

Sisäisen monitorointijärjestelmän rooli Parkinsonin taudin puheoireissa – aivosähkö-
käyrän oskillaatioiden tarkastelu

Saara Savolainen

Pro gradu -tutkielma

Turun yliopisto

Psykologian ja logopedian laitos

Psykologia

Kesäkuu 2019

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkas-
tettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Psykologian ja logopedian laitos/Yhteiskuntatieteellinen tiedekunta

SAVOLAINEN, SAARA: Sisäisen monitorointijärjestelmän rooli Parkinsonin taudin puheoireissa – aivosähkökäyrän oskillaatioiden tarkastelu

Pro gradu -tutkielma, 28 s.

Psykologia

Kesäkuu 2019

Tiivistelmä

Parkinsonin tauti on etenevä hermoston rappeumasairaus, joka diagnosoidaan yleensä vanhemmalla aikuisiällä. Parkinsonin taudille ominaista on motoristen toimintojen heikkeneminen, ja yhtenä oireistona on puheen hypofonia ja dysartria. Puheoireita on taudin kontekstissa tutkittu vain vähän ja niiden ilmeneminen selitetään tyypillisesti lihaskiston heikkenemisellä. Oireita voidaan oletettavasti selittää lihaskontrollin sijaan aivojen sisäisen monitorointijärjestelmän avulla. Monitoroinnissa motoriselta aivokuorelta lähetetään kuuloaivokuorelle toimintaa ennustava kopio liikekäskystä, Corollary Discharge (CD) -signaali. Toiminnan jälkeen kuuloaivokuori lähettää motoriselle aivokuorelle palautetta ennusteen onnistumisesta. Tässä Pro gradu -työssä tarkasteltiin Parkinsonia sairastavien ja terveiden kontrollihenkilöiden CD-signaalin toiminnan eroja aivosähkökäyrän avulla. Tehtävänä oli toistaa foneemia äänityksen aikana ja sen jälkeen kuunnella kyseinen äänite. Oletuksena tutkimuksessa oli, että Parkinsonin tautia sairastavilla CD-signaali toimii epänormaalisti kontrolliryhmään nähden. Aiemmin signaalia on tutkittu herätevasteiden avulla. Herätevastetutkimuksista poiketen aineisto analysoitiin aallokemuunnoksen avulla, ja siitä tarkasteltiin taajuusinformaatiota eli oskillaatioita. EEG-mittauksen tuloksissa havaittiin aktivaation kasvua CD-signaalin esiintymisestä kertovilla taajuuskaistoilla molemmilla ryhmillä. Aktivaatio oli kohonnutta kaikilla taajuuksilla juuri ennen puhetta ja erityisen suurta noin 20 Hz taajuudella. Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa CD-signaalin toiminnassa. Tuloksissa oli kuitenkin viitteitä siitä, että CD-signaali saattaa toimia eri tavoin Parkinsonia sairastavilla, kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Tutkimusmenetelmä osoittautui lupaavaksi ilmiön tutkimiselle jatkossa, sillä se onnistui oletettavasti mittaamaan CD-signaalin toimintaa.

Asiasanat

Parkinsonin tauti, EEG, ERSP, oskillaatio, Corollary Discharge, dysartria, hypofonia

Esipuhe

Osa tästä tutkielmasta on tehty yhdessä toisen Pro gradu-tutkielmansa keväällä 2019 tehneen opiskelijan, Niklas Nokelaisen, kanssa. Kuvaamme tutkielmissamme aineistoa, jonka olemme keränneet yhdessä. Olemme kirjoittaneet työn menetelmiä kuvaavan osion (luku 2. Menetelmät) ensimmäisen version ja korjanneet sitä yhdessä. Työskentelymme oli tasapuolista – kirjoitimme tekstiä yhtä aikaa keskustellen. Tähän tutkielmaan päätyneen lopullisen version menetelmäosasta olen muokannut itse.

Olemme analysoineet samat kyselytehtävien ja Match Volume -tehtävän tulokset omien varsinaisten analyysiemme tueksi. Kysely- ja Match Volume -tehtävien analyysit ja raportoinnin ensimmäisen version olemme tehneet yhdessä (luvun 3. Tulokset johdanto ja alaluku 3.1. Match Volume -tehtävän tulokset). Tähän tutkielmaan päätyneen lopullisen version kysely- ja Match Volume -tehtävien raportoinnista olen muotoillut itse. Tutkielmani muut osat eli johdannon, EEG-mittauksen tulokset ja pohdinnan olen kirjoittanut itsenäisesti.

