

Muistisairauksien tiedonkäsittely- muutosten varhainen toteaminen uudistetulla CERAD-tehtäväsarjalla

Tiedonkäsittelytoimintojen arviointia CERAD-tehtäväsarjalla (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) suositellaan käytettäväksi perusterveydenhuollossa muistisairauksien seulonnan välineenä. Tämän Suomessa vuonna 1999 käyttöön otetun menetelmän luotettavuutta on heikentänyt se, että testitehtävien raja-arvojen perustana ei ole ollut kattavia suomalaisia normeja. Tässä artikkelissa esitetään tehtäväsarjalle uudet tarkennetut raja-arvot, jotka perustuvat suomalaisen väestöpohjaisen normiaineiston ja hyvin lievää ja lievää Alzheimerin tautia sairastavien aineiston vertailuun. Samalla tarkennetaan episodisen muistin arviointia tehtäväsarjalla lisäämällä kolmelle uudelle muistitehtävän muuttujalle raja-arvot. Uudistetun tehtäväsarjan avulla muistisairauksien varhainen tunnistaminen tehostuu.

Suomessa käytetään CERAD-tehtäväsarjaa (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) muistisairauksiin liittyvien muistin ja muun tiedonkäsittelyn (kognitiivisten) muutosten arviointiin sekä perusterveydenhuollossa että muistisairauksiin erikoistuneissa terveydenhuollon yksiköissä, kuten muistipoliklinikoissa. Vuonna 1999 esitetyt kansalliset suositukset tehtäväsarjan käytöstä kohdistivat huomiota kognitiivisen heikentymisen mahdollisimman varhaiseen arvioimiseen. Tavoitteena oli etenevien muistisairauksien toteamisen ja hoidon aloituksen aikaistaminen. Kymmenen vuoden kulussa CERAD-tehtäväsarjalle on Suomessa va-

kiintunut keskeinen asema sekä terveydenhuollossa että tieteellisessä tutkimuksessa. CERAD-tehtäväsarja on korvaamassa lyhyet, muistisairauksien varhaisvaiheisiin sopimattomat epäherkät tehtäväsarjat, kuten Mini-Mental State Examination -asteikon. Suomen Alzheimer-tutkimusseuran asiantuntijaryhmä on laajan kliinisen kokemuksen ja suomalaisen tutkimustiedon pohjalta laatinut uudet, tarkennetut suositukset tehostamaan tehtäväsarjan käyttöä muistisairauksien varhaisten tiedonkäsittelymuutosten seulonnassa.

CERAD-tehtäväsarjan tausta

Ennen CERAD-tehtäväsarjan käyttöönottoa Suomessa oli muistioireiden ja -sairauksien ensivaiheen seulontamenetelmänä jo pitkään ja laajasti käytetty Mini-Mental State -asteikkoa (MMSE) (Folstein ym. 1975, Mitchell 2009). Sillä pystytään havaitsemaan selvät jokapäiväisissä toiminnoissa selviytymiseen vaikuttavat dementia-asteiset kognitiiviset muutokset, minkä vuoksi sen käyttöä suositettiin edelleen jatkettavaksi. CERAD-tehtäväsarjaa ehdotettiin käytettäväksi MMSE:n rinnalle parantamaan erottelukykyä lievempien kognitiivisten muutosten toteamisessa (Hänninen ym. 1999). CERAD-tehtäväsarjan avulla pyrittiin löytämään aikaisemmin erityisesti Alzheimerin taudista (AT) mutta myös muista muistisairauksista kärsivät, tarkempia jatkoselvittelyjä tarvitsevat potilaat perusterveydenhuollossa. Uudesta arviointimenetelmästä tuli nopeasti varsin suosittu (Hänninen ja Pirttilä 2001). Vuoden 2001 loppuun mennessä tehtäväsarjoja oli hankittu jo yli 700 ja nyt testivälineistöjä on levinnyt jo yli 3 000 joka puolelle

Suomea. Tehtävämateriaali on saatavissa myös ruotsinkielisenä.

Alkujaan CERAD-projekti oli Yhdysvalloissa vuonna 1986 aloitettu hanke, jonka tarkoituksena oli yhtenäistää AT:n tutkimuksen kliinisiä, neuropsykologisia, kuvantamiseen liittyviä ja neuropatologisia menetelmiä ja käytäntöjä. Neuropsykologian osalta CERAD-projektin tarkoituksena oli kehittää ja standardoida lyhyt mutta riittävän kattava tehtäväsarja Alzheimerpotilaiden kognitiivisten toimintojen arviointiin ja seurantaan (Morris ym. 1988). Siitä on tehty kansallisia versioita yli kahdessakymmenessä maassa (Fillenbaum ym. 2008). Esimerkiksi Euroopassa saksankielisellä alueella CERAD-tehtäväsarja on muistipoliklinikoiden yleisessä käytössä (Aebi 2002). Alkuperäisestä käytöstä poiketen suomalaisissa suosituksissa korostettiin tehtäväsarjan soveltamista seulonnassa ja suuntaamista myös muista syistä kuin AT:stä johtuvien muistisairauksien havaitsemiseen (Hänninen ym. 1999).

