

TUMMAT MARJAT JA KOGNITIO

Olkkonen Elina
Kandidaatintutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
OLKKONEN ELINA O: Tummat marjat ja kognitio
Kandidaatintutkielma, 34 sivua
Ohjaaja: Professori Marjukka Kolehmainen
Elokuu 2019

Avainsanat: tummat marjat, kognitio, polyfenolit, antosyaanit

TUMMAT MARJAT JA KOGNITIO

Marjoilla on pitkään tiedetty olevan terveyttä edistäviä vaikutuksia ravitsemuksellisten ominaisuuksiensa ansiosta. Yhdessä kasvien ja hedelmien kanssa marjat muodostavat perustan päivittäiselle ruokavaliolle. Marjoja on käytetty aiemmin pääasiassa kokonaisina marjoina, hilloina ja mehuina. Nykyisin on tarjolla myös erilaisia ekstrakteja tai kuivattuja marjoja, jotka laajentavat ja helpottavat marjojen monipuolista käyttöä. Ekstraktilla tarkoitetaan uutetta, joka on tuotettu halutusta marjasta ja joka sisältää runsaasti polyfenoleja, muttei lähes ollenkaan rasvoja, kuituja tai muita hiilihydraatteja. Marjat ovat tärkeimpiä polyfenolien, eli kasvien tuottamien bioaktiivisten yhdisteiden lähteitä suomalaisten ruokavaliossa. Polyfenoilla on havaittu olevan monia mahdollisia terveyttä edistäviä vaikutuksia. Tummat marjat sisältävät muita marjoja enemmän polyfenoleihin kuuluvia väriaineita antosyaaneja, joiden arvellaan olevan avainasemassa tarkastellessa marjojen käytön myönteisiä vaikutuksia kognitioon. Marjojen sisältämien polyfenolien ja muiden yhdisteiden vaikutuksia aivojen aineenvaihduntaan ja kognitiivisiin toimintoihin on alettu tutkia enemmän vasta tällä vuosikymmenellä.

Väestön ikääntymisen seurauksena hermostoa rappeuttavien sairauksien ilmaantuvuus on lisääntynyt. Kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen on tiiviisti yhteydessä neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin. Parantavan hoidon puuttuessa ennaltaehkäisy merkitys korostuu. Terveellisellä ruokavaliolla, ruoka-aineilla ja yksittäisillä ravintoaineilla voidaan tukea aivojen ja hermoston normaalia toimintaa ja alentaa riskiä sairastua.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, miten tummien marjojen nauttiminen vaikuttaa kognitioon. Työhön valikoituivat Suomessa tunnetuimmat tummat marjat eli mustikka, mustaherukka, marja-aronia, variksenmarja sekä juolukka, mutta varsinaista kognitioon liittyvää tutkimustietoa löytyi ainoastaan mustikasta ja mustaherukasta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen ja siihen valittujen tutkimusten perusteella voidaan todeta, että tummien marjojen nauttiminen jauheena, ekstraktina tai kokonaisena voi parantaa yksilön kognition osa-alueita sekä akuutisti että pidemmällä aikavälillä. Katsaukseen valituista tutkimuksista yhdeksän kymmenestä oli toteutettu joko pensas- tai villimustikalla, joten tämän tutkielman johtopäätökset koskevat lähes yksinomaan mustikkaa. Kognitiivinen suorituskyky marjojen käytön seurauksena parani sekä lapsilla että ikääntyneillä verrattuna kontrolliryhmiin, mutta ei aina johdonmukaisesti eikä kaikilla kognition osa-alueilla. Eniten positiivisia vaikutuksia ilmeni episodista muistia ja mieleen palauttamista mitanneissa kognitiivisissa testeissä. Ekstraktia ja jauhetta tai ekstraktia ja mehua vertailevissa tutkimuksissa ekstraktin nauttimisella oli myönteisempiä vaikutuksia kognitioon. Rajallisesta tutkimusnäytöstä johtuen ei voida määritellä tarkasti, missä muodossa ja millä annoksella saavutettaisiin parhaat mahdolliset vaikutukset yksilön kognitiiviseen toimintakykyyn.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	4
2.	TUMMAT MARJAT RUOKAVALIOSSA	5
2.1	Mustikka	7
2.2	Mustaherukka.....	7
2.3	Marja-aronia.....	8
2.4	Variksenmarja.....	8
2.5	Juolukka.....	9
3.	KOGNITIO.....	9
3.1	Kognition määritelmä	9
3.2	Kognitiota tukeva ravitseminen	10
3.1	Esimerkkejä kognitiivisista testeistä.....	11
3.1.1	The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).....	11
3.1.2	The Stroop Test	11
3.1.3	Attention Network Task (ANT)	12
3.1.4	The Go-NoGo Test.....	12
4.	TUMMIEN MARJOJEN KÄYTÖN VAIKUTUKSET KOGNITIOON	12
4.1	Ateriakoheet.....	16
4.1.1	Lapsilla toteutetut tutkimukset	16
4.1.2	Aikuisilla toteutetut tutkimukset	17
4.2	Ruokavaliointerventiotutkimukset.....	21
4.2.1	Aikuisilla toteutetut tutkimukset	21
5.	POHDINTA.....	23
6.	YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET	27
	LÄHTEET	29

1. JOHDANTO

Suomessa kasvaa noin 50 luonnonvaraista marjaa (Arktiset Aromit b). Näistä 37 on syötäviä ja kaksikymmentä soveltuu kerättäviksi ja ravintokäyttöön. Kotimaiset marjat ovat ravintoainetiheydensä, alhaisen energiasisältönsä ja kuitupitoisuutensa ansiosta tärkeä osa terveyttä edistävää ja ylläpitävää ruokavaliota (Nordic Nutrition Recommendations 2012). Marjojen sisältämät C- ja E-vitamiinit, karotenoidit ja polyfenolit osallistuvat elimistössä moniin tärkeisiin aineenvaihdunnallisiin reaktioihin, kuten antioksidanteina toimimiseen, ja muodostavat sitä kautta osan marjojen terveydelle edullisista vaikutuksista. Suomen arktiset kasvuolosuhteet ovat erityisen edulliset marjojen C-vitamiinipitoisuuksille, sillä päivälämpötilaa selkeästi alhaisempi yölämpötila suurentaa kotimaisten marjojen C-vitamiinipitoisuuksia (Törrönen 2017).

Keskimääräinen elinikä on pidentynyt ja ikääntyneiden osuus väestöstä on suurentunut nopeasti (JPND 2017). Vuoteen 2030 mennessä yli 65-vuotiaiden osuus Euroopan väestöstä tulee kasvamaan nykyisestä 20 %:sta 25 %:iin. Ilmiön seurauksena erilaiset ikääntymiseen liittyvät neurodegeneratiiviset eli hermostoa rappeuttavat sairaudet, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin tauti, ovat lisääntyneet (Gitler ym. 2017). Hermostojen rappeutuminen aiheuttaa dementiaa, mistä seuraa kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä. Parantavan hoidon puuttuessa ennaltaehkäisyllä, eli terveyttä tukevalla elintavoilla, on tärkeä rooli. Ravitsemuksen keinoin voidaan mahdollisesti hidastaa kognitiivisten toimintojen heikkenemistä ja hermostoa rappeuttavien sairauksien etenemistä (Scarmeas ym. 2018). Tiettyjen ravintoaineiden, bioaktiivisten yhdisteiden, ruoka-aineiden sekä kokonaisten ruokavalioiden osalta on saatu lupaavia tuloksia aivoterveysten ylläpitämiseen liittyen.

Tutkimukset marjojen terveysvaikutuksista ovat painottuneet sydän- ja verisuonitautien sekä kakkostyyppin diabeteksen riskitekijöihin ja niiden ehkäisyyn (Törrönen 2017). Marjojen vaikutuksia aivoterveysteen ja kognitiiviseen toimintakykyyn on kuitenkin viime vuosina ryhdytty tutkimaan vilkkaasti. Erityisesti tummat marjat ovat kiinnostava tutkimuskohde niiden sisältäessä runsaammin tiettyjä bioaktiivisia yhdisteitä (El Gharras 2009). Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään Suomessa tunnetuimpia ja eniten käytettyjä tummia marjoja, joista tutkielmaan valikoituivat mustikka, mustaherukka, marja-aronia, variksenmarja ja juolukka. Katsaukseen valittujen tutkimusten perusteella on tavoitteena selvittää, onko marjojen käytöllä ja polyfenolien saannilla myönteisiä vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin ja parantaako marjojen nauttiminen jossain muodossa yksilön suoriutumista erilaisista

kognitiivisista testeistä. Joidenkin marjojen kohdalla niiden käytön vaikutuksia kognitioon on tutkittu ainoastaan koe-eläimillä tai *in vitro*, eikä näitä tuloksia voida rinnastaa luotettavasti ihmisiin (Törrönen 2017).

2. TUMMAT MARJAT RUOKAVALIOSSA

Päivittäisestä puolen kilon kasvisannoksesta tulisi marjoja ja hedelmiä olla noin puolet (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Vain 14 % suomalaisista miehistä ja 22 % naisista täyttää tämän päiväsuosituksen kasvien, hedelmien ja marjojen osalta. Miehistä marjoja sellaisenaan käyttää päivittäin 30 % ja naisista 44 % (Valsta ym. 2017). Arktisten aromien suosituksen mukaan marjoja tulisi nauttia vähintään 2 dl päivässä parhaiden terveyshyötyjen saavuttamiseksi.

Marjoissa, kuten muissakin kasvikunnan tuotteissa, on runsaasti ravintokuitua sekä useita vitamiineja ja kivennäisaineita (Nordic Nutrition Recommendations 2012). Suuren vesipitoisuutensa ansiosta marjat sisältävät vain vähän energiaa ja ovat siten päivittäiseen ruokavalioon kuuluessaan osana onnistunutta painonhallintaa ja kroonisten elintapasairauksien ehkäisyä. Myös ravintokuitu edistää painon pysymistä normaalina ja tukee suolistomikrobien toimintaa. Tutkimusnäytön perusteella kuitupitoisten ja kasviperäisten ruokien sisällyttäminen ruokavalioon suojaa useilta sairauksilta, kuten sydän- ja verisuonitaudeilta, tyypin 2 diabetekselta ja tietyiltä syöpätyypeiltä. Vitamiinien osalta marjat ovat erityisen hyviä C- ja E-vitamiinin, folaatin ja A-vitamiinin esiasteiden eli karotenoidien lähteitä. Tummissa marjoissa mustaherukka sisältää eniten C- ja E-vitamiinia (Taulukko 1). Kalium, kalsium, magnesium, fosfori ja rauta ovat yleisimpiä marjoissa esiintyviä kivennäisaineita (Nile ja Park 2014).

Taulukko 1. Tummiin marjojen ravintosisällöt.

/100 g	Energia (kcal)	Rasva (g)	Hiilihydraatit (g)	Proteiini (g)	Kuitu (g)	C- vitamiini (mg)	E- vitamiini (mg)
Metsämustikka ^a	65	1,1	10,2	0,8	3,3	7,2	1,9
Pensasmustikka ^b	57	0,3	14,5	0,7	2,4	9,7	0,6
Mustaherukka ^a	74	1,1	9,7	1,4	5,8	128,0	2,2
Marja-aronia ^c	47	0,1	9,6	0,7	5,3	21,0	1,6
Juolukka*	-	-	-	-	-	-	-
Variksenmarja*	-	-	-	-	-	-	-

Lähteet: ^a (Fineli 2018) ^b (USDA 2018) ^c (Self Nutrition Data 2019)

* Arvoja ei ollut saatavissa tietokannoista.

