

**Sisäisen monitorointijärjestelmän toiminnan vaikutus
Parkinson-potilaiden puheoireisiin – corollary discharge -
signaalin tutkimus EEG-herätevasteiden avulla**

Niklas Nokelainen
Pro Gradu -tutkielma
Turun yliopisto
Psykologian ja logopedian laitos
Psykologia
kesäkuu 2019

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

NOKELAINEN, NIKLAS: Sisäisen monitorointijärjestelmän toiminnan vaikutus Parkinson-potilaiden puheoireisiin – corollary discharge -signaalin tutkimus EEG-herätevasteiden avulla

Pro Gradu -tutkielma, 32 s.
Psykologia
kesäkuu 2019

Parkinsonin tauti on yksi yleisimmistä neurodegeneratiivisista sairauksista. Sairaus aiheuttaa dopaminergisten hermosolujen katoa keskiaivojen tyvitumakkeissa, mikä johtaa Parkinsonin taudille tyypillisimpään oireeseen eli motorisen toiminnan heikentymiseen. Sairaus vaikuttaa myös potilaiden puheentuottoon, jolloin potilaiden äänenvoimakkuus madaltuu, puheesta tulee monotonista ja puheentuotto ylipäänsä vaikeutuu.

CD-signaali on aivojen etuosista sensorisille alueille lähetettävä kopio aiotusta motorisesta toiminnasta, joka valmistaa sensorisen aivokuoren liikkeestä aiheutuviin muutoksiin. CD-signaalin avulla yksilö pystyy erottamaan itsetuotetut ärsykkeet muista sensorisista ärsykkeistä ja korjaamaan motorista toimintaa, mikäli suunnitellussa toiminnassa tapahtuu virhe. Tämän tutkimuksen hypoteesina oli, että Parkinson-potilaiden puheentuoton ongelmat johtuvat häiriöstä CD-järjestelmän toiminnassa.

Tutkimuksessa tarkasteltiin Parkinsonin taudin vaikutusta potilaan kykyyn säädellä äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuultua ärsykettä. Tämän lisäksi potilaiden aivotoimintaa mitattiin EEG:llä tilanteissa, joissa potilas tuotti ääniärsykeitä ja myöhemmin kuunteli omaa äänitettyä puhettaan. Näitä kahta tilannetta verrattiin toisiinsa ja Parkinson-potilaiden tuloksia verrattiin terveisiin ikä- ja sukupuolikontrolloituihin kontrollihenkilöihin. Tutkimukseen osallistui 20 Parkinson-potilasta ja 20 kontrollihenkilöä. Aiempien tutkimusten perusteella EEG-herätevasteita pidettiin tässä tutkimuksessa CD-signaalin korrelaateina. Hypoteesina oli, että verrattuna kontrollihenkilöihin Parkinson-potilaiden CD-signaalin välittämä kopio itsetuotetusta äänenvoimakkuudesta olisi voimakkaampi kuin todellisuudessa tuotettu äänenvoimakkuus, eivätkä he itse huomaisi tätä.

Sekä potilaat että kontrollihenkilöt pystyivät säätämään äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuultua ärsykettä, eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. EEG:n herätevasteissa huomattiin aiemmissa tutkimuksissa CD-signaalin korrelaattina pidetty päälakilohkolta mitattu aktivaation vähentyminen vasteena itsetuotettuun ääniärsykkeeseen. Ryhmien välillä ei löydetty eroa herätevasteissa. Tutkimuksen perusteella ei voida sanoa, että Parkinson-potilaiden CD-signaali toimisi poikkeavasti verrattuna ikäkontrolloituun normaalipopulaatioon. Toisin kuin aiemmissa CD-signaalin tutkimuksissa, joissa on keskitytty tarkastelemaan vain yhtä päälakilohkon elektrodiä, tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös etuotsa- ja takaraivolohkoelektrodeja. Sekä potilaiden että kontrollihenkilöiden aivojen etu- ja takaosien elektrodeissa havaittiin aktivaation nousu jo ennen puheentuottoa. Tulevissa tutkimuksissa tulisi pyrkiä paikallistamaan aktivaation tarkka lähde ja poistamaan lihasaktivaation aiheuttama häly EEG-aineistoista, jotta tuloksista voitaisiin paremmin sanoa, mistä aktivaatio etuotsa- ja takaraivoalueilla on lähtöisin ja kuinka suuri osa siitä on aivoperäistä. Jatkotutkimuksissa tulisi myös erottaa Parkinson-potilaat kahteen ryhmään, toisella puheongelmia ja toisella ei, jotta puheongelmien vaikutusta äänensäätelyyn ja herätevasteisiin pystyttäisiin arvioimaan.

Esipuhe

Tämä Pro Gradu -tutkielma on tehty osittain yhteistyössä Saara Savolaisen kanssa, joka teki oman tutkielmansa käyttäen samaa aineistoa ja tuloksia. Teimme aineistonkeruun yhdessä maaliskoukokuussa 2018. Menetelmä-osio (kappale 2 ”Menetelmät”) on kirjoitettu yhteistyössä, ja näin ollen osio on yhteneväinen molemmissa tutkielmissa. Kirjallisten testien ja MatchVolume-testin tulokset (kappaleet 3.1 ”Kirjalliset testit” ja kappale 3.2” MatchVolume-testi”) on myös analysoitu ja kirjoitettu yhteistyössä ja näiden osien tulokset vastaavat toisiaan. Menetelmät-osio ja kirjallisten testien sekä MatchVolume-testin tulokset on tehty yhdessä niin, että teksti on kirjoitettu yhdessä molempien tekijöiden läsnä ollessa, ja käytetyt testit ja niiden tulokset on arvioitu ja kirjoitettu tulososioon yhdessä. Muut osiot (johdanto, tulokset ja pohdinta) sekä menetelmä-, kirjalliset testit ja MatchVolume-osioon tehdyt tutkielmakohtaiset muutokset on kirjoitettu itsenäisesti.

Niklas Nokelainen,

Turussa 24.6.2019

Sisältö

1. Johdanto	1
1.1 Parkinsonin tauti	1
1.2 Corollary discharge -signaali.....	3
1.2.1 Corollary discharge –signaalin tutkimus eläimillä	4
1.2.2 Corollary discharge –signaalin tutkimus ihmisillä.....	4
1.2.3 Corollary discharge -signaali Parkinsonin taudissa.....	6
1.3 Hypoteesit.....	8
2 Menetelmät.....	10
2.1 Tutkittavat	10
2.2 Materiaalit ja ärsykkeet	11
2.3 EEG-mittaus	13
2.4. Tutkimuksen kulku.....	14
2.5. Tilastolliset analyysit.....	15
3. Tulokset.....	18
3.1 Kirjalliset testit	18
3.2. MatchVolume-testi.....	19
3.3 EEG-mittaus	20
4 Pohdinta	23
4.1 Puheen äänenvoimakkuuden säätely	24
4.2 EEG-herätevasteet	26
4.3 Aktivaation lokaatio	28
4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset	30
4.5 Yhteenvedo ja jatkotutkimukset.....	30
5. Lähteet.....	33

1. Johdanto

Parkinsonin tautia on tutkittu jo pitkään – taudin kulkua ja siihen vaikuttavia hermostollisia muutoksia ymmärretään jatkuvasti paremmin, taudin oireisto tunnetaan ja sairauteen on saatavilla oireita lievittävää lääkitystä (Kalia & Lang, 2015). Potilaiden oireistoon kuuluu niin motorisia kuin ei-motorisiakin oireita, mukaan lukien puheentuoton ongelmat. Parkinson-potilaiden puheentuoton ongelmat kattavat äänenvoimakkuuden madaltumisen, puheen epäselkeyden ja äänen monotonisuuden (Pinto ym., 2004; Kwan & Whitehill, 2011). Osa puheentuoton ongelmista selittyy dopaminergisten hermosolujen kadon aiheuttamasta motoristen kontrollin katoamisesta. Motorisen kontrollin puute ei kuitenkaan selitä sitä, miksi potilaat eivät huomaa oman puheentuotonsa ongelmien vakavuutta ja oman puheensa epäselkeyttä (Pawlukowska, Szylińska, Kotlega, Rotter & Nowacki, 2018).

Tässä tutkimuksessa esitän hypoteesin, että osa Parkinson-potilaiden puheoireista, ja varsinkin niiden tunnistamisen vaikeus, saattaa selittyä corollary discharge -signaalin toiminnan häiriöllä. Corollary discharge -signaali on aivojen motorisilta alueilta sensorisille alueille kulkeutuva kopio aiotusta motorisesta toiminnasta, joka valmistaa sensorisen aivokuoren tulevaan ärsykkeeseen. Corollary discharge -signaalin toimintaa on aiemmin tutkittu EEG-herätevasteiden avulla, ja siksi tässä tutkimuksessa tutkittiin herätevasteita puheentuoton aikana. Tämä tutkimus on tietojeni mukaan ensimmäinen, jossa Parkinson-potilaiden puheoireita tutkitaan corollary discharge -signaalin kautta herätevasteiden avulla. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös Parkinson-potilaiden kykyä säädellä äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuultua ärsykettä. Tutkimuksen hypoteeseihin syvennyttään tarkemmin osiossa 1.3.

1.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on etenevä neurodegeneratiivinen sairaus, jonka oireita aiheuttaa dopaminergisten hermosolujen kato keskiaivojen substantia nigra pars compacta -tumakkeessa ja ventraalisella tegmentaalisella alueella (Lew, 2007; McNamara & Durso, 2018). Dopaminergisten hermosolujen vaje tyvitumakkeissa, joiden osa substantia nigra on, aiheuttaa potilaille niin motorisia kuin ei-motorisia oireita (Kalia & Lang, 2015). Dopamiinitasot ovat matalia – noin 40 % normaalista – myös muilla aivoalueilla, kuten limbisessä järjestelmässä ja etuotsalohkoissa (McNamara & Durso, 2018). Matalat dopamiinitasot aiheuttavat Parkinsonin taudin yleisimmät motoriset oireet, joihin kuuluu liikkeiden hitautta, lihasten jäykkyyttä, lepopapinaa ja ryhdin ylläpidon sekä askelluksen

vaikeutumista (Kalia & Lang, 2015). Ei-motorisiin oireisiin kuuluu kognition alentumista, psyykkisiä häiriöitä, unihäiriöitä, kipua ja uupumusta. Ei-motoriset oireet esiintyvät yleensä jo ennen motoristen oireiden alkamista.

Dopamiinivajeen lisäksi niin sanottujen Lewyn kappaleiden havaitseminen on keskeinen osa Parkinsonin taudin diagnostiikkaa ja taudinkuvaa (Kalia & Lang, 2015). Lewyn kappaleet ovat hermosolujen sisässä havaittavia alfasynukleiiniproteiinin epänormaaleja kertymiä. Keskushermoston lisäksi Lewyn kappaleita muodostuu myös selkäyttimeen ja ääreishermostoon, ja ajatellaankin, että kappaleiden muodostuminen etenee ääreishermostosta keskushermostoon ja limbisestä järjestelmästä korkeammille aivoalueille (Braak ym., 2002). Parkinsonin taudin oireiston ajatellaan johtuvan dopamiinivajeen lisäksi Lewyn kappaleiden muodostumisesta ja etenevän asteittain: motoriset oireet ilmenevät, kun Lewyn kappaleita on löydettävissä ääreishermostosta ja selkäytimestä (Kalia & Lang, 2015). Lewyn kappaleiden leviäminen limbiseen järjestelmään näyttäisi olevan yhteydessä potilaiden kognitiivisten oireiden alkamiseen.

Parkinsonin tauti on Alzheimerin taudin jälkeen yleisin neurodegeneratiivinen sairaus (Kalia & Lang, 2015). Taudin esiintyvyys vaihtelee Euroopassa, Pohjois- ja Etelä-Amerikassa 31 – 1500 ihmisen välillä 100 000 ihmistä kohden. Suomessa tautiin sairastuneita on noin 14 000 (Parkinsonliitto, 2014). Sairastumisen riski nousee iän myötä niin, että 80 vuoden iässä riski sairastumiseen on suurin (Kalia & Lang, 2015). Miehet sairastuvat tautiin naisia useammin.

Koska puheentuotto vaatii motorista kontrollia, vaikuttaa tyvitumakkeiden dopamiinivaje myös puheentuottoon (Smith & Caplan, 2018). Parkinsonin tauti vaikuttaa puheentuottoon aiheuttaen hypokineettistä dysartriaa, jonka oireistoon kuuluu äänen monotonisuutta, äänen korkeuden madaltumista ja äänenvoimakkuuden vaihtelun häviämistä puheesta (*engl. monoloudness*) sekä epäselvää artikulointia (Pinto ym., 2004; Kwan & Whitehill, 2011). Dysartrian oireita esiintyy 70-75 %:lla sairaista jossain kohtaa taudin kulkua, mutta puheentuoton ongelmat eivät aina korreloi taudin vakavuuden tai muiden motoristen oireiden vakavuuden kanssa. Hypofoniaa eli äänen hiljentymistä esiintyy 89 %:lla Parkinson-potilaista (Liotti ym. 2003). Suurin osa potilaista ei kuitenkaan huomaa puheentuoton ongelmiansa vakavuutta (Pawlukowska ym., 2018.) Pawlukowska ja kumppanit (2018) käyttävät artikkelissaan termiä ”puheen anosognosia” (*engl. speech anosognosia*) kuvaamaan potilaiden kyvyttömyyttä tunnistaa puheentuotonsa vajavuutta.

1.2 Corollary discharge -signaali

Kuten kaikki motorinen toiminta, myös puheentuotto vaatii motorisen toiminnan monitorintia (Hickok, 2012). Monitoroinnin avulla tarkastellaan aiottua motorista toimintaa ja sitä, päädyttiinkö haluttuun lopputulokseen. Motorisen toiminnan tarkastelua tapahtuu kahdella tasolla: sensorisella ja sisäisellä. Sensoriset järjestelmät tarkastelevat olotilan muutosta motoristen toiminnan seurauksena, esimerkiksi käden asennon tai puheen äänenvoimakkuuden muutosta. Sisäisen tason tarkastelun mallissa taas ajatellaan, että ennen motorista toimintaa kopio toiminnan oletetuista lopputuloksista valmistaa vastaavat sensoriset alueet tulevalle aktivaatiolle. Motorisen toiminnan sisäinen monitorointi on hyödyllistä sensoriseen monitorointiin verrattuna siten, että toiminnan tarkkuutta voidaan arvioida ja tarpeen mukaan korjata jo ennen sensorista vastetta. Sensoriset vasteet puolestaan opettavat yhteyden suunnitellun motoristen toiminnan ja sen seurauksen välillä, ja kertovat, mikäli suunnitellussa toiminnassa tapahtuu systemaattisesti virheitä: tällöin sisäistä mallia korjataan sensoristen vasteiden avulla.