CERAD-tehtäväsarja on vakiinnuttanut asemansa muistisairauksien tutkimisessa Suomessa. Vuonna 2006 julkaistuissa AT:n Käypä hoito -suosituksissa CERAD-tehtäväsarjan käyttö esitetään osana perusselvityksiä, joiden tavoitteena on löytää spesifistä hoitoa edellyttävät tilat, tunnistaa oirekvaltaan tyypilliset, tavallisimmat muistisairaudet sekä erikoislääkärin arviota ja jatkotutkimuksia edellyttävät tilat. Suosituksissa esitetään ”henkisen suorituskyvyn tarkempaan arviointiin” kuuluviksi haastattelua ja ”MMSE tai kognitiivinen tehtäväsarja, kuten CERAD”. Haastattelussa arvioitaviksi asioiksi edellytetään ”vireystaso, keskittyminen ja orientaatio, arvostelu- ja päättelykyky, muisti sekä puheen ymmärtäminen ja tuottaminen” (Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito: Käypä hoito -suositus 2006). Myöhemmin vuonna 2008 julkaistussa asiantuntijasuosituksessa (Muistisairauksien hyvät hoitokäytännöt) todettiin, että ”kognitiivisen toimintakyvyn arvioinnissa perinteinen MMSE-tutkimus ei ole tarpeeksi herkkä tunnistamaan muistisairauksien varhaisvaiheen muutoksia”, ja CERAD:n katsottiin soveltuvan paremmin ensivaiheen arviointin menetelmäksi (Suhonen ym. 2008).

2014

Suomalaisia normiarvoja etsimässä

Kun CERAD-tehtäväsarja otettiin käyttöön Suomessa, jouduttiin normitietoina käyttämään pääosin yhdysvaltalaisista normitutkimuksista (Welsh ym. 1994), mikä on heikentänyt tehtäväsarjan luotettavuutta sekä kliinisessä käytännössä että tutkimushankkeissa. Åbo Akademin ja Turun yliopiston projekteista julkaistiin ensimmäiset suomalaisen CERAD-tehtäväsarjan toimivuutta arvioivat tutkimukset (Karrasch ja Laine 2003, Karrasch ym. 2005). Pieniin otoksiin (40–45 tutkittua) perustuvat tulokset viittasivat erityisesti sanalistan viivästetyn miehen palautuksen säilyvyyden 80 %:n raja-arvon olevan liian suuri (heikko spesifisyys) ja sanalistan tunnistamisen 80 %:n rajan taas liian pieni (heikko sensitiivisyys). Parhaimmaksi erottelijaksi osoittautui sanalistan oppiminen (kolmen yrityksen yhteenlaskettu tulos), jolle suosituksissa ei ollut raja-arvoa.

Vuonna 2007 saatiin väestöpohjaiseen laajempaan aineistoon perustuvat suomalaiset normiarvot (Pulliainen ym. 2007). Normiaineiston 321 terveen 63–79-vuotiaan henkilön CERAD-tuloksissa tarkasteltiin demografisten tekijöiden vaikutusta. Kouluja enemmän käyneet suoriutuivat valtaosasta tehtävistä paremmin kuin vähemmän koulutetut kuten aiemmissakin suomalaisissa tutkimuksissa (Karrasch ja Laine 2003, Karrasch ym. 2005). Koulutuksen selitysosuus muuttujien vaihtelusta oli tässä tutkimuksessa kuitenkin pienempi (enintään 11,5 %) kuin eräissä ulkomaisissa vastaavissa tutkimuksissa (Unverzagt ym. 1996, Lee ym. 2004). Sukupuolen selitysosuus suoritusten vaihtelusta oli melko pieni, mutta sitä ilmeni etenkin muistitehtävissä, joissa naiset suoriutuivat miehiä paremmin.

TAULUKOSSA 1 esitettävistä normiaineiston tehtäväkohtaisista persenttiililuvuista osassa näkyy selvästi ns. kattovaikutus, eli kyseiset tehtävät ovat huomattavan helppoja terveille henkilöille. Tällaisia tehtäviä ovat sanalistan tunnistaminen, kopiointi ja kellotaulun piirtäminen, joissa puolet normiaineistosta saavuttaa maksimituloksen. Persenttiilitalukon

TAULUKKO 1. CERAD-tehtäväsarjan tehtäväkohtaiset persenttiarvot normiaineistossa (315 tutkittua).

| Persentiili | Kielellinen sujuvuus | Nimeämistehtävä | Mini-Mental State Examination | Sanalistan oppiminen: yhteensä | Viivästetty palautus | | Tunnistus (%) | Kokonaismuisti | Kopiointitehtävä | Kuvien viivästetty mieleenpalautus | | Kello- taulun piirtäminen |
|-------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----|---------------|----------------|------------------|------------------------------------|-----|---------------------------|
| | | | | | n | % | | | | n | % | |
| 95 | 30 | 15 | 30 | 26 | 10 | 100 | 100 | 30 | 11 | 11 | 100 | 6 |
| 90 | 28 | 15 | 30 | 24 | 9 | 100 | 100 | 29 | 11 | 11 | 100 | 6 |
| 80 | 25 | 15 | 29 | 23 | 8 | 100 | 100 | 28 | 11 | 11 | 100 | 6 |
| 70 | 24 | 14 | 29 | 22 | 7 | 100 | 100 | 27 | 11 | 9 | 100 | 6 |
| 60 | 22 | 14 | 28 | 21 | 7 | 88 | 100 | 26 | 11 | 8 | 88 | 6 |
| 50 | 21 | 13 | 28 | 20 | 7 | 86 | 100 | 26 | 11 | 7 | 82 | 6 |
| 40 | 19 | 13 | 27 | 19 | 6 | 83 | 95 | 25 | 10 | 7 | 73 | 5 |
| 30 | 17 | 12 | 27 | 18 | 5 | 75 | 95 | 24 | 9 | 6 | 64 | 5 |
| 20 | 15 | 11 | 26 | 17 | 5 | 70 | 90 | 24 | 8 | 5 | 56 | 4 |
| 10 | 14 | 10 | 25 | 15 | 4 | 60 | 90 | 22 | 7 | 4 | 25 | 4 |
| 5 | 12 | 9 | 24 | 14 | 4 | 50 | 85 | 21 | 7 | 2 | 0 | 3 |

avulla voidaan nähdä, missä tehtävissä tutkittava suoriutuu keskimääräisellä, keskimääräistä paremmalla tai huonommalla tasolla. Siten se antaa vivahteikkaamman tavan tarkastella suorituksia kuin seulonnassa käytettäväksi tarkoitettuja yksittäisiä raja-arvoja.

