kognitiivisen kyvykkyys pisyvyys

Yleinen kognitiivinen kyvykkyys kehittyy noin 20-vuotiaaksi asti, minkä jälkeen se on hyvin pysyvä ominaisuus noin 70-vuotiaaksi (3–5). Vanhuudessa yleinen kognitiivinen kyvykkyys heikkenee keskimäärin hieman, mutta lapsena



KUVA 1. Kognition hierrakkinen rakenne. Yleinen kognitiivinen kyvykkyys eli g-faktori (taso 3) koostuu yli 40 % eri osa-alueista (taso 2), joita mitataan neuropsykologisilla testeillä (taso 1). Tässä mallissa g-faktori ja kognition osa-alueet ovat latentteja muuttujia, jotka eivät ole suoraan mitattuja vaan heijastavat yksittäisten testien mitaamaa yhteisvaihtelua. G-faktori selittää yli 40 % yksilöllisistä eroista eri testeissä suoriutumisessa. Testi-tasoon sisältyy yksittäisessä testissä suoriutumista kuvaavan vaihtelun lisäksi myös mittausvirhe. Yleistä kognitiivista kyvykkyyttä ja kognition osa-alueita voidaan mitata myös yksittäisiin testeihin perustuvilla summapistemäärillä.

mitattu älykkyys ennustaa kognitiivista kyvykkyyttä läpi vanhuuden yli 90-vuotiaaksi (6,7). Vaikka muutoksia tapahtuu, säilyy yksilöiden suoriutuminen suhteessa muihin saman ikäisiin hyvin samanlaisena.

Nuorena saavutettu yleinen kognitiivinen kyvykkyys ennustaa kognitiivista ikääntymistä: hyvä kognitiivinen kyvykkyys on lievältä kognitiiviselta heikentymiseltä ja dementiaalta suojaava tekijä (8,9). Koulutus lisää älykkyyttä noin 1–5 älykkyysosamääräpistettä per koulutusvuosi, mutta vaikutus näyttää rajoittuvan ennen aikuisuutta suoritettuun koulutukseen (10,11). Onkin yhä enemmän näyttöä siitä, että jo varhainen kehitys määrittää yksilöiden välisiä eroja yleisessä kognitiivisessa kyvykkyudessa ja kognitiivisessa ikääntymisessä (12).

Muutokset kognition osa-alueissa

Kognition osa-alueissa tapahtuu keskimäärin merkittäviä muutoksia ikääntyessä. Poikittaistutkimusten perusteella iän vaikutus kognition on usein arvioitu suuremmaksi kuin pitkittäistutkimuksissa. Eri ikäluokkien vertailussa on huomioitava nuorempien kohorttien korkeampi koulutus ja kohentuneet elinolot; älykkyys onkin väestötasolla noussut 1900-luvun aikana (Flynn efekti). Toisaalta pitkittäistutkimuksissa on pyrittävä erottelemaan systemaattinen muutos mittausvirheestä ja otettava

huomioon harjoitusvaikutus eli testisuoriutumisen parantuminen, kun tehdään sama testi uudestaan.

Muutokset kognition osa-alueissa erovat toisistaan (TAULUKKO 1). Iän myötä paranevia osa-alueita kutsutaan kiteytyneeksi älykkyudeksi, jota mitataan kertynyttä tietoa arvioivilla testeillä. Ikääntymisessä heikentyviä kykyjä kutsutaan joustavaksi älykkyudeksi, joita mitataan uuden tiedon omaksumista ja päättelykykyä arvioivilla – usein aikarajoitteisilla – testeillä (1).

Prosessointinopeus on kognition osa-alue, joka alkaa heiketä ensimmäisenä: hidastuminen alkaa jo noin 30-40-vuotiaana ja jatkuu läpi vanhuuden (13–15). Tätä seuraa monien osa-alueiden heikentymisen alkaminen keski-ikässä, ja heikentyminen nopeutuu noin 60 ikävuoden jälkeen (13,16,17) (TAULUKKO 1). Keskimäärin 60 % kognition muutoksista selittyy kognition osa-alueille yhteisillä muutoksilla (15). Kognitiivisessa ikääntymisessä on suurelta osin kyse laajasti eri osa-alueiden heikkenemisestä, joka kiihtyy vanhuudessa (14,17).

Muistin muutokset liittyvät säilömuistin osalta deklaratiiviseen muistiin (episodinen ja semanttinen muisti), kun taas tiedostamattomampi proseduraalinen eli taitomuisti (esimerkiksi polkupyörällä ajamisen taito) säilyy. Episodisessa muistissa on havaittavissa muutoksia jo keski-ikässä, mutta selkeämpi heikkeneminen

TAULUKKO 1. Ikääntymisen kannalta tärkeät kognition osa-alueet ja keskimääräinen muutos eri ikäkausina.