Corollary discharge -signaali on aivojen frontaali- ja motorisilta alueilta sensoriselle aivokuorelle kulkeutuva kopio aiotusta motorisesta toiminnasta, kuten puheesta (Ford & Mathalon, 2004.) Corollary discharge -signaali valmistaa toimintaa koskevan sensorisen alueen tulevaan tuntemukseen tai ärsykkeeseen madaltaen kyseisen alueen aktivaatiota (Ford & Mathalon, 2004; 2005). Esimerkiksi puheentuotossa frontaalialueilta kuuloaivokuorelle kulkeva signaali madaltaa ärsykkeen prosessoinnin voimakkuutta toimintaa vastaavalla aivoalueella – tämän mekanismin avulla yksilö pystyy tunnistamaan itse tuotetut äänet muista (Houde, Nagarajan, Sekihara & Merzenich, 2002; Heinks-Maldonado, Mathalon, Gray & Ford, 2005; Ford, Roach & Mathalon, 2010.) Puheen sensorisessa monitoroinnissa kopio motorisesta toiminnasta, tai corollary discharge -signaali, valmistaa siis sensorisen alueen suunniteltuun ärsykkeeseen. Corollary discharge -signaalin toiminta luo pohjan motoriselle toiminnalle: kun tiedetään motorinen käsky, voidaan tästä päätellä motorisen liikkeen proprioseptiset lopputulokset eli mitä motorisesta toiminnasta tapahtuu ja mitä tapahtuu sensorisella tasolla (Stein, 2009). Tätä kutsutaan niin sanotuksi ”*forward-malliksi*”. Tulen jatkossa käyttämään corollary discharge -signaalista lyhennettä ”*CD-signaali*”.

CD-signaalista käytetään useita määritelmiä, eivätkä määritelmät aina vastaa täysin toisiaan. Termejä ”*corollary discharge -signal*”, ”*efference copy*” ja ”*forward model*” käytetään kirjallisuudessa välillä puhuttaessa samasta ilmiöstä, välillä niistä puhutaan toistensa osina. Tämä tutkielma pohjautuu artikkeleihin, joissa termiä ”*corollary*

discharge -signal” tai *”efference copy*” on käytetty edellämainitun CD-signaalin määritelmän mukaisesti osana ”forward-mallia”.

1.2.1 Corollary discharge –signaalin tutkimus eläimillä

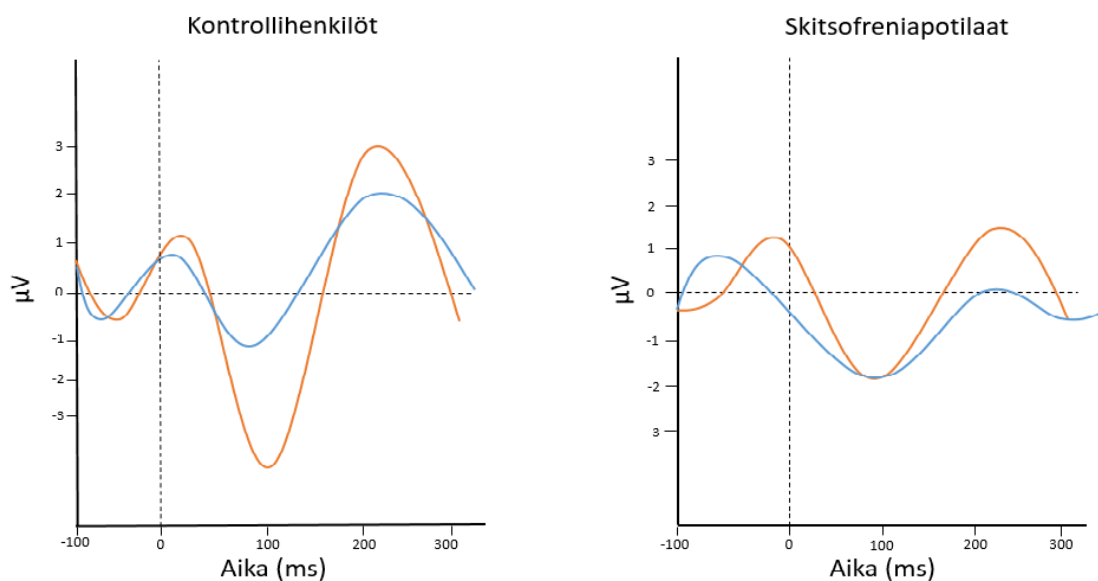
CD-signaalin toimintaa on tutkittu paljolti erilaisilla eläinkokeilla, ja näiden kokeiden avulla on pystytty osoittamaan CD-signaalista vastaavat aivoalueet ja hermosolut (Poulet & Hedwig, 2006; 2007; Schneider, Nelson & Mooney, 2014). Hiiriä tutkittaessa on huomattu, että motorisen aktivaation yhteydessä tapahtuu postsynaptista inhibitiota auditorisella aivokuorella, ja on pystytty todistamaan motorisen ja auditorisen aivokuoren välinen kortikaalinen yhteys, jonka tarkoituksena on madaltaa äänestä johtuvaa aktivaatiota auditorisella aivokuorella liikkeen aikana (Schneider, Nelson & Mooney, 2014). Kaksitäpläsirkkaurosten laulua tutkimalla on pystytty paikantamaan niin kutsutut corollary discharge interneuronit (CDI) (Poulet & Hedwig, 2006; 2007). Sirkkojen jaloillaan tai siivilläään aiheuttama ääni on voimakkuudeltaan yli 100 desibeliä ja sirkat reagoivat toistensa ääntelyyn, mutta yksilöiden omat auditoriset hermosolut eivät reagoi niin voimakkaasti itse aiheutettuun ääneen. Auditoristen hermosolujen aktivaation vaimentuminen tapahtuu sirkkojen aivojen molemmin puolin löytyvien CD-interneuronien avulla. CD-interneuronit aktivoituvat samanaikaisesti, kun sirkka tuottaa ääntä. CDI-aktivaatio johtaa inhibitoriseen postsynaptiseen potentiaaliin (IPSP) auditorisissa interneuroneissa. Mikäli CDI:t poistetaan sirkkojen molemmilta aivopuoliskoilta, CD-signaalista aiheutuva aktivaation inhibitio katoaa. Eläinkokeissa on siis osoitettu hermostollisia reittejä ja yksittäisiä soluja, jotka välittävät CD-signaalin vaikutuksen.

1.2.2 Corollary discharge –signaalin tutkimus ihmisillä

Ihmisillä CD-signaalia on tutkittu muun muassa puheentuotossa, kuuntelussa ja katseen liikuttamisessa (Ford & Mathalon, 2004; Tian & Poeppel, 2010; Railo ym., 2018). Tutkimuksissa, joissa koehenkilöiden tuottamaa puhetta on äänitetty ja muutettu reaaliajassa niin, että koehenkilö kuulee omaa muunneltua puhettaan, on huomattu, että koehenkilöt pyrkivät mukautumaan ja muuttamaan tuottamiaan ääniteitä ja puheen amplitudia vastaamaan kuultua (Houde & Jordan, 1998; Bauer, Mittal, Larson & Hain, 2006). Kun tuotettu puhe eroaa forward-mallin ennusteesta, puhetta pyritään korjaamaan.

Tianin ja Poeppelin (2010) tutkimuksessa verrattiin puhutun foneemin aiheuttamaa aivoaktivaatiota saman, mutta kuvitellun foneemin aiheuttamaan aktivaatioon. Tutkimuksessa havaittiin auditorisen aivokuoren aktivaatio heti foneemin kuvittelemisen jälkeen. Koska koetilanteessa ei ollut ääntä, joka olisi voinut aiheuttaa aktivaation, Tian

ja Poeppel (2010) argumentoivat aktivaation parhaaksi selitysmalliksi CD-signaalin kautta toimivan ärsykkeeseen valmistavan aktivaation. Tutkimuksissa, joissa tutkittavia äänitettiin sanomassa foneemia /a/ ja sen jälkeen kyseinen tallenne soitettiin heille, huomattiin EEG-herätevasteita (*engl. event-related potentials, ERPs*) tutkittaessa, että tutkittavien aivoaktivaatio oli matalampi noin 100 millisekuntia tavun sanomisen kuin sen kuulemisen jälkeen (Ford & Mathalon, 2004; Chen ym., 2011). Tämä ero herätevasteissa on tulkittu CD-signaalista johtuvaksi: tuotettu ääniärsyke ei aktivoi kuuloaivokuorta samalla tavalla kuin kuultu ärsyke, koska CD-signaalin välittämä kopio omasta puheesta valmistaa kuuloaivokuoren tulevaan ärsykkeeseen ja inhiboi kuuloaivokuoren aktiivisuutta. Kuvaa 1 olen kopioinut keskeiset tulokset Fordin ja Mathalonin (2004) tutkimuksesta. Kuvan on tarkoitus selventävää tutkittavaa ilmiötä ja sitä, miltä CD-signaalin vaikutus näyttää EEG-herätevasteissa aiempien tutkimusten mukaan. Kuvassa 1 nähdään kontrollihenkilöillä tilastollisesti merkitsevästi pienempi aktivaatio puhe- kuin kuuntelutilanteessa.



Kuva 1. Herätevasteet kuin ne Cz-elektrodista mitattuna puhe- ja kuuntelutilanteissa näyttäisivät. Sininen väri kuvastaa puhetilannetta, oranssi taas kuuntelutilannetta. Ääniärsyke tuotetaan tai kuullaan 0 ms kohdalla. Kuva on mukailtu Fordin ja Mathalonin (2004) julkaisusta.

CD-signaalia on tutkittu paljon skitsofreniapotilaille auditorisia hallusinaatioita selittävänä tekijänä, ja tietääkseni CD-signaalia on tutkittu herätevasteiden avulla vain skitsofreniapotilaille (esim. Ford ym., 2001; Ford & Mathalon, 2004; Ford, Roach, Faustman & Mathalon, 2007). Aiemmissä tutkimuksissa on tutkittu pään keskellä olevan Cz-elektrodin mittaamia herätevasteita tutkittaessa kuuloaivokuoriaktivaatiota, sillä pään

molemmilla puolella sijaitsevien temporaalilohkojen aktiivisuus summautuu pään keskelle. Skitsofreniapotilailla aiemmin mainituissa puheentuoton ja kuuntelun tehtävissä löydettiin herätevasteissa pienempi aktivaatioero puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä, kun skitsofreniapotilaita verrattiin terveisiin kontrollihenkilöihin. Tämän tuloksen on oletettu tarkoittavan, että skitsofreniapotilaiden CD-signaali ei inhiboi tarpeeksi potilaan omasta puheesta aiheutuvaa aktivaatiota kuuloaivokuorella (Ford & Mathalon, 2004; Ford, Roach, Faustman & Mathalon, 2007.) Tämä ilmiö näkyy kuvassa 1. Skitsofreniapotilaiden kuuloaivokuoren aktiivisuus pysyy samana sekä puhe- että kuuntelutilanteissa, mikä vaikuttaa potilaiden kokemiin hallusinaatio-oireisiin.

1.2.3 Corollary discharge -signaali Parkinsonin taudissa

Parkinson-potilailla CD-signaalia on tutkittu aiemmin silmänliikkeitä tarkastelemalla (Railo ym., 2018.) Tutkimuksessa havaittiin, että Parkinson-potilaiden tekemät silmänliikkeet jäivät vajaiksi kohteesta, johon heidän tuli kiinnittää katseensa. Verrattuna aiempiin skitsofreniapotilaiden CD-signaalia silmänliikkeissä tarkasteleviin tutkimuksiin, joissa huomattiin liian heikon CD-signaalin vaikutus katseen kohdistamisessa (Thakkar, Schall, Heckers & Park, 2015), Railon ja kumppaneiden (2018) tutkimustulos on vastakkainen: CD-signaali vaikuttaisi toimivan liian voimakkaasti. Railon ja kumppaneiden (2018) mukaan tutkimustulos voisi kertoa siitä, että Parkinsonin taudissa CD-signaalin välittämä kopio kertoo tarpeeksi suuresta silmänliikkeestä, vaikka se todellisuudessa jää vajaaksi. Tämän hypoteesin perusteella Parkinsonin taudissa CD-signaalin välittämä kopio motorisesta liikkeestä on suurempi kuin oikeasti suoritettu liike, jolloin potilas ei itse huomaa, että tehty motorinen liike ei ole tarpeeksi suuri. Tulen jatkossa käyttämään termiä ”*liian voimakkaasti toimiva CD-signaali*” yksinkertaistuksena. Tällä tarkoitan aiemmin mainittua hypoteesia siitä, että CD-signaali viestii suuremmasta tai voimakkaammasta motorisesta toiminnosta kuin oikeasti suoritettiin.

Mikäli CD-signaali toimii Parkinson-potilailla liian voimakkaasti, kuten Railo ja kumppanit (2018) olettavat, voisivat sairauden puheoireet selittyä osittain tällä CD-signaalin häiriöllä. Suurin osa Parkinson-potilaista kärsii puheoireista, varsinkin hypofoniasta (Liotti ym., 2003; Kalia & Lang, 2015). Potilaat raportoivat vaikeutta ylläpitää äänenvoimakkuuttaan, mutta pystyvät kuitenkin nostamaan sitä, mikäli kansapuhuja sitä heiltä pyytää. Toisaalta potilaat kokevat puhuvansa välillä liian kovaa, jotta pystyisivät pitämään puheensa selkeänä. Ho’n, Bradshawn ja Iansekin (2000) tutkimuksessa havaittiin, että vaikka Parkinsonia sairastavat puhuivat terveitä

kontrollihenkilöitä hiljempaa, he arvioivat puhuvansa kovempaa kuin todellisuudessa puhuivat. Voidaan siis ajatella, että CD-signaalin välittämän kopion mukaan potilaan äänenvoimakkuus on tarpeeksi voimakas, eikä hän silloin huomaa äänensä olevan liian hiljainen, ellei saa tästä ulkoista viestiä.

Vaikka CD-signaalin toimintaa tarkastelevissa tutkimuksissa ei olla nostettu esiin dopamiinin osuutta CD-signaalia välittävänä välittäjäaineena, on kuitenkin perusteita olettaa, että dopamiinilla saattaa olla osuus CD-signaalin toiminnassa. Friston ja kumppanit (2012) argumentoivat, että dopamiini vaikuttaa käytökseen kontrolloimalla sensorisen ja sisäisen informaation havaitsemisen tarkkuutta. Dopamiini säätelee tasapainoa sensoristen ärsykkeiden ja aiempien kokemusten kautta luotujen oletusten välillä silloin, kun yksilö pyrkii tekemään ennusteen motoristen toimintojen lopputuloksista (Friston ym., 2012). Oletukset ovat tässä tapauksessa oletuksia motorisen toiminnan lopputuloksesta. Aiempien kokemusten kautta luodut ennusteet vastaavat tässä mallissa CD-signaalia ja madaltavat sensoristen aivoalueiden aktivaatiota: motoristen toimintojen lopputuloksien oletaminen oikein vähentää yllättyneisyyttä ja sensorinen aktivaatio (esim. itse tuotetun puheen aiheuttama) pysyy matalana. Mikäli toiminnassa tapahtuu virhe, yllättyneisyys kasvaa. Friston ja kumppanit (2012) kutsuvat tätä yllättyneisyyttä ennustusvirheeksi (*engl. prediction error*).