Pelkästään normiarvojen perusteella on kuitenkin vaikea tehdä selvää rajaa sairauten perustuvien muutoksien arvioimiseen. Tämän vuoksi toisessa tutkimushankkeessa verrattiin edellä kuvattua normiaineistoa 171:n hyvin lievää (Clinical Dementia Rating eli CDR 0,5) ja lievää (CDR 1,0) Alzheimerin tautia potevien (TAULUKKO 2) tuloksiin (Sotaniemi ym. 2009a). Sanalistatehtävän kaikki osiot erottelevat verrokeista erittäin tarkasti AT-potilaat, joilla CDR-pistemäärä on 1,0 (TAULUKKO 3). Myös hyvin lievää AT:tä sairastavat (CDR 0,5) voidaan erotella verrokeista erittäin tehokkaasti sanalistan oppimisen, viivästetyn palautuksen sekä sanalistan viivästetyn kokonaismuistamisen tuloksen perusteella. AT-potilaista lähes kolmasosalla (27 %) MMSE oli Sotaniemen ym. (2009b) aineistossa 24 tai parempi, mikä on demensian totunnainen seulontaraja. Nämä potilaat erosivat selvästi verrokeista sanalistan oppimisessa, viivästetyssä palautuksessa (raakapistet), säilymisosuudessa, sanalistan tunnistamisessa ja kokonaismuistin pistemäärässä. TAULUKOSSA 4 on esitetty rajapistemäärien tehtäväkohtaiset sensitiivisyydet

ja spesifisyydet hyvin lievien ja lievien AT-taustien ja verrokkien erottelemisessa.

CERAD-tehtäväsarjan uudistetut raja-arvot muistisairauksien seulontaan

Suomalaiseen normiaineistoon ja kliinisiin käyttökokemuksiin perustuvat CERAD-tehtävien uudistetut raja-arvot perusteluineen käydään seuraavassa läpi tehtäväkohtaisesti. TAULUKON 5 CERAD-tehtäväsarjan tulosten koonnitaulukkoa voidaan suoraan käyttää testimateriaalin osana uutena tiivistelmäomakkeena liitettäväksi muistipotilaan sairauskertomukseen tai erikoissairaanhoidon läheteeseen.

Kielellisen sujuvuuden tehtävässä pyydetään luettelemaan eläimiä minuutin ajan. Validointitutkimus osoitti, että aiemmin käytetty raja-arvoa hieman suurentamalla saadaan herkkyyttä lisättyä tarkkuuden paljoka kärsimättä. Uusi raja on 16 sanaa.

Nimeämistehtävä koostuu 15 piirroskuvan nimeämisestä. Aikaisempi raja osoittautui varsin epäherkäksi ja löysi validointiaineiston AT-potilaista vain runsaat puolet, joten rajamäärää suurennetaan yhdellä pisteellä 12:een oikein nimettyyn kuvaan.

Mini-Mental State Examination on lyhyistä osatehtävistä koostuva kognitiivisen heikentymisen tason arviointiasteikko. Sen

TAULUKKO 2. Ikä, sukupuoli, koulutus ja Mini-Mental State Examinationin (MMSE) tulokset terveillä ikääntyneillä ja Alzheimer-potilailla (hyvin lievä CDR 0,5 tai lievä CDR 1,0) (Sotaniemi 2009a).

| | Terveet (n = 315) ¹ | Alzheimer-potilaat | | Vertailut ¹ |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | | CDR 0,5 (n = 62) | CDR 1,0 (n = 109) | |
| Ikä (v) | 70,6 ± 4,1 | 73,0 ± 5,3 | 73,7 ± 4 | NI < CDR 0,5** |
| Vaihteluväli | 63–80 | 61–80 | 62–80 | NI < CDR 1,0*** |
| Naisia/miehiä (%) | 67/33 | 54/46 | 53/47 | NS |
| Koulutus (v) | 9,7 ± 3,5 | 8,0 ± 3,1 | 7,4 ± 2,9 | NI > CDR 0,5* |
| Vaihteluväli | 4–21 | 1–17 | 1–18 | NI > CDR 1,0*** |
| MMSE | 27,5 ± 1,7 | 23,1 ± 3,2 | 20,4 ± 3,1 | NI > CDR 0,5*** |
| Vaihteluväli | 24–30 | 16–30 | 12–24 | NI > CDR 1,0*** CDR 0,5>CDR 1,0*** |

¹ Varianssianalyysi: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

NI = normaalit ikääntyneet, CDR = Clinical Dementia Rating Scale

TAULUKKO 3. Receiver operating characteristic -analyysi (ROC) CERADin eri osatestien kyvystä erotella normiaineistoon kuuluvaa lievää Alzheimerin tautia sairastavista. Käyräalain pinta-ala (AUC) ilmoittaa, millä tarkkuudella tehtävä erottelee Alzheimer-potilaat verrokeista. AUC 0,50 kertoo erottelukyvyn olevan sattumanvarainen, kun taas arvo 1,0 osoittaa tehtävän erottelevan ryhmät toisistaan täydellisesti. AUC = 0,90–1,0 = erinomainen, 0,80–0,90 = hyvä, 0,70–0,80 = kohtuullinen, 0,60–0,70 = heikko (Forström 1995).

