

Riina Lehtonen, Laura Ekblad, Mira Karrasch, Juha O. Rinne ja Anniina Snellman

# Neuropsykologiset tehtäväsarjat Alzheimerin taudin prekliinisen vaiheen hienoisen kognitiivisen heikentymisen havaitsemisessa

Alzheimerin taudin kliinistä vaihetta edeltää pitkä oireeton eli prekliininen vaihe, jonka aikana taudin patologiset aivomuutokset kehittyvät. Kehitteillä olevien taudin kulkuun vaikuttavien lääkkeiden tehon uskotaan heikentyvän patologisen tautiprosessin edetessä. Jotta Alzheimerin taudin prosessia pystyttäisiin tulevaisuudessa hidastamaan mahdollisimman tehokkaasti, tulisi siihen kohdennetut hoidot todennäköisesti aloittaa varhain ennen laajaa aivojen hermosolukatoa. Tämä edellyttää oireettoman vaiheen tunnistamista. Hienoista kognitiivista heikentymistä voidaan havaita jo Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa. Se ennustaa yhdessä patologisista aivomuutoksista kertovien biomarkerilöydösten kanssa Alzheimerin taudin dementian kehittymistä, mutta sen havaitseminen ja siinä tapahtuvien muutosten luotettava seuraaminen edellyttävät taudin hyvin varhaisille vaiheille herkkiä kognitiivisia tehtäväsarjoja.

**A**lzheimerin tauti on yleisin etenevä muistisairaus, johon on nykyään käytössä vain oireenmukaista lääkettä. Lievän, keskivaikean ja vaikean Alzheimerin taudin oireita voidaan hoitaa asetyylikoliiniesteraasin estäjillä ja keskivaikean ja vaikean taudin oireita memantiinilla (1). Tulevaisuuden tavoitteena olisi kuitenkin tautiprosessiin vaikuttavan lääkehoidon kehittäminen, ja tällä hetkellä uusista kliinisessä tutkimusvaiheessa olevista Alzheimerin taudin lääketeistä yli 80 %:lla pyritään hidastamaan taudin etenemistä (2).

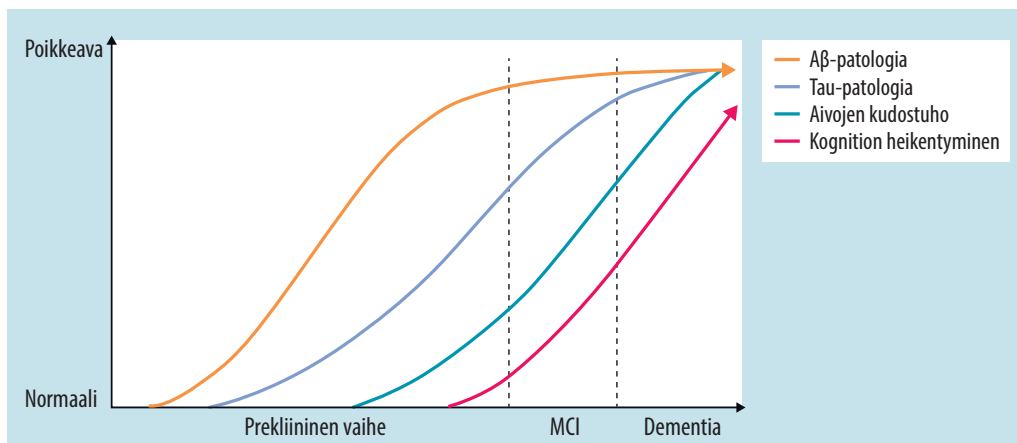
Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration, FDA) hyväksyi kesäkuussa 2021 käyttöön ensimmäisen tautiprosessiin vaikuttavan lääkkeen, adukanumabin (3). Myyntilupa on ehdollinen ja perustui adukanumabin aivojen beeta-amyloidikertymiä (A $\beta$ ) vähentävään vaikutukseen. Vaikka näyttö lääkkeen positiivisesta vaikutuksesta kognitioon ja toimintakykyyn on vielä kiistanalaista, se antaa kuitenkin toivoa uusista tulevaisuuden hoitomuodoista. Taudin etenemistä voitaisiin vastaavilla uusilla lääkkeillä todennäköisesti hidastaa tehokkaammin, mikäli hoidot pystyttäisiin

aloittamaan riittävän varhaisessa vaiheessa. Tämä edellyttää taudin varhaisen ja oireettoman vaiheen tunnistamista (4).