Tutkimuksessaan Friston ja kumppanit (2012) simuloivat vähentyneiden dopamiinitasojen vaikutusta motoriseen toimintaan ja sen tarkkuuteen. Huomattiin, että reaktioajat pitenevät ja liikkeiden tarkkuus väheni dopamiinitasojen ollessa alhaiset silloin, kun seuraavaa liikkeeseen ohjaavaa vihjetä on vaikeaa ennustaa. Fristonin ja kumppaneiden (2012) mukaan dopaminergisten hermosolujen vähentyminen heikentää yksilön kykyä ennustaa oman toimintansa lopputulosta tarkasti. Voidaan siis ajatella, että dopamiinin määrän vähentyessä CD-signaalin avulla toimiva motorisen toiminnan monitorointi heikkenee ja motorinen toiminta ei saavuta haluttua tulosta.

Parkinsonin taudin käytetympiä motorisia oireita lieventäviä lääkkeitä ovat levodopa ja dopamiiniagonistit, jotka joko lisäävät dopamiinin määrää aivokuorella tai aktivoivat dopamiinireseptoreja (Kalia & Lang, 2015). Varsinkin vanhemmilla potilailla dopamiiniagonistit ovat kuitenkin yhteydessä hallusinaatio-oireisiin, eikä niitä siksi yleensä määrätä eläkeikäisille potilaille. Auditoriset ja visuaaliset hallusinaatio-oireet ovat taas yksi keskeisimmistä skitsofrenian oireista (Cassidy ym., 2018). Hallusinaatio-oireita voidaan hoitaa antidopaminergisellä lääkityksellä, kun taas oireet pahenevat

dopamiinitoimintaa lisäävällä lääkityksellä. Cassidyn ja kumppanien (2018) tutkimus viittaa siihen, että liiallinen määrä dopamiinia striatumissa vaikuttaa osaltaan skitsofrenialle tyypillisiin hallusinaatio-oireisiin. Koska skitsofreniapotilaat kärsivät liiallisesta dopamiinin määrästä striatumissa (Howes & Kapur, 2009), voidaan tehdä hypoteesi, että Parkinson-potilaiden kärsiessä striataalisesta dopamiinivajeesta, CD-signaloinnin vaikutus sensorisen aivokuoren aktiivisuuteen olisi erilainen skitsofreniapotilaisiin verrattuna, mikäli CD-signaalin toiminta on riippuvainen dopamiinimäärästä aivokuorella, kuten Friston ja kumppanit (2012) olettavat.

Aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että skitsofreniapotilailla CD-signaalin toiminta on häiriintynyttä, eivätkä he siksi tunnista omaa puhettaan, niin ulkoista kuin sisäistä, aina itsensä aiheuttamaksi (Ford ym., 2001). Koska sekä Parkinsonin taudissa että skitsofreniassa tyvitumakkeiden epänormaali dopamiinitoiminta aiheuttaa oireita, voidaan olettaa, että Parkinson-potilaiden striataalisella dopamiinivajeella saattaa olla vaikutus CD-signaalin toimintaan ja motoristen toiminnan sisäiseen monitorointiin.

1.3 Hypoteesit

Tämän tutkimuksen hypoteesi CD-signaalin toiminnasta Parkinsonin taudissa perustuu seuraaviin aiempiin tutkimustuloksiin ja niistä tehtyihin oletuksiin:

- 1) Suurin osa Parkinson-potilaista kärsii hypofoniasta eli äänen hiljentymisestä, eivätkä huomaa oman puheentuottonsa vajavuutta (Liotti ym., 2003; Pawlukowska ym., 2018).
- 2) Dopamiinivaje heikentää kykyä havaita aiotun toiminnan, eli motorisen käskyn, ja toteutuneen toiminnan välistä eroa, jolloin sensorinen aktivaatio pysyy matalana (Friston ym., 2012)
- 3) Skitsofrenia-potilailla CD-signaali ei inhiboi tarpeeksi oman puheen tuottamaa aktivaatiota sensorisella aivokuorella, jolloin toimintaa ei tulkita omaksi (Ford ym., 2001; Ford & Mathalon, 2004, Ford & Mathalon, 2005; Ford ym., 2007).
- 4) Terveillä kontrollihenkilöillä CD-signaalin vaikutus nähdään pienempänä aktivaationa puhetilanteessa noin 100 millisekuntia puheärsykkeen tuottamisen jälkeen, kun puhetilannetta verrataan oman puheärsykkeen kuulemiseen (Ford ym., 2001; Ford & Mathalon, 2004, Ford & Mathalon, 2005; Ford ym., 2007)
- 5) Parkinson-potilaiden silmänliikkeet eivät olleet tarpeeksi suuria, vaikka he luulivat katseensa osuneen aiottuun kohteeseen (Railo ym., 2018).

Koska tiedetään, että verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin skitsofreenikkojen CD-signalointi on liian heikkoa (Ford ym., 2007), ja aiemman Parkinson-potilaiden CD-signalointia tarkastelevan tutkimuksen (Railo ym., 2018) mukaan CD-signaloinnin virheellisyys ei ole samanlaista kuin skitsofreniapotilailla, voidaan virheen suunnan olettaa olevan vastakkainen. Fristonin ja kumppanien (2012) teorian mukaan dopaminergisten hermosolujen vaje aiheuttaa sen, että potilaan aivot eivät huomaa ennusteen (CD-signaalin välittämä kopio) ja toteutuneen liikkeen eroa. Koska Parkinson-potilaat kärsivät hypofoniasta, eivätkä huomaa oman puheentuottamisensa vajavuutta, hypoteesini on, että CD-signaali välittää kuuloaivokuorelle kopion voimakkaammasta ääniärsykkeestä kuin Parkinson-potilas on todellisuudessa tuottanut. Tämän hypoteesin on tarkoitus tuoda aiempia tutkimustuloksia yhteen ja muodostaa niistä yhteneväinen teoria CD-signaalin merkityksestä Parkinsonin taudin puheoireisiin. CD-signaalin merkitystä Parkinsonin taudin puheoireisiin ei olla tutkittu aiemmin, joten yhden suoraviivaisen hypoteesin muodostaminen ja sen testaus on kuitenkin haastavaa.

On myös mahdollista, että aiempien tutkimusten hypoteesi siitä, että CD-signaali toimisi Parkinsonin taudissa voimakkaammin ei pidä paikkaansa, vaan CD-signaalin lähettämä kopio pysyy samana suhteessa aiottuun motoriseen toimintoon, mutta itse motorinen liike suoritetaan heikommin heikentyneen lihaskontrollin vuoksi (Kalia & Lang, 2015). Tämä mahdollinen selitys ei kuitenkaan muuta tämän tutkimuksen hypoteesia sinällään, sillä tässä tapauksessa CD-signaalin välittämä kopio motorisesta liikkeestä olisi silti suhteessa voimakkaampi kuin motorinen liike itse. Tällöin tilanne on sama kuin hypoteesissa esitetty: CD-signaalin välittämä motorinen kopio kertoo suuremmasta äänenvoimakkuudesta kuin oikeasti sanottiin.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin Parkinson-potilaiden puheentuoton ongelmia psykofyysisen MatchVolume-tehtävän sekä EEG-herätevasteiden avulla. Psykofyysisessä ”MatchVolume”-tehtävässä hypoteesi oli, että Parkinson-potilaiden kyky muuttaa äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuullun ärsykkeen amplitudia on heikompi kuin terveillä kontrollihenkilöillä johtuen liian voimakkaasti toimivasta CD-signaalista. CD-signaalin välittämä kopio vastaa haluttua äänenvoimakkuutta, jolloin potilaista vaikuttaa siltä, että heidän tuottamansa äänenvoimakkuus vastaa suhteellisesti testissä kuullun ääniärsykkeen voimakkuutta, vaikka äänenvoimakkuus jäisi liian heikoksi. Tällöin, hypoteesin mukaisesti, potilaiden tulisi tuottaa jokaisella ääniärsykkeen tasolla tilastollisesti merkitsevästi hiljaisempi ääniärsyke verrattuna kontrollihenkilöiden tuottamiin ääniärsykkeisiin. Mikäli potilaat tuottavat systemaattisesti jokaisella

ääniärsykkeen tasolla liian hiljaisen äänenvoimakkuuden vasteena kuuluun ääniärsykkeeseen, on mahdollista tehdä oletus, että he saattavat pitää omaa tuotettua äänenvoimakkuuttaan tilanteessa riittävänä. Tehtävästä nähdään myös, onko Parkinson-potilaiden äänenvoimakkuudensäätelyn hankaluuksissa jokin raja-arvo: pystyvätkö he tuottamaan tietyllä äänenvoimakkuudella oikean ääniärsykkeen ja toisella äänenvoimakkuudella eivät.

EEG-herätevasteiden tutkimisessa hypoteesi oli, että Parkinson-potilaiden herätevasteet eroaisivat tilastollisesti merkitsevästi terveiden kontrollihenkilöiden herätevasteista niin, että Parkinson-potilaiden aivojen keskiosien elektrodeista mitatuissa herätevasteissa puhetilanteen aiheuttama aktivaatio noin 100 millisekuntia tuotetun puheärsykkeen jälkeen olisi tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Hypoteesin pohjana on myös oletus siitä, että Parkinson-potilaiden herätevasteet puheentuoton ja kuuntelun tehtävässä eroaisivat päinvastaisella tavalla aiemmista skitsofreniapotilaiden vastaavista tuloksista (Ford ym., 2001; Ford & Mathalon, 2004; Ford, Roach, Faustman & Mathalon, 2007). Mikäli Parkinson-potilaiden CD-signaali toimii liian voimakkaasti, CD-signaali välittää kopion sensoriselle aivokuorelle voimakkaammasta ärsykkeestä kuin he ovat oikeasti tuottaneet. Tällöin potilas kuulee oman puheensa voimakkaampana kuin tuotettu äänenvoimakkuus todella on.

2 Menetelmät

2.1 Tutkittavat

Tutkimukseen osallistui 20 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta ja 20 kontrollihenkilöä, jotka eivät sairastaneet Parkinsonin tautia. Tutkittavat haettiin ilmoituksella Turun seudun Parkinson-liiton ”Parkissa”-lehdessä. Tutkittavia saatiin myös Turun yliopistollisen keskussairaalan Seniorit ry:n kautta ja kutsumalla aiempiin psykologian laitoksen Parkinson-tutkimuksiin osallistuneita, sekä kutsumalla tutkimukseen tutkittaviksi ilmoittautuneiden puolisoita tai ystäviä. Tämän lisäksi tutkittavia saatiin Turun yliopistollisen keskussairaalan neurologian erikoislääkäri Valtteri Kaasisen potilaista.

Tutkittavilta kerättiin kirjallinen suostumus kokeeseen osallistumisesta, kun heille oltiin selitetty tutkimuksen kulku. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen lautakunta on antanut tutkimukselle puoltavan lausunnon.

Tutkittavien iät vaihtelivat 52 ja 81 ikävuoden välillä. Iän mediaani oli 68 vuotta. Suurin osa tutkittavista oli naisia, 58 %. Miehiä oli 42 %. Ryhmien välillä ei ollut eroa ikä- tai

sukupuolijakauman suhteen. Kontrolliryhmässä naisia oli 12 ja miehiä 8, kun taas potilasryhmässä naisia oli 11 ja miehiä 9. Kontrolliryhmässä oli yksi vasenkätinen, loput tutkittavista olivat oikeakätisiä. Potilaat olivat saaneet Parkinsonin taudin diagnoosin vuosina 2000–2016.

Tutkittavat saivat tutkimukseen osallistumisesta 50 euron palkkion, mutta osa tutkittavista ei halunnut ottaa sitä vastaan. Parkinsonin tautia sairastavia pyydettiin pitämään tutkimuspäivänä lääketauko, mikäli se tuntui heistä itsestä mahdolliselta. Tämän avulla pyrittiin minimoimaan lääkityksen vaikutukset ryhmien välisiin eroihin. Tutkimukseen osallistuneista 20:stä potilaasta 13 piti lääketauon, 7 ei. Kenelläkään tutkimukseen osallistuneista ei ollut muita neurologisia sairauksia tai puheen häiriöitä, eikä kurkunpään sairauksia.

Potilaista 11:llä oli käytössä levodopa-lääkitys. Levodopa on dopamiinin esiaste, joka lisää dopamiinin määrää striatumissa (Pinto ym., 2004). Potilaista 16:lla oli käytössä jokin muu dopamiinin lisäämiseen käytetty lääke, kuten jokin dopamiiniagonisti tai monoamiinioksidasiestäjä-lääkitys (MAO-estäjä). Lisäksi yhdellä potilaalla oli käytössään asetyylikoliinin vaikutuksen estäjä. Lääkitykset olivat käytössä joko yksinään tai erilaisina yhdistelminä. Parkinsonin tautiin vaikuttavien lääkkeiden lisäksi kaikkien tutkittavien joukossa oli käytössä myös erilaisia sydän- ja verisuonitautilääkkeitä, mielialaan ja neuropaattiseen kipuun tai hormonitoimintaan vaikuttavia lääkkeitä. Mielialaan vaikuttavia lääkkeitä oli tutkittavista käytössä kolmella, sydän- ja verisuonitautilääkkeitä neljällä ja hormonitoimintaan vaikuttavia lääkkeitä kahdella.

2.2 Materiaalit ja ärsykkeet

Kaikilta tutkittavilta kartoitettiin kognitiivista toimintaa Mini Mental State -kyselyllä (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), ja masennusoireita Beck's Depression Inventory-kyselyllä (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Parkinsonin taudin motorisia oireita tarkasteltiin Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale-asteikon (MDS-UPDRS) motorisia oireita tutkivalla osiolla (Goetz ym., 2008). Tulen jatkossa käyttämään edellä mainituista testeistä termiä ”kirjalliset testit”.

Mini Mental State -Examination (MMSE) on lyhyt, laajalti käytetty muistin ja tiedonkäsittelyn kartoittamiseen tarkoitettu seulontakysely. Se on kehitetty psykiatristen potilaiden erotusdiagnostiikan tueksi (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Seulasta on olemassa useita versioita, tässä tutkimuksessa käytettiin Suomessa käytössä olevaa (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL, 2012) MMSE:tä, jonka kokonaispistemäärä on

30 ja poikkeavan suorituksen raja-arvo on 24 pistettä (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Tässä tutkimuksessa MMSE:tä käytettiin poissulkemaan muistiongelmien vaikutusta varsinaisen kokeen tuloksiin.