| CERADin osatehtävät | AUC | | | 95 %:n luottamusväli |
|---|---------|---------|--------|-------------------------|
| | CDR 0,5 | CDR 1,0 | kaikki | |
| Kielellinen sujuvuus | 0,81 | 0,85 | 0,83 | 0,80–0,87 |
| Nimeäminen | 0,76 | 0,84 | 0,81 | 0,77–0,85 |
| Sanalistan oppiminen (summa) | 0,90 | 0,95 | 0,93 | 0,91–0,96 |
| Sanalistan viivästetty palautus (raakapisteet) | 0,95 | 0,98 | 0,96 | 0,95–0,98 |
| Sanalistan säilymisosuus | 0,87 | 0,90 | 0,89 | 0,85–0,92 |
| Sanalistan tunnistaminen | 0,88 | 0,92 | 0,90 | 0,87–0,93 |
| Kokonaismuisti (viivästetyn palautuksen raakapisteet + tunnistuksen raakapisteet) | 0,94 | 0,98 | 0,97 | 0,95–0,98 |
| Kopiointi | 0,66 | 0,76 | 0,72 | 0,68–0,77 |
| Kuvioiden viivästetty palautus (%) | 0,71 | 0,82 | 0,78 | 0,74–0,83 |
| Kellotaulun piirtäminen | 0,59 | 0,75 | 0,69 | 0,64–0,73 |

raja-arvon arviointia validointiaineistossa vaikeuttaa se, että pistemäärää alle 24 käytettiin poissulkukriteerinä normiaineistossa. Tämä huomioiden normiaineiston persenttilukujen perusteella ei ollut aihetta muutoksiin, joten raja pidetään ennallaan 25 pisteessä.

Sanalistan oppimiseen kuuluu kymmenen sanan listan opettelu kertauksen avulla kolmella yrityksellä, joiden yhteen lasketulle tulokselle ei aiemmin ollut rajaa. Aiemmissa pieneen otokseen perustuvissa tutkimuksissa

ja nyt validointiaineistossa summapistemäärä osoittautui tehokkaaksi erottelemaan AT-potilaat terveistä. Rajaksi tulee pistemäärä 17.

Kopiointitehtävässä piirretään neljä kuviota mallin mukaan. Tehtävä erottelee heikosti lievää AT:tä potevat kognitioltaan normaaleista. Validointiaineistossa kohtalainen herkkyys saavutettiin vasta lähellä maksimipistettä olevalla tuloksella, jolloin vastaavasti tarkkuus oli heikko. Sen vuoksi tälle tehtävälle ei nyt uusisakaan suosituksissa aseteta katkaisurajaa.

TAULUKKO 4. Uusien pisterajojen tehtäväkohtaiset sensitiivisyydet (sens) ja spesifisyydet (spes) 62:n hyvin lievää Alzheimerin tautia sairastavan potilaan (CDR 0,5) ja koko 171 henkilön kliinisen aineiston erottelussa 315 normaalista ikäänntyneestä. Kopiointitehtävää ei ole taulukossa mukana, koska sille ei ole pisterajaa. CDR = Clinical Dementia Rating Scale

| CERAD-osatehtävät | Pisteraja | CDR 0,5 vs normaalit | Koko aineisto vs normaalit |
|---|-----------|----------------------------|----------------------------------|
| | | Sens – Spes | Sens – Spes |
| Kielellinen sujuvuus | < 16 | 0,63–0,79 | 0,68–0,79 |
| Nimeämistehtävä | < 12 | 0,60–0,76 | 0,68–0,76 |
| Sanalistan oppiminen (summa) | < 17 | 0,81–0,83 | 0,90–0,83 |
| Sanalistan viivästetty palautus | < 5 | 0,90–0,85 | 0,94–0,85 |
| Sanalistan säilyminen (%) | < 75 | 0,79–0,80 | 0,84–0,80 |
| Sanalistan tunnistaminen (%) | < 90 | 0,68–0,91 | 0,75–0,91 |
| Kokonaismuisti (viivästetyn palautuksen raakapisteeet + tunnistuksen raakapisteeet) | < 23 | 0,86–0,89 | 0,94–0,89 |
| Kopiointitehtävä | – | – | – |
| Kuvioiden viivästetty palautus (%) | < 60 | 0,53–0,80 | 0,67–0,80 |
| Kellotaulun piirtäminen | < 5 | 0,42–0,78 | 0,59–0,78 |

Sanalistan oppimisesta viiden minuutin kuluttua tapahtuvan viivästetyn mieleen palautuksen raakapistemäärälle ei aiemmin ollut rajaa, mutta nyt validointiaineistossa se oli yksi parhaista testeistä erottelemaan lievää AT:tä. Raja on asetettavissa viiteen sanaan.

Sanalistan viivästetyn mieleen palautuksen säilymisosuus tarkoittaa viivästettyä palautusta suhteutettuna oppimisen kolmannen yrityksen tulokseen. Sen rajana käytetty 80 % osoittautui liian suureksi. Suomalaisen normiaineiston perusteella paras diagnostinen osuvuus saavutetaan, kun säilymisosuuden raja pienennetään 75 %:iin.