Turussa 19.6.2019

Saara Savolainen

1. Johdanto	1
1.1. Puheoireet Parkinsonin taudissa	1
1.2. Corollary Discharge -signaali	2
1.3. Corollary Discharge Parkinsonin taudissa	5
1.4. Aivosähkökäyrän aallokemuuntaminen oskillaatioiden tarkastelemiseksi	6
1.5. Hypoteesit	9
2. Menetelmät	10
2.1. Tutkittavat	10
2.2. Materiaalit ja ärsykkeet	11
2.3. Tutkimuksen kulku	13
2.4. Kyselytehtävien ja Match Volume -tehtävän tilastolliset analyysit	14
2.5. EEG-aineiston esiprosessointi ja tilastolliset analyysit	15
3. Tulokset	16
3.1. Match Volume -tehtävän tulokset	17
3.2. EEG-mittauksen tulokset	17
4. Pohdinta	20
Lähteet	24

1. Johdanto

Parkinsonin tauti on etenevä hermoston rappeumasairaus (WHO 2018). Se diagnosoidaan yleensä vanhemmalla aikuisiällä (mm. Bäckström ym., 2018; Haaxma ym., 2008; Van Den Eeden ym., 2003). Taudin yleisyyden vuonna 2006 on arveltu olevan alle 1 % (Marttila ym., 2006). Parkinsonliiton mukaan vuonna 2014 tautia on sairastanut Suomessa noin 14 000 henkilöä. Parkinsonin taudille ominaista on motoristen toimintojen heikkeneminen tyvitumakkeiden mustatumakkeessa tapahtuvan dopaminergisten hermoratojen rappeutumisen seurauksena (Kalia & Lang, 2015). Edetessään Parkinsonin tauti vaikuttaa myös muihin aivoalueisiin, jolloin oireet lisääntyvät ja vaikeutuvat.

Parkinsonin taudille erityisiä motorisia oireita ICD-11 (International Classification of Diseases) -tautiluokituksen mukaan ovat raajojen ja pään alueen lepovapina, nivelten jäykkyys sekä asennon toispuoleisuus ja tasapainon epävakaus (WHO 2018). Parkinsonin taudin oireisiin kuuluu myös puheen tuoton ongelmia, masennusta, ruoansulatuksen ongelmia, uniongelmia ja dementiaa (Sveinbjornsdottir, 2016). Parkinsonin tauti vaikuttaa hyvin moneen eri ruumiin ja mielen toimintoon, ja jokaisen potilaan taudinkuva on omanlaisensa. Tässä tutkimuksessa keskityttiin tarkastelemaan Parkinsonin taudin puheoireiden hermostollisia vasteita elektroenkefalografian (EEG) avulla.

1.1. Puheoireet Parkinsonin taudissa

Puheoireita on Parkinsonin taudin kontekstissa tutkittu vain vähän, ja niiden esiintymistä on tavallisesti selitetty lihaskontrollin heikkenemisellä pään, suun ja kaulan alueilla (Pinto ym., 2004). Oireita voidaan hoitaa esimerkiksi lääkkeillä, puheterapialla tai aivosimulaatiolla. Hoidon onnistumista kuitenkin vaikeuttaa se, ettei syitä oireiden taustalla tunneta tarkkaan.

Parkinsonin taudin pääasiallisia puheoireita ovat hypofonia ja dysartria. Hypofonialla tarkoitetaan äänenvoimakkuuden tahatonta laskua. Tutkimuksessa, jossa yhdenlaisen Parkinsonin hoidossa käytetyn puheterapian (The Lee Silverman voice treatment, LSVT®, Ramig, Pawlas, & Countryman, 1995) vaikutusta hypofoniaan tutkittiin PET-kuvantamisella, oireiden helpottaminen yhdistettiin liikeaivokuoren aktivaation pienentymiseen (Liotti ym., 2003). Harjoittelun myötä potilaiden aivoaktivaatio normalisoitui suhteessa kontrolliryhmään: premotorisen aivokuoren aktivaatio pieneni, ja toiminnan

automatisoitumiseen kytkeytyvien osien kuten tyvitumakkeiden ja insulan etuosan aktivaatio kasvoi.