Beckin depressiokyselyn (BDI) avulla selvitettiin masennusoireiden vaikeusastetta. BDI on 21-kohtainen itsearviointilomake, jossa tutkittava vastaa väitteisiin valitsemalla itselleen sopivan vaikeusasteen neljästä vaihtoehdosta (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Jokaisesta neljän vaihtoehdon väitekokonaisuudesta tutkittava saa pisteen 0 ja 3 väliltä sen mukaan, kuinka vaikea oire on kyseessä. Yhteispisteiden mukaan 0–12 tulkitaan normaaliksi, 13–18 lieväksi masennusoireiluksi, 19–29 kohtalaiseksi tai keskivaikeaksi oireiluksi ja 30 tai yli vaikeaksi masennusoireiluksi. Kyselyä käytettiin poissulkemaan vaikean masentuneisuuden vaikutusta tutkimustuloksia selittävänä tekijänä.

Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale –asteikko (MDS-UPDRS) on kansainvälisen Parkinson- ja liikehäiriöyhdistyksen omistama ja lisensoima Parkinsonin taudin oirearviointiin kehitetty menetelmä (Goetz, ym., 2008). Arviointi sisältää neljä eri osiota, joista osa yksi käsittelee arkielämän kokemuksia motorisia oireita lukuun ottamatta ja osa kaksi arkielämän kokemuksia motoristen oireiden näkökulmasta. Kolmas osio on Parkinsonin taudille ominaisten motoristen oireiden tutkimus, ja neljännellä osiolla arvioidaan muita motorisia oireita, kuten dyskinesioita ja dystonioita. Ennen tutkimuksen alkua kävin MDS-UPDRS-koulutuksen, joka antoi pätevyyden toteuttaa Parkinsonin taudin motoristen oireiden testauksen.

Tässä tutkimuksessa käytettiin oireiden arvioimiseen ainoastaan osaa kolme, jonka ovat kehittäneet Fahn, Jankovic ja Olanow (2008). Motorinen tutkimus koostuu puheen, ilmeen, raajojen jäykkyyden ja liikkuvuuden, tasapainon, asennon ja lepoapinan arvioinnista asteikolla 0-4, jossa 0 = ei yhtään ja 4 = vaikea oire. Menetelmän käyttöön vaaditaan edellämainittu Movement Disorder -yhdistyksen lisensoima koulutus. Tavallisesti tutkimusta käytetään seuraamaan motoristen oireiden kehitystä Parkinsonia sairastavilla, ja tutkimuksen tai sen osia toteuttaa neurologisiin sairauksiin erikoistunut lääkäri. Tässä tutkimuksessa sitä käytettiin varmistamaan, että potilasryhmä eroaa kontrolliryhmästä Parkinson-oireiden suhteen sekä kuvaamaan potilaiden motoristen oireiden astetta sekä sitä, eroavatko ryhmät puheoireiden suhteen toisistaan MDS-UPDRS:llä mitattuna. MDS-UPDRS:n osioita 1, 2 ja 4 ei käytetty, sillä ne eivät olleet oleellisia motoristen oireiden ja puheoireiden tutkimisen kannalta.

MDS-UPDRS-testin kolmannen osion alussa on potilaan puheoireiden testi, jota käytimme määrittelemään potilaiden puheoireiden vakavuutta. Testi koostuu potilaan vapaan puheen tarkkailusta, jossa arvioidaan potilaan puheen äänenvoimakkuutta, prosodiaa, selkeyttä ja nopeutta (Fahn, Jankovic & Olanow, 2008). Puheoireiden määrä arvioidaan samalla 0-4 asteikolla kuin muut MDS-UPDRS-osiot, jossa 0 = ei puheongelmia, 1 = hieman puheoireita, mutta puhe silti ymmärrettävää, 2 = puheoireita, joitain sanoja vaikea ymmärtää, mutta lauseet selkeitä, 3 = puhe on niin epäselkeää, että osa lauseista ymmärretään huonosti ja 4 = puhetta on vaikea ymmärtää tai se on käsittämätöntä.

Tutkittavat täyttivät myös taustatietolomakkeen, jossa kartoitettiin tutkittavien ikä, sukupuoli, kärsisyys, muut diagnosoidut neurologiset sairaudet, kurkunpään sairaudet, mahdollinen kuulonalenema, muut puheeseen liittyvät sairaudet, heidän käyttämänsä lääkkeet ja sen, pitivätkö he lääketaukoa tutkimuspäivänä.

Kokeen psykofyysisessä osuudessa tutkittavat tekivät niin sanotun Match Volume -tehtävän. Tehtävässä tutkittavat kuulivat kaiuttimesta satunnaisessa järjestyksessä erivoimakkuuksisia /a/ foneemeja. Kuultuaan ärsykkeen tutkittavien tehtävänä oli toistaa se samalla äänenvoimakkuudella kuin he sen kuulivat. Ärsykeitä soitettiin tutkittaville viidellä eri äänenvoimakkuudella, kukin ärsyke esitettiin 13 kertaa, yhteensä tutkittavat kuulivat siis 65 ärsykettä. Äänenvoimakkuuden keskiarvo oli 68dB.

Tehtävässä käytettiin Vivitar TVM-1 mikrofoniasetuksella ”normal”. Kaiuttimena oli käytössä Creative T40 Serier II ja äänenvoimakkuus oli 50 %. Mikrofonin oli asetettu tutkittavan ja kaiuttimen puoliväliin siten, että vaste kummastakin suunnasta oli yhtä voimakas. Laitteiston paikat varmistettiin ennen jokaisen tutkimuskerran alkua asettamalla toinen kaiutin kohdalle, jossa tutkittavan pää tuli olemaan ja suorittamalla kokeen testiversio. Testiversiossa pään kohdalla oleva kaiutin toisti saman ärsykkeen kuin pöydällä oleva kaiutin, varmistaen että mittalaitteisto toimi kuten pitääkin. Mikrofonin paikka ja asento olivat merkitty tutkimushuoneen seinään ja lattiaan, jotta asetukset pysyisivät samana tutkimustilanteiden välillä.

2.3 EEG-mittaus

EEG-mittauksessa käytettiin NeurOne Tesla -vahvistinta. Tutkittavien päähän asetetussa EEG-myssyssä oli 64 kanavaa, joiden lisäksi tutkittavien silmän viereen ja alle asetettiin silmälihasten aktivaatiota mittaavat elektrodit (VEOG ja HEOG). Toinen mittasi silmän pystysuuntaisia ja toinen vaakasuuntaisia liikkeitä. Näiden lisäksi yksi elektrodi äänitti

tutkittavan kuulokkeiden signaalia. Tämän signaalin avulla EEG-aineistoon saatiin merkittyä hetket, jolloin tutkittava tuotti tai kuuli puhetta. EEG:n näytteenottotaajuus oli 500 Hz.

EEG-aineisto esiprosessoitiin Matlab 2014b:n (Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.) EEGlab-ohjelmalla. Aineistoista suodatettiin pois 1–40 Hz ulkopuolinen aktivaatio. Huonosti aktivaatiota mitanneiden elektrodien signaali arvioitiin ympäröivistä elektrodeista hyväksi todetun automatisoidun menetelmän avulla ja samalla EEG-aineiston referenssi muutettiin kaikkien elektrodien keskiarvoksi (Bigdely-Shamlo, Mullen, Kothe, Su, Robbins, 2015). Kuulokkeista äänitetyn signaalin avulla EEG-aineistoon merkittiin missä ajankohdassa henkilö sanoi tai kuuli äänten. EEG-aineisto jaettiin kolmen sekunnin osiin siten, että ajankohta, jossa henkilö kuuli tai sanoi äänten, oli 0 ms. Lisäksi aineistolle tehtiin baseline-korjaus, eli jokainen kolmen sekunnin osa normitettiin siten, että keskiarvojännite ennen sanan sanomista oli 0 mikrovolttia. Baseline-korjaus tehtiin -1000-0 millisekunnin aikaikkunalle. Tilastollisesti analysoitiin -200-600 millisekunnin aikaikkuna. Tutkittavien silmänliikkeiden aiheuttamat häiriöt ja muut selkeät häiriösignaalit poistettiin aineistosta Independent Component -analyysin avulla automatisoidusti niin sanotulla ADJUST-menetelmällä (Moqnon, Jovicich, Bruzzone & Buiatti, 2011).

2.4. Tutkimuksen kulku

Tutkittavat saapuivat kokeeseen joko yksin tai parin kanssa. Usealla Parkinson-potilaalla oli mukanaan puoliso, joka osallistui tutkimukseen kontrollihenkilönä. Osa tutkimukseen osallistuneista teki ensin kirjalliset tehtävät ja osa osallistui ensin psykofyysiseen ja EEG-mittauksen. Yhden henkilön tutkimuskerta kesti noin 1,5 tuntia, jonka aikana pidettiin pieni tauko kyselytehtävien ja psykofyysisen/EEG-mittauksen välillä. Kirjallisten tehtävien osuudessa tutkittaville tehtiin MMSE-seula ja MDS-UPDRS:n motorinen tutkimus. Lisäksi he täyttivät itse BDI-kyselyn, jonka ajaksi tutkija poistui huoneesta.

Tutkimuksen toinen osa sisälsi psykofyysisen MatchVolume-tehtävän ja EEG-mittauksen. MatchVolume-tehtävässä tutkittava istui noin puolentoista metrin päässä tietokoneesta, johon oli yhdistetty kaiuttimet. Kaiuttimen ja tutkittavan välinen mikrofoni äänitti sekä tutkittavan tuottamaa puhetta että kaiuttimesta tulevia ääniärsykeitä. Tutkittavan edessä olevan tietokoneen näytölle ilmestyi sana "kuuntele", kun ääniärsyke kuului kaiuttimista. Sitten näytölle tuli sana "toista", jolloin tutkittavan tuli sanoa foneemi /a/ samalla äänenvoimakkuudella kuin hän sen itse kuuli.

MatchVolume-tehtävän jälkeen tehtiin EEG-tutkimus. EEG-kokeessa tutkittavia ohjeistettiin sanomaan /a/-äänne omalla puheäänellään noin viiden sekunnin välein. EEG-osiossa ei tietokoneen näytölle tullut erillisiä ohjeita, vaan tutkittavien tuli itse arvioida viiden sekunnin tauko äänteiden välillä. Tutkittavia ohjeistettiin pysymään mahdollisimman rentoina, jotta vältettäisiin turhaa lihasaktivaatiota, joka vaikuttaisi EEG-aineistoon. Tutkittavien äänteet äänitettiin kuulokkeiden mikrofonilla. Äänitysosuus kesti 10 minuuttia. Kokeen seuraavassa osuudessa tutkittavia ohjeistettiin istumaan tuolilla rennosti, silmät auki, ja samalla heille soitettiin kuulokkeiden kautta äskeisessä osuudessa äänitetty 10 minuuttinen tallenne.

MatchVolume-tehtävän välissä, sekä EEG-mittauksen lopuksi tutkittavilta mitattiin EEG-vaste kahden minuutin ajan levossa. Ensimmäisellä kerralla tutkittavia pyydettiin pitämään silmiä auki, mutta kohdistamaan katse edessä näkyvän ruudun keskelle. Jälkimmäisessä mittauksessa tutkittavia ohjeistettiin pitämään silmät kiinni. Lepomittauksen tuloksia ei käsitellä tässä työssä.

2.5. Tilastolliset analyysit

Aineistosta poistettiin tutkittavia ennen analyysijä. Yksi kontrollihenkilö ja kaksi potilasta poistettiin epäonnistuneen EEG-mittauksen vuoksi. Kaksi potilasta taas poistettiin epänormaalin korkeiden BDI-pisteiden vuoksi masennuksen vaikutuksen kontrolloimiseksi. MatchVolume-analyyseistä jouduttiin poistamaan yksi potilas, sillä hänen MatchVolume-aineisto oli kadonnut. Tutkimuksen lopullinen otoskoko on siis EEG-tutkimuksessa ja kirjallisissa testeissä 35: 19 kontrollihenkilöä ja 16 potilasta, MatchVolume-tutkimuksessa taas 34: 19 kontrollihenkilöä ja 15 potilasta.

Aineiston tarkastelu MDS-UPDRS:n suhteen aloitettiin tarkastelemalla normaalijakautuneisuutta ryhmissä. Kontrollihenkilöiden jakauma oli Shapiro-Wilkin testin mukaan normaali ($p = .065$). Koska potilaiden jakauma ei ollut Shapiro-Wilkin testin mukaan normaali ($p = .024$) päätettiin käyttää erojen tarkasteluun epäparametristä Mann-Whitneyn U -testiä. Ryhmien välistä eroa tarkasteltiin myös erikseen puheoireiden osalta. Mitattava muuttuja oli MDS-UPDRS-tutkimuksen motoriseen osaan kuuluvaa puheoireita kartoittava osa.

Kumpikaan ryhmä ei ollut MMSE-pisteiden suhteen Shapiro-Wilkin mukaan normaalisti jakautunut, koeryhmän $p = .031$ ja kontrolliryhmän $p = .035$. Erojen tarkasteluun päätettiin käyttää epäparametristä Mann-Whitneyn U -testiä. Kumpikin ryhmä oli BDI-pisteiden suhteen normaalisti jakautunut Shapiro-Wilkin mukaan. Potilaiden $p = .575$ ja

kontrollihenkilöiden $p=.422$. Levenen varianssien yhtäsuuruusoletustestauksen mukaan ryhmien varianssit ovat yhtä suuret, joten analyysi tehtiin käyttäen parametristä riippumattomien otosten t-testiä.

MatchVolume-tehtävän aineiston analysointi aloitettiin tarkastelemalla vasteamplitudien normaalijakautuneisuutta ryhmittäin kaikilla viidellä äänenvoimakkuudella, eli tilanteissa 1-5. Tilanteista 1 on hiljaisin äänenvoimakkuus ja 5 voimakkain. Ainoastaan kontrolliryhmän tuottama hiljaisimman äänenvoimakkuuden vaste ei ollut normaalisti jakautunut Shapiro-Wilkin normaalisuusoletustestauksen mukaan ($p=.01$). Muut p-arvot olivat välillä $p=.05-.78$.

Arvot yritettiin muuntaa sekä neliöjuurimuunnoksilla että logaritmuunnoksilla, jotta kaikki jakaumat noudattaisivat normaalijakaumaa. Kumpikaan muunnos ei parantanut tilannetta. Koska vain yksi tilanteista toisella ryhmällä ei ollut normaalisti jakautunut, ja ryhmän ja koetilanteen välisen yhdysvaikutuksen tarkastelu oli tärkeää tutkimuskysymyksen kannalta, vertailut päätettiin tehdä käyttäen parametristä toistettujen mittausten varianssianalyysiä. Mauchlyn sfäärisyystestin mukaan ryhmien varianssit ovat erisuuret, $\chi^2(9)=112.559$ ($p<.001$), joten käytettiin Greenhouse-Geisser -korjattuja arvoja. Jatkovertailut suoritettiin kontrasteilla vertaamalla peräkkäisiä tilanteita toisiinsa. Aineistosta poistettiin poikkeavia arvoja, jotka erosivat kolmen keskihajonnan verran keskiarvosta.