Sanalistan tunnistamisessa tutkittavan on eroteltava sanalistan oppimistehtävän kymmenen sanaa yhtä monen uuden sanan joukosta. Tämän tehtävän aiempi raja-arvo 80 % osoitettiin liian pieneksi. Suurentamalla raja-arvoa voitiin validointiaineistossa parantaa selvästi spesifisyyttä sensitiivisyyden säilyessä silti hyvänä, joten raja-arvo on suurennettu 90 %:iin.

Kokonaismuisti on uusi tutkimuskohde, jonka arvioinnin tulos koostuu viivästetyn palautuksen ja sanalistan tunnistamisen raakapistemääristä. AT:ssä tunnistamiseen pe-

rustuvan palautuksen muistia tukeva vaikutus vähenee enemmän kuin tiloissa, joissa ongelma painottuu muistista haun vaikeutumiseen ilman varsinaista unohtamista (otsalohkojen toimintaan vaikuttavat tilat, kuten subkortikaaliset vaskulaariset vauriot ja depressio). Pisteraja on 23.

Kuvioiden viivästetyssä mieleen palautuksessa tutkittava tuottaa uudestaan muistinvaraisesti kopiointitehtävässä piirtämänsä kuviot ja pistemääränä on viivetuloksen prosenttiosuus kopioinnin tuloksesta. Raja-arvo pidetään ennallaan 60 %:ssa, mutta testillä ei suomalaisessa aineistossa päästy kovin hyvään osuvuuteen AT:n seulonassa. Yhdessä mallin mukaan kopioimisen kanssa tehtävällä onkin eniten merkitystä muiden muistisairauksien kuin AT:n toteamisessa, mutta tarkemmat selvitykset osuvuudesta ovat tarpeen.

Kellotaulun piirtämisessä tutkittavaa pyydetään piirtämään kellotaulu numeroineen ja viisarit näyttämään aikaa kymmenen yli yksitoista. Tämäkin tehtävä näyttää suomalaisen aineiston valossa toimivan melko heikosti lievän AT:n toteamisessa. Siten senkin arvoa seulonatestinä muiden muistisairauksien kuin

TAULUKKO 5. CERAD-tehtäväsarjan tulosten koontitaulukko 2010.

| Tehtävä | Pistemäärä /enimmäispisteet | Pisteraja | Ei poikkeava / Poikkeava | |
|--|--|-----------|--------------------------|---|
| 1. Kielellinen sujuvuus | _____ | < 16 | E | P |
| 2. Nimeämistehtävä | _____/15 | < 12 | E | P |
| 3. Mini-Mental State Examination | _____/30 | < 25 | E | P |
| 4. Sanalistan oppiminen | 1. ____ 2. ____ 3. ____ | | | |
| Summa | _____/30 | < 17 | E | P |
| 5. Kopiointitehtävä | _/2 _/3 _/2 _/4 //_____/11 | - | - | - |
| 6. Sanalistan viivästetty palautus (raakapisteet) | _____/10 | < 5 | E | P |
| 7. Sanalistan viivästetty palautus (säilymisprosentti) | _____/100 | < 75 | E | P |
| 8. Sanalistan tunnistaminen (raakapisteet) | K____/10 E____/10 Yhteensä:_____/20 | - | - | - |
| 9. Sanalistan tunnistaminen (tunnistamisprosentti) | _____/100 | < 90 | E | P |
| 10. Kokonaismuisti (tehtävät 6 + 8) | _____/30 | < 23 | E | P |
| 11. Kuvioden viivästetty mieleen palautus | _/2 _/3 _/2 _/4 säilymisprosentti:_____/100 | < 60 | E | P |
| 12. Kellotaulun piirtäminen | _____/60 | < 5 | E | P |

Pisterajat perustuvat pääosin 63–80-vuotiaiden normiaineistoon ja sen tulosten vertailuun 61–80-vuotiaiden Alzheimer-potilaiden aineiston kanssa. Pistemäärän raja-arvo tulkitaan vielä normaalkiksi.

AT:n toteamisessa on varmistettava myöhemmissä tutkimuksissa. Uusissa suosituksissa raja-arvo pidetään ennallaan pistemäärässä 5.

Uudistuva CERAD – monipuolisempi tutkimusväline

Väestön ikääntyessä muistisairauksista kärsivien määrä lisääntyy. Iäkkäille suunnattujen palvelujen järjestämiseen liittyvässä päätöksenteossa tullaan tarvitsemaan yhä enemmän tietoa myös kognitiivista suoriutumiskyvystä. MMSE-asteikko on ollut tärkeä menetelmä dementia-asteikon kognitiivisen heikentymisen seulonnassa, mutta vaarana on sen nousminen liiankin määrävään asemaan päätöksenteossa. Tiettyihin pisterajoihin perustuvat käytännöt esimerkiksi asumispalveluiden järjestämisestä päätettäessä voivat olla harhaanjohtavia. MMSE-tulokseen vaikuttavat mm. testaustilanne ja -ympäristö, minkä takia pistemäärä voi vaihdella useiden pisteiden