## Prekliininen Alzheimerin tauti

Prekliinisellä Alzheimerin taudilla tarkoitetaan tilaa, jossa henkilö on biomarkeriposiitivinen Alzheimerin taudin osalta mutta kognition heikentymistä ei vielä ole havaittavissa. Biomarkereilla eli biologisilla merkkitekijöillä tarkoitetaan löydöksiä, jotka heijastavat epäsuorasti tautiprosessia, sen etenemistä tai hoidon vaikutuksia. Prekliinisessä Alzheimerin taudissa henkilöllä voidaan todeta A $\beta$ - ja tau-patologiaa kuvaavia biologisia merkkitekijöitä joko aivoselkäydinnestenäytteestä tai aivojen positroniemissiotomografialla (PET) (5–7).

Alzheimerin taudin prekliiniseen vaiheeseen keskittyneet kliiniset tutkimukset ovat lisänneet käsitystä siitä, että kognitiivisten toimintojen heikentymistä voitaisiin ennustaa jo pitkään ennen kliinisiä oireita ja palautumatonta hermosolujen vaurioitumista (8–12). Näiden varhaisimpien kognitiivisten muutosten tun-



**KUVA.** Alzheimerin taudin patologisen tautiprosessin aikana tapahtuvien muutosten jatkumo (14). Kognitiivinen heikentyminen kehittyy viiveellä patologisen tautiprosessin aikana tapahtuvien aivomuutosten seurauksena. Ensimmäisenä havaitaan A $\beta$ -patologia, jota seuraa muutokset tau-proteiinin aineenvaihdunnassa. A $\beta$ :n ja taun kertyminen aivoihin aktivoi edelleen muita toksisia tekijöitä, jotka edistävät aivojen kudostuhoa. Näiden aivomuutosten kehittyminen alkaa taudin prekliinisessä vaiheessa kognitiivisten toimintojen ollessa vielä normaaleja, kunnes sen loppuvaiheessa juuri ennen kliinistä vaihetta kognitiiviset toiminnot alkavat heikentyä. Patologisen tautiprosessin edetessä kehittyy vaiheittain ensin lievä kognitiivinen heikentyminen (mild cognitive impairment, MCI) ja lopulta Alzheimerin taudin dementia. Kuva esittää muutosten syntymisen oletettua järjestystä eikä kuvasta tarkasti sitä, kuinka ajallisesti lähekkäin näitä muutoksia kehittyi.

nistaminen ja etenemisen seuraaminen edellyttävät kuitenkin herkkiä neuropsykologisia tehtäväsarjoja, jotka mittaavat Alzheimerin taudin varhaisvaiheiden tyypillistä oireklusteria (13). Tehtäväsarjoilta edellytetään myös klinimetristä selkeyttä: pisteyttämisen pitäisi olla mahdollisimman yksiselitteistä, ja tehtäväsarjasta tulisi saada summamuuttuja, jota voidaan käyttää kognition muutoksen seuraamiseen.

Prekliinisen Alzheimerin taudin tutkimuksissa on usein käytetty englanninkielistä termiä ”subtle cognitive decline” kuvaamaan joko heikentymistä kahden mittauskerran välillä tai lievää poikkeamaa viitearvoista kognitiivisia toimintoja mittaavassa testissä. Tässä katsauksessa käytämme jatkossa molemmissa tapauksissa termiä hienoinen kognitiivinen heikentyminen.

**Prekliinisen Alzheimerin taudin määritelmät.** Alzheimerin taudin kehittyminen kliinisesti ilmentyväksi sairaudeksi kestää vuosikymmeniä. Taudille tunnusomaiset patologiset aivomuutokset – kuten A $\beta$ :n kertyminen amyloidiplakeiksi sekä tau-proteiinin hyperfosforyloituminen (p-tau) ja kertyminen edelleen solunsisäisiksi neurofibrillivyyhdeiksi – alkavat kehittyä jo taudin prekliinisessä vaiheessa, kun

kognitiiviset toiminnot ovat vielä normaalit. Tautiprosessin edetessä kognitiiviset toiminnot heikentyvät hitaasti, mikä johtaa vaiheittain ensin lievään kognitiiviseen heikentymiseen (mild cognitive impairment, MCI) ja lopulta Alzheimerin taudin dementiaan (KUVA) (6,14).