Kognition osa-alue	Kuvaus	Keskimääräinen muutos		
		30 – 60 v.	60 – 70 v.	70 – 90 v.
Älykkyys				
Yleinen kognitiivinen kyvykkyys	Älykkyys, g (general)-faktori joka kuvastaa eri osa-alueissa esiintyvää yhteisvaihtelua.	→	→	→/↓
Kielellinen ymmärtäminen	Sanavarasto ja yleistieto. Iän myötä kertyvä kiteytynyt älykkyys.	↑	↑/→	→
Visuaalinen päättely	Näönvarainen päättely. Iän myötä heikkenevä joustava älykkyys.	→/↓	↓	↓
Abstrakti päättely	Looginen kielellinen ja näönvarainen päättely. Joustava älykkyys.	→/↓	↓	↓
Työskentelytaidot				
Prosessointinopeus	Tiedonkäsittelyn nopeus, reaktioaika.	↓	↓	↓
Toiminnanohjaus	Tavoitteellisen toiminnan toteuttaminen. Aloitteellisuus, joustavuus, suunnittelu ja inhibitio eli impulssikontrollo.	→/↓	↓	↓
Tarkkaavuus	Huomion suuntaaminen, siirtäminen, ylläpitäminen sekä tarkkaavuuden jakaminen. Tarkkaavuuden ylläpito on pysyvämpi, mutta huomion kohdistaminen oleelliseen informaatioon ja jaettu tarkkaavuus heikkenevät ikääntyessä selkeämmin.	→/↓	↓	↓
Muisti				
Lyhytkestoinen ja työmuisti (verbaalinen ja visuaalinen)	Lyhytkestoinen (muutaman sekunnin) asioiden mielessä pitäminen ja prosessointi. Tarvitaan esimerkiksi kielen ymmärtämisessä, laskemisessa ja episodiseen muistiin tallentamisessa.	→	→/↓	↓
Episodinen muisti (verbaalinen ja visuaalinen)	Mieleen painaminen ja pitkäkestoiseen muistiin liittyvä säilyttäminen ja palauttaminen. Asioiden (esim. kauppalis- ta) ja tapahtumien (auton parkkeerauspaikka) muistaminen (minuuteista useisiin vuosiin).	→/↓	↓	↓
Muut				
Sanasujuvuus	Asioiden ja esineiden nimeäminen. Semanttisesta muistista haku.	→/↓	↓	↓
Visuaalinen prosessointi	Näönvarainen hahmottaminen ja tunnistaminen ovat suhteellisen pysyviä. Visuospaatialinen eli avaruudellinen hahmottaminen ja suunnistaminen – erityisesti vieraissa paikoissa – sekä visuokonstruktivinen hahmottaminen eli näönvaraisen informaation yhdistäminen hienomotoriikkaan heikkenevät iän myötä.	→/↓	↓	↓

→ = keskimäärin pysyvä; →/↓ = melko pysyvä tai pientä heikkenemistä; ↑ = parantuva; ↑/→ = pysyvä tai parantumista; ↓ = heikentyvä

alkaa noin 60 ikävuoden jälkeen (13,16–18). Semanttisella muistilla tarkoitetaan asiatiedon muistamista kuten sanavarastoa ja yleistietoa; läpi elämän karttuvaa tietoa (16). Lyhytkestoinen työmuisti säilyy keskimäärin episodista muistia paremmin, mutta sekin alkaa keskimäärin heiketä viimeistään 60–70-vuotiaana (13).

Jokaista kognition osa-aluetta on myös syytä tarkastella useammalla testillä. Yli 1 000:n henkilön tutkimuksessa episodisen muistin muutosta 55:stä 61:een ikävuoteen mitattiin

kolmella testillä. Sanalstatehtävssä (California Verbal Learning Test II) ei havaittu keskimääräistä muutosta, tarinamuistitehtävssä (looginen muisti Wechslerin muistiasteikosta) suoritus heikentyi, ja kuvioden kopioimistehtävssä (visuaalinen toistaminen Wechslerin muistias- teikosta) havaittiin oppimisvaikutus eli suoritus parantui (19).

Muutokset kognitiossa ovat kuitenkin hy- vin yksilöllisiä, ja henkilön lähtötaso vaikut- taa suoriutumiseen läpi elämän. Erinomainen

TAULUKKO 2. Ikääntymisen liittyvät rakenteelliset muutokset aivoissa ja kognitiivinen suoriutuminen.

Paikalliset muutokset aivoissa	Neuropsykologinen profili
Ikääntyminen	
Normaalissa ikääntymisessä erityisesti otsalohkon alueet rappeutuvat, mutta myös Alzheimerin taudille alttiiden sisemmän ohimo- ja päälakilohkon alueet rappeutuvat normaalissa ikääntymisessä. Harmaan aineen piene- minen korostuu myöhemmin kehittyneillä assosiaatio- alueilla kun taas primaariaivokuorella muutokset ovat vähäisiä. Valkean aineen muutokset korostuvat kehityk- sellisesti myöhemmin myelinisointuneilla radoilla. Suu- rempi aivokuoren pinta-ala on yhteydessä parempaan yleiseen kognitiiviseen kyvykkyyteen: yhteys kehitty- jo lapsuuden ja nuoruuden aikana ja pysyy läpi elämän. Heikkeneminen ikääntymiselle alttiimmissa episodisessa muistissa, prosessointinopeudessa ja toiminnanohjauk- sessa ovat yhteydessä aivokuoren ohenemiseen.	Muisti ja muu kognitiivinen suoriutuminen ikään, koulutustasoon ja sukupuoleen nähden keskitasolta. Henkilö selviytyy muistin ja tiedonkäsitteilyn taitojen puolesta itsenäisesti jokapäiväisistä toiminnoista ku- ten kaupassa käynnistä ja raha-asioiden hoitamisesta. Oppimiskyky säilyy; testien oppimisvaikutus näkyy toistomittauksissa yli 90-vuotiaillakin. Profilissa on kui- tenkin yksilöiden välisiä eroja läpi aikuisuuden: joillakin saattaa olla esim. keskimääräistä heikompi tavarapaik- kamuisti tai suunnistuskyyky jo nuorena aikuisena.
Erinomainen kognitiivinen ikääntyminen (Superagers)	
Aivot muistuttavat rakenteellisesti n. 20 vuotta nuorempien aivoja. Paksumpi aivokuori erityisesti pihtipoimun (cyrus cinculi) etuosissa ja paremmin säilynyt hippocam- pus kuin tyypillisesti ikääntyvillä. Muutokset aivoissa todennäköisesti samanlaisia, joskin hitaammin eteneviä, kuin ikääntymisessä yleensä.	Erinomainen kognitiivinen ikääntyminen on määritelty muistisuoriutumisella, joka on noin 20–30 vuotta nuo- rempien keskimääräistä tasoa ja lisäksi suoriutuminen muissa kognition osa-alueissa on vähintään ikäryhmän keskitasoa.