verran eri testauskerroilla. Saman testipistemäärän taustalla saattaa olla hyvin erilainen kognitiivisen suoriutumisen profiili ja saman pistemäärän saavien henkilöiden arkielämän toimintakyky voi vaihdella huomattavasti. Vähän koulutettu ja hieman huonosti keskittyvä tutkittava saattaa saada 23 pistettä ilman, että hänellä on jokapäiväisistä toimista selviytymiseen vaikuttavaa muistisairautta. MMSE-pistemäärän perusteella ei pystytä luotettavasti arvioimaan selviytymistä. Esimerkiksi MMSE-tulos 10 pistettä ei välttämättä tarkoita vaikeaa dementiaa, jos tutkittavalla on huomattavia kielellisiä vaikeuksia, jotka heikentävät testitulosta mutta eivät välttämättä vaikuta yhtä voimakkaasti arjessa selviytymiseen. Pelkän MMSE-tuloksen perusteella ei myöskään voi arvioida esimerkiksi oikeustoimikelpoisuuden vaikuttavaa päätöksentekokykyä, vaan tarvitaan aina monipuolisempaa tietoa tiedonkäsittelyn eri osa-alueista (Pachet ym. 2010). MMSE soveltuu lähinnä osaksi muis-

tisairaiden tilan etenemisen seuranta, mutta heilläkin vaikeusasteen arviointi edellyttää myös jokapäiväisissä toimissa selviytymisen kartoitusta. CERAD-tehtäväsarja antaa monipuolisemman ja luotettavamman kuvan älyllisestä suorituskyvystä. Tarkennetut raja-arvot todennäköisesti parantavat CERAD:in käytökelpoisuutta kognitiivisesta suoriutumisesta tehtävien päätelmien perustana muutenkin kuin vain jatkotutkimusten tarpeen arvioinnin kannalta.

CERAD-tehtäväsarjaan on nyt lisätty kolme uutta pisterajaa: sanalistan kolmen yrityksen oppimistulos, viivästetyn palautuksen raakapistemäärä sekä kokonaismuistitulos. Uudet, erityisesti episodista muistia tarkentavat arvot tehostavat tehtäväsarjan muistin toiminnan arviointia. Uusissa AT:n tutkimuskriteereissä (Dubois ym. 2007) korostetaan erityisesti episodisen muistin heikentymistä varhaisimpana dementiaa ennakoivana oireena. Tyypillistä on, että sairauteen liittyvä ohimolohkojen sisäosien varhainen vaurioituminen heikentää asioiden mieleen painamista ja mielessä säilyttämistä siten, että mieleen palautuksen tukeminen, kuten vihjepalautus tai tunnistava palautus, ei normaaliin tapaan paranna muistisuoritusta (Sarazin ym. 2007). Uudessa kokonaismuistituloksessa kiteytyvät nämä AT:hen liittyvät muistiongelmät. Oppimistuloksen pistemäärälle asetetaan nyt raja-arvo, joten myös prosessoinnin tehokkuuteen liittyvät vaikeudet tulevat paremmin huomioitua kuin aiemmin. Vain säilymisosuuteen perustuva raja-arvo painotti AT:lle tyypillistä viivästetyn palautuksen epävarmuutta. Kokonaisuutena uudistetun CERADin painotus on kuitenkin AT:lle tyypillisissä tiedonkäsittelyn muutoksissa. Tulevaisuudessa saadaan toivottavasti validaatiotutkimusta myös muiden muistisairauksien osalta.

Kellotaulutehtävää on esitetty käytettäväksi keskeisenä menetelmänä iäkkäiden ajokyvyn arvioinnissa (Freund ym. 2005 ja 2008, Molnar ym. 2006). Se onkin sisällytetty Suomessa käytettyyn ajokyvystä annettavaan lääkärinlausuntolomakkeeseen. Ulkomaisessa kirjallisuudessa esitetyt tulokset testin seulontakäytöstä muistisairauksissa ovat varsin vaihtelevia. Kel-

YDINASIAT

- ▶ Väestön ikääntyessä muistisairaudet lisääntyvät ja niiden varhaisen tunnistamisen merkitys korostuu.
- ▶ Muistisairauksien varhaisen tunnistamiseen tarvitaan tehokkaita seulontavälineitä.
- ▶ Uudistetun CERAD-tehtäväsarjan suomalaisen normiaineiston ja klinisen aineiston vertailuun perustuvat raja-arvot parantavat mahdollisuuksia muistisairauksien varhaiseen tunnistamiseen.

lotaulun piirtämisen on todettu erottelevan keskivaikean ja vaikean dementian (Pinto ja Peters 2009), mutta lievemmän heikentymisen toteamisessa osuvuus on ollut huonompi (esim. Ehreke ym. 2009). Suomalaisessa validointitutkimuksessa vajaa kolmasosa AT-ryhmään kuuluvistakin sai kellotaulusta täydet pisteet. Tulokset kyseenalaistavat kellotaulutehtävän merkityksen lievän muistisairauden seulonnassa, ja laajemminkin tarvitaan lisätutkimusta sen käytöstä ajoterveyttä vaarantavien tilojen arvioinnissa.

CERAD-tehtäväsarjan suomalainen versio on osoittautunut hyödylliseksi myös muistisairauksien tutkimuksen ja kansainvälisen yhteistyön kannalta. Yhtenäisten kognitiivisten menetelmien saatavuus on edesauttanut osallistumista esimerkiksi eurooppalaisiin monikeskushankkeisiin (Lovestone ym. 2007, Visser ym. 2008). CERAD soveltuu käyttöön myös muissa ikääntyneitä koskevissa tutkimuksissa kuin vain muistisairauksiin kohdistuvissa hankkeissa (Komulainen ym. 2008, Komulainen ym. 2010). Suomen- ja ruotsinkielisestä CERAD-tehtäväsarjasta saatuja kokemuksia hyödynnettiin myös toimitettaessa vironkielistä versiota, joka julkaistiin vuonna 2009.