Ravintoaineiden ja kuidun lisäksi marjat sisältävät runsaasti erilaisia vitamiineja ja kivennäisaineita, mutta myös muita terveystuotteita, bioaktiivisia yhdisteitä, joista tärkeimpiä ovat polyfenolit (Nile ja Park 2014). Ne ovat ryhmä kasvien tuottamia yhdisteitä, joiden kemiallinen rakenne sisältää aromaattisen renkaan ja siihen kiinnittyneen hydroksiryhmän (-OH) (D'Archivio ym. 2007). Polyfenolit jaotellaan eri pääluokkiin rakenteensa perusteella, jotka ovat flavonoidit, fenoliset hapot, fenoliset alkoholit, stilbeenit ja lignaanit. Näistä flavonoidit jakautuvat edelleen kuuteen eri alaluokkaan, joista yksi on marjojen tumman värin aiheuttavat antosyaanit. Polyfenolien synteesiin ja yhdisteiden pitoisuuksiin marjoissa vaikuttavat monet ympäristötekijät, kuten valo, lämpötila, ilmansaasteet, maaperän ominaisuudet sekä ravinteet (Hyvärinen 2001). Niiden biologinen hyväksikäytettävyys (eng. bioavailability) eli imeytyminen ja vaikutukset elimistössä vaihtelevat yhdisteiden välillä (Manach ym. 2005).

Suurimmat kokonaispitoisuudet polyfenoleja, erityisesti flavonoideihin luokiteltavia väriaineita antosyaaneja, löytyy tummista marjoista (Taulukko 2). Niistä tunnetuimpia Suomessa ovat mustikka, mustaherukka, marja-aronia, juolukka ja variksenmarja. Marjojen sisältämällä polyfenoleilla on muun muassa antioksidanttisia, antimikrobiaalisia, antikarsinogeenisiä sekä antineurodegeneratiivisia vaikutuksia sekä *in vitro* että *in vivo* (Nile ja Park 2014). Polyfenolien lukuisat terveystuotteet ovat lisääntyvän tutkimusmielenkiinnon kohteena, ja erityisesti tutkimus marjojen sisältämien fenolisten happojen ja flavonoidien imeytymisestä sekä metaboliasta on vilkasta.

Taulukko 2. Tummien marjojen antioksidantti- ja polyfenolipitoisuuksia.

/100g	Kok. antioksidantit (mmol) ^a	Kok. polyfenolit (mg) ^{b***}	Antosyaanit (mg) ^c	Proantosyanidiinit (mg) ^{d*}
Metsämustikka	8,23	780	516	148 ± 45
Pensasmustikka	3,64	700	219	313 ± 17
Mustaherukka	7,35	590	201	400 ± 60
Marja-aronia	-**	1700	410	1880 ± 370
Juolukka	-**	310	154	105 ± 7
Variksenmarja	9,17	610	360	199 ± 8

Lähteet: ^a (Halvorsen ym. 2002) ^b (Ovaskainen ym. 2008) ^c (Koponen ym. 2007) ^d (Hellström ym. 2009)

* Arvot ovat keskiarvoja ± keskihajonta ** Arvoa ei ollut löydettävissä tietokannoista *** Arvot arvioitu palkkidiagrammista

2.1 Mustikka

Suomessa ja muissa Pohjoismaissa luonnonvaraisena kasvava mustikkalaji on nimeltään metsämustikka (*Vaccinium myrtillus*) (eng. bilberry) (Suomen Lajitietokeskus a). Metsämustikan kasvualue kattaa koko Suomen ja se kasvaa tuoreissa ja kuivissa kangasmetsissä, rämeillä, korvissa sekä tunturikankailla. Pohjoisamerikkalaista alkuperää oleva pensasmustikka (*Vaccinium corymbosum*) (eng. blueberry) on metsämustikan lähisukulainen (PFAF 2019).

Metsämustikan ja pensasmustikan välillä on joitakin ravitsemuksellisia eroja (Arktiset Aromit c). Metsämustikassa on luonnonmarjoista eniten flavonoideihin kuuluvia antosyaaneja ja niiden määrä on nelinkertainen viljeltyyn pensasmustikkaan verrattuna. Metsämustikassa on myös pensasmustikkaa runsaammin kuitua ja E-vitamiinia, mutta hieman vähemmän C-vitamiinia (Taulukko 1). Pensasmustikasta on sen sijaan löydetty korkeampia pitoisuuksia flavonoleja ja 4-hydroksikanelihappoa (Riihinen ym. 2008).

Metsämustikka on puolukan rinnalla kaupallisesti tärkein luonnonmarja Suomessa (Ruokavirasto 2019). Marjojen talteenottomääriä ei hallinnoida systemaattisesti Suomessa, mutta Itä-Suomen yliopistossa toteutetun, luonnonmarjojen talteenottomääriä koskevan kyselytutkimuksen tulosten mukaan mustikan keskimääräinen, vuosittainen kokonaissato oli 183,6 miljoonaa kiloa vuosina 1997 – 2008. Mustikan keskimääräinen talteenotto prosentti oli kyseisellä ajanjaksolla 5,8 %, joten hyvin suuri osa luonnonmarjasadosta jää metsiin ja siten hyödyntämättä (Turtiainen ym. 2011). Mustikan talteenotto prosentit vaihtelevat vuotuisen sadon ja keräysaktiivisuuden mukaan. Esimerkiksi vuonna 2011 mustikoita poimittiin 12,4 miljoonaa kiloa kotitalouksien käyttöön ja kokonaissadosta vain 13 % meni myyntiin (Vaara ym. 2013).

2.2 Mustaherukka

Mustaherukka (*Ribes nigrum*) on pensaskasvi, joka on luonnonvarainen alkuperäislaji Suomessa. Viljelytarkoitukseen on jalostettu useita muita satoisampia lajikkeita (LuontoPortti a). Mustaherukan kasvualue kattaa koko Suomen ja se on mansikan jälkeen merkittävin puutarhamarja sekä viljelypinta-alaltaan että sadoltaan (Roininen ja Mokka 2008). Sitä hyödynnetään kuitenkin satoonsa suhteutettuna vähän ja melko yksipuolisesti.

Mustaherukan C-vitamiinipitoisuus on huomattavan korkea (128 mg/100 g). Määrä on lähes 18-kertainen metsämustikkaan verrattuna (Taulukko 1). Muiden tummien marjojen tavoin mustaherukka sisältää runsaasti polyfenoleja, erityisesti antosyaaneja sekä proantosyanidiineja (Karjalainen ym. 2009). Mustaherukka sisältää myös runsaasti kuitua ja E-vitamiinia. Lisäksi mustaherukan siemenissä on siemenöljyä, jonka omega-6- ja omega-3-rasvahappojen suhde on terveydelle edullinen. Siemenöljyssä on eniten linolihappoa, gammalinoleenihappoa ja alfalinoleenihappoa. Mustaherukan siemenöljy on myös luonnossa harvemmin esiintyvän, omega-3-sarjaan kuuluvan stearidonihapon lähde (Törrönen ja Sarkkinen 2013)

2.3 Marja-aronia

Marja-aronia tai musta-aronia (*Aronia melanocarpa*) on vähemmän tunnettu ja käytetty tumma pensasmarja, mutta se on yksi parhaista polyfenolisten antosyaanien ja proantosyanidiinien lähteistä (Taulukko 2) (Kulling ja Rawel 2008). Marja-aronia kuuluu aronioiden sukuun, ja se on levinnyt Eurooppaan 1900-luvun alusta lähtien. Lajikkeita on useita ja niitä on myös risteytetty keskenään. Karvaan makunsa takia marja-aroniaa käytetään usein yhdessä muiden, miedomman makuisten marjojen kanssa esimerkiksi mehuissa ja hilloissa. Marja-aroniassa on C-vitamiinia 21 g/100 g ja kuitua 5,3 g/100 g (Taulukko 1).

2.4 Variksenmarja

Variksenmarjaa esiintyy Suomessa kahta eri alalajia. Pohjois-Suomessa kasvaa pohjanvariksenmarja (*Empetrum hermaphroditum*) ja Etelä- ja Keski-Suomessa etelänvariksenmarja (*Empetrum nigrum*) (LuontoPortti b, Arktiset Aromit d). Variksenmarja viihtyy niukkaravinteisilla, kuivahkoilla kankailla sekä rämeillä ja sen poiminta-aika on pitkä. Muiden tummien marjojen tapaan se sisältää runsaasti antosyaaneja ja proantosyanidiineja (Jurikova ym. 2016). Polyfenolien kokonaispitoisuus variksenmarjassa on samaa luokkaa mustaherukan kanssa, eli noin 600 mg/100 g ja kokonaisantioksidanttipitoisuus on 9,17 mmol/100 g (Taulukko 2).

Variksenmarjan vuotuinen sato on noin 250 miljoonaa kiloa, mutta sitä hyödynnetään satoonsa suhteutettuna vähän (Roininen ja Mokka 2008). Marjaa käytetään teollisuudessa väriaineena, joissakin mehuissa ja hilloissa mustikan korvikkeena sekä viinintuotannossa. Kliininen tutkimustieto variksenmarjan terveysvaikutuksista on hyvin niukkaa, ja suurin osa tutkimuksista on toteutettu *in vitro* (Törrönen ja Sarkkinen 2013). Mahdollisten

antioksidanttisten, anti-inflammatoristen ja antikarsinogeenisten vaikutustensa vuoksi tutkimusmielenkiinto variksenmarjaa kohtaan on kuitenkin lisääntynyt (Jurikova ym. 2016).

2.5 Juolukka

Juolukka (*Vaccinium uliginosum*) on puolukoiden sukuun kuuluva monivuotinen varpukasvi (Arktiset Aromit a). Juolukan marja muistuttaa mustikkaa, mutta se on kookkaampi ja väriltään vaaleampi. Juolukka kasvaa kosteilla paikoilla, kuten rämeillä ja neva- ja korpimättäillä (Suomen Lajitietokeskus b). Vuosittainen juolukkasato on arviolta muutamia kymmeniä miljoonia kiloja, ja sitä myydään pieniä määriä (Roininen ja Mokka 2008). Vuoden 2018 MARSI -raportin mukaan myyntitietoja juolukasta ei löydy kymmenen viime vuoden ajalta.

Juolukka on maultaan mieto, minkä takia sitä sekoitetaan voimakkaampien marjojen, kuten mustaherukan tai mustikan joukkoon (Martat 2019). Sitä käytetään sekamarjana soseissa, mehuissa ja hilloissa (Roininen ja Mokka 2008). Juolukka sisältää erilaisia polyfenolisia yhdisteitä, kuten flavonoideja, antosyaaneja ja flavonoleja (Lätti ym. 2010). Määrät ovat muihin tummiin marjoihin verrattuna hieman alhaisempia (Taulukko 2).

3. KOGNITIO

3.1 Kognition määritelmä

Kognitiolla tarkoitetaan aivoissa tapahtuvaan tiedonkäsittelyyn liittyviä toimintoja, kuten havaitsemista, muistia, kielellisiä toimintoja, ajattelua sekä tarkkaavaisuutta (Paavilainen 2016). Kognitiivinen psykologia tieteenalana tutkii prosesseja, joita tarvitaan tiedon vastaanottamiseen, tallentamiseen, muokkaamiseen ja hyödyntämiseen (Eysenck ja Brysbaert 2018). Kognitiivinen psykologia voidaan edelleen jaotella neljään osa-alueeseen lähestymistapansa perusteella, joita ovat kokeellinen kognitiivinen psykologia, kognitiivinen neuropsykologia, aivokuvantamista hyödyntävä kognitiivinen neurotiede ja laskennallinen kognitiotiede (Gellatly ja Braisby 2012). Kognition tutkiminen on haastavaa ja monialaista, sillä ihmisäivoissa tapahtuva tiedonkäsittely on sekoitus psyykkisiä prosesseja ja fysiologisia vasteita sosiaalisessa, muuttuvassa ympäristössä.