kognitiivinen ikääntyminen, jossa muistisuo- riutuminen vastaa noin 20 vuotta nuorempien keskimääräistä suoriutumista, osoittaa, että joi- denkin kognitiivinen suoriutuskyky säilyy läpi elämän (**TAULUKKO 2**).

Muutokset aivojen rakenteissa

Vanhenemisessä tapahtuvat rakenteelliset muutokset aivoissa ovat laaja-alaisia ja näky- vät sekä aivojen tilavuuden pienentymisenä, alkavat noin 30-vuotiaana ja kiihtyvät noin 60-vuotiaana, että aivokammioiden laajene- misena. Normaalista ikääntymistä kuvastaa eri- tyisesti otsalohkon, mutta myös ohimolohkon alueiden rappeutuminen (20). Neuroneista eli hermosoluista koostuvan harmaan aineen vä- heneminen kuvastaa enemmänkin neuronien pienenemistä ja synapsien eli hermosolujen välisten yhteyksien heikentymistä kuin neuro- nikatoa. Myös valkean aineen tilavuus pienenee ja eri aivoalueita yhdistävien aksonikimppujen rakenteelliset ominaisuudet heikentyvät (**TAU- LUKKO 2**).

Ikääntyessä aivoissa tapahtuu myös muisti- sairauksille tyypillisiä muutoksia (esimerkiksi amyloidiplakkien kertymistä tai vaskulaarisia

muutoksia) vaikka kognitiivista heikentymis- tä ei ilmenisikään (20). Muistisairauksissa ei ole kyse kuitenkaan pelkästään määrällisistä poikkeamista verrattuna ikääntymiseen, vaan laadullisesti poikkeavat muutokset erottelevat muistisairauksia (**TAULUKKO 3**).

Neuropsykologiset profiilit erottelevat eteneviä muisti- sairauksia varhaisessa vaiheessa

Dementiaa puhutaan silloin, kun on objektiivisesti todettu kognition heikentyminen siinä määrin, että se vaikuttaa jokapäiväisistä toi- minnoista selviytymiseen. Etenevän muistisai- rauden varhaisen tunnistaminen kannalta olisi kuitenkin hyödyllistä, mikäli sairaus voitaisiin havaita jo ennen aivopatologian ja neurodege- neraation ilmentymistä.

Neuropsykologinen profiili poikkeaa ylei- simpien etenevien muistisairauksien alkuvai- heessa (21) (**TAULUKKO 3**). Muistisairauksien edetessä kognition heikkeneminen näkyy laa- jemmin ja sairauksien erottaminen neuropsy- kologisen arvioinnin perusteella on hankalam- paa.

TAULUKKO 3. Yleisten dementiaan etenevien muistisairauksien aivomuutokset ja neuropsykologiset profiilit sairauden alkuvaiheessa.

Muistisairaus	Tunnusomaiset muutokset aivoissa	Neuropsykologinen profiili sairauden alkuvaiheessa
Alzheimerin tauti (AT)	Alkuvaiheessa sisemmän ohimolohkon rakenneiden (hippocampus ja entorinaalinen aivokuori) atrofia. Rappeutuminen etenee sisemmän päälakilohkon, lateraalisen ohimolohkon ja otsalohkon alueille ja taudin edetessä yleinen aivokuoren ja sen alaisten rakenteiden atrofia. Amyloidin ja tau-proteiinin kertyminen.	Episodisen muistin heikentyminen on ominaista AT:lle. Normaalista ikääntymisestä poikkeava heikentyminen alkaa jo taudin varhaisessa vaiheessa ja episodista muistia mittaavat testit ennustavat lievän kognitiivisen heikentymisen etenemistä AT:ksi. Kognitiiviset muutokset näyttävät selittyvän enemmänkin atrofialla kuin amyloidiplakkien kertymisellä.
Vaskulaarinen dementia	Valkean aineen vauriot, aivojen mikro- ja makroinfarktit ja aivoverenvuodot.	Kognitiiviset muutokset alkavat nopeammin kuin Alzheimerin taudissa. Toiminnanohjaus heikentyy muistia selvemmin.
Otsa-ohimolohkorappeumat	Yleisin muoto on otsalohkodementia jossa atrofiaa sekä etuotsalohkon että ohimolohkon alueilla molemmissa aivopuoliskoissa. Etenevässä sujumattomassa afasiassa rappeuma ilmenee vasemmalla aivopuoliskolla kielellisille toimintoille tärkeillä lateraalisen uurteen alueilla (otsalohkolla sijaitseva Brocan alue ja ohimolohkon Wernicken alue). Semanttisessa dementiaassa ohimolohkon etuosien bilateraalinen rappeutuminen. TAR DNA-binding proteiini (TDP)-43 patologia.	Ongelmanratkaisun, päätöksenteon, toiminnanohjauksen ja kielelliset ongelmat korostuvat kun taas muistiongelmata tulevat myöhemmin. Otsalohkodementiaa esiintyy käyttäytymisen ja persoonallisuuden muutoksia. Etenevässä sujumattomassa afasiassa ilmenee puheen tuottamisen vaikeutta: sanojen löytämisvaikeudet, lyhyet ilmaiset, puheen tauot ja korjaukset. Semanttisessa dementiaassa puheen tuottaminen onnistuu, mutta sanojen merkitysten, asioiden nimeäminen ja puheen ymmärtäminen vaikeutuu.
Lewyn kappale-tauti	Yleinen aivojen rappeuma. Alfasykliniini-proteiinin kertyminen. Muistuttaa Parkinsonin taudin muistisairautta.	Episodista muistia enemmän korostuvat tarkkaavuuden, toiminnanohjauksen sekä visuospatiaalisen ja visuostruktiivisen puolen ongelmat. Näönvarainen muisti voi olla heikentynyt hahmotusongelmia takia. Tarkkaavuuden ja vireystilan tavallista äkillisempiä vaihteluita. Näköharhat.
Sekamuotoinen dementia	Usean aivopatologian samanaikainen olemassaolo. Sekamuotoisen dementiaan yleisyys lisääntyy iän myötä ja on yleistä myöhäisvanhuudessa.	Vaihteleva.