Dysartria puolestaan on puhemotorinen häiriö, joka tekee puheesta hidasta ja epäselvää. Pinto ja kumppanit (2004) toteavat tutkimuksessaan dysartrian suhteen samansuuntaisia tuloksia kuin Liotti ja kumppanit hypofoniasta. Heidän mukaansa dysartria voidaan yhdistää premotorisen aivokuoren kohonneeseen aktivaatioon. Epätavallinen aivoaktivaatio saattaa seurata oireiden kompensoinnista tai olla suora Parkinsonin taudin oire ja selittäjä puheoireiden taustalla.

Mikään Parkinsonin taudissa yleisesti käytetty lääkitys ei hoida puheoireita tehokkaasti (Pinto ym., 2004). Yleisimmin Parkinsonin tautia lääkitään dopamiiniagonisteilla, jotka stimuloivat dopamiinireseptoreja ja lisäävät näin dopamiinin määrää aivoissa (Kalia & Lang, 2015). Toinen yleinen vaihtoehto on monoamiinioksidaasi B:n estolääkitys eli MAO-inhibiittori. Lääkityksenä käytetään usein myös levodopaa, joka läpäisee veriaivoesteen (Kageyama, ym., 2000) ja kasvattaa dopamiinin määrää aivoissa (Pavese, Evans, Hotton, Brooks, & Piccini, 2006). Lääkitys suunnitellaan yksilöllisesti oireiden ja lääkkeistä aiheutuvien sivuoireiden mukaan (Conolly & Lang, 2014).

On esitetty, että Parkinsonin tautia sairastavat eivät ole täysin tietoisia omista puheoireistaan erityisesti koskien hypofoniaa (Kwan & Whitehill, 2011). Oiretiedostamattomuus ei näyttäisi koskevan motorisia oireita yleisesti ottaen (Leritz, Loftis, Crucian, Friedman, & Bowers, 2004). Voidaankin ehdottaa, että äänenvoimakkuuden hallinnan vaikeuteen liittyy lihaskontrollin lisäksi jokin muukin hermostollinen prosessi.

1.2. Corollary Discharge -signaali

Ihmisaivot tarkkailevat ja säätelevät motorista toimintaa, kuten puhetta, jatkuvasti. Liikkeestä vastaavat aivokuoren osat lähettävät muille aivoalueille kopion motorisesta käskystä tietona siitä, mitä tulee tapahtumaan. Tällaista signaalia kutsutaan nimellä corollary discharge (CD). Tutkimuskentällä CD-signaalin määritelmälle ei ole yhtä yleisesti hyväksyttyä määritelmää, ja sen määrittely osana sisäistä monitorointijärjestelmää on tois-taiseksi hankalaa. Sen kaltaisen järjestelmän olemassaolosta ollaan kuitenkin yhtä mieltä.

Eri tutkimusryhmät määrittelevät ilmiötä ja sen osia hiukan eri tavoin ja käsittein. Tässä työssä keskitytään käsittelemään CD-signaalia toimintaa ennustavana kopiona motoriselta aivokuorelta aistiärsykkeestä vastaavalle aivokuoren osalle. Määritelmä perustuu tässä luvussa esitettyihin teorioihin ja tutkimustuloksiin.

Crapse ja Sommer (2008) määrittelevät CD-signaalin hermoston toimintamalliksi, joka lähettää kopion liikekäskystä ärsykkeen aistimuksista vastaaville aivokuoren alueille. Tällöin esimerkiksi kuulosta ja puheesta vastaavat aivokuoren osat saavat motoriselta aivokuorelta viestin siitä, kuinka toimintaa (puhetta) suoritetaan ja kuinka sitä pystytään muuttamaan.