Toiminnanohjaus on kognition osa-alue, joka sisältää korkeamman tason tiedonkäsittelyn prosesseja ja mahdollistaa esimerkiksi oman toiminnan tarkoituksenmukaisen suunnittelun ja kontrolloinnin, aiheettomien ärsykkeiden huomiotta jättämisen sekä sopeutumisen muuttuviin

tilanteisiin (Diamond 2013). Tutkimuksissa, joissa arvioidaan suoriutumista toiminnanohjauksen osa-alueilla, keskitytään pääosin työmuistin, kognitiivisen joustavuuden, tarkkaavaisuuden, ärsykkeiden inhibitiokyvyn ja keskittymis- ja organisointikyvyn mittaamiseen, joita varten on kehitetty useita kognitiivisia testejä (Diamond 2013, Faria ym. 2015, Sun 2016).

3.2 Kognitiota tukeva ravitsemus

Riittävä ja terveellinen ravitsemus on välttämätöntä aivojen kehityksen ja kognitiivisen toimintakyvyn ylläpidon kannalta läpi elämän (Scarmeas ym. 2018). Lapsuudessa on huolehdittava riittävästä ravintoaineiden saannista, sillä kehittyvät aivot ovat herkät erilaisille puutostiloille ja kehityshäiriöiden synnylle (Georgieff 2007). Kaikki ravintoaineet ovat tärkeitä aivojen kehitykselle, mutta erityinen painoarvo on riittävällä energian, proteiinin, raudan, sinkin, kuparin ja pitkäketjuisten monitydyttymättömien rasvahappojen saannilla. Suomalaisia ravitsemussuosituksia noudatteleva ruokavalio vastaa pitkälti välimerentyypistä ruokavaliota, josta on olemassa myönteistä tutkimusnäyttöä kognitiiviseen suorituskyykyyn liittyen (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014, Petersson ja Philippou 2016). Ravitsemussuosituksissa sekä Välimeren ruokavaliossa pääpaino on runsaassa ja monipuolisessa kasvikkunnan tuotteiden, täysjyväviljojen ja tyydyttymättömien rasvojen saannissa ja punaisen lihan käytön rajoittamisessa. Siten voidaan sanoa, että nykyisten ravitsemussuositusten mukainen ruokavalio tukee kognitiivisen suorituskyyvyn kehittymistä ja ylläpitoa.

Yksittäisten ravintoaineiden lisäksi joillakin ruoka-aineilla, kuten kalalla, kasviksilla, marjoilla ja hedelmillä sekä kokonaisilla ruokavalioidella, kuten Välimeren ja MIND-ruokavaliolla, on pääasiassa havainnoivissa tutkimuksissa osoitettu olevan positiivisia kognitiota suojaavia vaikutuksia (Scarmeas ym. 2018, Gardener ja Rainey-Smith 2018). MIND-ruokavalio eli Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay on kehitetty vähentämään neurodegeneratiivisten sairauksien riskiä, ja siihen on erityisesti kerätty sellaisia ruoka-aineita, joista on olemassa näyttöä kognitioon liittyen (Marcason 2015). Ruokavaliossa suositetaan kasvipäisiä ruokia, erityisesti marjoja, vihreitä lehtivihanneksia ja papuja. Folaatin, kuidun, antioksidanttien ja yksittäistyydyttymättömien rasvahappojen saanti pidetään runsaana (Scarmeas ym. 2018). Aivot ovat herkkiä elin oksidatiiviselle stressille, minkä takia antioksidanttien liian vähäinen saanti voi lisätä riskiä dementian synnylle ja kognitiivisten toimintojen heikkenemiselle (Mecocci ym. 2018). Antioksidanttien pääasiallisia lähteitä

ruokavaliossa ovat marjat, hedelmät, tietyt vihannekset ja täysjyvävilja (Scarmeas ym. 2018). Niistä C- ja E-vitamiinia, flavonoideja ja karoteeneja on runsaasti tummissa marjoissa (Taulukko 2).

Ikääntymiseen liittyvä kognition heikkeneminen on seurausta aivoissa tapahtuvista histologisista ja patofysiologisista muutoksista, kuten lisääntyvästä happiradikaalien määrästä, oksidatiivisesta stressistä ja neuroinflammaatiosta (Floyd ja Hensley 2002). Lisäksi dementian ja hermostoa rappeuttavien sairauksien yhteydessä aivoverenkierto on hidastunut ja heikentynyt (Nagahama ym. 2003, Ruitenbergh ym. 2005). Tämä johtuu aivoverisuonten rakenteesta ja toiminnassa tapahtuvista muutoksista, joita ilmenee ikääntyessä (Farkas ja Luiten 2001). Heikentyneen verenkierron seurauksena neuronien toiminta häiriintyy niiden kärsiessä glukoosin ja muiden ravintoaineiden puutteesta, mikä näkyy kognitiivisten toimintojen heikkenemisenä.

Erilaisiin ruokavaliotekijöihin, kuten tummien marjojen sisältämiin flavonoideihin ja muihin antioksidantteihin keskittyvissä kliinisissä kokeissa pyritään selvittämään, kuinka näitä muutoksia voidaan hidastaa ravitsemuksen keinoin. Tutkimuksissa saavutettuja myönteisiä tuloksia on selitetty osittain edellä mainittujen vaikutusmekanismien kautta.

3.1 Esimerkkejä kognitiivisista testeistä

3.1.1 The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

The Rey Auditory Verbal Learning (RAVLT) – testiä käytetään episodisen ja verbaalisen muistin sekä oppimisen mittaamiseen (Bean 2011). Tutkittavalle toistetaan 15 substantiivin sanalista (lista A) viisi kertaa, minkä jälkeen hänen tulee toistaa niin monta sanaa listalta kuin mahdollista. Toinen 15 sanan lista (lista B) esitetään tutkittavalle, minkä hän kuulee uudestaan vain kerran. Välittömästi tämän jälkeen tutkittavan tulee toistaa alkuperäiseltä listalta (lista A) niin monta sanaa kuin mahdollista. Tämän jälkeen odotetaan 20 minuuttia, minkä jälkeen tutkittavaa pyydetään toistamaan listan A sanat. Viivästettyä mieleen palauttamista mitataan toistamalla tutkittavalle 50 sanan lista, jossa on sanat listasta A sekä B ja lisäksi 20 uutta sanaa. Tutkittavan tulee tunnistaa 50 sanan joukosta listan A sanat (Bean 2011).

3.1.2 The Stroop Test

The Stroop -testiä käytetään mittaamaan toiminnanohjaukseen kuuluvaa epäolennaisten ärsykkeiden inhibitiokykyä ja tarkkaavaisuuden suuntaamista (Scarpina ja Tagini 2017). Tutkittavalle esitetään tietokoneen ruudulla väriä merkitseviä sanoja, jotka on kirjoitettu eri väreillä aiheuttaen ristiriitaa (esimerkiksi ”punainen” sinisellä värillä kirjoitettuna) tai siten, että sanan merkitys ja väri vastaavat toisiaan. Tutkittavan tulee tunnistaa, minkä värinen sana on ja siten vastustaa ärsykettä lukea sana. Sanojen merkityksen ja värin ollessa ristiriidassa reaktioajat hidastuvat ja virheiden määrä lisääntyy (Scarpina ja Tagini 2017).

3.1.3 Attention Network Task (ANT)

Attention Network Task (ANT) tai siitä muokattu versio Modified Attention Network Task (MANT) on kehitetty mittaamaan toiminnanohjausta ja siihen liittyvää tarkkaavaisuutta ja sen suuntaamista (Togo ym. 2015). Tietokoneen ruudulle ilmestyy joko vasemmalle tai oikealle osoittavia nuolia, ja tutkittavan on painettava tietokoneen nuolinäppäintä osoittaakseen, mihin suuntaan keskimäinen nuoli osoittaa. Ennen nuolien ilmestymistä näytölle saattaa ilmestyä erilaisia vihjeitä, ja nuolet saattavat kaikki osoittaa joko samaan suuntaan tai eri suuntiin. Lapsille sovelletussa versiossa tutkittavalle näytetään nuolten sijaan rivi kaloja, jolloin tutkittavan on painettava nuolinäppäintä siihen suuntaan, johon keskimäinen kala on uimassa (Hussain ja Wood 2010).

3.1.4 The Go-NoGo Test

Go-NoGo -testi mittaa tutkittavan kykyä inhiboida eli vastustaa ja säädellä häiritseviä ulkoisia ärsykeitä, mikä on yksi toiminnanohjauksen osa-alueista (Diamond 2013). Tutkittavan tulee reagoida ja painaa nappia, mikäli tietokoneen ruudulle ilmestyy Go-stimulus ja puolestaan välttää napin painamista, kun ruudulle ilmestyy NoGo-stimulus. Esimerkiksi eräässä lasten Go-NoGo-testin versiossa tietokoneen ruudulla esiintyy multakasoja, joista nousee joko myyrän tai jäniksen pää (Whyte ym. 2016). Myyrä toimii Go-stimulusena, jolloin nappia tulee painaa ja jänis No-Go-stimulusena.

4. TUMMIEN MARJOJEN KÄYTÖN VAIKUTUKSET KOGNITIOON

Tutkimus marjojen sisältämien bioaktiivisten yhdisteiden, pääasiassa flavonoideihin kuuluvien antosyaanien vaikutuksista kognitioon on vilkasta (Lamport ym. 2012, Kent ym. 2017) (Taulukko 3 ja 4). Huomattava osa tutkimuksista liittyen mustikoiden kognitiovaikutuksiin on

toteutettu pensasmustikoilla (*Vaccinium corymbosum*) ja suomalaisen metsämustikan (*Vaccinium myrtillus*) vaikutuksista kognitioon ei voitu löytää julkaistuja tutkimuksia (Törrönen 2017). Alla taulukoiduissa tutkimuksissa villimustikaksi nimetty marja on lajikkeeltaan kanadanmustikka (*Vaccinium angustifolium*). Monista vähemmän käytetyistä tummista marjoista, kuten marja-aroniasta, juolukasta ja variksenmarjasta, ei löydy juurikaan ihmisillä toteutettuja klinisiä kokeita kognitioon liittyen.

Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetystä yhdestätoista tutkimuksesta kuusi tutki marjavalmisteen nauttimisen vaikutusta kognitioon akuutisti ja viisi oli pidempikestoisia ruokavaliointerventioita, joissa nautittiin päivittäin marjatuotetta (Taulukko 3 ja 4). Suurimmassa osassa tutkimuksista marja oli jauheen muodossa, joka oli valmistettu pakastekuivaamalla kokonaista kanadanmustikkaa (*Vaccinium angustifolium*) tai pensasmustikkaa (*Vaccinium corymbosum*). Valtaosassa tutkimuksista marjajauhe sekoitettiin veteen tai hedelmämehuun ja nautittiin juoman muodossa (Whyte ym. 2016, Barfoot ym. 2018, McNamara ym. 2018, Whyte ym. 2018, Miller ym. 2018, Dodd ym. 2019). Marjaekstrakteja käytettiin kahdessa tutkimuksessa (Watson ym. 2015, Whyte ym. 2018). Niillä tarkoitetaan halutusta marjasta valmistettuja uutteita, jotka sisältävät pääosin marjojen bioaktiivisia yhdisteitä, mutta eivät juurikaan marjojen sisältämää rasvaa, kuituja tai muita hiilihydraatteja.

Taulukko 3. Tummia marjoja sisältävien aterioiden vaikutukset kognitioon.