EEG-herätevasteet analysoitiin hierarkkisen lineaarisen regressioanalyysin avulla LIMO-EEG-ohjelmalla (Pernet, Chauveau, Gaspar & Rousselet, 2011). LIMO-EEG-ohjelma tarkastelee aktivaatiota kustakin elektrodista ja aikapisteestä ennalta päätettyjen elektrodien ja aikaikkunoiden sijaan. EEG-herätevasteita oli tutkimuksessa keskimäärin 108 tutkittavaa kohti, keskihajonta 50. Herätevasteet analysoitiin ensin lineaarisen mallin ensimmäisellä tasolla: yksittäisiä tutkittavia tarkasteltiin siten, että selittävänä muuttajana käytettiin tietoa siitä, oliko ääni tutkittavan itsensä tuottama vai äänite. Hierarkkisen lineaarisen mallin toisella tasolla ryhmätason vaikutuksia tutkittiin 2×2 -asetelman avulla, jossa muuttajat olivat sanottu ääni vs. äänite ja kontrolliryhmä vs. potilasryhmä. Kaikki analyysit suoritettiin jokaiselle elektrodille ja aikapisteelle välillä -200-600 millisekuntia. Varianssianalyysit tehtiin erikseen jokaiselle 66 elektrodille ja 400 aikapisteelle, jolloin varianssianalyysejä tehtiin yhteensä 26 400. Koska analyysejä tehtiin useita samanaikaisesti, nousee todennäköisyys saada tilastollisesti merkitsevä tulos sattumalta todella suureksi, joten tuloksille tehtiin monivertailukorjaus. Käytimme korjaustapaa,

joka ottaa huomioon sen, että todelliset tilastollisesti merkitsevät efektit klusteroituvat yhteen, kun taas sattumalta havaitut tilastollisesti merkitsevät erot esiintyvät satunnaisesti missä tahansa aikapisteessä ja elektrodissa. Saaduista F-arvoista muodostettiin niin sanottu ”nolla-jakauma” satunnaistamalla tilanteen (ääni vs. äänite) ja ryhmän (kontrolli vs. potilasryhmän) havainnot ja toistamalla tämä 1000 kertaa. Tilastollisesti merkitsevät efektit saadaan esille, kun verrataan havaittuja F-arvoja muodostettuun nollajakaumaan.

3. Tulokset

3.1 Kirjalliset testit

Tulokset on esitetty taulukoissa 1 ja 2. Kirjallisissa testeissä otoskoot olivat potilasryhmässä 16 ja kontrolliryhmässä 19. Taulukossa 2 esitetyt 95 % luottamusvälit ovat U-testien suhteen efektikoon luottamusvälit ja t-testeillä testisuureen luottamusvälit. MDS-UPDRS-testin mukaan ryhmien välillä on tilastollisesti merkitsevä ero Parkinson-oireiston suhteen. Keskiarvojen perusteella voidaan sanoa, että potilaiden pistemäärät MDS-UPDRS-tutkimuksesta olivat suurempia kuin kontrollihenkilöiden. Mann-Whitneyn U-testillä verraten potilailla oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän puheoireita kuin kontrollihenkilöillä MDS-UPDRS:n puheoireiden osiolla mitattuna. Ryhmien välillä oli siis tilastollisesti merkitsevä ero Parkinson-oireiden (MDS-UPDRS) ja puheoireiden määrässä (puheoireet MDS-UPDRS), mutta ei kognitiivisessa toiminnassa (MMSE) tai masennusoireissa (BDI).

Taulukko 1. Kirjallisten testien kuvailevat tunnusluvut

	Potilas			Kontrolli		
	Ka.	Kh.	95 % CI	Ka.	Kh.	95 % CI
MDS-UPDRS	23.06	10.9	[17.26, 28.87]	4.68	3.28	[3.10, 6.27]
PUHEOIREET (MDS-UPDRS)	.50	.73	[.11, .89]	.05	.23	[-.06, .16]
MMSE	28.25	1.69	[27.35, 29.15]	28.21	1.58	[27.45, 28.97]
BDI	6.19	2.66	[4.47, 7.61]	4.89	3.14	[3.38, 6.41]

Movement disorder society's Unified Parkinson's disease rating scale -testi (MDS-UPDRS), Mini Mental State -kysely (MMSE) Beck's depression inventory -kysely (BDI)

Taulukko 2. Kirjallisten ja motoristen testien tulokset

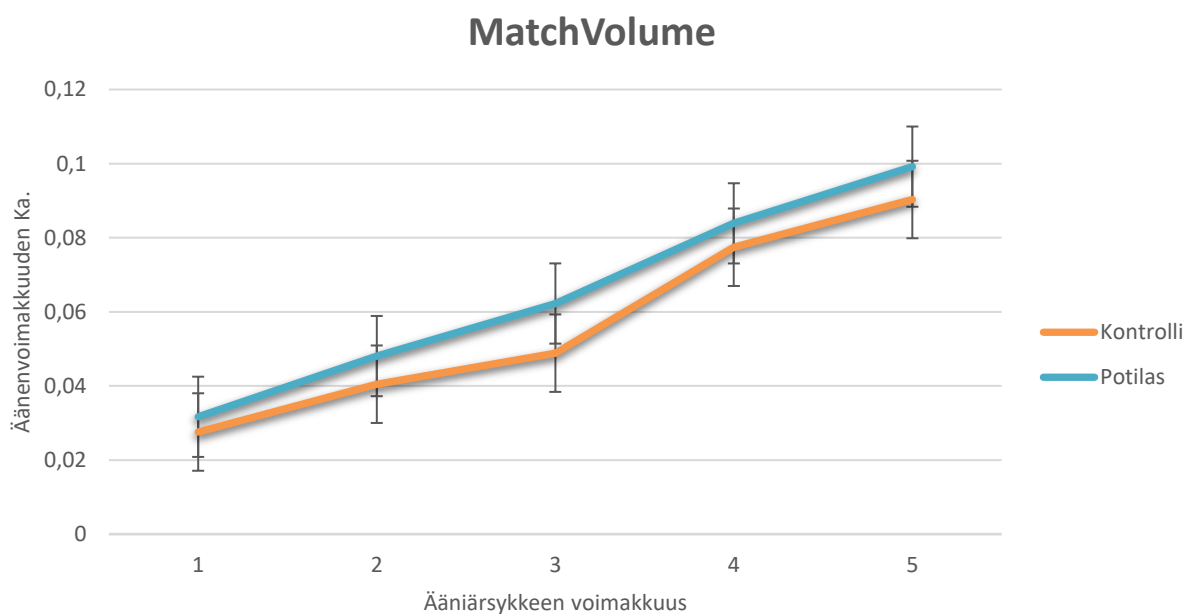
	testisuure	p	Cohenin <i>d</i>	95 % CI
MDS-UPDRS	U=3.5	<.001	2.77	[1.84, 3.69]
PUHEOIREET (MDS-UPDRS)	U=102.00	.017	.83	[.417, 1.849]
MMSE	U=147.00	.866	.025	[-.641, .69]
BDI	t=1.30	.203	.44	[-.733, 3.319]

Movement disorder society's Unified Parkinson's disease rating scale -testi (MDS-UPDRS), Mini Mental State -kysely (MMSE) Beck's depression inventory -kysely (BDI)

3.2. MatchVolume-testi

Pää- ja yhdysvaikutukset on esitetty kuvassa 2. MatchVolume-tehtävässä otoskoot olivat potilasryhmässä 15 ja kontrolliryhmässä 19. MatchVolume-tehtävän aineistossa tilanteella on tilastollisesti merkitsevä päävaikutus, $F(1,429, 45.718) = 123.183$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .794$. Kaikkien tilanteiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero. Tilanteessa 1 äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 2, $F(1, 32) = 109.615$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .774$. Tilanteessa 2 äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 3, $F(1, 32) = 76.965$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .706$. Tilanteessa 3 äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 4, $F(1,32) = 55.728$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .635$. Tilanteessa 4 äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 5, $F(1, 32) = 44.830$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .583$. Siis sekä potilas- että kontrolliryhmässä pystyttiin johdonmukaisesti tuottamaan ärsykeääntä voimakkuudeltaan vastaava ääni tilanteesta riippumatta.

Ryhmällä ei ollut päävaikutusta, $F(1, 32) = 1.409$, $p = .244$, $\eta_p^2 = .042$. Tuloksissa ei myöskään havaittu tilanteen ja ryhmän yhdysvaikutusta vasteamplitudiin, $F(1,429, 45.718) = .519$, $p = .538$, $\eta_p^2 = .016$. Potilaiden ja kontrolliryhmän välillä ei siis ollut missään viidestä tilanteesta eroa siinä, kuinka hyvin kuultu äänenvoimakkuus pystyttiin toisintamaan.

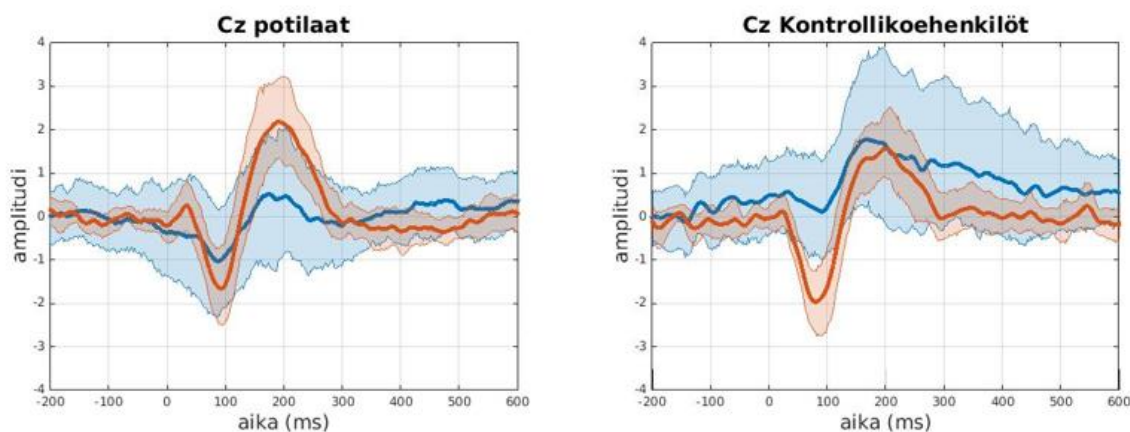


Kuva 2: Tilanteen pää- ja yhdysvaikutukset ryhmittäin ja niiden keskirheet. Potilasryhmän tulokset (Potilas) sinisellä ja kontrolliryhmän (Kontrolli) oranssilla.

3.3 EEG-mittaus

EEG-mittauksessa ryhmien otoskoot olivat potilasryhmässä 16 ja kontrolliryhmässä 19. Tutkimuksessa tarkasteltiin aluksi pään keskiosien elektrodeja (Cz-elektrodi), sillä kuuloärsykkeisiin liittyvät herätevasteet ovat voimakkaimpia tällä aivoalueella. Myös aiemmissa CD-signaalia tarkastelevissa herätevastetutkimuksissa käytettiin Cz-elektrodia (Ford & Mathalon, 2005; Ford, Roach, Faustman & Mathalon, 2007). Esitän seuraavissa kuvissa tilan säästämiseksi ainoastaan tilanne-muuttujan F-arvot, koska ryhmän päävaikutus tai ryhmän ja tilanteen yhteisvaikutus eivät olleet tilastollisesti merkitseviä monivertailukorjauksen jälkeen ja niiden esittäminen kuvamuodossa ei siksi ole informatiivista. Tulosten F- ja p-arvoja ei ilmaista tässä tutkimuksessa numeerisesti, koska tehtyjä varianssianalyysyjä on niin paljon, ettei niitä pystytä listaamaan tekstiin.

Sekä koe- että kontrolliryhmällä on kuuntelutilanteessa negatiivinen aktivaatiopiikki noin 100 millisekuntia (N100) ja positiivinen piikki noin 200 millisekuntia (P200) ärsykkeen kuulemisen jälkeen (kuva 3). Sekä koe- että kontrolliryhmällä havaitaan tilastollisesti merkitsevästi suurempi aktivaatio kuuntelutilanteessa puhetilanteeseen verrattuna eli löydetään tilanteen päävaikutus 75 millisekuntia ärsykkeen kuulemisen jälkeen. Sama aktivaatio nähdään kuvassa 4, jossa näkyy tilanteen päävaikutuksen F-arvot.

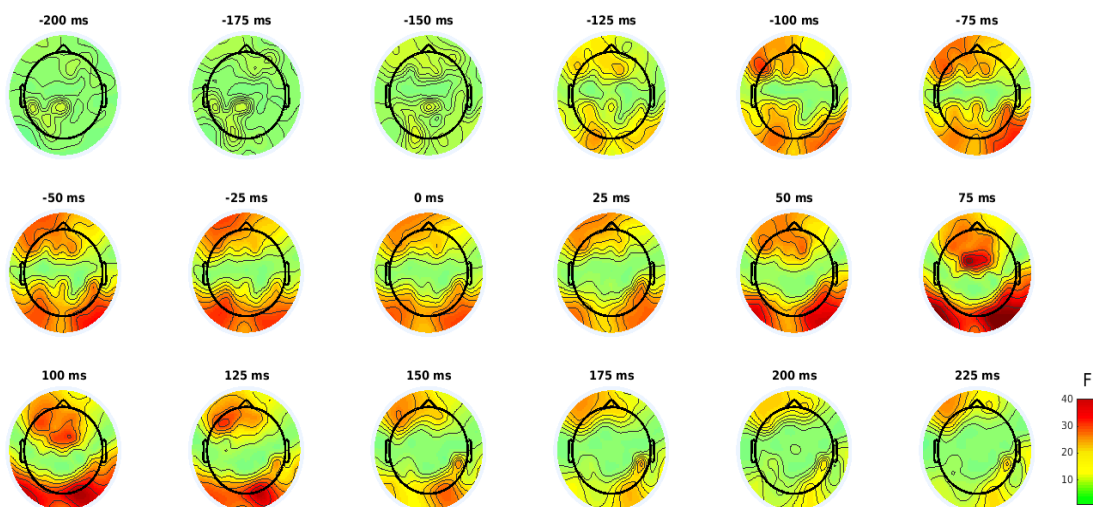


Kuva 3: Cz-elektrodista mitatut herätevasteet puhe- (sininen) ja kuuntelutilanteissa (punainen). Herätevasteen ympärille piirretty alue on 95 % luottamusväli. Ääniärsyke kuullaan 0 ms kohdalla.