Huom. Kognition heikentymistä arvioitaessa on otettava huomioon näön ja kuulon heikentyminen sekä vireystila. Myös lääkitys, muut sairaudet ja masennus voivat vaikuttaa testisuoriutumiseen.

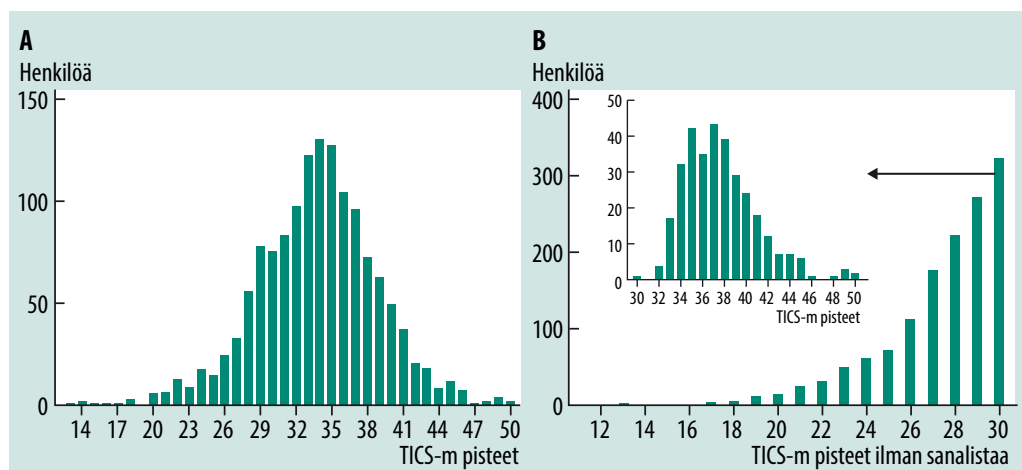
Muistiseuloista neuropsykologiseen testaukseen

Yksittäisen ihmisen kognitiivista heikentymistä määriteltäessä voidaan hyödyntää sekä itsearvioituja- että läheisten raporttoimia muistivaikeuksia, mutta nämä eivät korvaa objektiivisia testejä. Etenevän muistisairauden varhaisessa havaitsemisessa neuropsykologiset testit antavat karkeita seulontakyselyitä luotettavamman arvion.

Mini mental state examination (MMSE) ja Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ovat usein käytettyjä muistiseulontatestejä, joiden perusteella voidaan arvioida mahdollista muistisairautta. Karkeat seulontatestit eivät kuiten-

kaan erottele varsinkaan raja-arvon ylittäneitä. Mitä tarkempia ja useampia testejä käytetään, sitä paremmin voidaan erotella yksilöiden välisiä eroja. Esimerkiksi The Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-m) -muistiseulassa suoriutuminen noudatti normaalijakaumaa väestöpohjaisessa vanhemman kaksoskohortin aineistossa 71–74-vuotiailla (**KUVA 2 A**). Kun kokonaispistemäärästä poistettiin yhden kerran esitettävän kymmenen sanan vaikutus – menetelmä muistutti enemmän MMSE:tä – testi ei pystynyt erottelemaan parhaiten suoriutuvia (22) (**KUVA 2 B**).

Episodisen muistin osalta erityisesti viivästetty mieleen palauttaminen (neuropsyko-



KUVA 2. A) The Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-m) suoritumisen jakauma väestöpohjaisessa vanhemman kaksoskohortin tutkimuksessa 1 412:lla 71–74-vuotiaalla (22). B) TICS-m suoritumisen jakauma ilman sanalistatehtävää (yhden kerran esitetyn kymmenen sanan listan välitön ja viivästetty mieleen palautus) sekä täydet 30 pistettä saaneiden henkilöiden suorituminen, kun otetaan huomioon sanalistatehtävä.

logisten testien yhteydessä tarkoittaa opitun materiaalin muistamista noin 5–30 minuutin kuluttua) erottelee hyvin muistisairautta (21,23) ja ennustaa lievän kognitiivisen heikentymisen etenemistä Alzheimerin taudiksi (24). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) -kognitiivinen tehtäväsarja sisältää episodisen muistin testeistä sanalistatehtävän ja kuvioden kopioimisen ja se soveltuu MMSE:tä paremmin etenevän muistisairauden tunnistamisen ja Alzheimerin taudin erottamisen kognitiivisesta ikääntymisestä (25,26). Vaikka CERAD on kehitetty Alzheimerin taudin diagnostiikkaan, sitä voi hyödyntää muidenkin muistisairauksien tunnistamiseen: olennaista on, mihin kognition osa-alueisiin muutokset painottuvat.