Viite (maa)	Tutkittavat	Tutkimusasetelma	Interventio	Antosyaanit	Kognitiiviset testit	Keskeiset tulokset	
(Watson ym. 2015) (Uusi-Seelanti)	N=36, vuotiaita aikuisia	18-35- terveitä	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu, vaihtovuoroinen koeasetelma	Mustaherukkaekstrakti vs. kylmäpuristettu mustaherukkamehu, joissa sama polyfenolisisältö vs. vertailujuoma	552 mg (ekstrakti ja mehu)	70 min marja-aterian jälkeen seitsemän toistokertaa: RVIP (työmuisti, tarkkaavaisuus), Stroop (tarkkaavaisuus, inhibitio) ja TDV (tarkkaavaisuus)	Työmuisti ja tarkkaavaisuus paranivat (RVIP), p=0,011, ekstraktin nauttimisen jälkeen. Tarkkaavaisuus parani (TDV), p=0,044) mustaherukkamehun nauttimisen jälkeen kolmella toistokerralla.
(Whyte ja Williams 2015) (Iso-Britannia)	N=14, vuotiaita, koululaisia	8-10- terveitä	Pilottitutkimus, vaihtovuoroinen koeasetelma	200 g tuoreita pensasmustikoita, 100 ml kevytmaidon ja sakkaroosia vs. vertailujuoma	143 mg	2 h marja-aterian jälkeen Go- NoGo-testi (inhibitio), RAVLT (episodinen muisti, mieleen palauttaminen), Stroop (tarkkaavaisuus, inhibitio), N-back (työmuisti) ja OLT (avaruudellinen muisti)	Sanojen viivästynyt mieleen palauttaminen parani (RAVLT), p=0,038. Ei merkitseviä vaikutuksia toiminnanohjausta mittaavissa testeissä.
(Whyte ym. 2016) (Iso-Britannia)	N=21, vuotiaita, koululaisia	7-10 terveitä	Kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu, vaihtovuoroinen koeasetelma	Pakastekuivattu villimustikkajauhe (15 g tai 30 g) vs. vertailujuoma	127 mg (15 g annos) ja 253 mg (30 g annos)	Ennen marja-ateriaa sekä 1, 3 ja 6 h marja-aterian jälkeen: AVLT (episodinen muisti, mieleen palauttaminen), MFT (tarkkaavaisuus, inhibitio), Go-NoGo (inhibitio) sekä PMT (inhibitio)	Sanojen mieleen palauttaminen parani (AVLT), p=0,023, 30 g annoksen juoneilla 1 h 15 min sekä 6 h juoman nauttimisen jälkeen. Tarkkaavaisuus parani (MFT), p=0,035, 30 g annoksen juoneilla 3 h juoman nauttimisen jälkeen. Kontrolliryhmän kyky

							inhiboida epäolennaisia ärsykeitä (Go-NoGo) oli muita ryhmiä parempi.
(Whyte ym. 2017) (Iso-Britannia)	N=21, vuotiaita, koululaisia	7-10- terveitä	Kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu, vaihtovuoroinen koeasetelma	Pakastekuivattu villimustikkajauhe (30 g) vs. vertailujauhe	253 mg	MANT (tarkkaavaisuus) suoritettiin tutkimuksen alussa sekä kahdesti 2 viikon aikana 3 h juoman nauttimisen jälkeen	Reaktioajat paranivat mustikkaa nauttineilla testin haastavuuden lisääntyessä (MANT), p=0,026, p=0,029, p=0,021
(Barfoot ym. 2018) (Iso-Britannia)	N=54, vuotiaita, koululaisia	7-10- terveitä	Satunnaistettu, yksöissokkoutettu rinnakkaistutkimus	Pakastekuivattu villimustikkajauhe (30 g) vs. vertailujauhe	253 mg	Ennen marja-ateriaa sekä 2 h marja-aterian jälkeen AVLT (episodinen muisti, mieleen palauttaminen) MANT (tarkkaavaisuus) ja TOWRE- 2 (sanojen lukemisen tarkkuus ja sujuvuus)	Mustikkaa nauttineilla reaktioaika parani (MANT), p=0,078 ja verbaalinen muisti parani kahdella osa-alueella (AVLT), p=0,035 ja p=0,04.
(Dodd ym. 2019) (Iso-Britannia)	N=18, vuotiaita, aikuisia	60-75- terveitä	Satunnaistettu, kontrolloitu vaihtovuoroinen koeasetelma	Pakastekuivattu pensasmustikkajauhe (30 g) vs. vertailujauhe	508 mg	Ennen sekä 2 h ja 5 h marja- aterian jälkeen suoritettiin 14 eri toiminnanohjausta ja muistia mittaavaa testiä	Kontrolliryhmän suoriutuminen oli heikompaa 2 h kuluttua marja-ateriasta (p=0,04). Muistitesteissä mustikkaa nauttineet tunnistivat enemmän sanoja 2 h kuluttua marja-ateriasta (p=0,02).

AVLT, auditory verbal learning test; MANT, modified attention network task; MFT, modified flanker task; OLT, object location task; PMT, picture matching task; RAVLT, rey auditory verbal learning test; RVIP, rapid visual information processing; TDV, the digit vigilance; TOWRE-2, test of word reading efficiency

4.1 Ateriakokeet

Sekä lapsilla että aikuisilla on tehty ateriatutkimuksia, joissa on selvitetty tummien marjojen vaikutusta aterianjälkeiseen kognitiiviseen suorituskyykyyn (Taulukko 3). Lapsilla tutkimus on keskittynyt 7-10-vuotiaisiin, ja tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyistä ateriatutkimuksista neljä kuudesta on toteutettu kyseisellä ikäryhmällä (Whyte ja Williams 2015, Whyte ym. 2016, Whyte ym. 2017, Barfoot ym. 2018). Mukana on myös nuorilla, 18-35-vuotiailla aikuisilla toteutettu tutkimus, joka on samalla ainoa mustaherukkatutkimus (Watson ym. 2015) ja 60-75-vuotiailla ikääntyneillä toteutettu tutkimus (Dodd ym. 2019). Ateriatutkimuksissa kiinnostus on kohdistunut erityisesti tarkkaavaisuuden, episodisen muistin ja työmuistin mittaamiseen, jotka ovat olennaisia toiminnanohjauksessa eli korkeamman tason tiedonkäsittelyn prosesseissa (Diamond 2013). Tutkimuksissa saatu näyttö siitä, että tummien marjojen nauttiminen parantaa kognitiivista suorituskyykyä näillä osa-alueilla on lupaavaa, mutta vaihtelee riippuen tutkimuksesta, käytetystä testistä ja annoksesta (Taulukko 3).

4.1.1 Lapsilla toteutetut tutkimukset

Isobritannialaisessa ateriatutkimuksessa oli tavoitteena selvittää, kuinka erikokoiset annokset pakastekuivattua villimustikkajauhetta (*Vaccinium angustifolium*) sisältävää juomaa vaikuttaa akuutisti kognitiivisista testeistä suoriutumiseen (Whyte ym. 2016). Terveille 7-10-vuotiaille lapsille (N=21) annettiin nautittavaksi joko 15 g (127 mg antosyaaneja) tai 30 g (253 mg antosyaaneja) mustikkajauhetta sisältävää juomaa tai vaihtoehtoisesti vertailujuomaa. Tutkittavat suorittivat neljä erilaista kognitiivista testiä ennen juoman nauttimista sekä 1, 3 ja 6 tuntia juoman nauttimisen jälkeen. Sanojen mieleen palauttaminen parani merkitsevästi episodista ja kielellistä muistia mittaavassa testissä (AVLT) heillä, jotka olivat juoneet 30 g mustikkaa sisältävän juoman, ja tarkkuustulokset olivat merkitsevästi parempia (MFT) kolmen tunnin kuluttua saman annoksen nauttimisen jälkeen (Taulukko 3). Tutkimuksen tulosten perusteella mustikkajauheella ja antosyaaneilla oli annoksesta riippuvainen vaikutus kognitioon, sillä 30 g:n annoksilla tapahtuivat merkitsevimmät parannukset ja vertailujuomaa nauttineiden suoriutuminen oli heikointa.

Myöhemmin Whyte ym. (2017) tarkastelivat 30 g:n mustikkajauheannoksen (253 mg antosyaaneja) vaikutusta kognitioon samalla ikäryhmällä 3 tuntia annoksen nauttimisen jälkeen. Tavoitteena oli toistaa ja vahvistaa edellisessä tutkimuksessa saavutettuja tuloksia

(Whyte ym. 2016). Tutkimuksessa kognition arviointivälineenä käytettiin Modified Attention Network-testiä (MANT), joka keskittyy toiminnanohjauksen mittaamiseen ja jonka vaikeustasoa pystyttiin säätämään esimerkiksi häiritseviä ärsykeitä lisäämällä. Mustikkajauhetta nauttineilla reaktioajat olivat merkitsevästi parempia kuin kontrolliryhmäläisillä ja he suoriutuivat kontrolliryhmää paremmin testin haastavuuden ja häiriötekijöiden lisääntyessä.

Barfoot ym. (2018) toteuttivat tutkittavilta sokkoutetun tutkimuksen, jonka tavoitteena oli toistaa Whyten, Schaferin ja Williamsin (2016, 2017) (Taulukko 3) havaitsemia tuloksia käyttämällä samaa 30 g pakastekuivattua villimustikkaa sisältävää juomaa sekä vertailujuomaa. Tutkittavina oli terveitä, 7-10-vuotiaita alakoululaisia (N=54). Tutkittavat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toiset nauttivat 30 g mustikkajauhetta sisältävää juomaa ja toiset vertailujuomaa. Lähtötasossa ennen juoman nauttimista sekä kaksi tuntia juoman nauttimisen jälkeen suoritettiin kolme erilaista kognitiivista testiä, jotka mittasivat toiminnanohjauksen eri osa-alueita ja muistia. Mustikkaa nauttineiden reaktioajat olivat parempia testissä, joka mittasi toiminnanohjausta (MANT), mutta tarkkuustuloksissa ei ollut merkitseviä eroja ryhmien välillä. Myös episodista sekä verbaalista muistia ja sanojen mieleen palauttamista mittaavassa testissä (AVLT) mustikkaa nauttineet suoriutuivat paremmin kuin kontrolliryhmäläiset. Tulokset olivat yhteneviä Whyten ja kollegoiden (2016, 2017) raportoimien tulosten kanssa.

4.1.2 Aikuisilla toteutetut tutkimukset

Watson ym. (2015) vertailivat satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebo-kontrolloidussa vaihtovuorokokeessaan kolmen erilaisen valmisteiden akuutteja vaikutuksia kognitioon terveillä, nuorilla aikuisilla (N=36). Valmisteina käytettiin mustaherukkaekstraktia ja kylmäpuristettua mustaherukkamehua, jotka annosteltiin tutkittavan kehonpainon mukaan, sekä vertailujuomaa. Tutkittavat suorittivat 70 minuuttia juoman nauttimisen jälkeen kolme erilaista tarkkaavaisuutta ja reaktionopeutta mittaavaa testiä. Kukin testi toistettiin seitsemän kertaa. Mustaherukkaekstraktin nauttimisen jälkeen työmuisti ja tarkkaavaisuus (RVIP) paranivat merkitsevästi kontrolliryhmään verrattuna. Mustaherukkamehun nauttimisella sen sijaan ei ollut merkitsevää vaikutusta RVIP-testistä suoriutumiseen. Reaktionopeuksissa (TDV) tapahtui merkitseviä parannuksia 1., 4., ja 7. toistokerroilla kylmäpuristetun mustaherukkamehun nauttimisen jälkeen verrattuna lähtötason mittauksiin (Taulukko 3). Tutkimuksessa mitattiin myös verihiutaleiden monoamiinioksidaasi-entsyymin (MAO-B) määrää veressä valmisteiden nauttimisen jälkeen. Monoamiinit ovat kognitiivisten toimintojen

kannalta välttämättömiä välittäjäaineita, ja niitä hajottavan entsyymin (MAO-B) estäjiä käytetään neurodegeneratiivisten sairauksien hoidossa (Finberg ja Rabey 2016). Tutkimuksessa (Watson ym. 2015) mustaherukkamehu inhiboi MAO-B:n määrää sekä tasasi verensokerin laskua 70 minuutin aikana, jolloin suoritettiin kognitiivisia testejä. Ekstraktilla ei ollut samanlaista vaikutusta.