Cz-elektrodin lisäksi tarkastelimme muitakin elektrodeja hierearkkisen regressioanalyysin avulla. Näissä analyyseissä huomattiin, että puhe- ja kuuntelutilanteiden väliltä löytyy eroja useissa eri aikapisteissä ja elektrodeissa. Tulokset on esitetty kuvassa 4. Eroja puhe- ja kuuntelutilanteen välillä löytyy varsinkin etuotsa- ja takaraivoalueilla, alkaen jo 100

millisekuntia ennen sanan lausumista. Tilastollisesti merkitsevää ryhmän päävaikutusta tai tilanteen ja ryhmän yhdysvaikutusta ei havaittu. 225 millisekunnin jälkeen tuloksissa ei huomata tilastollisesti merkittäviä efektejä, eikä siksi ajankohtia tämän jälkeen kuvassa esitetä.

Kuvasta 4 nähdään tilanteen päävaikutuksen F-arvo. Vaikka ryhmien välisessä aktivaatiossa ei ollut eroja, nähdään kuvaajasta puhe- ja kuuntelutilanteiden välinen ero. 75 millisekunnin kohdalla nähdään aktivaation nousu pään keskialueiden elektrodeissa (Cz-elektrodi). Sama aktivaatio nähdään kuvassa 3. Sekä potilas- että kontrollihenkilöiltä löydettiin aivoaktivaation nousu vasemman aivopuoliskon etuotsalohkon alueilta alkaen noin 100 millisekuntia ennen ärsykkeen sanomista, saavuttaen suurimman aktivaation noin 25 millisekuntia ennen ärsykkeen sanomista. Myös takaraivoelektrodeissa nähdään aktivaation nousua, alkaen noin 100 millisekuntia ennen ärsykkeen sanomista tai kuulemistä, jatkuen aina 125 millisekuntia ärsykkeen sanomisen tai kuulemisen jälkeen. Takaraivoelektrodien aktivaatio saavuttaa huippunsa 75 millisekuntia ärsykkeen sanomisen tai kuulemisen jälkeen.

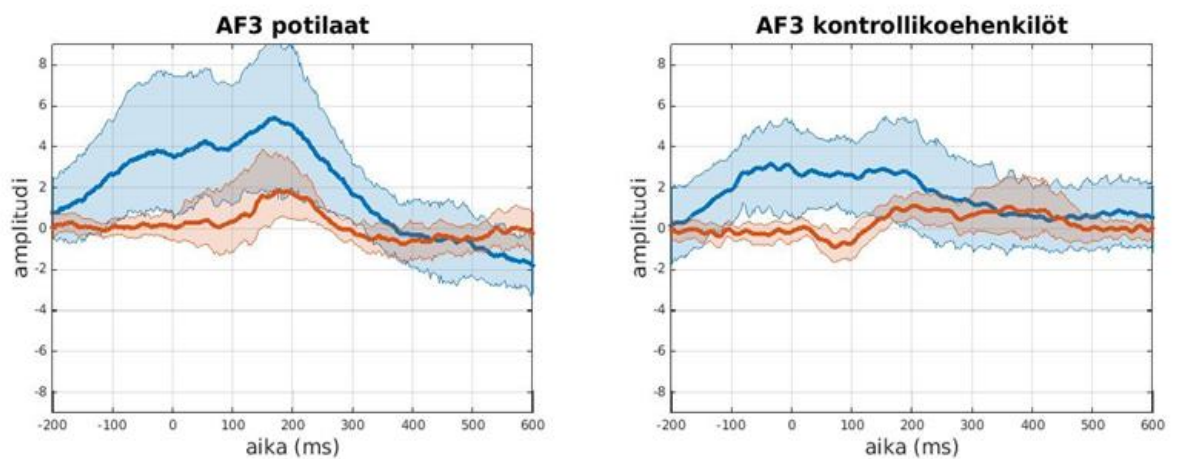


Kuva 4: Tilanteen päävaikutuksen F-arvot eri ajanhetkinä suhteessa ääneen. 0 ms kohdalla ääniärsyke sanotaan tai kuullaan. Keltainen ja punainen väri ovat tilastollisesti merkitsevää efektiä, vihreillä alueilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää efektiä.

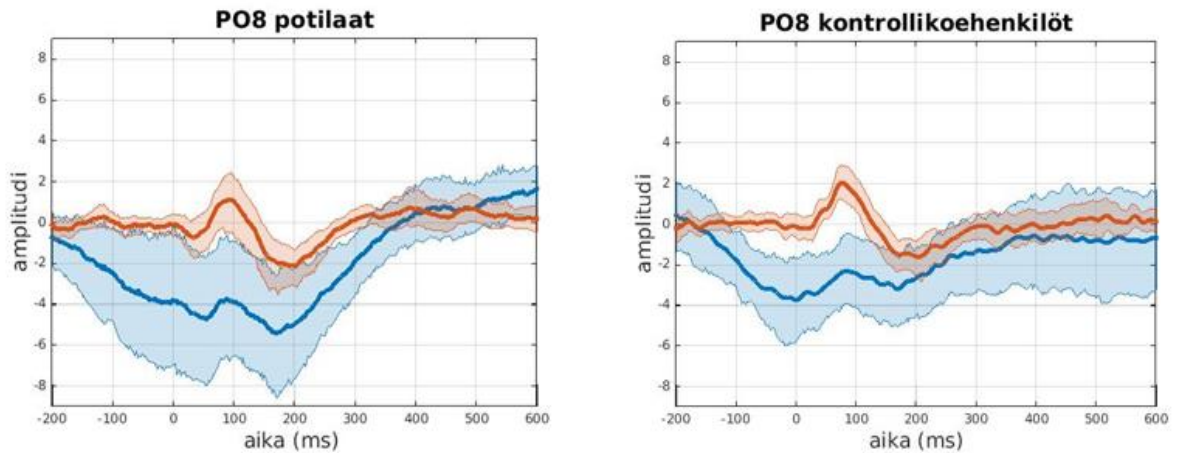
Kuvasta 4 nähdään, että tilastollisesti merkitsevää aktivaatiota on myös muualla kuin pään keskialueilla, mutta siitä ei nähdä millaista aktivaatio on. Siksi vasemman etuotsalohkon elektrodi AF3 ja oikean takaraivolohkon elektrodi PO8 tarkasteltiin tarkemmin (ks. kuvat 5 ja 6). AF3-elektrodissa havaitaan aktivaation nousu

puhetilanteessa, alkaen noin 200 millisekuntia ennen ääniärsyksen tuottamista ja saavuttaen huippunsa 0 millisekunnin kohdalla, jolloin tutkittavat puhuivat. Puhetilanteessa amplitudit ovat positiivisempia kuin kuuntelutilanteessa. Potilailla frontaalinen aktivaatio nousee ja saavuttaa huippunsa vasta 200 millisekuntia puheen jälkeen, kun taas kontrollihenkilöillä huippu saavutetaan puhuttaessa, ja aktivaatio laskee, samoin kuin potilailla, 200 millisekunnin jälkeen. Tämä ero ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä.

Myös takaraivolohkon elektrodeissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä aktivaatioero puhe- ja kuuntelutilanteen välillä (PO8). Sekä potilas- että kontrolliryhmällä havaitaan puhetilanteessa negatiivinen aktivaatio alkaen 200 millisekuntia ennen puheentuottoa, saavuttaen huippunsa kontrollihenkilöillä ääntämisen alussa (0ms) ja potilailla 200 millisekuntia puheentuoton jälkeen. Kuuntelutilanteessa sekä kontrollihenkilöillä että potilailla havaitaan positiivinen aktivaatio 100 millisekuntia puheentuoton jälkeen (P100). Ryhmien välillä ei havaittu eroa aktivaatiossa.



Kuva 5: vasemman etuotsalohkon herätevasteet puhe- (sininen) ja kuuntelutilanteissa (punainen). Herätevasteen ympärille piirretty alue on 95 % luottamusväli. Ääniärsyke kuullaan 0 ms kohdalla.



Kuva 6: oikein takaraivolohkon herätevasteet puhe- (sininen) ja kuuntelutilanteissa (punainen). Herätevasteen ympärille piirretty alue on 95 % luottamusväli. Ääniärsyke kuullaan 0 ms kohdalla.

4 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin Parkinsonin tautia sairastavien henkilöiden äänenvoimakkuuden säätelyä sekä EEG:n herätevasteita puheentuoton tehtävissä. Hypoteesina oli, että Parkinson-potilaat eroaisivat tilastollisesti merkitsevästi niin MatchVolume-tehtävässä kuin myös EEG:llä mitatun aivoaktivaation tasolla terveistä, ikäkontrolloiduista kontrollihenkilöistä. Mitattu ero äänenvoimakkuuden säätelyssä ja herätevasteissa kuvastaisi yksilön sisäisen motorisen palautejärjestelmän CD-signaloinnin eroja. Hypoteesina oli, että Parkinson-potilaiden CD-signaali toimii liian voimakkaasti ja inhiboi terveeseen kontrollihenkilöön verrattuna voimakkaammin potilaan kuuloaivokuoren aktiivisuutta johtuen sairauden aiheuttamasta vähentyneestä dopamiinitoiminnasta. Tällöin potilaan puhuessa aiottua hiljempaa, hän ei huomaa oman puheentuottonsa vajavuutta.

MatchVolume-osuudessa hypoteesina oli, että potilaat tuottaisivat systemaattisesti matalamman vasteen kuultuun ääniärsykkeeseen kuin terveet kontrollihenkilöt jokaisessa viidessä ääniärsykkeen tasossa. Teoriapohjana oli, että Parkinson-potilaiden hypofonia aiheutuisi osittain vähentyneen dopamiiniaktivaation vaikutuksesta CD-signaalin toimintaan: liian voimakas CD-aktivaatio kertoo sensoriselle aivokuorelle, että tarpeeksi suuri äänenvoimakkuus on saavutettu, vaikka puhe jää todellisuudessa liian hiljaiseksi.

EEG-mittauksessa hypoteesi oli, että koe- ja kontrolliryhmien herätevasteet puhe- ja kuunteluosuuksista eroaisivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi niin, että potilailla syntyisi suurempi aktivaatioero puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä, jolloin puhetilanteen

synnyttämä herätevaste 100 millisekunnin kohdalla olisi pienempi verrattuna kontrollihenkilöiden herätevasteeseen. Siinä missä terveiden kontrollihenkilöiden CD-signaali valmistaa temporaalialueet tulevaan ääniaktivaatioon, vähentäen tällöin aktiivisuutta omaa puhetta kuunneltaessa, Parkinson-potilailla oletettiin puhe tilanteen herätevasteaktivaation olevan sitäkin vähäisempi johtuen CD-signaalin aiheuttamasta liian voimakkaasta inhibiosta. Tämä selittäisi osaltaan Parkinson-potilaiden hypofoniaoireita ja sitä, miksi potilaat eivät huomaa oman puheensa vajavuutta.

4.1 Puheen äänenvoimakkuuden säätely

MatchVolume-tehtävässä huomattiin tilanteen päävaikutus: sekä koe- että kontrollihenkilöt pystyivät tarpeen mukaan muuttamaan äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuultua ärsykettä. Ryhmällä ei ollut vaikutusta tuloksiin, eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa äänenvoimakkuuden säätelyssä. Tämä tulos oli yllättävä, sillä MDS-UPDRS:n puheentuoton osuudessa potilasryhmällä oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän puheoireita kuin kontrolliryhmällä. Parkinson-potilaat pystyivät tästä huolimatta kontrolloimaan äänenvoimakkuuttaan vastaamaan kuullun ärsykkeen voimakkuutta yhtä hyvin kuin kontrollihenkilöt jokaisella äänenvoimakkuuden tasolla. Tämä tulos ei tue hypoteesia Parkinson-potilaiden madaltuneesta äänenvoimakkuudesta, että CD-signaalin välittämä kopio äänenvoimakkuudesta olisi todellista voimakkaampi tai CD-signaalin toiminnan virheeseen ylipäänsä. MatchVolume-tuloksissa ei myöskään nähdä raja-arvoäänenvoimakkuutta Parkinson-potilaiden kyvyllä säädellä omaa äänenvoimakkuuttaan vastaamaan ärsykettä. Toisaalta kokeen Parkinson-potilaiden puheentuoton ongelmat olivat pahimmillaankin vain lieviä: oireiden keskiarvo oli 0.50, kun oireiden maksimiarvo testissä on 4. Tällöin puheoireet eivät välttämättä vaikuta potilaiden kykyyn säädellä puheensa voimakkuutta niin, että tämä olisi vaikuttanut testin tuloksiin.

Aiemmissä tutkimuksissa on huomattu, että Parkinson-potilaat pystyvät nostamaan äänenvoimakkuuttaan, mikäli heiltä sitä pyydetään, eli he pystyvät ohjaamaan huomionsa puheeseensa ja muokkaamaan sitä ulkoisen viestin mukaisesti (Ho, Bradshaw, Ianssek & Alfredson; Ho, Bradshaw & Ianssek, 2000). Voi olla, että jatkuvasti voimakkuudeltaan vaihtuva ääniärsyke toimii tässä kokeessa ulkoisena viestinä siitä, että äänenvoimakkuutta tulee säädellä, ja tällöin Parkinson-potilaiden virheet äänenvoimakkuuden ylläpitämisessä eivät tule esille.

MatchVolume-osuuden tuloksiin saattaa myös vaikuttaa potilaiden tieto siitä, että heitä tutkitaan ja varsinkin se, että he tietävät mitä heidän käyttäytymisessään tutkitaan (McCambridge, de Bruin & Witton, 2012). Niin sanotut ”tilannevaateet” (*engl. demand characteristics*) eli odotukset siitä kuinka tutkittavien tulisi kokeessa toimia, ohjaavat heidän toimintaansa ja olemistaan tutkimuksessa. Potilailla tämä voisi tarkoittaa sitä, että he pyrkivät suoriutumaan tutkimuksesta niin hyvin kuin mahdollista ja keskittyvät testin vaatimaan puheentuottoon tarkemmin kuin he normaalisti keskittyisivät. He pyrkivät suoriutumaan testistä hyvin, jolloin tulokset eivät välttämättä vastaa normaalitilannetta. Sama voi tapahtua myös kontrollihenkilöille, jolloin hekin pyrkivät suoriutumaan normaalia paremmin. Toisaalta tutkimukseen tulijat tiesivät kyseessä olevan Parkinsonin taudin tutkimus, joten kontrollihenkilöt eivät välttämättä kokeneet olevansa tutkimuksen kohteina ja tällöin saattoivat olla kokeessa rauhallisemmin.