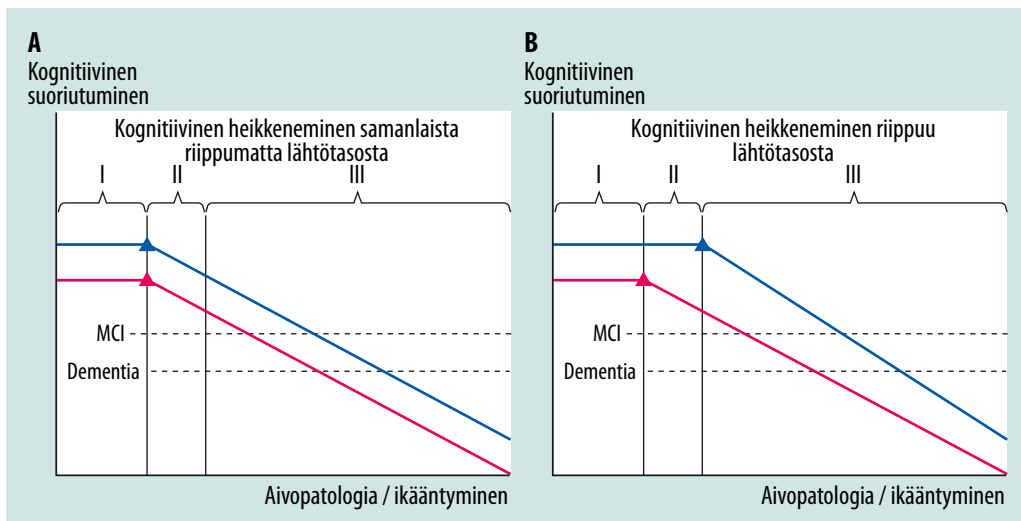
Lievä kognitiivinen heikentyminen

Lievä kognitiivinen heikentyminen tarkoittaa muistin tai muiden kognition osa-alueiden heikentymistä silloin, kun henkilö pystyy suoriutumaan itsenäisesti jokapäiväisistä toiminnoista eikä dementian määritelmä täyty. Lievä kognitiivinen heikentyminen on heterogeeninen tila, joka voi korjaantua tai olla pysyvä. Se lisää kui-

tenkin muistisairauden riskiä. Amnestinen eli muistiin liittyvä lievä kognitiivinen heikentyminen viittaa huontuneeseen tapahtumamuistiin, kun taas ei-amnestinen viittaa jonkun muun kognition osa-alueen, esimerkiksi toiminnanohjauksen heikentymiseen.

Alzheimerin taudissa sairausprosessi alkaa nykykäsityksen mukaan jo vuosikymmeniä ennen diagnoosia (27). Lievän kognitiivisen heikentymisen tunnistamisella on merkittävä rooli muistisairauksien varhaisessa havaitsemisessa. Erityisesti amnestinen muoto ennustaa Alzheimerin tautia (28).

Tavanomainen lievän kognitiivisen heikentymisen määrittely perustuu lääkärin tai psykologin huomioimaan kognition heikentymiseen. Selkeää raja-arvoa heikentyneelle testisuoritukselle, tai sitä moneenko testiin heikentyminen perustuu, ei ole kuitenkaan määritelty. Usein käytetty Petersen–Winblad-kriteeri täyttyy, kun henkilö suoriutuu vähintään yhdessä neuropsykologisessa testissä alle $-1,5$ keskihajonnan verrattuna saman ikäisiin, joilla on sama koulutustaso. Yhteen testiin perustuva heikentymisen määrittely on kuitenkin ongelmallista, koska heikko suoriutuminen yhdessä testissä on yleistä henkilöillä, joilla ei ole neurologisia sairauksia (29).



KUVA 3. Kognitiivisen reservin malli. **A)** Hyvän reservin (korkea koulutus, hyvä yleinen kognitiivinen kyvykkyys) omaavilla (sininen viiva) kognitiivinen suoriutuminen on heikon reservin (punainen viiva) omaavia parempi läpi ikääntymisen tai muistisairausprosessin. Tässä mallissa koulutuksella tai kognitiivisella kyvykkyydellä on päävaikutus muistisuoriutumiseen, mutta heikentyminen on yhtä nopeaa riippumatta lähtötasosta. **B)** Kognitiivisen reservin malli, jossa aivopatologian tai ikääntymisen vaikutus kognitioon riippuu lähtötasosta. Vähäisen koulutuksen tai kognitiivisen kyvykkyuden omaavilla kognition heikentyminen alkaa ennemmin kuin hyvän reservin omaavilla. Hyvän reservin omaavat pystyvät säilyttämään suoriutumistasonsa aivopatologiasta tai ikääntymisestä huolimatta, mutta heikentymisen alettua muutos on nopeampaa kuin huonomman reservin omaavilla. MCI = lievä kognitiivinen heikentyminen. Roomalaiset numerot kuvaavat vaiheita, joissa hyvän ja heikon reservin omaavilla aivopatologialla tai ikääntymisellä on samanlainen (vaihe I molemmissa malleissa ja vaiheet II ja III malleissa A) tai erilainen (vaihe II ja III malleissa B) vaikutus kognitioon.