Dodd ym. (2019) tutkivat pensasmustikasta (*Vaccinium corymbosum*) valmistetun pakastekuivatun jauheen ja vertailutuotteen akuutteja vaikutuksia kognitioon terveillä, 60-75 vuotiailla miehillä ja naisilla (N=18). Tutkittavat satunnaistettiin 30 g mustikkajauhetta nauttivien (508 mg antosyaaneja) sekä vertailujauhetta nauttivien ryhmään. Toiminnanohjausta ja muistia mittaavat kognitiiviset testit, joita oli yhteensä 14 erilaista, suoritettiin lähtötilanteessa ennen interventiota sekä 2 h ja 5 h intervention jälkeen. Tutkittavilta mitattiin myös verenpaine, valtimoiden jäykkyysaste sekä plasman aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF) pitoisuus. Mustikkatuotetta nauttineiden suoriutuminen testeistä oli tasaista sekä 2 h että 5 h intervention jälkeen, kun taas kontrolliryhmäläisillä suoriutuminen heikkeni merkitsevästi 2 h kohdalla. Mustikkajauheen käyttö ei johtanut selkeästi parempiin suorituksiin yksittäisissä kognitiivisissa testeissä, mutta tietyillä muistia mittaavien testien osa-alueilla mustikkaa nauttineet saavuttivat parempia tuloksia (Taulukko 3). Lisäksi intervention jälkeen mitattu systolinen verenpaine oli mustikkaryhmäläisillä alhaisempi kuin kontrolliryhmäläisillä, kun verrattiin lähtötasoon.

Taulukko 4. Tutkimukset tummien marjojen käytön yhteydestä kognitioon osana ruokavaliointerventioita.

Viite	(maa)	Tutkittavat	Tutkimusasetelma	Interventio	Antosyaanit	Kognitiiviset testit	Keskeiset tulokset
(Krikorian ym. 2010) (Yhdysvallat)		N=16, keski-ikänsä 76.2 (± 5.2) vuotiaita miehiä ja naisia, joilla lievää kognition heikentymistä (MCI)	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu 12 viikon interventio	Jäisistä villimustikoista valmistettu mehu (N=9) vs. vertailumehu (kontrolliryhmä toisesta tutkimuksesta, N=7) kolmesti päivässä	428 mg	Lähtötasossa ja tutkimuksen viimeisellä viikolla: V-PAL (episodinen muisti, mieleen palauttaminen) ja CVLT (episodinen muisti, mieleen palauttaminen)	Sanojen mieleen palauttaminen parani molemmissa testeissä mustikkaa nauttineilla: (V-PAL), p=0,009 ja (CVLT), p=0,04
(Schrager ym. 2015) (Yhdysvallat)		N=20, 61-81-vuotiaita, terveitä miehiä ja naisia	Satunnaistettu, plasebo-kontrolloitu 6 viikon interventio	Jäisiä pensasmustikoita (280 g) vs. porkkanamehua päivittäin 6 viikon ajan	-	Lähtötasossa ja tutkimuksen viimeisellä viikolla: SRT ja TMT-B (havaintokyky, psykomotorinen nopeus), DTAG (jaettu tarkkaavaisuus)	Mustikkaa nauttineet tekivät vähemmän virheitä motorisen ja kognitiivisen tehtävän yhdistävässä testissä (DTAG), p=0,048. Ei merkitseviä muutoksia reaktioajoissa tai toiminnanohjauksessa.
(McNamara 2018) (Yhdysvallat)	ym.	N=76, 62-80-vuotiaita miehiä ja naisia, joilla lievää kognition heikentymistä (MCI)	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu 24 viikon interventio	Pakastekuivattu villimustikkajauhe (25 g) + plaseboöljy vs. kalaöljy + plasebojauhe vs. kalaöljy + mustikkajauhe vs. plaseboöljy + plasebojauhe päivittäin 24 viikon ajan	269 mg	Lähtötasossa ja tutkimuksen lopussa (viikko 24): DEX (kognitiivinen toimintakyky), TMT (havaintokyky, psykomotorinen nopeus), COWP (verbaalinen sujuvuus), HVLT (verbaalinen	Mustikkaa nauttineet raportoivat vähemmän kognitiivisia oireita ja saamattomuutta (DEX), p=0,05 viikolla 24 sekä seurantaviikolla 48, ja oikeiden sanojen erottaminen parani (HVLT), p=0,04 viikolla 24.

oppiminen, episodinen muisti)

(Whyte ym. 2018) (Iso-Britannia)	N=112, 65-80-vuotiaita, terveitä miehiä ja naisia	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu 6 kuukauden interventio	Pakastekuivattu villimustikkajauhe (500 mg tai 1000 mg) vs. villimustikasta tehty ekstrakti (100 mg) vs. vertailujauhe päivittäin 6kk ajan	1,35 mg (500 mg jauhetta) 2,7 mg (1000 mg jauhetta) 7 mg (100 mg ekstraktia)	Viikoilla 0, 12 ja 24: RAVLT (episodinen muisti, mieleen palauttaminen), ORT (visuaalinen, episodinen muisti), CBT (työmuisti), SMST (työmuisti), MANT (toiminnanohjaus), Stroop (tarkkaavaisuus, inhibitio)	Sanojen mieleen palauttaminen parani (RAVLT), p=0,038 sekä lyhyt työmuisti parani (CBT), p=0,069, ekstraktia nauttineilla viikon 12 mittauksissa. Jauheilla ei ollut vaikutusta kognitioon.
(Miller ym. 2018) (Yhdysvallat)	N=37, 60-75-vuotiaita, terveitä miehiä ja naisia	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu 3 kuukauden interventio	Pakastekuivattu mustikkajauhe (24 g) vs. vertailujauhe kahdesti päivässä 3kk ajan	460 mg	2., 3. ja 4. tutkimuskerta: TST (tehtävänvaihto) DS (työmuisti), vMWM (avaruudellinen hahmottaminen), ANT (tarkkaavaisuus) 2. ja 4. tutkimuskerta: TMT (havaintokyky, psykomotorinen nopeus), CVLT-II (episodinen muisti, mieleen palauttaminen)	Sanojen mieleen palauttaminen parani ja toistuvien virheiden määrä väheni (CVLT), p=0,031, mustikkaa nauttineilla. Tehtävänvaihto sujui virheettömämmin (TST), p=0,033, mustikkaa nauttineilla.

ANT, attention network task; CBT, corsi blocks task; COWP, Controlled Oral Word Production; CVLT-II, California verbal learning test, 2nd edition; DEX, Dysexecutive Questionnaire; DS, digit span; DTAG, dual-task adaptive gait test; HVLTL, Hopkins Verbal Learning Test; MANT, modified attention network task; MCI, mild cognitive impairment; ORT, object recognition task; RAVLT, rey auditory verbal learning test; SMST, Sternberg memory scanning task; SRT, simple reaction time; TMT-B, trail making test, osa B; TMT, trail making test; vMWM, virtual morris water maze ; V-PAL, verbal paired associate learning test

4.2 Ruokavaliointerventiotutkimukset

Tummien marjojen pitkäaikaisemman käytön vaikutuksia kognitioon on tutkittu tähän mennessä vain aikuisilla, pääosin yli 60-vuotiailla ikääntyneillä (Taulukko 4). Kiinnostus on kohdistunut sekä terveisiin (Schrager ym. 2015, Whyte ym. 2018, Miller ym. 2018) että niihin ikääntyneisiin, joilla on todettu lievää kognitiivista heikentymistä (Krikorian ym. 2010, McNamara ym. 2018). Interventiotutkimuksissa käytetyt kognitiiviset testit ovat keskittyneet mittaamaan pääosin toiminnanohjauksen osa-alueita, kuten reaktionopeutta ja havaintokykyä sekä muistin eri osa-alueita, kuten lyhyttä työmuistia ja episodista muistia. Joitakin alla olevissa tutkimuksissa käytettyjä kognitiivisia testejä, kuten CVLT:ia (California Verbal Learning Test), käytetään apuna muistihäiriöiden, kuten lievän kognitiivisen heikentymisen diagnostiikassa (Silva ym. 2012). Interventioiden kesto tutkimuksissa vaihtelee 6 viikosta 6 kuukauteen, samoin päivittäin nautitun marja-annoksen ja antosyaaniannoksen määrä.

4.2.1 Aikuisilla toteutetut tutkimukset

Krikorian ym. (2010) tutkivat mustikan vaikutuksia kognitioon ikääntyneillä (N=9), joilla oli diagnosoitu lievää kognitiivista heikentymistä. Interventio kesti 12 viikkoa, minkä aikana tutkittavat nauttivat joko jäisistä villimustikoista tehtyä mehua tai greipinmakuista vertailujuomaa. Päivittäin nautitun annoksen suuruus määräytyi tutkittavan kehonpainon mukaan ja vaihteli 444-621 ml:n välillä. Kontrolliryhmä (N=7) oli peräisin toisesta tutkimuksesta. Kognitiiviset testit, jotka mittasivat muistia ja mieleen palauttamista (V-PAL ja CVLT) suoritettiin lähtötasossa sekä tutkimuksen lopussa viikolla 12. Mustikkaa käyttäneiden suoriutuminen molemmista kognitiivisista testeistä parani verrattuna lähtötasoon ja tulokset olivat parempia kuin vertailutuotetta käyttäneillä.

Myöhemmin McNamara kollegoineen (2018) pyrkivät selvittämään, mitä vaikutuksia villimustikkajauheen, kalaöljyn tai näiden yhdistelmän nauttimisella on kognitioon 62-80-vuotiailla ikääntyneillä, joilla kognitio on lievästi heikentynyt. Tutkittavia oli huomattavasti enemmän (N=76) kuin Krikorianin ym. (2010) tutkimuksessa, ja interventio kesti 6 kuukautta. Tulokset olivat samansuuntaisia, sillä verbaalista oppimista ja oikeiden sanojen erottelukykyä mittaavassa testissä mustikkaa nauttineet suoriutuivat merkitsevästi paremmin. He myös raportoivat vähemmän kognition heikkenemisestä aiheutuvia, arkea häiritseviä oireita intervention jälkeen sekä vielä kontrollikäynnillä, joka järjestettiin vuosi tutkimuksen jälkeen.

Schrager kollegoineen (2015) selvittivät 6 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa rinnakkaistutkimuksessaan jäisten pensasmustikoiden käytön vaikutusta motorisiin toimintoihin ja toiminnanohjaukseen. Tutkittavat olivat terveitä, 60-81-vuotiaita aikuisia (N=20) ja heidät satunnaistettiin päivittäin mustikoita käyttävien ryhmään (~280 g/pvä) ja kontrolliryhmään, jotka joivat pastöroitua porkkanamehua. Tutkittavat suorittivat toiminnanohjausta ja motoriikkaa mittaavia kognitiivisia testejä tutkimuksen alussa sekä lopussa. Mustikkaa nauttineiden ryhmä suoriutui lopussa merkitsevästi paremmin testistä, jossa yhdistyi samanaikaisesti motoriikkaa sekä toiminnanohjausta vaativa tehtävä (DTAG).