CD-signaali on usein keskeinen osa motorista toimintaa selittäviä malleja. Esimerkiksi State Feedback Control -mallissa (SFC, Hickok, 2012) motorisen toiminnan onnistunut suoritus vaatii sekä ulkoisen että sisäisen palautteen perusteella tehtyjä muutoksia toimintaan. Ulkoisella palautteella tarkoitetaan aistien avulla havaittua jo toteutuneiden motoristen toimintojen tarkastelua. Sisäiseen palautteeseen liittyy lopputuloksen ennustaminen jo ennen liikkeen toteuttamista. Ennuste välittyy CD-signaalin avulla ja mahdollistaa toiminnan onnistumisen tarkastelun, ja siten muokkaamisen, ennen liikettä.

SFC-mallin voidaan ajatella sopivan myös puheen tuottoon (Hickok, 2012). Puheen tuotto vaatii motorisen toiminnan suunnittelua pään, kaulan ja hengityselimistöön alueilla. Puheen kuuleminen ja tuotto aktivoivat useita samoja aivoalueita kuin liikkeen suunnittelu ja toteutuskin. Hickokin mukaan puheen tuoton prosessi voidaan monella tavalla rinnastaa motorisen toiminnan suorittamiseen, vaikka siihen liittyy myös ei-motorisia prosesseja. Tästä seurauksena myös CD-signaali on osa puheen tuoton ja monitoroinnin prosessia.

CD-signaalia on pyritty tarkastelemaan kuullun ja tuotetun puheen aivoaktivaatioiden erojen avulla (Curio, Neuloh, Numminen, Jousmäki ja Hari, 2000). Ensimmäisessä tilanteessa koehenkilöiden toistamia foneemeja äänitetään, ja toisessa tilanteessa he kuuntelevat tehdyn äänityksen. Kuultu ääni on siis tilanteissa sama, mutta toisessa tilanteessa se tuotetaan itse. Curion ja kumppaneiden tutkimuksessa aivokuoren aktivaatiota mitattiin kummassakin tilanteessa magnetoenkefalografialla (MEG). Kuuloaivokuoren aktivaatio oli suurempaa tilanteessa, jossa koehenkilöt kuuntelivat äänitystä, verrattuna puheen tuoton tilanteeseen. Kummassakin tilanteessa kuuleminen oli normaalia. Tuloksen ajatellaan kertovan siitä, että CD-signaali ennustaa ihmisen itse tuottamaa

ääntä. Ennustamisella tarkoitetaan motoristen käskyjen kopion lähettämistä eteenpäin muille aivoalueille, ja niiden onnistumisen arviointia. Muualta tulevia ääniä ei pystytä yhtä hyvin ennustamaan kuin itse tuotettuja. Henkilön kuuloaivokuori ”yllättyy” enemmän ulkoisista äänistä, minkä vuoksi kuuloaivokuori aktivoituu voimakkaammin kuin puheen tuoton tilanteessa.

Puhe- ja kuuntelutilanteiden eroa on tutkittu paljon MEG:n ja aivosähkökäyrän (EEG) avulla (Curio, Neuloh, Numminen, Jousmäki ja Hari, 2000; Numminen & Curio, 1999; Ford ym., 2001). Menetelmänä usein käytetyt herätevasteet eivät kuitenkaan anna tarkkaa tietoa aivosähkötoiminnan värähtelytaajuuksista eli oskillaatioista, vaikka taajuustieto on keskeistä aivojen toiminnan kannalta (mm. Chen, Mathalon, Roach, & Cavus, 2011). Tässä Pro gradu -tutkimuksessa tarkasteltiin muutoksia aivosähkötoiminnan oskillaatioissa puhe- ja kuuntelutilanteissa, sillä vastaavaa tutkimusta ei ole vielä tehty.

Eri taajuuksien osallistumisesta CD-signaaliin on olemassa jonkin verran tutkimustietoa. Taajuuskaistojen merkitys toiminnalle vaihtelee eri hermostollisissa prosesseissa (esim. Waldhauser, Johansson, & Hanslmayr, 2012). Tässä työssä keskitytään kuvaamaan taajuuskaistojen toimintaa motorisesta toiminnasta vastaavilla aivoalueilla.