Prekliinistä Alzheimerin tautia määritteleviä ohjeita ja luokituksia on julkaistu useita (5–7,15,16). Vuonna 2011 NIA-AA (The National Institute on Aging – The Alzheimer’s Association) -yhteistyöryhmä julkaisi Alzheimerin taudin demencian ja lievän kognitiivisen heikentymisen diagnostisten suositusten yhteydessä myös suositukset prekliinisen taudin määrittelylle (TAULUKKO 1) (5,16). Tämä määrittely on kuitenkin tarkoitettu ainoastaan tutkimustyöhön, ei kliiniseen diagnostiikkaan. Jo taudin prekliininen vaihe kuvattiin kolmitasoisena jatkumona, jonka ensimmäisessä vaiheessa henkilöllä oli oltava osoitettavissa A $\beta$ -positiivisuus, toisessa vaiheessa lisäksi hermosolujen rappeutumista kuvaava biomarkerilöydös ja kolmannessa vaiheessa lisäksi hienoista kognitiivista heikentymistä (joko toistomittauksella omaan lähtötasoon verrattaessa tai lievä poikkeama viitearvoista vaativimmissa kognitiivisissa testeissä) ilman MCI:n kriteerien täyttymistä (5).

**TAULUKKO 1.** NIA-AA-työryhmän (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) vuonna 2011 laatima prekliinisen Alzheimerin taudin kolmivaiheinen jaottelu tutkimustarkoituksiin (5).

<b>Vaihe 1</b>	<b>Oireeton amyloidoosi</b> Amyloidi-PET:ssä havaittu lisääntynyt merkkiaineen kertyminen Aivo-selkäydinnesteen pieni $A\beta_{42/40}$ -suhde
<b>Vaihe 2</b>	<b>Oireeton amyloidoosi + hermosolujen rappeutuminen</b> FDG-PET:ssä tai toiminnallisessa magneettikuvauksessa havaittu hermosolujen toimintahäiriö Rakenteellisessa magneettikuvauksessa havaittu aivokuoren oheneminen tai hippokampuksen surkastuminen Aivo-selkäydinnesteen suurentunut t-tau- ja p-tau-pitoisuus
<b>Vaihe 3</b>	<b>Amyloidoosi + hermosolujen rappeutuminen + hienoinen kognitiivinen heikentyminen</b> Heikentyminen omaan lähtötasoon verrattuna <sup>1</sup> Heikko suoriutuminen vaativimmista testeistä

<sup>1</sup>Tulos voi olla yhä viitearvojen mukainen.

$A\beta_{42/40}$  = beeta-amyloidipeptidin 42 ja 40 aminohappoa sisältävien muotojen suhde, PET = positroniemissiotomografia, p-tau = fosforyloitunut tau-proteiini (phosphorylated tau), t-tau = tau-proteiini (total tau)

Myöhemmin vuoden 2011 suositukset on päivitetty ja yhdistetty taudin biologiseen määrittelyyn tähtäävään NIA-AA-tutkimusohjeistoon, joka perustuu biomarkerilöydöksiin ja ottaa huomioon, että muutoksia voidaan havaita myös muussa kuin amyloidikeskeisessä järjestyksessä (6). Taudin määrittelyyn käytetään AT(N)- eli amyloidi/tau/(neurodegeneraatio)-luokitusta, jonka mukaan prekliiniseen Alzheimerin tautiin vaaditaan  $A\beta$ :n esiintyminen joko yksin (A+T-(N)-) tai yhdessä tau-patologias-ta ja hermosolujen rappeutumista kuvaavan merkkiainelöydöksen kanssa (A+T+(N)- ja A+T+(N)+, **TAULUKKO 2**).

Kognitio on prekliinisessä vaiheessa vielä pääosin normaali, kun yksilön tausta otetaan huomioon, mutta osalla ilmenee jo subjektiivista kognitiivista heikentymistä tai hienoista kognitiivista heikentymistä kahden mittauskerran välillä. On huomioitava, että luokituksia ei ole tarkoitettu sovellettavaksi kliiniseen käyttöön vaan ainoastaan tutkimustarkoituksiin (5,6).

## Prekliinisen Alzheimerin taudin kognitiiviset löydökset

Prekliinisessä Alzheimerin taudissa havaittu hienoinen kognitiivinen heikentyminen voi olla joko subjektiivista eli itse koettua tai objektiivista eli erilaisilla kognitiivisilla testeillä mitattavissa olevaa (17,18).

**Subjektiivinen kognitiivinen heikentyminen** määritellään henkilön omaan kokemukseen perustuvana kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemisenä ja muistivaikeuksina, joita ei pystytä havaitsemaan objektiivisesti neuropsykologisilla testeillä (17). Sen on raportoitu ennustavan kognition heikentymistä ensin objektiivisesti havaittavaksi ja lopulta Alzheimerin taudin dementiaaksi jo NIA-AA:n vuoden 2011 prekliinisen vaiheen luokituksen toisella tasolla.