Potilaat olivat saaneet diagnoosinsa vuosina 2000-2016, keskiarvovuosi diagnoosin saannille oli 2011, keskihajonta tästä oli noin viisi vuotta. Kaikki potilaat testattiin maaliskuuhun aikana vuonna 2018, jolloin potilaiden sairauden keston keskiarvo on noin seitsemän vuotta. Tällöin voidaan taudin ajatella olevan vasta alkuvaiheessa, eivätkä oireet tällöin välttämättä heijastu CD-signaaliin toimintaan niin voimakkaasti, että potilaat eroaisivat merkittävästi sen suhteen muusta populaatiosta. Parkinsonin oireet pahenevat ajan myötä, ja niin sanottu *late stage Parkinsons* alkaa noin 10 vuotta diagnoosin saamisesta (Kalia & Lang, 2015). Toisaalta ei-motoriset oireet, kuten univaikeudet ja masennusjaksot, voivat alkaa prodromaalivaiheessa jopa vuosikymmenen ennen fyysisten oireiden alkamista.

Potilaita pyydettiin pitämään lääketauko tutkimuspäivän ajan, mikäli he kokivat sen mahdolliseksi. Yli kaksi kolmasosaa kaikista kokeeseen osallistuneista 20 potilaasta piti lääketauon, mutta seitsemän potilasta otti lääkkeensä tutkimuspäivänä normaalisti. Analyyseihin otetuista potilaista kuusi otti lääkkeensä tutkimuspäivänä ennen tutkimusta tai sen aikana. Tällä saattaa olla vaikutus tutkimustuloksiin kahdesta syystä. Ensimmäkin niiden potilaiden, jotka eivät pitäneet lääketaukoa, motoriset oireet eivät olleet tutkimushetkellä niin voimakkaita lääkkeiden vaikutuksen vuoksi, mikä saattaa vääristää taudin todellista vaikutusta puheentuottoon ja mitattuihin herätevasteisiin. Toisaalta niiden potilaiden, jotka pitivät lääketauon, motoriset oireet eivät välttämättä ole niin voimakkaita, mikä mahdollistaa lääketauon pitämisen ilman suurta epämukavuutta. Tässäkin kohtaa kyse saattaa siis olla siitä, että potilaiden sairaus on liian aikaisessa vaiheessa, jolloin oireet eivät välity vielä puheentuottoon tai aivoaktivaatioon. Näiden

seikkojen lisäksi tulee ottaa huomioon tämän tutkimuksen pieni otoskoko, joka saattaa vaikuttaa tutkimustuloksiin.

4.2 EEG-herätevasteet

Aiemmissä tutkimuksissa, joissa CD-signaalia pyrittiin tarkastelemaan EEG:n herätevasteiden avulla, on tarkasteltu ainoastaan aktivaatiota pään keskellä olevasta Cz-elektrodista (Ford & Mathalon, 2005; Ford, Roach, Faustman & Mathalon, 2007). Tässä tutkimuksessa löytyi eroa herätevasteissa puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä pään keskiosien elektrodeista (Cz), kuin myös aivojen etuotsalohkon elektrodeista (AF3) ja takaraivoelektrodeista (PO8). Potilas- ja kontrolliryhmän välillä ei ollut eroa herätevasteissa puhe- ja kuuntelutilanteissa, eikä tutkimuksessamme myöskään havaittu ryhmän ja tilanteen yhteisvaikutusta.

Molempien ryhmien pään keskiosista (Cz-elektrodi) mitatuissa herätevasteissa nähdään jännitevaste noin 100 millisekuntia ääniärsyksen sanomisen ja kuulemisen jälkeen. Ääniärsykettä tuottaessa aktivaation nousu on pienempi, mikä on yhteneväinen tulos aiempien tutkimustulosten kanssa (Ford & Mathalon, 2005; Ford ym., 2007). Hypoteesina oli, että puhetilanteessa herätevasteaktivaation nousu olisi potilailla kontrolliryhmää pienempi, viitaten CD-signaalin virheelliseen toimintaan, mikä johtuisi dopamiinivajeesta tyvitumakkeissa. Tulokset eivät tue hypoteesia, ja tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että auditiivisen tuoton ja kuuntelun tehtävässä CD-signaali toimii Parkinson-potilailla yhtä hyvin kuin terveillä, ikäkontrolloiduilla kontrollihenkilöillä.

Etuotsalohkon alueiden elektrodeissa, varsinkin vasemmalla aivopuoliskolla, nähdään aktivaatioeroa puhe- ja kuuntelutilanteen välillä jo 100 millisekuntia ennen ääniärsyksen tuottamista. Tämän aktivaationousun voidaan olettaa kuvaavan tietoista valmistautumista ääniärsyksen tuottamista. Tätä tulkintaa puoltaa myös se, ettei samanlaista aktivaatiota frontaalialueilta löytynyt tutkittavien kuunnellessa omaa puhettaan, jolloin heidän ei tarvitse aktiivisesti valmistautua ärsyksen tuottamiseen (ks. kuva 3). Tämän aktivaation voidaan olettaa kuvaavan CD-signaalin toimintaa: frontaalialueiden aktivaatio valmistaa motorisia alueita ääniärsyksen tuottamiseen ja sensorisia alueita kyseisen ääniärsyksen vastaanottamiseen.

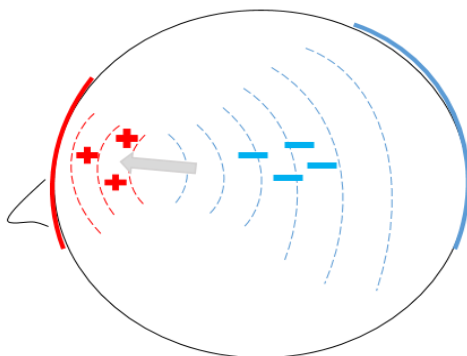
Erot etuotsalohkon ja takaraivolohkon elektrodeista mitatuissa herätevasteissa puheen- ja kuuntelun tehtävissä eivät kuitenkaan välttämättä ole CD-signaalin korrelaatteja, sillä puhe- ja kuuntelutilanne eroavat toisistaan muillakin tavoilla kuin CD-signaalin suhteen. Kuuntelutilanteessa tutkittava istuu passiivisesti ääntään kuunnellen, kun taas

puhetilanteessa hänen tulee olla kuuntelutilanteeseen verrattuna hyvin aktiivinen. Puhetilanteessa tutkittava valmistautuu äänen tuottamiseen, jolloin hänen äänihuulensa värähtelevät, leuat jäykistyvät ja suun lihakset aktivoituvat. Varsinkin etuotsalohkon elektrodeista mitattu aktivaatio saattaa myös johtua juurikin motorisesta valmistautumisesta puheentuottoon lihaksiston tasolla. Aktivaatio on kuitenkin lateralisoitunut selkeästi vasemmalle aivopuoliskolle, mikä saattaisi osoittaa aktivaation lähteen olevan vasemmalla, varsinkin oikeakätisillä motorisesti dominantimmalla aivopuoliskolla (Sabaté, González & Rodríguez, 2004), eikä kasvolihaksissa. Tässä tutkimuksessa kaikki paitsi yksi tutkittava olivat oikeakätisiä. Toisaalta sekä etuotsalohkon AF3- että takaraivolohkon PO8-elektrodien mittaama aktivaatio on paljon voimakkaampaa kuin Cz-elektrodin mittaama aivojen keskiosien aktivaatio, mikä saattaa puolestaan osoittaa sen, ettei etuotsa- ja takaraivolohkon aktivaatio ole pelkästään aivoperäistä.

Kuvassa 4 esitetään herätevasteiden F-arvot lämpökarttana. Sekä etuotsa- että takaraivoelektrodeissa havaitaan aktivaatiota. Kuvaaja ei kuitenkaan erottele toisistaan positiivista ja negatiivista aktivaatiota, vaan ainoastaan eron puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä. Niin sanottu EEG:n käänteinen ongelma aiheuttaa vaikeuksia tulosten tulkinnalle: EEG:n spatiaalisen heikkouden takia on vaikeaa arvioida aktivaation todellinen lähde (Rincon & Shimoda, 2016). Päänahan pinnalta mitatut signaalit eivät kerro suoraan aktivaation lähteestä ja aktivaatio useilla eri aivoalueilla voi aiheuttaa EEG:llä mitattuna samanlaisen signaalin (Michel ym., 2004).

Esitän siis, että kuvassa 4 nähtävä aktivaatio etuotsa- ja takaraivoalueilla saattaa olla samaa aktivaatiota, esimerkiksi puheentuottamiseen valmistavaa aktivaatiota. On kuitenkin myös mahdollista, että havaittu aktivaatio ei ole aivo-, vaan lihasperustaista. Kuvissa 5 ja 6 nähdään etuotsaelektrodista AF3 ja takaraivolohkon elektrodista PO8 mitattu aktivaatio puhe- ja kuuntelutilanteissa. AF3- ja PO8-elektrodien aktivaation käyrän muodon vuoksi voidaan olettaa, että aktivaatio on kuitenkin peräisin vain yhdestä lähteestä (Michel, ym. 2004). Kuvista nähdään, että aktivaatio on miltei identtistä, ainoastaan varauksen merkki on päinvastainen – AF3-elektrodin mittaamassa käyrässä nähdään positiivista aktivaatiota ja PO8-elektrodin käyrässä negatiivista aktivaatiota. Kuvassa 7 olen pyrkinyt yksinkertaistamaan tämän efektin. Aivoaktivaatio esimerkiksi puheentuottoon valmistautuessa synnyttää virtadipolin, joka muodostuu kahdesta yhtä voimakkaasta, toisilleen vastakkaisesta varauksesta (Litt, 1991). Positiivinen varaus suuntautuu tässä tapauksessa etuotsalohkon alueelle, kun taas aktivaatiosta syntyvä

negatiivinen varaus suuntautuu vastakkaiseen suuntaan, tässä tapauksessa takaraivoalueille.



Kuva 7: yksinkertaistettu kuva aivoaktivaation aiheuttamasta virtadipolista.

4.3 Aktivaation lokaatio

EEG:n spatiaalisen heikkouden vuoksi tuloksista on vaikeaa päätellä aivoaktivaation tarkkaa lähdettä. Yksittäisten elektrodien mittaamaa aktivaatiota tarkastelemalla voidaan kuitenkin tehdä arvioita ja hypoteeseja siitä, mitkä aivoalueet ovat mahdollisesti aktiivisia missäkin vaiheessa puheentuottoa ja siihen valmistautumista, ja haluankin esittää miksi aiempien tulosten perusteella tämän tutkimuksen tulokset saattavat kuvastaa CD-signaalin toimintaa. Tulen seuraavaksi keskittymään otsalohkon etuosaan sijoitetun AF3-elektrodin mittaamaan aktivaatioon. AF3-elektrodi mittaa aktivaatiota Brodmannin (1909) jaottelun mukaisen yhdeksannen alueen (BA9) läheisyydestä. Muita läheisiä alueita, jotka ovat keskeisiä motoriselle kontrollille ja puheentuotolle, ovat alueet 44 ja 45, joihin Brocan alue kuuluu.

Vasemmalla aivopuoliskolla alemassa frontaaliosassa sijaitsevan Brocan alueen tiedetään olevan tärkeä aivoalue puheentuotossa (Flinker ym., 2015). CD-signaalin tutkimuksissa on havaittu 35-50Hz:n gamma-tajuuden synkronista värähtelyä Brocan alueen ja kuuloaivokuoren välillä 50 millisekuntia ennen puheentuottoa (Chen ym., 2011). Tämä synkroninen värähtely taas korreloi 100 millisekuntia puheentuoton jälkeen tapahtuvan kuuloaivokuoren aktivaation madaltumisen kanssa. Voidaan siis esittää, että Brocan alueen ja kuuloaivokuoren synkroninen aktivaatio saattaa kuvastaa CD-signaalia, joka puolestaan valmistaa kuuloaivokuoren tulevaan aktivaatioon. Tässä tutkimuksessa vasemmanpuoleisen etuotsalohkon elektrodissa (AF3) huomataan aktivaatiopiikki jo 200

millisekuntia ennen puheentottoa, mikä saattaa olla CD-signaalin välittämää aktivaatiota, joka valmistaa Brocan aluetta puheentottoon. AF3-elektrodin mittaama aktivaatio saattaa näin ollen olla Brocan alueen aktivaatiota tai etuotsalohkon motoriseen toimintaan valmistamaa aktivaatiota. Sama aktivaatio nähdään kuvassa 4 vasemmalla etuotsa-alueilla. Chenin ja kumppaneiden (2011) tutkimuksessa Brocan alueen aktiivisuutta mittaavassa elektrodissa nähdään samankaltainen aktivaation nousu alkaen 200 millisekuntia ennen puheentottoa. Chenin ja kumppaneiden (2011) tutkimus suoritettiin kuitenkin elektrokortikografiaa käyttäen, jolloin elektrodit asetetaan suoraan aivokuoren päälle.

A9 on osa dorsolateraalista prefrontaaliaivokuorta, joten AF3-elektrodin mittaama aktivaatio saattaa johtua osittain dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuoren aktivaatiosta. Vamma dorsolateraalille prefrontaaliaivokuorelle voi aiheuttaa puheentoton vaikeuksia, kuten puheen hitautta ja epäröintiä artikuloinnissa (Alexander, Benson & Stuss, 1989). Toisaalta dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuori on aktiivisena myös tehtävissä, joissa tehtävänantoa tulee pitää aktiivisesti mielessä (MacDonald, Cohen, Stenger, Carter, 2000). Tämän tutkimuksen EEG-mittauksessa tutkittavien tuli sanoa foneemi /a/ noin viiden sekunnin välein ilman ulkoista ärsykettä, joten heidän tuli itse aktiivisesti muistaa sanoa /a/ tasaisin väliajoin. Tällöin foneemin sanomisen aktiivista muistamista voitaisiin pitää tehtävänannon aktiivisena mielessä pitämisenä.

Dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuoren on myös havaittu olevan osana kognitiivisen kontrollin järjestelmää, jonka tarkoituksena on arvioida tekeillä olevaa toimintaa ja tarpeen tullen muuttaa sitä, mikäli toiminnassa syntyy virheitä tai päädytään ei-haluttuun lopputulokseen (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone & Nieuwenhuis, 2004). Dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuoren osuus on muuttaa toimintamallia niin, että päästään haluttuun lopputulokseen. Tämän tuloksen perusteella dorsolateraalisen prefrontaaliaivokuoren voidaan ajatella olevan osa Hickokin (2012) esittämää motorisen kontrollin mallia, johon pohjaan oman argumenttini CD-signaalin osuudesta toiminnan monitoroinnissa. Voidaan siis sanoa, että kun CD-signaalin sisäinen kopio halutusta lopputuloksesta ei vastaa ulkoisista lähteistä saatua sensorista ärsykettä, dorsolateraalinen prefrontaaliaivokuori aktivoituu muuttaen tekeillä olevaa toimintaa. Näin ajateltuna etuotsalohkon alueelta mitattu aktivaatio saattaisi kuvastaa myös kognitiivista monitorointia ja siten CD-signaalin toimintaa. Aktivaation todellista lähdeä on kuitenkin vaikea arvioida, eikä tieto lähteen tarkasta sijainnista kerro vielä syistä aktivaation takana.