Yhdysvaltalaisessa, 90 päivää kestäneessä interventiotutkimuksessa oli tavoitteena selvittää, parantaako mustikkajauheen nauttiminen kognitiota terveillä, 60-75-vuotiailla miehillä ja naisilla (N=37) (Miller ym. 2018). Tutkittavat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen ryhmä käytti pakastekuivattua mustikkaa (24 g) ja toinen mustikanmakuista lumetuotetta 90 päivän ajan. Tutkimuskertoja oli yhteensä neljä, jolloin osallistujat suorittivat erilaisia, erityisesti toiminnanohjausta mittaavia kognitiivisia testejä. Myös heidän liikkuvuuttaan testattiin erilaisin menetelmin. Tilastollisesti merkitseviä eroja mustikka- ja kontrolliryhmän välillä ilmeni CVLT-testissä, joka mittasi episodista muistia ja sanojen mieleen palauttamista. Osallistujat suorittivat testin toisella sekä neljännellä tutkimuskerralla. Mustikkaa nauttineet tekivät merkitsevästi vähemmän toistuvia virheitä neljännellä testikerralla, kun taas kontrolliryhmässä virheiden määrä lisääntyi. Myös tehtävänvaihtoa, eli kykyä siirtyä tehokkaasti tehtävästä toiseen, mittaavassa testissä mustikkaa käyttäneet tekivät merkitsevästi vähemmän virheitä kontrolliryhmään verrattuna. Muissa kognition osa-alueissa ei havaittu merkitseviä muutoksia, kuten ei myöskään motorisissa toiminnoissa.

Whyte ym. (2018) tutkivat terveillä 65-80-vuotiailla miehillä ja naisilla (N=112) villimustikkajauheen (500 mg vs. 1000 mg) ja -ekstraktin (100 mg) vaikutuksia kognitioon 6 kuukautta kestäneessä interventiossa. Kolmen interventioyhmän lisäksi osa tutkittavista satunnaistettiin kontrolliryhmään, jotka käyttivät vertailutuotetta. Kognitiiviset testit toistettiin tutkimuksen alussa, puolivälissä sekä lopussa, ja ne mittasivat episodista muistia, työmuistia, valikoivaa tarkkaavaisuutta ja toiminnanohjausta. Mustikkaekstraktia käyttäneet suoriutuivat 3 kuukauden kohdalla paremmin episodista ja lyhyttä työmuistia mittaavista testeistä kontrolliryhmään verrattuna. Tutkimuksen lopussa toteutetuissa mittauksissa merkitseviä eroja ei kuitenkaan enää havaittu, ja mustikkajauheiden nauttimisella ei tutkimustulosten mukaan ollut vaikutusta kognitioon.

5. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, onko tummien marjojen käytöllä myönteisiä vaikutuksia kognitioon marjoja sisältävän aterian tai ruokavaliointervention jälkeen. Tummista marjoista käsiteltävänä olivat mustikka, mustaherukka, marja-aronia, juolukka ja variksenmarja, joista aiheeseen liittyvää tutkimustietoa löytyi kuitenkin vain mustikasta ja mustaherukasta. Suurin osa kirjallisuuskatsaukseen valikoituneista tutkimuksista olivat asetelmaltaan satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja plasebo-kontrolloituja vaihtovuorokokeita muutamia poikkeuksia lukuun ottamatta, joissa esimerkiksi vain tutkittavat oli sokkoutettu (Barfoot ym. 2018) tai satunnaistamista ei ollut kuvattu tutkimusraportissa (Whyte ym. 2016, 2017). Yhtä vanhempaa tutkimusta lukuun ottamatta (Krikorian ym. 2010) kaikki tutkimukset oli toteutettu vuosina 2015–2019. Lähes kaikkien tutkimusten alkuperämaa oli Iso-Britannia tai Yhdysvallat, mutta mukana oli myös yksi uusiseelantilainen tutkimus (Watson ym. 2015).

Tiedonhakuvaiheessa ilmeni, että lapsilla on tutkittu marjojen käytön vaikutuksia kognitioon ainoastaan ateriakokeilla. Whyten ja Williamsin pilottitutkimus (2015) oli ensimmäinen lapsilla toteutettu ateriakoe, jossa havaittiin positiivisia vaikutuksia kognitioon tuoreista mustikoista, maidosta ja sakkaroosista valmistetun juoman nauttimisen seurauksena. Sanojen muistaminen ja mieleen palauttaminen parani, mutta joillakin kognition osa-alueilla, kuten tarkkaavaisuudessa tai kyvyssä inhiboida ärsykeitä, ei tapahtunut muutoksia. Otokoko oli pieni (N=14) ja osittain tämän vuoksi tässä pilottitutkimuksessa saatuja tuloksia on tarkasteltava kriittisesti. Whyte ym. (2016) jatkoivat saman ikäryhmän tutkimista hieman suuremmalla tutkimusjoukolla (N=21) käyttäen kahta eri kokoista annosta villimustikkajauhetta, joista suuremmalla annoksella (30 g) saavutettiin tilastollisesti merkitseviä parannuksia kognitiivisissa testeissä. Myöhemmin Whyte ym. (2017) asettivat hypoteesin, että kognitiivisen testin haastavuuden lisääntyessä antosyaanien saannin vaikutukset korostuvat. Hypoteesi toteutui, sillä toiminnanohjauksen osa-alueilla tapahtui selkeää parannusta niillä 7-10-vuotiailla, jotka olivat nauttineet 30 g annoksen mustikkajauhetta. Barfoot ym. (2018) viimeisimpänä ovat vahvistaneet näyttöä siitä, että samalla 30 g annoksella mustikkajauhetta voidaan saavuttaa etua muistia ja tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä 7-10-vuotiailla.

Lasten ateriatutkimuksissa käytettyjen annosten sisältämien antosyaanien määrät vaihtelevat 127 mg:sta 253 mg:aan. Whyten ja Williamsin (2015) pilottitutkimuksessa 200 g:n annoksesta jäisiä mustikoita valmistettiin juoma, mikä sisälsi 143 mg antosyaaneja. Whyte ym. (2016) vertailivat 15 g:n ja 30 g:n annoksia mustikkajauhetta, joista 15 g:n annos sisälsi 127 mg ja 30

g:n annos 253 mg antosyaaneja. Tulokset viittaavat siihen, että antosyaaniannoksella ja kognitiivisella suorituskyvyllä on annosvastesuhde, eli annoksen kasvaessa saavutetaan parempia tuloksia kognitiivisissa testeissä. Kaksi myöhempää tutkimusta (Whyte ym. 2017b, Barfoot ym. 2018) käyttivät samaa 30 g mustikkajauhetta ja 253 mg antosyaaneja sisältävää annosta tutkiessaan kognitiovaikutuksia 7-10-vuotiailla lapsilla. Kyseinen annos vastaa noin 240 grammaa tuoreita mustikoita. Vaikutukset kognitioon näissä tutkimuksissa olivat samansuuntaisia kuin aiemmissa tutkimuksissa. Marjavalmisteen sisältämien antosyaanien määrä sekä aikuisten että lasten ja ateriätutkimuksissa vaihteli 143–508 mg:n välillä ja ruokavaliointerventiotutkimuksissa 1,35–460 mg:n välillä, joten tutkimustietoa optimaalisimman annoksen ja suositusten määrittämiseksi tarvitaan lisää suuremmilla ja eri ikäisillä tutkimusjoukoilla.

Aikuisilla toteutettuja ateriätutkimuksia valikoitui tähän kirjallisuuskatsaukseen kaksi kappaletta. Watsonin ym. (2015) tutkimuksessa mustaherukkaekstrakti paransi työmuistia ja tarkkaavaisuutta ja kylmäpuristettu mustaherukkamehu paransi tarkkaavaisuutta ja reaktioaikoja osalla tutkimuskerroista 18-35-vuotiailla terveillä aikuisilla. Tutkimuksessa tutkittavilta mitattiin antosyaanien pitoisuuksia plasmasta 150 minuuttia tuotteen nauttimisen jälkeen ja havaittiin, että pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeampia ekstraktin nauttimisen jälkeen mehuun verrattuna. Korkeammat antosyaanipitoisuudet plasmassa selittävät osittain sitä, miksi ekstraktin käyttö johti parempiin suorituksiin kuin mehun käyttö. Testikertoja oli yhteensä seitsemän, joten tutkittavan psyykkisellä kuormittuneisuudella saattoi olla vaikutusta tuloksiin ja siihen, miksi parannuksia tapahtui vain joillakin toistokerroilla. Dodd ym. (2019) havaitsivat ateriätutkimuksessaan, että pensasmustikkajauheesta (30 g) valmistettua juomaa nauttineet, terveet 60-75-vuotiaat suoriutuivat tasaisemmin kognitiivisista testeistä kontrolliryhmään verrattuna ja tietyillä muistin osa-alueilla tulokset olivat parempia.

Pidempikestoisissa ruokavaliointerventiotutkimuksissa episodista muistia eli sanojen mieleen palauttamista mittaavissa testeissä suoriutuminen parani mustikkaa käyttäneillä sekä niillä ikääntyneillä, joilla oli diagnosoitu lievää kognition heikkenemistä (Krikorian ym. 2010, McNamara ym. 2018) että terveillä (Miller ym. 2018, Whyte ym. 2018). Schragerin ym. (2015) tutkimuksessa mustikkaa nauttineet suoriutuivat kontrolliryhmää paremmin kognitiota ja motoriikkaa mittaavassa testissä 6 viikon intervention jälkeen, mutta yksittäisiin toiminnanohjauksen osa-alueisiin, kuten reaktionopeuteen mustikalla ei ollut vaikutusta. Lisäksi sokkouttamisesta ei ollut mainintaa tutkimusraportissa, eikä mustikoiden polyfenolipitoisuutta ja siten polyfenoli- tai antosyaaniannosta ollut määritetty. Myös

porkkanamehun käyttö vertailutuotteena saattoi olla ongelmallista, sillä se sisältää karotenoideja, joilla on mahdollisia antioksidanttisia vaikutuksia.

Lapsilla ei ole toteutettu pidempikestoisia ruokavaliointerventioita tai tutkittu marjojen ja flavonoidien saannin vaikutuksia esimerkiksi koulumenestykseen tai oppimiseen pidemmällä aikavälillä. Kaikki tässä katsauksessa mukana olevat ruokavaliointerventiot on toteutettu yli 60-vuotiailla ikääntyneillä. Interventioiden kesto vaihtelee 6 viikosta 6 kuukauteen, ja valmisteina on käytetty jäisiä villi- tai pensasmustikoita tai niistä valmistettuja jauheita tai ekstrakteja. Mielenkiintoista on, että sekä ikääntyneillä toteutetuissa pidempikestoisissa interventioissa (Krikorian ym. 2010, McNamara ym. 2018, Miller ym. 2018, Whyte ym. 2018) että lapsilla toteutetuissa ateriatutkimuksissa tulokset paranivat erityisesti episodista eli tapahtumamuistia mittaavissa testeissä (Whyte ja Williams 2015, Whyte ym. 2016, Barfoot ym. 2018). Episodista muistia arvioidaan tutkimuksissa testeillä, jossa tutkittavan tulee palauttaa mieleen hänelle esitettyjä sanoja ja sanaryhmiä (Kalska 2006). Edellisten tutkimustulosten perusteella voidaan päätyä siihen johtopäätökseen, että tummien marjojen sisältämät antosyaanit ja mahdollisesti myös muut flavonoidit vaikuttavat herkästi juuri episodiseen muistiin, eli kykyyn tallentaa ja palauttaa myöhemmin mieleen itselle tapahtuneita asioita. Tiedetään, että Alzheimerin taudin varhaisvaiheen ensimmäisiä oireita ovat häiriöt episodisen muistin sekä toiminnanohjauksen osa-alueilla, joita voidaan tunnistaa erilaisten muistitestien avulla (Poutiainen ym. 2003).