Amyloidipositivisuus osoittautui tärkeimmäksi kognition heikentymistä ennustavaksi biomarkeriksi henkilöillä, joilla ilmeni subjektiivista kognitiivista heikentymistä (19). Subjektiivinen kognitiivinen heikentyminen yhdessä taudin merkkiaineiden kanssa voi siis ennustaa Alzheimerin taudin kehittymistä mutta myös muita muistisairauksia (19,20). Kyseessä on kuitenkin tavallinen ilmiö, joka ei ilman poikkeavia merkkiainetuloksia ennusta Alzheimerin taudin tai muun muistisairauden kehittymistä.

**Objektiivisella kognitiivisella heikentymisellä** tarkoitetaan prekliinisessä Alzheimerin taudissa sellaista kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemistä henkilön omasta lähtötasosta tai heikompaa suoritusta vaativammassa tehtävässä, joka pystytään objektiivisesti osoittamaan neuropsykologisilla testeillä ilman MCI:n kriteerien täyttymistä (5). Etenkin yhdessä

**TAULUKKO 2.** NIA-AA-työryhmän vuonna 2018 laatiman tutkimusohjeiston mukainen prekliinisen Alzheimerin taudin biomarkeriprofiilien luokittelu (6). Tummansinisellä sävytettyjen profiilien katsotaan olevan osa Alzheimerin taudin jatkumoa. Kaikissa näissä vaiheissa kognitio on yleisesti ottaen yhä normaali, kun yksilön tausta huomioidaan, mutta osalla voidaan jo havaita subjektiivista kognitiivista heikentymistä tai hienoisia kognitiivisia muutoksia kahden mittauserän välillä. Luokittelu on tarkoitettu ainoastaan tutkimustarkoituksiin.

Biomarkeriprofiili	Tulkinta
A-T-(N)-	Normaalit biomarkerilöydökset
A+T-(N)-	Prekliinisen Alzheimerin taudin patologinen muutos Suurentunut riski kognitiiviseen heikentymiseen tulevaisuudessa
A+T+(N)-	Prekliininen Alzheimerin tauti
A+T+(N)+	Suurentunut riski kognitiiviseen heikentymiseen tulevaisuudessa
A+T-(N)+	Alzheimerin taudin patologinen muutos ja epäily samanaikaisesta muusta syystä johtuvasta patologisesta muutoksesta Suurentunut riski kognitiiviseen heikentymiseen tulevaisuudessa
A-T+(N)- A-T-(N)+ A-T+(N)+	Epäily muusta kuin Alzheimerin taudista johtuvasta patologisesta muutoksesta

A = beeta-amyloidi (A $\beta$ ) -patologiaa kuvastava biomarkerilöydös (suuri kertymä amyloidi-PET:ssä tai pieni A $\beta_{42}$  tai A $\beta_{42/40}$ -suhde aivo-selkäydinnesteessä), T = tau-patologiaa kuvastava biomarkerilöydös (suuri kertymä tau-PET:ssä tai suuri p-tau-pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä), (N) = hermosolujen rappeutumista kuvastava biomarkerilöydös (hermosolujen toimintahäiriö FDG-PET:ssä, aivokuoren oheneminen tai hippokampuksen surkastuminen rakenteellisessa magneettikuvauksessa tai suurentunut t-tau-pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä). Löydös ei ole spesifinen Alzheimerin taudille, siksi se merkitään sulkeisiin.

amyloidipositiivisuuden ja hermosolujen rappeutumista kuvaavien biomarkkereiden kanssa objektiivinen kognitiivinen heikentyminen ennustaa melko luotettavasti MCI:n ja Alzheimerin taudin kehittymistä (18).

**Hienoinen kognitiivinen heikentyminen kognition eri osa-alueilla.** Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa on havaittu poikkeamia viitearvoista tai heikentymistä toistomittauksissa useilla kognition eri osa-alueilla. Vielä ei kuitenkaan ole täysin määritelty, mitkä toiminnot heikentyvät ensimmäisenä. Varhaisessa oi-

reklusterissa keskeisimpänä ilmiönä kuvautuu muistitoimintojen heikentyminen (9–11,21–24).

Muistin osa-alueista tapahtumamuistin (episodisen muistin) on esitetty heikentyvän ensimmäisenä, minkä jälkeen muutoksia alkaa ilmetä työmuistissa (9,21). Myös semanttisen muistin ja sanasujuvuuden on esitetty heikentyvän melko varhain, jopa ennen episodisen muistin heikkenemistä (22–24). Oppimisvaikeudet esiintyvät yleensä yhdessä muistitoimintojen muutosten kanssa (25). Muistin lisäksi ainakin visuaalis-spatiaalisessa hahmottamisessa, toiminnanohjauksessa ja yleisessä kognitiossa on havaittu heikentymistä jo prekliinisessä vaiheessa (22,26,27).

Tulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia, sillä on myös raportoitu, ettei taudin varhaisimmassa vaiheessa yleensä havaittaisi merkittäviä muutoksia työmuistissa, semanttisessa muistissa tai visuaalis-spatiaalisissa toimintoissa (21,22). Kognitiivista heikentymistä todennäköisesti ilmenee useilla kognition eri osa-alueilla samanaikaisesti, joten sitä tulisi kartoittaa riittävän laajoilla neuropsykologisilla tehtäväsarjoilla. Prekliinisen vaiheen tunnistamiseen on kehitteillä myös muita menetelmiä, kuten spatiaalisen suunnistuksen testit ja silmänliikkeiden mittaus (28,29).

### Neuropsykologiset tehtäväsarjat prekliinisten muutosten havaitsemiseksi

Vaikka Alzheimerin taudin diagnostiikka edellyttää kliinisten oireiden osoittamisen lisäksi patologisen tautiprosessin osoittamista, kognitiivisilla tehtäväsarjoilla on etuja verrattuna aivojen kuvantamiseen ja aivo-selkäydinnesteen merkkiaineiden määrittämiseen (30). Kognitiiviset tehtäväsarjat mittaavat taudin etenemisen perusoireita ja ovat herkkiä lääkehoitojen tehon arvioinnissa (13). Kliinisessä käytössä olevat neuropsykologiset tehtäväsarjat, kuten ensisijainen muistioireisen henkilön arviointiin käytettävä CERAD-tehtäväsarja, eivät kuitenkaan ole riittävän herkkiä tunnistamaan prekliinisen vaiheen hienoista kognitiivista heikentymistä (1).

**TAULUKKO 3.** Prekliinisen Alzheimerin taudin kognitiivisten muutosten kartoittamiseen kehitettyjä neuropsykologisia tehtäväsarjoja, niiden osatehtävät ja niillä mitattavat kognition osa-alueet.

Tehtäväsarja	Osatehtävä (alkuperäinen tehtäväsarja)	Kognition osa-alue
APCC (10)	Aikaan orientoituminen (MMSE) Paikkaan orientoituminen (MMSE)	Orientaatiokyky
	Symbolinumeromodaliteetit TAI koodaus (RBANS)	Työmuisti, havainnointinopeus
	Looginen muisti, viivästetty mieleenpalautus TAI kertomuksen viivästetty mieleenpalautus (RBANS) Sanalistan viivästetty mieleenpalautus (CERAD) TAI sanalistan viivästetty mieleenpalautus (RBANS)	Episodinen muisti
	Viivasuuntien arviointi TAI viivasuuntien arviointi (RBANS) Ravenin progressiiviset matriisit	Visuaalis-spatiaalinen hahmottaminen, visuaalinen päättely
ADCS-PACC5 (23)	Vapaa- ja vihjemuistitehtävä (FCSRT)	Työmuisti, välitön mieleenpalautus ilman vihjettä ja sen kanssa, kognitiivinen oppimisprosessi, keskittymiskyky
	Looginen muisti, viivästetty mieleenpalautus (WMS-R)	Episodinen muisti
	Merkkikoe (WAIS-R)	Tiedonkäsittelynopeus, tarkkaavuus
	MMSE	Orientaatiokyky, työmuisti, tarkkaavuus, kielelliset toiminnot
	Semanttinen sanasujuvuus (ADCS-PACC5)	Semanttinen muisti, kielelliset toiminnot, toiminnanohjaus

APCC = Alzheimer's Prevention Initiative Preclinical Composite Cognitive, ADCS-PACC = Alzheimer Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, FCSRT = free and cued selective reminding task, MMSE = mini-mental state examination, RBANS = repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, WMS-R = Wechsler Memory Scale Revised, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale Revised

Näiden varhaisten muutosten ja uusien taudinkulkuun vaikuttavien lääkkeiden tehon tutkimiseksi vaaditaan entistä herkemmin ja riittävän laajasti muistin ja muiden kognition osa-alueiden heikentymistä arvioivia tehtäväsarjoja, joiden pohjalta pystytään laskemaan kognitiivinen summamuuttuja (cognitive composite) (13,31). Tähän tarkoitukseen on kehitetty muun muassa APCC (Alzheimer's Prevention Initiative Preclinical Composite Cognitive)- sekä ADCS-PACC (Alzheimer Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite) -tehtäväsarjat (**TAULUKKO 3**) (10–12).