Jotta tällaisella koeasetelmalla voitaisiin paremmin tutkia CD-signaalin toimintaa tai puheentuottoon liittyvää aivoaktivaatiota ylipäänsä, tulisi asetelmassa olla mahdollista erottaa aivoperäinen aktivaatio ja lihasaktivaatio toisistaan. EEG on menetelmänä herkkä havaitsemaan lihasperäisestä aktivaatiosta johtuvaa hälyä, joka saattaa tietyissä tilanteissa olla suurempaa kuin mitattava aivoperäinen EEG-signaali (Gwin, Gramann, Makeig & Ferris, 2010). Tulevissa tutkimuksissa esimerkiksi riippumatonta komponenttianalyysia (*engl. independent component analysis, ICA*) käyttämällä saataisiin lihasartefaktit erotettua aivoperäisestä aktivaatiosta eristämällä lihasartefaktit muutamaa EEG-kanavaan, samalla poistaen ne muista kanavista (Makeig, Bell, Jung & Sejnowski, 1996; Frølich & Dowding, 2018).

4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja rajoitukset

Tämä tutkimus on tietojeni mukaan ensimmäinen yritys tutkia CD-signaalin vaikutusta Parkinson-potilaiden puheoireisiin ja puheen säätelyyn. Laadittu hypoteesi CD-signaalin vaikutuksesta Parkinson-potilaiden puheoireisiin perustuu useisiin eri tutkimustuloksiin, ja tämä tutkimus oli yritys tuoda näitä tutkimustuloksia yhteen koherentiksi teoriaksi CD-signaalin vaikutuksesta Parkinsonin tautiin. Tähän tutkimukseen saatiin hyvä otos Parkinson-potilaita sekä ikä- ja sukupuolikontrolloituja kontrollihenkilöitä. Tutkimuksen koeasetelma toimi niin kuin sen pitikin, ja EEG-tutkimuksessa nähtiin aiemmissa tutkimuksissa CD-signaalin korrelaattina pidetty heräteasteissa nähtävä aktivaation vähentyminen puhetilanteessa 100 millisekuntia ääniärsyksen sanomisen jälkeen. Toisin kuin muissa aiemmissa tutkimuksissa, tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös muitakin kuin Cz-elektrodeja. Etuotsalohkon AF3- ja takaraivolohkon PO8-elektrodeissa nähtiin tilastollisesti merkitsevä aktivaatioero puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä.

Analyyseistä jouduttiin kuitenkin jättämään tutkittavia pois korkeiden masennuspisteiden, kadonneen aineiston ja epäonnistuneen EEG-mittauksen vuoksi, mikä pienensi otoskokoa alkuperäisestä. Tutkimuksessa ei myöskään pystytty kunnolla kontrolloimaan potilasryhmän pitämää lääketaukoa. Kolmasosa tutkittavista potilaista ei pitänyt lääketaukoa, millä saattaa olla vaikutus heidän motorisiin oireisiinsa niitä vähentäen. Potilaiden puheoireiden määrä oli muutenkin hyvin vähäistä ja tällä saattaa olla vaikutus siihen, ettei hypoteesin mukaista tulosta saatu.

4.5 Yhteenveto ja jatkotutkimukset

Tässä tutkimuksessa ei löydetty eroja äänenvoimakkuuden säätelyssä ryhmien välillä, eivätkä ryhmät eronneet heräteasteiden tasolla toisistaan, eikä tämän tutkimuksen perusteella voida sanoa, että CD-signaali olisi poikkeavaa Parkinson-potilailla

verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. Potilasryhmällä kuitenkin oli enemmän puheentuoton ongelmia kontrolliryhmään verrattuna, mutta nämä ongelmat eivät heijastuneet äänenvoimakkuuden säätelyn tehtävään tai EEG-herätevasteisiin. Näin ollen saadut tulokset eivät tue alkuperäistä hypoteesia siitä, että Parkinson-potilaat eivät pystyisi säätelemään äänenvoimakkuuttaan suhteessa kuultuun ärsykkeeseen yhtä hyvin kuin terveet kontrollihenkilöt.

Tutkimuksessa löydettiin eroja puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä päälaki-, etuotsa- sekä takaraivoelektrodeista. Päälaen alueiden erot herätevasteissa puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä, joissa puhetilanteessa aktivaatio on vähäisempää, on aiemmissa tutkimuksissa tulkittu CD-signaalin korrelaatiksi, ja saatu tulos vastaakin aiempien tutkimuksien tuloksia. Päälakilohkon elektrodeja tarkastelemalla ei kuitenkaan saatu tukea hypoteesille siitä, että Parkinson-potilaiden CD-signaali toiminta olisi häiriintynyt verrattuna kontrollihenkilöihin.

Toisin kuin aiemmissa tutkimuksissa, tässä tutkimuksessa tarkasteltiin EEG:n päälakielektrodien herätevasteiden lisäksi myös etuotsa- ja takaraivoelektrodeja. Puhe- ja kuuntelutilanteiden välillä oli näissä elektrodeissa varausero, mutta näillä menetelmillä aktivaation tarkkaa lähdettä ei voida sanoa. Aktivaatio etuotsalohkon alueella saattaa olla CD-signaalin välittämää puheentuottoon valmistavaa aktivaatiota, mutta ilman tarkempaa komponenttianalyysia ei voida sanoa, onko aktivaatio aivo- vai lihasperäistä.

Tulevissa tutkimuksissa Parkinson-potilaat voitaisiin jakaa ryhmiin puheoireiden mukaan puheoire- ja ei-puheoireita –ryhmiin testaamalla potilaat MDS-UPDRS:n kolmannella osiolla tai vastaavalla testillä. Näin pystyttäisiin paremmin tutkimaan puheoireiden vaikutusta äänenvoimakkuuden säätelyyn ja EEG-herätevasteisiin. Vaihtoehtoisesti voitaisi valita MatchVolume- ja EEG-testaukseen jatkossa vain potilaita, joiden puheoireet ovat vakavia, ja verrata saatuja tuloksia tämän tutkimuksen tuloksiin. Näin puheoireiden vaikutus CD-signaalin toimintaan ja puheen äänenvoimakkuuden säätelyyn saataisiin paremmin esille. Potilasryhmä voitaisiin jakaa myös niihin, jotka pitivät lääketauon ja niihin, jotka eivät, jotta varsinkin dopaminergisen lääkityksen vaikutus saataisiin kontrolloitua. Koeasetelmaa suunniteltaessa tulisi myös pohtia foneemin /a/ ja normaalin puheen suhdetta toisiinsa: saattaa olla, että Parkinson-potilaiden puheentuotolliset ongelmat eivät heijastu yhden äänteen sanomiseen, verrattuna sisällöllisten lauseiden muodostamiseen.

Lisäämällä tällaiseen koeasetelmaan komponenttianalyysi, jonka avulla pystytään lihasaktivaatio poistamaan EEG-aineistosta, pystyttäisiin Parkinsonin taudin puheentuoton ongelmien aivoperustaa tarkastelemaan jatkossa paremmin, ja samanlaista koeasetelmaa voitaisiin soveltaa jatkossa muihin neurologisiin, puheentuottoa vaikeuttaviin sairauksiin. Mikäli hypoteesi CD-signaalin vaikutuksesta Parkinsonin taudin motorisiin ja puheoireisiin pitäisi paikkansa, tulee seuraavan tason tutkimuksien tutkia sitä, mistä häiriö CD-signaalin toiminnassa johtuu. Jos Fristonin ja kumppanien (2012) hypoteesi dopamiinin osuudesta motorisen toiminnan monitoroinnissa pitää paikkansa, tulee jatkossa tutkia sitä, kuinka CD-signaali toimii Parkinsonin taudin alkuvaiheessa ja taudin kehittyessä pidemmälle, jolloin dopaminergisten hermosolujen kato on suurempaa. Tiedolla siitä, onko CD-signaali häiriintynyt Parkinsonin taudissa, ymmärrettäisiin puheen ja motoristen oireiden syitä paremmin, jolloin oireita voitaisiin jatkossa pyrkiä myös hoitamaan paremmin. Jatkotutkimusten avulla voitaisiin saada lisää tietoa siitä, kuinka Parkinsonin tauti toimii, mihin kaikkeen sairauden oireisto oikeastaan vaikuttaa ja vaikuttaako dopaminergisten hermosolujen kato motoriseen toimintaa muullakin kuin lihaksiston tasolla. Vaikka tämä tutkimus ei vastannut hypoteeseissa esitettyihin kysymyksiin, jatkotutkimusten avulla voitaisiin saada tarvittavia vastauksia, joiden avulla käytännön kliiniset sovellukset, jotka vaikuttaisivat positiivisesti potilaiden elämänlaatuun, olisivat hieman lähempänä.

5. Lähteet

- Alexander, M. P., Benson, D. F., & Stuss, D. T. (1989). Frontal lobes and language. *Brain and Language*, 37(4), 656-691.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Beck, A. T. (Toim.). (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford press.
- Bigdely-Shamlo, N., Mullen, T., Kothe, C., Su, K. M., & Robbins, K. A. (2015). The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Frontiers in Neuroinformatics*, 9, 16.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: In ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: J.A. Barth.
- Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J., Rosengard, R. J., Slifstein, M., Daw, N. D., ... & Horga, G. (2018). A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Current Biology*, 28(4), 503-514.
- Chen, C. M. A., Mathalon, D. H., Roach, B. J., Cavus, I., Spencer, D. D., & Ford, J. M. (2011). The corollary discharge in humans is related to synchronous neural oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 2892-2904.
- Delorme, A., Makeig, S. (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics, *Journal of Neuroscience Methods* 134, 9-21.
- Gwin, J. T., Gramann, K., Makeig, S., & Ferris, D. P. (2010). Removal of movement artifact from high-density EEG recorded during walking and running. *Journal of Neurophysiology*, 103(6), 3526-3534.
- Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A. Y., Franaszczuk, P. J., Dronkers, N. F., Knight, R. T., & Crone, N. E. (2015). Redefining the role of Broca's area in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), 2871-2875.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W. O., & Roth, W. T. (2001). Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 2069-2071.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *Journal of Psychiatric Research*, 38(1), 37-46.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2005). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations?. *International Journal of Psychophysiology*, 58(2-3), 179-189.
- Ford, J. M., Roach, B. J., Faustman, W. O., & Mathalon, D. H. (2007). Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 458-466.
- Frølich, L., & Dowding, I. (2018). Removal of muscular artifacts in EEG signals: a comparison of linear decomposition methods. *Brain Informatics*, 5(1), 13-22.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... & Dubois, B. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.
- Heinks-Maldonado, T. H., Mathalon, D. H., Gray, M., & Ford, J. M. (2005). Fine-tuning of auditory cortex during speech production. *Psychophysiology*, 42(2), 180-190.
- Hickok, G. (2012). Computational neuroanatomy of speech production. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 135. Ho, A. K., Bradshaw, J. L., Iansek, R., & Alfredson, R.

- (1999). Speech volume regulation in Parkinson's disease: Effects of implicit cues and explicit instructions. *Neuropsychologia*, 37(13), 1453-1460.
- Ho, A. K., Bradshaw, J. L., & Iansak, R. (2000). Volume perception in parkinsonian speech. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(6), 1125-1131.
- Houde, J. F., & Jordan, M. I. (1998). Sensorimotor adaptation in speech production. *Science*, 279(5354), 1213-1216.
- Houde, J. F., Nagarajan, S. S., Sekihara, K., & Merzenich, M. M. (2002). Modulation of the auditory cortex during speech: an MEG study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1125-1138.
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562.
- Kwan, L. C., & Whitehill, T. L. (2011). Perception of speech by individuals with Parkinson's disease: A review. *Parkinson's Disease*, 2011.
- Liotti, M., Ramig, L. O., Vogel, D., New, P., Cook, C. I., Ingham, R. J., ... & Fox, P. T. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60(3), 432-440.
- Litt, B. (1991). Dipoles and The EEG. *The American journal of EEG Technology*, 31, 119-121.
- Lew, M. (2007). Overview of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 27, 155-160.
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838.

- McCambridge, J., De Bruin, M., & Witton, J. (2012). The effects of demand characteristics on research participant behaviours in non-laboratory settings: a systematic review. *PloS one*, 7(6), e39116.
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T. P., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Advances In Neural Information Processing Systems*, 145-151.
- McNamara, P., & Durso, R. (2018). The dopamine system, Parkinson's disease and language function. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 21, 1-5.
- Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., & de Peralta, R. G. (2004). EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2195-2222.
- Mognon, A., Jovicich, J., Bruzzone, L., & Buiatti, M. (2011). ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology*, 48(2), 229-240.
- Pawlukowska, W., Szylińska, A., Kotłęga, D., Rotter, I., & Nowacki, P. (2018). Differences between Subjective and Objective Assessment of Speech Deficiency in Parkinson Disease. *Journal of Voice*, 32(6), 715-722.
- Pernet, C. R., Chauveau, N., Gaspar, C., & Rousselet, G. A. (2011). LIMO EEG: a toolbox for hierarchical LInear MOdeling of ElectroEncephaloGraphic data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 3.
- Pinto, S., Ozsancak, C., Tripoliti, E., Thobois, S., Limousin-Dowsey, P., & Auzou, P. (2004). Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3(9), 547-556.
- Poulet, J. F., & Hedwig, B. (2006). The cellular basis of a corollary discharge. *Science*, 311(5760), 518-522.
- Poulet, J. F., & Hedwig, B. (2007). New insights into corollary discharges mediated by identified neural pathways. *Trends in Neurosciences*, 30(1), 14-21.
- Railo, H., Olkonieni, H., Eeronheimo, E., Pääkkönen, O., Joutsa, J., & Kaasinen, V. (2018). Dopamine and eye movement control in Parkinson's disease: deficits in corollary discharge signals? *PeerJ*, 6, e6038.

- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*(5695), 443-447.
- Rincon, A. L., & Shimoda, S. (2016). The inverse problem in electroencephalography using the bidomain model of electrical activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *274*, 94-105.
- Sabaté, M., González, B., & Rodríguez, M. (2004). Brain lateralization of motor imagery: motor planning asymmetry as a cause of movement lateralization. *Neuropsychologia*, *42*(8), 1041-1049.
- Schneider, D. M., Nelson, A., & Mooney, R. (2014). A synaptic and circuit basis for corollary discharge in the auditory cortex. *Nature*, *513*(7517), 189.
- Smith, K. M., & Caplan, D. N. (2018). Communication impairment in Parkinson's disease: Impact of motor and cognitive symptoms on speech and language. *Brain and Language*, *185*, 38-46.
- Stein, J. (2009). Cerebellar forward models to control movement. *The Journal of Physiology*, *587*(2), 299-299.
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Heckers, S. & Park, S., 2015. Disrupted saccadic corollary discharge in schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *35*(27), 9935-9945.
- Tian, X., & Poeppel, D. (2010). Mental imagery of speech and movement implicates the dynamics of internal forward models. *Frontiers in Psychology*, *1*, 166.