Annoskoon lisäksi on huomioitava, missä muodossa marja on nautittu. Tutkimuksissa käytettiin eniten pakastekuivattua mustikkajauhetta, joka sekoitettiin veteen ja nautittiin juomana. Eräässä tutkimuksessa mustikkajauhe sekoitettiin maitoon (Dodd ym. 2019) ja eräässä tuoreet mustikat sekoitettiin maidon kanssa (Whyte ja Williams 2015). Eräässä tutkimuksessa käytettiin jäisiä mustikoita (Schrager ym. 2015) ja toisessa taas jäisistä mustikoista tehtyä mehua (Krikorian ym. 2010). Whyte ym. (2018) vertailivat tutkimuksessaan mustikkaekstraktin ja -jauheen vaikutuksia kognitioon, joista pelkästään ekstraktilla havaittiin myönteisiä vaikutuksia. Tutkimuksessa käytetystä ekstraktista puuttuivat lähes kokonaan rasvat, sokerit sekä kuitu, mutta se sisälsi runsaammin antosyaaneja (7 mg). Tulosten arveltiin selittyvät jauheiden verrattain alhaisilla antosyaanipitoisuuksilla (1,35–2,7 mg) sekä sillä, että polyfenolit olivat ekstraktissa paremmin imeytyvässä ja siten paremmin hyödynnettävässä muodossa. Polyfenolien biosaatavuus eli kyky imeytyä ruoansulatuskanavasta verenkiertoon vaihtelee paljon ja riippuu esimerkiksi siitä, mistä lähteestä polyfenolit saadaan (Manach ym. 2005). Jotta polyfenolien käytöllä saavutettaisiin parhaat terveyshyödyt, tulisi myös niiden imeytymiseen ja metaboliaan vaikuttavat tekijät tuntea hyvin.

Tutkimusnäyttö tummista marjoista ja kognitiosta on tällä hetkellä yksipuolista, sillä valtaosa tutkimuksista on tehty joko pensasmustikalla (*Vaccinium corymbosum*) tai kanadanmustikalla (*Vaccinium angustifolium*). Tähän kirjallisuuskatsaukseen valikoitui mustikkatutkimusten lisäksi ainoastaan yksi uusiseelantilainen, mustaherukalla (*Ribes nigrum*) tehty tutkimus (Watson ym. 2015). Muita tässä tutkielmassa esiteltyjä tummia marjoja ei ole tutkittu suhteessa kognitioon, vaikka ne ovatkin ravinto- ja polyfenolisisällöltään potentiaalisia tutkimuskohteita. Esimerkiksi marja-aronia (*Aronia melanocarpa*) on suhteessa muihin tummiin marjoihin ylivoimainen kokonaispolyfenolipitoisuutensa suhteen, mutta sen käyttö on vähäisempää karvaan makunsa takia. Toinen vähemmän tunnettu ja käytetty, mutta runsaasti polyfenoleja ja suojaravintoaineita sisältävä tumma marja on marjatuomipihlaja (*Amelanchier alnifolia*), jonka marjanviljelyyn jalostetusta lajikkeesta käytetään myös nimeä saskatoon (Meczarska ym. 2017). Sen lisäksi, että tutkimus aiheesta on joidenkin marjojen osalta puutteellista, Watsonin ja kollegoiden (2015) tutkimus oli ainoa nuoremmilla, 18–35-vuotiailla aikuisilla toteutettu tutkimus. Lasten ja ikääntyneiden lisäksi tutkimusta tarvittaisiin lisää myös tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksissa kognition arviointivälineenä käytettiin erilaisia kognitiivisia testejä. Päämielenkiinto kohdistui kahteen laajempaan kognition osa-alueeseen, joita olivat toiminnanohjaus ja pitkäkestoinen, episodinen muisti. Kaikissa ateriakokeissa tutkittiin toiminnanohjauksen prosesseihin kuuluvaa tarkkaavaisuutta, esimerkiksi epäolennaisten ärsykkeiden huomiotta jättämistä (Watson ym. 2015, Whyte ja Williams 2015, Whyte ym. 2016, Whyte ym. 2017, Barfoot ym. 2018, Dodd ym. 2019). Watsonin ym. (2015) mustaherukatutkimuksessa sekä ekstrakti että mehu sisälsivät antosyaaneja ja vaikuttivat myönteisesti tarkkaavaisuuteen. Tulosten perusteella hypoteesi antosyaanien positiivisista vaikutuksista kognitioon ja erityisesti tarkkaavaisuuteen toteutui. Tarkkaavaisuuden mittaamiseen käytetyistä RVIP- ja TDV-testeistä RVIP on kuitenkin haastavampi ja vaatii enemmän työmuistikapasiteettia. Siten ne mittaavat hieman eri tarkkaavaisuuden osa-alueita eivätkä ole täysin vertailukelpoisia keskenään.

Interventiotutkimuksissa, joissa tavoitteena oli tutkia tummien marjojen käytön pidempiaikaisia vaikutuksia, on keskitytty episodisen muistin ja mieleen palauttamisen mittaamiseen. Myös joissakin ateriakokeissa tutkittiin episodista muistia (Whyte ja Williams 2015, Whyte ym. 2016, Barfoot ym. 2018). Episodisen muistin arvioinnissa käytetään erilaisia sanalistoja hyödyntäviä muistitestejä (CVLT, HVL, (R)AVLT, V-PAL), joista erityisesti CVLT:ia käytetään laajasti apuna neuropsykologisessa tutkimuksessa ja muistin ongelmien tunnistamisessa (Woods ym. 2006, Alioto ym. 2017). Krikorian ym. (2010) käyttivät 12 viikkoa

kestäneessä interventiossaan sekä CVLT:ia että V-PAL:ia episodisen muistin arvioimiseen henkilöillä, joilla oli diagnosoitu lievä kognition heikentyminen. Testeistä V-PAL:ia pidettiin sensitiivisempänä paljastamaan kognitiossa tapahtuvia muutoksia mustikoiden nauttimisen seurauksena, sillä se on haastavampi ja edellyttää tutkittavalta kykyä luoda ja oppia uusia sanayhdistelmiä. CVLT:ssa tutkittavan tulee ainoastaan palauttaa mieleen aiemmin opittua, eikä uuden oppimista vaadita (Krikorian ym. 2010).

Kognitiivisia testejä on olemassa runsaasti (Institute of Medicine 2015). Tarkoituksenmukaisen testin valitseminen saattaa olla haasteellista, sillä monet testit muistuttavat paljon toisiaan mitaten kuitenkin hieman eri kognition osa-alueita. Lapsilla ei myöskään aina voida käyttää samoja testejä kuin aikuisilla haastavuutensa takia, jolloin niistä muokataan lapsille soveltuvampi versio, kuten Whyten ym. (2016, 2017) tutkimuksissa käytetty tarkkaavaisuutta mittaava MANT (Modified Attention Network Task) ja inhibitiokontrollia mittaava Go-NoGo-testi. Testien suorittaminen vaatii tutkittavalta paljon keskittymiskykyä ja saattaa olla psyykkisesti kuormittavaa. Esimerkiksi eräässä ateriatutkimuksessa tutkittavien tuli suorittaa 2h sekä 5h marjojen nauttimisen jälkeen 14 erilaista kognitiivista testiä (Dodd ym. 2019). Tällöin tutkimustuloksissa olisi huomioitava psyykkisen kuormittavuuden lisääntymisen ja väsymisen vaikutukset testituloksiin. Lähes kaikissa tutkimuksissa varsinaisia testejä edelsi harjoituskerta, jolloin tutkittava suoritti suppeammat versiot tutkimuksessa käytetyistä kognitiivisista testeistä (Schrager ym. 2015, Watson ym. 2015, Whyte ym. 2016, Whyte ym. 2017, Barfoot ym. 2018, McNamara ym. 2018, Miller ym. 2018, Dodd ym. 2019). Harjoituskerroilla ja erillisellä tutustumisella testeihin pyrittiin minimoimaan harjoittelun vaikutuksia varsinaisiin tutkimustuloksiin (Bell ym. 2018).

6. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella tummien marjojen käyttö näyttää olevan yhteydessä parantuneisiin suorituksiin kognitiivisissa testeissä, erityisesti episodisen muistin ja toiminnanohjauksen osa-alueilla. Tutkimuksia tummien marjojen käytön yhteydestä kognitioon on vielä hyvin rajoitetusti, joten on selvää, että vertailukelpoista tutkimusnäyttöä aiheesta ja vaikutusmekanismeista tarvitaan lisää. Tutkimukset on toteutettu pääosin alakouluikäisillä, 7-10 vuotiailla lapsilla tai yli 60-vuotiailla aikuisilla ja vain yhdessä tutkimuksessa oli tutkittavina nuorempia, työikäisiä aikuisia. Osalla ikääntyneistä oli diagnosoitu lievä kognitiivinen heikentyminen (MCI; mild cognitive impairment) ja osa heistä oli terveitä. Suurin osa tutkimusten

interventioista oli toteutettu pensas- tai kanadanmustikoilla, eikä tutkimustietoa vähemmän käytetyistä tummista marjoista ja kognitiosta ole vielä olemassa.

Potentiaalisimpina kognitiiviseen suorituskyykyyn vaikuttavina yhdisteinä pidetään tummien marjojen sisältämiä antosyaaneja. Tutkimuksissa käytetyt annoskoot ja tuotteiden antosyaanipitoisuudet ovat vaihtelevia, eikä tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella voida sanoa, millä annoksilla tai pitoisuuksilla saavutetaan edullisimmat vaikutukset. Suomalainen metsämustikka, jonka antosyaanipitoisuudet ovat paljon pensasmustikkaa korkeampia, olisi potentiaalinen tutkimuskohde. Myös muita tutkielmassa käsiteltyjä tummia marjoja olisi syytä hyödyntää enemmän ja tutkia lisää niiden terveystvaikutuksia.

Kaikissa ikäryhmissä voitiin havaita parantunutta kognitiivista suorituskyykyä marjatuotteen nauttimisen jälkeen verrattuna sekä kontrolliryhmään että lähtötasoon. Tulokset paranivat sekä ateria- että ruokavaliointerventiotutkimuksissa, mutta vaihtelivat jonkin verran kognitiivisten testien välillä. Erityisesti episodinen muisti ja tietyt toiminnanohjauksen osa-alueet, kuten tarkkaavaisuus, paranivat marjojen käytön jälkeen. Sen sijaan esimerkiksi avaruudelliseen hahmottamiskyykyyn marjojen käytöllä ei näyttänyt olevan merkittävää vaikutusta. Joissakin tutkimuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä tummien marjojen ja kognition välillä, ja tulokset saattoivat vaihdella ikäryhmästä tai henkilön kognitiivisesta tilasta riippuen.

Johtopäätöksenä tässä kirjallisuuskatsauksessa kuvattujen tutkimusten perusteella voidaan todeta, että tummien marjojen sisällyttäminen osaksi monipuolista ja kasvispainotteista ruokavaliota vaikuttaa myönteisesti kognitioon kaikissa tutkituissa ikäryhmissä, eli alakouluikäisillä lapsilla, nuorilla aikuisilla sekä ikääntyneillä. Tummien marjojen nauttiminen voi olla erityisen tehokas keino vähentää hermostoa rappeuttavien sairauksien riskiä ja helpottaa lievistä kognitiivisesta heikentymisestä aiheutuvia, arkea haittaavia oireita ikääntyneessä väestössä. Tummien marjojen käytöllä on tutkimuksissa havaittu myös useita tarkkaavaisuutta ja työmuistin toimintaa tukevia vaikutuksia, jotka ovat merkittäviä oppimiseen liittyviä prosesseja.