**APCC-tehtäväsarja** on empiirisesti kehitetty mittaamaan lääkevaikutuksia Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa tapahtuvaan hienoiseen kognitiiviseen heikentymiseen pitkittäistutkimuksissa (10,12). Osatehtävät mitaavat tiedonkäsittelytoimintoja niillä osa-alueilla (episodinen muisti, työmuisti, orientaatio,

visuaalis-spatiaalinen hahmottaminen), joiden tiedetään olevan yhteydessä varhaisiin muutoksiin. Mukaan valituilla osatehtävillä havaittiin yhdessä optimaalisella herkkyydellä muutoksia henkilöillä, joille kehittyi myöhemmin seurannassa MCI tai Alzheimerin taudin dementia. Päivitetyn APCC-tehtäväsarjan summamuuttujan on osoitettu olevan herkkä tunnistamaan prekliinisen vaiheen kognitiivisia muutoksia jopa 11 vuotta ennen kliinisen Alzheimerin taudin diagnoosia (10).

**ADCS-PACC-tehtäväsarja** on suunniteltu mittaamaan oireettomien amyloidipositiivisten henkilöiden hienoisia kognitiivisia muutoksia, jotka liittyvät Alzheimerin tautiin (11,23,32). Sen osatehtävillä mitataan niitä kognition osa-alueita (episodinen muisti, toiminnanohjaus, orientaatio), joissa on amyloidikvantamiseen perustuvassa kirjallisuudessa havaittu muutoksia jo terveillä verrokeilla ennen MCI- tai Alzheimerin taudin dementia -diagnoosia (11).

### Ydinasiat

- ▶ Alzheimerin taudin prekliinisessä vaiheessa voidaan patologisten muutosten lisäksi havaita riittävän herkillä neuropsykologisilla tehtäväsarjoilla hienoista kognitiivista heikentymistä.
- ▶ Hienoisia kognitiivisia muutoksia mittaavat tehtäväsarjat ovat merkittäviä tautiprosessiin vaikuttavien lääkehoitojen tehoa arvioivissa tutkimuksissa.
- ▶ Prekliinisen vaiheen seulonta on toistaiseksi ajankohtaista vain tutkimuskäytössä.

Amyloidipositiivisilla henkilöillä havaittiin tehtäväsarjan summamuuttujassa suurempaa heikentymistä kuin amyloidinegatiivisilla (11). Päivitettyä ADCS-PACC5-tehtäväsarjaa on täydennetty semanttista sanasujuvuutta mittaavalla osatehtävällä, jonka on esitetty tekevän tehtäväsarjasta entistä herkemman (23).

### Neuropsykologisten tehtäväsarjojen haasteet

Alzheimerin taudin kliinisessä vaiheessa toteutettujen lääketutkimusten tulosten perusteella on ajateltu, että tautiprosessiin vaikuttavien lääkkeiden teho voisi olla parempi ennen laajaa hermosolukatoa ja kliinisten oireiden alkua (5). A $\beta$ :iin vaikuttavien lääkkeiden osalta tätä hypoteesia kuitenkin vasta testataan kliinisissä ehkäisevissä tutkimuksissa (33,34). Prekliinisen vaiheen kehittymistä Alzheimerin taudin dementiaksi ei myös pystytä vielä ennustamaan, vaikka useat tutkimukset ovat jo raportoineet prekliinisen vaiheen muutoksista ja etenemisestä (35). On myös esitetty, ettei prekliininen Alzheimerin tauti olisi spesifisen hoidon aihe (36). Prekliinisen vaiheen muutosten luotettava tunnistaminen vaatii lisää näyttöä satunnaistetuista kliinisistä pitkittäistutkimuksista, jotta tautia ehkäisevien hoitojen aloittamisen tarpeellisuus olisi tulevaisuudessa perusteltua (35).

Myös neuropsykologisten tehtäväsarjojen käyttöön ja tulkintaan liittyy haasteita. Testit ja tehtäväsarjat on normeerattu niin, että tiede-

tään eri ikäisten terveiden henkilöiden suorituskyky ja normaali vaihteluväli. Terveidenkin ihmisten kognitiiviset suoritukset vaihtelevat huomattavasti, eikä normaalin ja poikkeavan suorituksen rajaa ole yksinkertaista määrittää. Lisäksi tehtävän vaikeuden lisääminen yleensä parantaa sen herkkyyttä aivo-orgaanisille kognition muutoksille, mutta toisaalta se yleensä myös heikentää testin tarkkuutta, koska monenlaiset syyt (niin aivo-orgaaniset kuin muutkin tekijät) voivat heijastua heikentyneenä suorituksena.