Kohti tarkempaa lievän kognitiivisen heikentymisen määrittelyä

Neuropsykologisen Jak–Bond-kriteerin mukaan lievä kognitiivinen heikentyminen määritellään alle –1 keskihajonnan suoriutumisella vähintään kahdessa testissä, jotka mittaavat samaa kognition osa-aluetta (30). Vähintään kahteen heikkoon testisuoriutumiseen perustuva amnestisen lievän kognitiivisen heikentymisen diagnoosi parantaa Alzheimerin taudin ennustetta verrattuna lievän kognitiivisen heikentymisen diagnoosiin, joka täyttyy jo yhden heikon muistitestisuoriutumisen perusteella (30–33).

Kognitiivisen heikentymisen määrittelyn tulisi perustua useampaan kuin yhteen neuropsykologiseen testiin. Heikon suorituksen raja-arvoina on yleisesti käytetty keskihajontaa alle –1 tai alle –1,5, mutta vielä ei voida sanoa, mikä testien ja raja-arvojen yhdistelmä toimii parhaiten (23). Oli kyse sitten muistiseuloista, CERAD-tehtäväsarjasta tai yksittäisistä

neuropsykologisista testeistä, on olennaista, että käytetään ainakin iän ja koulutustaustan huomioon ottavia raja-arvoja. Kognitiivinen suoriutuminen on suhteutettava henkilön lähtötasoon (esimerkiksi yhden keskihajonnan heikentyminen muistitestissä näkyy edelleen keskimääräistä parempana suoriutumisena, jos henkilön lähtötasona on ollut 2,5:n keskihajontaa keskimääräistä parempi suoriutuminen). Tämä on vaikeaa, mikäli terveydenhuollon ammattilainen ei tunne henkilöä tai aiempaa objektiivista tietoa suoriutumisesta ei ole. Kun heikentymistä seurataan tekemällä samoja muistitestejä uudestaan, on otettava huomioon harjoitusvaikutus.

Normien merkitys määriteltäessä, mikä on ikääntymistä ja mikä on sairautta

Mikä on ikääntymistä ja mikä on sairautta? Tähän kysymykseen voidaan vastata sitä tar-

Ydinasiat

- » Kognitiiviset toiminnot alkavat heiketä jo keski-ikässä.
- » Yli puolet kognitiivisten toimintojen heikentymisestä selittyvät eri osa-alueiden yhteisellä muutoksella.
- » Neuropsykologinen arviointi auttaa kognitiivisen ikääntymisen ja muistisairauksien erottamisessa: normaalia vanhenemista on ikään ja koulutustasoon nähden keskimääräinen suoriutuminen muistia ja muita kognition osa-alueita mittaavissa testeissä.
- » Neuropsykologinen arviointi on luotettavin ja kustannustehokas tapa muistisairaudesta johtuvan lievän kognitiivisen heikentymisen diagnosointiin.
- » Lapsuuden kognitiivisen kehitykseen ja koulutukseen panostaminen auttaa muistisairauksien ehkäisyssä.

kemmin, mitä tarkemmat normit testisuoriutumiselle on olemassa. Varsinkin ikä ja koulutus ovat yhteydessä kognitiiviseen suoriutumiseen.

Esimerkiksi suomalaisessa väestöpohjaisessa yli 1 700:n 71–78-vuotiaan aineistossa, ikä oli yhteydessä TICS-m-suoriutumiseen: keskiarvo oli 71-vuotiailla 34,3 (KH = 4,8) ja 77–78-vuotiailla 31,8 (KH = 4,11) eli näiden ikäryhmien ero oli noin 0,5 keskihajontaa. Lievän kognitiivisen heikentymisen esiintyvyydeksi arvioitiin 22 %, mutta kun raja-arvoissa otettiin huomioon koulutustaso, esiintyvyys oli 9 %. Tarkasteltaessa APOE-geenin monimuotoisuutta havaittiin, että lievän kognitiivisen heikentymisen omaavissa oli enemmän Alzheimerin taudin riskiin liittyvän ε4-alleelin kantajia kuin kognitiivisesti terveillä, mutta vain silloin kun käytettiin raja-arvoja, jotka ottivat koulutuksen huomioon (22).

Myös sukupuoli voi vaikuttaa testisuoriutumiseen. Naiset suoriutuvat keskimäärin hieman miehiä paremmin esimerkiksi sanalistan oppimistehtävissä (34). Sukupuolille yhteiset normit saattavat johtaa naisten viivästyneeseen diagnosointiin.

CERAD-kognitiivisen tehtäväsarjan piste-rajat perustuvat 63–80-vuotiaiden normeihin, eikä koulutustasoa tai sukupuolta ole otettu huomioon. Näin ollen 63-vuotias korkeakoulututkinnon omaava nainen ja 80-vuotias kansakoulun käynyt mies, jotka saavat samat raakapistet suoriutuvat normien mukaan saman tasoisesti. Terveys 2011 -aineiston tarkastelu antoi viitettä uusien normien tarpeellisuudesta: iäkkäys ja vähäinen koulutus olivat yhteydessä heikompaan suoriutumiseen CERAD-tehtäväsarjaan kuuluvassa sanalistatehtävässä, ja lisäksi naiset suoriutuivat keskimäärin hieman miehiä paremmin (35).