LÄHTEET

- Alioto AG, Kramer JH, Borish S, Neuhaus J, Saloner R, Wynn M, Foley JM. Long-term test-retest reliability of the California Verbal Learning Test - second edition. *The Clinical Neuropsychologist* 2017;31:1449-1458.
- Arktiset Aromit. Juolukka. a. <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/juolukka/> (luettu 17.5. 2019).
- Arktiset Aromit. Marjat. b. <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/> (luettu 15.5. 2019).
- Arktiset Aromit. Mustikka. c. <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/mustikka/> (luettu 16.5. 2019).
- Arktiset Aromit. Variksenmarja. d. <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/variksenmarja/> (luettu 16.5. 2019).
- Barfoot KL, May G, Lamport DJ, Ricketts J, Riddell PM, Williams CM. The effects of acute wild blueberry supplementation on the cognition of 7–10-year-old schoolchildren. *Eur J Nutr* 2018;.
- Bean J. Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey AVLT. Kirjassa: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, toim. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York 2011, s. 2174-2175.
- Bell L, Lamport DJ, Field DT, Butler LT, Williams CM. Practice effects in nutrition intervention studies with repeated cognitive testing. *Nutrition and healthy aging* 2018;4:309-322.
- D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43:348-361.
- Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135-168.
- Dodd GF, Williams CM, Butler LT, Spencer JP. Acute effects of flavonoid-rich blueberry on cognitive and vascular function in healthy older adults. *Nutrition and Healthy Aging* 2019;Preprint:1-14.
- El Gharras H. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. *Int J Food Sci Tech* 2009;44:2512-2518.
- Eysenck MW, Brysbaert M. *Fundamentals of Cognition*. Routledge 2018.
- Faria CdA, Alves HVD, Charchat-Fichman H. The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia & neuropsychologia* 2015;9:149-155.
- Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2001;64:575-611.
- Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Frontiers in pharmacology* 2016;7:340.

Fineli. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Ravitsemusyksikkö. Elintarvikkeiden koostumustietokanta. Versio 19. Helsinki. 2018. www.fineli.fi (luettu 29.5. 2019).

Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging* 2002;23:795-807.

Gardener SL, Rainey-Smith SR. The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly. *Curr Nutr Rep* 2018;7:139-149.

Gellatly A, Braisby N. *Cognitive Psychology*. Oxford: OUP Oxford 2012.

Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85:614-620S.

Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech* 2017;10:499-502.

Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MCW, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, Wold A, Haffner K, Baugerød H, Andersen LF, Moskaug Ø, Jacobs DR, Jr., Blomhoff R. A Systematic Screening of Total Antioxidants in Dietary Plants. *J Nutr* 2002;132:461-471.

Hellström JK, Törrönen AR, Mattila PH. Proanthocyanidins in common food products of plant origin. *J Agric Food Chem* 2009;57:7899-7906.

Hussain F, Wood S. *Modeling the Performance of Children on the Attentional Network Test*. 2010.

Hyvärinen H. *Kasvipäriset biomolekyylit - fenoliset yhdisteet ja terpeenit: Kirjallisuuskatsaus*. Jokioinen: Maa- ja elintarviketalouden tutkimuskeskus 2001.

Institute of Medicine. *Psychological Testing in the Service of Disability Determination*. Washington, DC: The National Academies Press 2015.

JPND. EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research. 2017. <https://www.neurodegenerationresearch.eu/about/why/> (luettu 29.5. 2019).

Jurikova T, Mlcek J, Skrovankova S, Balla S, Sochor J, Baron M, Sumczynski D. Black Crowberry (*Empetrum nigrum* L.) Flavonoids and Their Health Promoting Activity. *Molecules* (Basel, Switzerland) 2016;21:1685.

Kalska H. Kun muisti pettää, mikä muisteista pettää? *Duodecim* 2006;122:1313-20.

Karjalainen RO, Anttonen M, Saviranta N, Stewart D, McDougall GJ, Hilz H, Mattila P, Törrönen R. A review on bioactive compounds in blackcurrants (*Ribes nigrum* L) and their potential health-promoting properties. *Proceedings of the First International Symposium on Biotechnology of Fruit Species* 2009;839:301-307.

Kent K, Charlton KE, Netzel M, Fanning K. Food-based anthocyanin intake and cognitive outcomes in human intervention trials: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:260-274.

Koponen JM, Happonen AM, Mattila PH, Törrönen AR. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland. *J Agric Food Chem* 2007;55:1612-1619.

Krikorian R, Shidler MD, Nash TA, Kalt W, Vinqvist-Tymchuk MR, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem* 2010;58:3996-4000.

Kulling SE, Rawel HM. Chokeberry (*Aronia melanocarpa*)– A Review on the Characteristic Components and Potential Health Effects. *Planta Med* 2008;74:1625-1634.

Lamport DJ, Dye L, Wightman JD, Lawton CL. The effects of flavonoid and other polyphenol consumption on cognitive function: A systematic review of human experimental and epidemiological studies. *Nutrition and Aging* 2012;1:5-25.

Lätti AK, Jaakola L, Riihinen KR, Kainulainen PS. Anthocyanin and Flavonol Variation in Bog Bilberries (*Vaccinium uliginosum* L.) in Finland. *J Agric Food Chem* 2010;58:427-433.

LuontoPortti. Mustaherukka. a. <http://www.luontoportti.com/suomi/fi/puut/mustaherukka> (luettu 18.5. 2019).

LuontoPortti. Variksenmarja. b. <http://www.luontoportti.com/suomi/fi/kukkakasvit/variksenmarja> (luettu 16.5. 2019).

Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *ajcn* 2005;81:230-242S.

Marcason W. What Are the Components to the MIND Diet? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2015;115:1744.

Martat. Juolukka. 2019. <https://www.martat.fi/marttakoulu/sesongin-ruoka-aineet/marjat/juolukka/> (luettu 16.5. 2019).

McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, Summer SS, Stein AL, Stover AN, Krikorian R. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2018;64:147-156.

Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Ruggiero C, Baroni M. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018;62:1319-1335.

Meczarska K, Cyboran-Mikolajczyk S, Wloch A, Bonarska-Kujawa D, Oszmianski J, Kleszczynska H. Polyphenol content and bioactivity of saskatoon (*Amelanchier Anifolia* Nutt.) leaves and berries. *Acta Pol Pharm* 2017;74:660-669.

Miller MG, Hamilton DA, Joseph JA, Shukitt-Hale B. Dietary blueberry improves cognition among older adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2018;57:1169-1180.

Nagahama Y, Nabatame H, Okina T, Yamauchi H, Narita M, Fujimoto N, Murakami M, Fukuyama H, Matsuda M. Cerebral correlates of the progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2003;50:1-9.

Nile SH, Park SW. Edible berries: Bioactive components and their effect on human health. *Nutrition* 2014;30:134-144.

Nordic Nutrition Recommendations. Integrating nutrition and physical activity. *Norden* 2012;2014:002.

Ovaskainen M, Törrönen R, Koponen JM, Sinkko H, Hellström J, Reinivuo H, Mattila P. Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults. *jn* 2008;138:562-566.

Paavilainen P. Toimivat aivot - Kognitiivisen neurotieteen perusteita. Helsinki: Edita Publishing Oy 2016.

Petersson SD ja Philippou E :Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence¹²³., American Society for Nutrition 2016 .

PFAF. *Vaccinium corymbosum*. 2019.

<https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Vaccinium+corymbosum> (luettu 28.5. 2019).

Poutiainen E, Hokkanen L, Pulliainen V, Ylikoski R, Portin R, Hänninen T, Laine M, Kuikka P, Salo J, Winqvist S, Hietanen M, Timo E. Neuropsykologinen tutkimus dementiaa ennakoivan kognitiivisen heikentymisen arvioinnissa. *Psykologia* 2003;4:216-29.

Riihinen K, Jaakola L, Kärenlampi S, Hohtola A. Organ-specific distribution of phenolic compounds in bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and 'northblue' blueberry (*Vaccinium corymbosum* x *V. angustifolium*). *Food Chem* 2008;110:156-160.

Roininen K, Mokka M. Selvitys marjojen ja marjasivuvirtojen hyödyntämispotentiaalista Suomessa. Helsinki: Sitra 2008.

Ruitenbergh A, den Heijer T, Bakker SLM, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005;57:789-794.

Ruokavirasto. Marsi-raportti. Kantar TNS Agri Oy 2019.

<https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/tuet-ja-rahoitus/marsi-2018-raportti.pdf> (luettu 16.5. 2019).

Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology* 2018;17:1006-1015.

Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in psychology* 2017;8:557.

Schrager MA, Hilton J, Gould R, Kelly VE. Effects of blueberry supplementation on measures of functional mobility in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;40:543-549.

Self Nutrition Data. Nutrition Database. 2019. <https://nutritiondata.self.com/> (luettu 29.5. 2019).

Silva D, Guerreiro M, Maroco J, Santana I, Rodrigues A, Bravo Marques J, de Mendonça A. Comparison of Four Verbal Memory Tests for the Diagnosis and Predictive Value of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2012;2:120-131.

Sun M. *Research Trends in Behavior and Executive Function*. New York: Nova Science Publishers, Inc 2016.

Suomen Lajitietokeskus. Kangasmustikka - *Vaccinium myrtillus*. a. <https://laji.fi/taxon/MX.38622> (luettu 16.5. 2019).

Suomen Lajitietokeskus. Taigajuolukka - *Vaccinium uliginosum*. b. <https://laji.fi/taxon/MX.38621/taxonomy> (luettu 17.5. 2019).

Togo F, Lange G, Natelson BH, Quigley KS. Attention network test: Assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuropsychology* 2015;9:1-9.

Törrönen R. Tutkimustietoa mansikan, vadelman, mustaherukan, mustikan ja puolukan terveysvaikutuksista. Itä-Suomen yliopisto: Elintarvikkeiden terveysvaikutusten tutkimuskeskus (ETTK). Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö 2017.

Törrönen R, Sarkkinen E. Tyrnin, lakan, mustaherukan ja variksenmarjan ravitsemus- ja terveysvaikutuksia. Itä-Suomen yliopisto: Elintarvikkeiden terveysvaikutusten tutkimuskeskus (ETTK). Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö 2013.

Turtiainen M, Salo K, Saastamoinen O, Saastamoinen K. Variations of Yield and Utilisation of Bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) and Cowberries (*V. vitis-idaea* L.) in Finland. *Silva Fennica* 2011;45:237–251.

USDA. Food Composition Database.Nutrient Data Laboratory Home Page. 2018. <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata> (luettu 29.5. 2019).

Vaara M, Saastamoinen O, Turtiainen M. Changes in wild berry picking in Finland between 1997 and 2011. *Scand J For Res* 2013;28:586-595.

Valsta L, Kaartinen N, Tapanainen H, Männistö S, Sääksjärvi K. Ravitsemus Suomessa - FinRavinto 2017 -tutkimus. Helsinki: PunaMusta Oy 2017.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveyttä ruoasta. Suomalaiset ravitsemussuosituksset. Tampere: Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino 2014.

Watson AW, Haskell-Ramsay CF, Kennedy DO, Cooney JM, Trower T, Scheepens A. Acute supplementation with blackcurrant extracts modulates cognitive functioning and inhibits monoamine oxidase-B in healthy young adults. *Journal of Functional Foods* 2015;17:524-539.

Whyte AR, Cheng N, Fromentin E, Williams CM. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Compare the Safety and Efficacy of Low Dose Enhanced Wild Blueberry Powder and Wild Blueberry Extract (ThinkBlue™) in Maintenance of Episodic and Working Memory in Older Adults. 2018.

Whyte AR, Schafer G, Williams CM. The effect of cognitive demand on performance of an executive function task following wild blueberry supplementation in 7 to 10 years old children. *Food Funct* 2017;8:4129-4138.

Whyte AR, Schafer G, Williams CM. Cognitive effects following acute wild blueberry supplementation in 7- to 10-year-old children. *Eur J Nutr* 2016;55:2151-2162.

Whyte AR, Williams CM. Effects of a single dose of a flavonoid-rich blueberry drink on memory in 8 to 10 y old children. *Nutrition* 2015;31:531-534.

Woods SP, Delis DC, Scott JC, Kramer JH, Holdnack JA. The California Verbal Learning Test – second edition: Test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006;21:413-420.