Tehtävissä suoriutumiseen voivat vaikuttaa monet tekijät, esimerkiksi mieliala, jännitys, viireystila, lääkitys ja yleinen terveydentila. Vaikka niin sanottu toistomittausefekti tunnetaan hyvin (testeissä suoriudutaan yleensä hieman paremmin, kun ne tehdään uudestaan), useimpiin neuropsykologisiin testeihin ja tehtäväsarjoihin ei ole olemassa viitearvoja sille, kuinka suuri muutos esimerkiksi vuoden aikana on tyypillistä. Joskus toistomittausefektin puuttuminen voi jo olla merkki heikentymisestä (37).

Muutosnormit parantaisivat olennaisesti kognitiivisten testien herkkyyttä ja luotettavuutta neurodegeneratiivisen prosessin tunnistamisessa. Katsauksessa esitettyjen tehtäväsarjojen summamuuttuja mahdollistaa hienoisten muutosten arvioimisen kokonaisuutena sekä ensisijaisena päätemuuttujana lääketutkimuksissa ja helpottaa eri tutkimusten tulosten vertailua. Toisaalta kokonaispistemäärässä jää huomioimatta tieto siitä, mitkä osa-alueet ovat erityisen heikentyneitä.

Tavanomainen neuropsykologinen tutkimus on tutkittavan ja häntä arvioivan asiantuntijan välinen tapaaminen, ja valtaosa arviointimenetelmistä on ei-digitaalisia (esimerkiksi kynä- ja paperitehtäviä, ääneen luettuja tehtäviä, rakentamistehtäviä). Nykyään myös mobiililaitteille ja verkkopohjille kehitetään ja validoidaan useita lupaavia prekliinisen vaiheen kognitiivisia muutoksia mittaavia tehtäväsarjoja, joita voidaan hyödyntää tulevaisuudessa ainakin tutkimuskäytössä. Tutkittavat voisivat näiden menetelmien avulla suorittaa tehtäväsarjat itsenäisesti, mikä vähentäisi kliinikkojen työmäärää ja helpottaisi tutkittavien osallistumista sekä toistomittauksia (32).

Tehtäväsarjojen tiheämpi toistaminen niin, että tehtävien sisältöä vaihdellaan, voisi tuoda herkemmin ja luotettavammin esille henkilön keskimääräisen testausajasta ja -paikasta riippumattoman tiedonkäsittelytoimintojen tason tai esimerkiksi varhaisen toistomittausefektin puuttumisen (38). Ennen näiden tehtäväsarjojen käyttöönottoa tarvitaan kuitenkin tutkijamusta esimerkiksi ohjeiden noudattamiseen, yksityisyyteen ja tietoturvaan liittyvistä haasteista (38).

## Lopuksi

Alzheimerin tauti on yleisin muistisairaus, ja sen puhkeamisen todennäköisyys suurenee ikääntymisen myötä. Nykyään muistisairauksien ehkäisyssä painottuvat tunnettujen riskitekijöiden kuten diabeteksen, korkean verenpaineen ja kolesterolipitoisuuden hyvä hoito

sekä elämäntapamuutokset, kuten liikunnan lisääminen, alkoholinkäytön vähentäminen ja sosiaalinen aktiivisuus (39). Taudin kulkuun vaikuttavien lääkehoitojen aloittaminen taudin prekliinisessä vaiheessa voisi tulevaisuudessa mahdollistaa kliinisen taudin kehittymisen myöhentämisen ja etenemisen hidastamisen.

Uusien lääkehoitojen ohella on kuitenkin kehitettävä myös uusia menetelmiä, joiden avulla pystytään havaitsemaan ja luokittelemaan näitä varhaisimpia kognitiivisia muutoksia ja arvioimaan sairauden kulkuun vaikuttavien hoitojen tehoa. Toistaiseksi prekliinisen Alzheimerin taudin seulontaa tehdään ainoastaan tutkimustarkoituksissa. Mikäli uusia hoitomuotoja tulevaisuudessa tulee saataville, olisi uusia herkkiä kognitiivisia tehtäväsarjoja mahdollista käyttää yhtenä työkaluna arvioitaessa oireettomien henkilöiden prekliinistä Alzheimerin tautia ja sen etenemisriskiä (35). ■

### RIINA LEHTONEN, LuK

Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto

### LAURA EKBLAD, LT

Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto

Twitter: @LauraEkblad

### MIRA KARRASCH, FT

Psykologian laitos, Åbo Akademi, Turku

### JUHA O. RINNE, LT, professori

Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto,

Neurokeskus, TYKS

### ANNIINA SNELLMAN, FT

Valtakunnallinen PET-keskus, Turun yliopisto

Göteborgin yliopisto

Twitter: @AnniinaSnellman

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

### SIDONNAISUUDET

Riina Lehtonen: Ei sidonnaisuuksia

Laura Ekblad: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö)