Kognitiivinen ikääntyminen myöhäisvanhuudessa

Sekä dementia esiintyvyyttä että ilmaantuvuus ovat kaikkein suurimpia yli 90-vuotiailla (36). Tälle ikäryhmälle ei ole muistiseulojen tai testien normeja, joten kognitiivisen suoriutumisen arviointi on vaikeaa. Mikäli yli 90-vuotias suoriutuu esimerkiksi CERAD-normien (63–80 v.) mukaan keskimääräisesti sanalista-tehtävässä, täyttää kyseinen henkilö tutkimuskirjallisuudessa käytetyn superikäkääntyjän määritelmän, eli hänen episodinen muistinsa vastaa vähintään keskimääräistä muistia noin 20–30 vuotta nuoremmilla.

Yli 90-vuotiailla esiintyy usein Alzheimerin taudin lisäksi monia erilaisia aivojen poikkeamia. On arvioitu, että Alzheimerin taudin patologian täydellinen ehkäisy vähentäisi dementian yleisyyttä 50 % tässä ikäluokassa, eli myös muiden dementian syiden ehkäisy on tärkeää (37).

Kognitiivinen reservi ja kompensaation neuroaalinen perusta

Joillakin ei ole muistiongelmia, vaikka heillä on muistisairauksille tyypillistä aivopatologiaa. Tätä epäjohdonmukaisuutta aivopatologian ja kognition välillä on pyritty selittämään kognitiivisen reservin käsitteellä. Hyvän lähtötason omaavat (korkea koulutus, hyvä yleinen kognitiivinen kyvykkyys) suoriutuvat heikon lähtötason omaavia paremmin läpi aikuisuuden

(**KUVA 3 A**). Kognitiivisen reservin hypoteesin mukaan ne henkilöt, joiden lähtötaso on hyvä, kestävät enemmän aivopatologiaa ja ikääntymisen aiheuttamia muutoksia, ennen kuin kognitiivisissa toiminnoissa tapahtuu muutoksia (**KUVA 3 B**).

Kognitiivista reserviä on tutkittu paljon, mutta käsitteiden kirjava ja ristiriitainen käyttö sekä erilaiset tutkimusasetelmat ja menetelmät tekevät päätelmistä vaikeita. Viime aikoina on pyritty tarkempaan käsitteiden määrittelyyn sekä tutkimusasetelmien yhdenmukaistamiseen (38).

Toiminnalliset magneettikuvaukset ovat valaisseet kognitiivisen reservin neuraalisia mekanismeja (39). Kognitiivista suoriutumistaan voi parantaa ponnistelemalla (vanhoilla nuoria suurempi aivoaktivaatio samalla aivoalueella). Vanhemmat ihmiset kompensoivat suoriutumistaan myös hyödyntäen vaihtoehtoisia hermoverkkoja (lisääntynyt aivoaktivaatio alueilla, joita nuoret hyödyntävät vanhoja vähemmän; esimerkiksi puhtaan ulkoa oppimisen sijaan muistaminen on helpompaa, kun voidaan sitoa opittava asia aiempaan tietoon) tai hermoverkkojen uudelleen järjestäytymisellä (aivoaktivaatio alueilla, jotka eivät ole käytössä nuoremmilla).

Lopuksi

Vaikka eteneviin muistisairauksiin ei ole parantavaa tai pysäyttävää hoitoa, varhainen tunnistaminen on tärkeää. Parempi suuren riskin omaavien henkilöiden tunnistaminen hyödyttäisi elintapainterventoiden kohdentamisessa sekä valittaessa osallistujia lääketutkimuksiin. Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden ehkäisy ja hoito sekä monimuotoiset elintapainterventiot (40) sekä kognitiivisen kehityksen tukeminen lapsuudessa ja nuoruudessa ovat muistisairauksien parasta ehkäisyä. ■

* * *

Kiitokset

Ulla Vedenkannas (käsikirjoituksen kommentointi) ja Noora Lindgrén (**KUVAN 2** tekeminen).

EERO VUOKSIMAA, neuropsykologian dosentti, akatemiatutkija

Suomen molekyylieläketieteen instituutti (FIMM), Helsinki
Institute of Life Science, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Jaana Suvisaari

SUMMARY

Cognitive aging – changes in cognitive functions; what is aging, what is disease

Cognitive aging is part of the changes in memory and other functions in information processing taking place throughout life. Many areas of cognition begin to decline already at middle age, but cognitive aging follows an individual pattern. Individual differences in cognitive aging are partly explained by the cognitive reserve partly accumulated already in childhood, whereby early support for cognitive development may help prevent memory disorders. Expertise in cognitive aging is required in healthcare. In the future, the proportion of people over 90 years of age as users of health services will grow, but unfortunately we do not know much about their cognitive aging. In elucidating cognitive performance, more thorough neuropsychological assessments and more accurate standards taking age and education into account would improve early identification of memory disorders. Determining cognitive performance as part of the health monitoring of the elderly is justified both in terms of public health and the benefit of the individual.