CERAD-tehtäväsarjan suomalaisilla käyttösuosituksilla pyritään helpottamaan muistisairauksien alkuvaiheista kärsivien löytämistä ja hoitoon pääsyä mahdollisimman varhain. Näiden seulontatestien lisäksi muistivaikeuksien esiintymisestä on hyödyllistä hankkia tietoa

2019

potilaalle läheisen henkilön haastattelulla, jossa apuvälineenä voidaan käyttää kyselylomaketta (Pulliainen ym. 2001). Seulontatehtävät eivät kuitenkaan anna tietoa muistihäiriön asteesta, laadusta tai etiologiasta. Diagnoosi perustuu kliiniseen tilaan ja käytettävissä olevien tutkimustietojen kokonaisarvioon, johon kuuluvalla laajalla neuropsykologisella tutkimuksella saadaan tarkempi kuva kognitiivisesta suoritusprofiilista kuin seulontatesteillä.

CERAD-tehtäväsarjan käytön rajoituksen on suomalaisen normitiedon rajoittuminen 63–80-vuotiaisiin. Tätä nuoremmilla ja vanhemmilla potilailla tuloksia on tulkittava varoen. Lisää normitutkimusta tarvitaan eri ikäryhmissä ja nykyistäkin normitietoa on tarpeen päivittää ns. kohorttivaikutusten takia. Esimerkiksi koulutuksen lisääntymisen vaikutus tulee todennäköisesti näkymään uusien ikäluokkien normaalisuoriutumisen, ja muillakin elinolosuhteiden muutoksilla on vaikutusta kognitiivisen ikääntymisen piirteisiin. Laajemman normitiedon varassa voitaisiin tarkentaa eri raja-arvoja eri ikäisille ja eri määrän koulutusta saaneille. Esimerkiksi korkeasti koulutetun tai työelämässä hyvin vaativissa tehtävissä olleen potilaan jatkotutkimusten tarvetta on syytä harkita, vaikka uusienkin raja-arvojen mukaan tulokset olisivat normaalit.

CERAD-tehtäväsarjan käsikirjasta ei nyt uudistusten yhteydessä suunnitella uutta päi-

nosta. Tehtäväsarjan kehitystyössä on tarkoitus hyödyntää Internet-sivuja osoitteessa www.cerad.fi. Alkuvaiheessa sieltä saa esimerkiksi uudistettuja CERAD-lomakkeita. Suunnitteilla on Internet-pohjainen sovellus, joka tuottaa potilaalle normitietoon pohjautuvan suoritusprofiiliin.

Lopuksi

Muistisairauksien toteamisen tilanne on Suomessa useisiin muihin maihin verrattuna erittäin hyvä. CERAD-tehtäväsarjan kaltaisella perusteellisella mutta taloudellisesti järkevällä seulontamenetelmällä kykenemme tehostamaan muistisairauksien varhaista toteamista. Yhtenäiset kansalliset suositukset, alueellisesti melko kattava koulutus seulontamenetelmän käyttöön sekä testauksen edullisuus takaavat muistipotilaille yhdenmukaiset mahdollisuudet ensivaiheen arviointiin jo sairauden lievässä vaiheessa. Epäasianmukaista, pelkästään MMSE:n pistemääriin perustuvaa kognitiivisen suoriutumisen karkeaa arviointia voidaan selvästi parantaa CERAD-tehtäväsarjan käyttöä tehostamalla. Uudet nykyisille ikään-tyneille paremmin sopivat testipistemäärärajat ja tarkennetut tulkintaohjeet parantavat CERAD-tehtäväsarjan käyttökelpoisuutta perusterveydenhuollon seulontamenetelmänä. ■

TUOMO HÄNNINEN, FT, dosentti
KYS:n Neurokeskus KYS, PL 1777, 70211 Kuopio ja Jyväskylän yliopiston terveystieteen laitos, Gerontologian tutkimuskeskus

VEIJO PULLIAINEN, PsT
Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveysyhtymä, neurologian poliklinikka

MONA SOTANIEMI, PsM
HUS:n Kellokosken sairaala ja Helsingin yliopiston käyttäytymistieteiden laitos, Psychologicum

LAURA HOKKANEN, PsT, dosentti
Helsingin yliopiston käyttäytymistieteiden laitos, Psychologicum

JUHANI SALO, PsL
Tampereen psykologikeskus Oy

MARJA HIETANEN, PsT, dosentti
HUS:n neurologian klinikka

TUULA PIRTILÄ, LT, professori
Itä-Suomen yliopiston neurologian yksikkö ja KYS:n Neurokeskus

MINNA PÖYHÖNEN, LT, dosentti
Helsingin yliopiston lääketieteellisen genetiikan osasto ja HUSLABin perinnöllisyyslääketieteen yksikkö

KATI JUVA, LT, dosentti
HUS:n psykiatriakeskus

ANNE REMES LT, dosentti
Oulun yliopiston neurologian klinikka

TIMO ERKINJUNTTI, LKT, professori
Helsingin yliopiston neurotieteiden osasto ja HUS:n neurologian klinikka