Mira Karrasch: Ei sidonnaisuuksia

Juha O. Rinne: Ei sidonnaisuuksia

Anniina Snellman: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö,

Emil Aaltosen säätiö, Paulon säätiö, Suomen Akatemia)

### KIRJALLISUUTTA

1. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Geriatriit -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen SPY ja SY yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2021 [päivitetty 29.1.2021]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
2. Cummings J, Lee G, Zhong K, ym. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement*, julkaisuverkossa 25.5.2021. DOI:10.1002/trc2.12179
3. FDA grants accelerated Approval for Alzheimer's drug. Silver Spring (MD): Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) 2021. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug).
4. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, ym. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:60.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, ym. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
6. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, ym. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-62.
7. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, ym. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:292-323.
8. Papp K V, Buckley R, Mormino E, ym. Clinical meaningfulness of subtle cognitive decline on longitudinal testing in preclinical AD. *Alzheimers Dement* 2020;16:552-60.
9. Schindler SE, Jasielc MS, Weng H, ym. Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2017;56:25-32.
10. Langbaum JB, Ellison NN, Caputo A, ym. The Alzheimer's Prevention Initiative Composite Cognitive Test: a practical measure for tracking cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:66.

11. Donohue MC, Sperling RA, Salmon DP, ym. The Preclinical Alzheimer Cognitive Composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol* 2014;71:961–70.
12. Langbaum JBS, Hendrix SB, Ayutyanont N, ym. An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:666–74.
13. Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment: guidance for industry. Silver Spring (MD): Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) 2018. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alzhe](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alzhe).
14. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, ym. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119.
15. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, ym. An operational approach to NIA-AA criteria for preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2012;71:765–75.
16. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, ym. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257–62.
17. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline: the first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol* 2016;10:170–7.
18. Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, ym. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;47:231–42.
19. Eckerström M, Göthlin M, Rolstad S, ym. Longitudinal evaluation of criteria for subjective cognitive decline and preclinical Alzheimer's disease in a memory clinic sample. *Alzheimers Dement* 2017;8:96–107.
20. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, ym. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2019;15:465–76.
21. Hedden T, Oh H, Younger AP, Patel TA. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology* 2013;80:1341–8.
22. Baker JE, Lim YY, Pietrzak RH, ym. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : a meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst.)* 2017;6:108–21.
23. Papp KV, Rentz DM, Orlovsky I, ym. Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: the PACC5. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3:668–77.
24. Jutten RJ, Sikkes SAM, Amariglio RE, ym. Identifying sensitive measures of cognitive decline at different clinical stages of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2021;27:426–38.
25. Knopman DS, Caselli RJ. Appraisal of cognition in preclinical Alzheimer's disease: a conceptual review. *Neurodegener Dis Manag* 2012;2:183–95.
26. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, ym. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66:1254–9.
27. Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, ym. Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA Neurol* 2016;73:85–92.
28. Allison SL, Fagan AM, Morris JC, ym. Spatial navigation in preclinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;52:77–90.
29. Pavisic IM, Pertzov Y, Nicholas JM, ym. Eye-tracking indices of impaired encoding of visual short-term memory in familial Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2021;11:8696.
30. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, ym. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263–9.
31. Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, ym. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;111:172–9.
32. Calamia M, Weitzner DS, De Vito AN, ym. Feasibility and validation of a web-based platform for the self-administered patient collection of demographics, health status, anxiety, depression, and cognition in community dwelling elderly. *PLoS One*, julkaistu verkossa 19.1.2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0244962.
33. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, ym. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 19.3.2014. DOI:10.1126/scitranslmed.3007941.
34. Tariot PN, Lopera F, Langbaum JB, ym. The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: a study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:150–60.
35. Reiman EM, Langbaum JBS, Tariot PN. Alzheimer's Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med* 2010;4:3–14.
36. Langa KM, Burke JF. Preclinical Alzheimer disease – early diagnosis or overdiagnosis? *JAMA Intern Med* 2019;179:1161–2.
37. Hassenstab J, Ruvolo D, Jasielc M, ym. Absence of practice effects in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2015;29:940–8.
38. Öhman F, Hassenstab J, Berron D, ym. Current advances in digital cognitive assessment for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, julkaistu verkossa 20.7.2021. DOI:10.1002/dad2.12217.
39. Kivipelto M, Ngandu T, Kulmala J. FINGER-toimintamalli ikääntyvien muisti- ja ajattelutoimintojen tukemiseksi. Helsinki: THL 2018. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2018092136291>.