KIRJALLISUUTTA

- Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:201–11.
- Salthouse TA. What and when of cognitive aging. *Curr Direct Psychol Sci* 2004; 13:140–4.
- Lyons MJ, Panizzon MS, Liu W, ym. A longitudinal twin study of general cognitive ability over four decades. *Dev Psychol* 2017;53:1170–7.
- Raikkonen K, Kajantie E, Pesonen AK, ym. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One* 2013;8:e54707.
- Fjell AM, Chen CH, Sedererovic D, ym. Continuity and discontinuity in human cortical development and change from embryonic stages to old age. *Cereb Cortex* 2018. DOI: 10.1093/cercor/bhy266.
- Gow AJ, Johnson W, Pattie A, ym. Stability and change in intelligence from age 11 to ages 70, 79, and 87: the Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. *Psychol Aging* 2011;26:232–40.
- Deary IJ, Pattie A, Starr JM. The stability of intelligence from age 11 to age 90 years: the Lothian birth cohort of 1921. *Psychol Sci* 2013;24:2361–8.
- Osler M, Christensen GT, Garde E, ym. Cognitive ability in young adulthood and risk of dementia in a cohort of Danish men, brothers, and twins. *Alzheimers Dement* 2017;13:1355–63.
- Logue MW, Panizzon MS, Elman JA, ym. Use of an Alzheimer's disease polygenic risk score to identify mild cognitive impairment in adults in their 50s. *Mol Psychiatry* 2018;24:421–30.
- Kremen WS, Beck A, Elman JA, ym. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;11:2021–6.
- Ritchie SJ, Tucker-Drob EM. How Much does education improve intelligence? A meta-analysis. *Psychol Sci* 2018;29:1358–69.
- Walhovd KB, Krogsrud SK, Amlien IK, ym. Neurodevelopmental origins of lifespan changes in brain and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:9357–62.
- Hughes ML, Agrigoroaei S, Jeon M, ym. Change in cognitive performance from midlife into old age: findings from the midlife in the united states (MIDUS) study. *J Int Neuropsychol Soc* 2018;24:805–20.
- Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, ym. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethno-cultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med* 2017;14:e1002261.
- Tucker-Drob EM, Brandmaier AM, Lindenberger U. Coupled cognitive changes in adulthood: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2019;145:273–301.
- Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, ym. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:d7622.
- Salthouse TA. Shared and unique influences on age-related cognitive change. *Neuropsychology* 2017;31:11–9.
- Nyberg L, Pudas S. Successful memory aging. *Annu Rev Psychol* 2019;70:219–43.
- Panizzon MS, Neale MC, Docherty AR, ym. Genetic and environmental architecture of changes in episodic memory from middle to late middle age. *Psychol Aging* 2015;30:286–300.
- Fjell AM, McEvoy L, Holland D, ym. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 2014;117:2040.
- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006171.
- Lidgren N, Rinne JO, Palviainen T, ym. Prevalence and correlates of dementia and mild cognitive impairment classified with different versions of Telephone Interview for Cognitive Status-modified (TICS-m). Submitted.
- Cerami C, Dubois B, Boccardi M, ym. Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:153–66.
- Jedynak BM, Liu B, Lang A, ym. A computational method for computing an Alzheimer's disease progression score; experiments and validation with the ADNI data set. *Neurobiol Aging* 2015;36(Suppl 1):S178–84.
- Hanninen T, Pulliainen V, Sotaniemi M, ym. Early detection of cognitive changes in memory diseases: new cut-off scores for the Finnish version of CERAD neuropsychological battery. *Duodecim* 2010;126:2013–21.
- Paajanen T, Hanninen T, Tunnard C, ym. CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1089–97.
- Jack CR, Jr, Knopman DS, Jagust WJ, ym. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207–16.
- Oltra-Cucarella J, Ferrer-Cascales R, Alegret M, ym. Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: a hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Aging* 2018; 33:1007–21.
- Heaton RK, Miller SW, Taylor MJ, ym. Revised comprehensive norms for an expanded halstead-reitan battery: demographically adjusted neuropsychological norms for African-American and caucasian adults. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources 2004.
- Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, ym. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis* 2014; 42:275–89.
- Vuoksimaa E, McEvoy LK, Holland D, ym. Modifying the minimum criteria for diagnosing amnesic MCI to improve prediction of brain atrophy and progression to Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* 2018. DOI: 10.1007/s11682-018-0019-6.
- Paajanen T, Hanninen T, Tunnard C, ym. CERAD neuropsychological compound scores are accurate in detecting prodromal alzheimer's disease: a prospective AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2014;39:679–90.
- Oltra-Cucarella J, Sanchez-SanSegundo M, Lipnicki DM, ym. Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2018. DOI: 10.1017/S104161021800145X.
- Sundermann EE, Maki PM, Rubin LH, ym. Female advantage in verbal memory: evidence of sex-specific cognitive reserve. *Neurology* 2016;87:1916–24.
- Alenius M, Koskinen S, Hallikainen I, ym. Cognitive performance among cognitively healthy adults aged 30–100 Years. *Dementia Geriatr Cogn Dis Extra* 2019; 9:11–23.
- Brumback-Peltz C, Balasubramanian AB, Corrada MM, ym. Diagnosing dementia in the oldest-old. *Maturitas* 2011;70:164–8.
- Brookmeyer R, Kawas CH, Abdallah N, ym. Impact of interventions to reduce Alzheimer's disease pathology on the prevalence of dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement* 2016;12:225–32.
- Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, ym. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2018. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.
- Cabeza R, Albert M, Belleville S, ym. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:701–10.
- Ngandu T, Kivipelto M. Monimuotoiset elintapainterventiot muistisairauspidemi-
an ehkäisyssä. *Duodecim* 2018;134:2547–6.