KIRJALLISUUTTA

- Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center-Studie. Väitöskirja, Baselin yliopisto 2002.
- Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2006 (päivitetty 15.2.2010). www.kaypahoito.fi
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, ym. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neuro* 2007;6:734-46.
- Ehreke L, Luppa M, Luck T, ym. Is the clock drawing test appropriate for screening for mild cognitive impairment? - Results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:365-72.
- Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, ym. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008;4:96-109.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
- Forsström JJ. Testien diagnostisen arvon mittaaminen ROC-käyrän avulla. *Duodecim* 1995;111:237-45.
- Freund B, Gravenstein S, Ferris R, Burke BL, Shaheen E. Drawing clocks and driving cars. Use of brief tests of cognition to screen driving competency in older adults. *J Gen Intern Med* 2005;20:240-4.
- Freund B, Colgrove LA, Petrakos D, McLeod R. In my car the brake is on the right: Pedal errors among older drivers. *Accid Anal Prevent* 2008;40:403-9.
- Hänninen T, Pulliainen V, Salo J, ym. Kognitiiviset testit muistihäiriöiden ja alkavan demensian varhaisdiagnostiikkassa: CERAD-tehtäväsarja. *Suom Lääkäril* 1999;54:1967-75.
- Hänninen T, Pirttilä T. Varhaiset neuropsykologiset muutokset demenssiassa. Kokemuksia CERAD-tehtäväsarjan käytöstä. *Suom Lääkäril* 2001;56:3941-4.
- Karrasch M, Laine M. Age, education and test performance on the Finnish CERAD. *Acta Neurol Scand* 2003;108:97-101.
- Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;111:172-9.
- Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, ym. Exercise, fitness and cognition - A randomised controlled trial in older individuals: the DR's EXTRA Study. *Eur Geriatr Med* 2010 (painossa).
- Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, ym. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 90:596-603.
- Lee DY, Lee KU, Lee JH, ym. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:72-81.
- Lovestone S, Francis P, Strandgaard K. Biomarkers for disease modification trials—the innovative medicines initiative and AddNeuroMed. *J Nutr Health Aging* 2007;11:359-61.
- Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy on the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatric Res* 2009; 43:411-31.
- Molnar FJ, Patel A, Marshall SC, Man-Son-Hing M, Wilson-KG. Clinical utility of office-based cognitive predictors of fitness to drive in persons with dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1809-24.
- Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:641-52.
- Pachet A, Astner K, Brown L. Clinical utility of the Mini-Mental Status Examination when assessing decision-making capacity. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:3-8.
- Pinto E, Peters R. Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:201-13
- Pulliainen V, Hänninen T, Hokkanen L, ym. Muistihäiriöiden seulonta – suomalaiset normit CERAD-tehtäväsarjalle. *Suom Lääkäril* 2007;62:1235-41.
- Pulliainen V, Kuikka P, Salo J, Viramo P, Erkinjuntti T. Omaisen haastattelu tärkeä muistipotilaan tutkimuksessa. *Suom Lääkäril* 2001;56:527-35.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, ym. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology* 2007;69:1859-67.
- Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, Hänninen T, Pirttilä T. The CERAD-neuropsychological battery discriminates patients with mild to very mild Alzheimer's disease with normal MMSE from cognitively healthy elderly. Kirjassa: The 5th Kuopio Alzheimer Symposium, Kuopio, Finland June 11-13, 2009(a). Abstrakti, s. 47.
- Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, Hänninen T, Pirttilä T. The validation of the Finnish version of CERAD neuropsychological battery. Kirjassa: INS Mid-Year Meeting 2009(b). 29 July – 1 August 2009. Helsinki, Finland and Tallinn, Estonia. Abstrakti, s. 34
- Suhonen J, Alhainen K, Eloniemi-Sulkava U, ym. Hyvät hoitokäytännöt etenevien muistisairauksien kaikissa vaiheissa. *Suom Lääkäril* 2008;63:9-22.
- Unverzagt FW, Hall KS, Torke AM, ym. Effects of age, education and gender on CERAD neuropsychological test performance in an African American sample. *Clin Neuropsychol* 1996;10:180-90.
- Welsh KA, Butters N, Mohs RC, ym. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 1994;44:609-14.
- Visser PJ, Verhey FRJ, Boada M, ym. Development of Screening Guidelines and Clinical Criteria for Predementia Alzheimer's Disease. The DESCRIPA Study. *Neuroepidemiology* 2008;30:254-65.

Summary

Early detection of cognitive changes in memory diseases: New cut-off scores for the Finnish version of CERAD neuropsychological battery

The evaluation of cognitive functions by using CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) is recommended as a tool in basic health care for screening of memory diseases. The reliability of this method, adopted in Finland in 1999, has been impaired by the fact that there have been no comprehensive Finnish norms to serve as the basis for the cut-off limits of the test tasks. This article presents the new, revised cut-off values for the CERAD procedure, based on the comparison of Finnish population-based normative data with those of persons having very mild or mild Alzheimer's disease.

SIDONNAISUUDET

TUOMO HÄNNINEN, VEIJO PULLIAINEN, MONA SOTANIEMI, LAURA HOKKANEN, JUHANI SALO, MARJA HIETANEN, MINNA PÖYHÖNEN, TUULA PIRTTILÄ, KATI JUVA ja ANNE REMES: Ei sidonnaisuuksia

TIMON ERKINJUNTTI: Toiminut luennoitsijana lääkealan yritysten järjestämässä ja/tai tukemissa akateemisissa koulutuksissa ulkomailla (Janssen Cilag Thailand, Janssen Cilag Spain, Shire Pharmaceuticals UK). Työnantajan määräämänä ulkomaan kongressimatkoilla lääkealan yritysten rahoittamana (Novartis, GSK, Janssen Cilag). Toiminut lääkealan yritysten asiantuntijana (Johnson-Johnson Data Safety Monitoring Board, Pfizer inc. Worldwide Commercial Development International Advisory Board, Servier Perform Dementia Adjudication Committee, Shering Clinical Advisory Board, Brains Gate ISS Advisory Board). Tehnyt lääketutkimusta korvausta vastaan (Memory Research and Treatment Centres/GSK).