Jenkinson ja Brown (2011) esittävät, että ns. beeta-kaistan (13–30 Hz) aktivaation kasvu kertoo liikkeen toteutumisen ennakoinnista. Beeta-kaistan aktiivisuuden kohoaminen voidaan havaita, kun henkilö alkaa suorittaa tahdonalaista liikettä ja tarvitsee ennakkoivaa tietoa sen onnistumisesta. Beeta-kaistan ajatellaan yhdessä 2–8 Hz:n taajuisen delta-theeta-aktivaation kanssa osallistuvan toiminnan ajalliseen havaitsemiseen (Arnal & Giraud, 2012). Kaistojen aktivoitumisen ajatellaan kertovan tulevan ärsykkeen ennustamisesta. Aktivaatio kasvaa juuri ennen kuin henkilö havaitsee tasaisesti toistuvan ärsykkeen (Fujioka, Trainor, Large, & Ross, 2012). Käytännössä aktiivisuus voi kasvaa esimerkiksi juuri ennen toistuvan äänteen kuulemistä tai juuri ennen pallon kiinni saamista.

Beeta- ja delta-theeta-kaistojen lisäksi myös 8–12 Hz:n taajuisella alfakaistalla on roolinsa ajallisessa ennustamisessa (Rohenkol & Nobre, 2011). Alfakaista voidaan yhdistää motorisen toiminnan ennustamiseen erityisesti tilanteissa, joissa ärsyke on visuaalinen. Chen, Mathalon, Roach ja Cavus (2011) ovat todenneet, että myös 35–50 Hz:n taajuinen gamma-värähtely saattaa osallistua CD-signaaliin ihmisillä. Heidän tutkimuksessaan 50 ms ennen puheen alkua gammataajuisista värähtelyä esiintyi enemmän puheen tuoton tilanteessa kuin puheen kuuntelutilanteessa.

Aistikokemuksen ennustaminen on ns. top-down-prosessi, jossa korkeamman tason aivotoiminta säätelee ja viestii alemman tason kanssa. Koska CD on tällainen prosessi, voidaan olettaa, että se toimii edellä mainituilla taajuuksilla juuri ennen tuotettua tai kuulua äännettä. Tämän työn kannalta erityisesti beeta-kaistan aktiivisuus on mielenkiintoista, sillä sen aktiivisuuteen vaikuttavat dopaminergiset radat tyvitumakkeissa (Jenkinson & Brown, 2012). Parkinsonin taudissa alfa-, beeta- ja gammataajuuksilla aktivaatio on kohonnutta ja kohonnut aktivaatio on yhdistetty sekä motorisiin että muihin taudin oireisiin (Oswal, Brown, & Litvak, 2013).

1.3. Corollary Discharge Parkinsonin taudissa

Tässä työssä tarkastellaan, selittävätkö puheen monitoroinnin ongelmat Parkinsonin taudin puheoireita. Saattaa olla, että Parkinsonin tautia sairastavien CD-signaali toimii epänormaalisti. Toimintaa virheellisesti kuvaava ennustesignaali johtaa puhetta liiallisesti kontrolloivaan palautteeseen ja voi ilmetä hypofoniana tai dysarthriana.

Aiemmin ilmiötä on tutkittu silmänliikkeiden hallinnan osalta ja todettu, että motoriset oireet Parkinsonin taudissa voivat osin selittyä CD-signaalin liian voimakkaalla toiminnalla (Railo ym., 2018). CD lähettäisi eteenpäin siis ennusteen suuremmasta silmänliikkeestä kuin mitä todellisuudessa tapahtui ja vaikuttaisi näin liikkeiden ohjaamiseen. Mikäli näin on, samaa teoriaa voidaan soveltaa myös koskemaan puheoireita.

Tulokset CD-signaalin, kuuloaivokuoren ja liikeaivokuoren toiminnasta skitsofreniaa sairastavilla antavat viitteitä siitä, että myös Parkinsonin taudissa CD-signaali voi toimia epänormaalisti. Skitsofreniaa sairastavilla heikosti toimiva CD-signaali on joissain tutkimuksissa yhdistetty kuuloharhoihin (Ford & Mathalon, 2004). Roach ja kumppanit (2018) toteavat useiden tutkimustulosten yhdessä viittaavan siihen, että skitsofreniaa sairastavilla kuuloaivokuoren palaute henkilön itse tuottamista äänistä on heikkoa tai jopa olematonta. On myös näyttöä siitä, että CD-signaali toimii riittämättömästi liiketoiminnoissa skitsofreniaa sairastavilla (Mathalon & Ford, 2008).

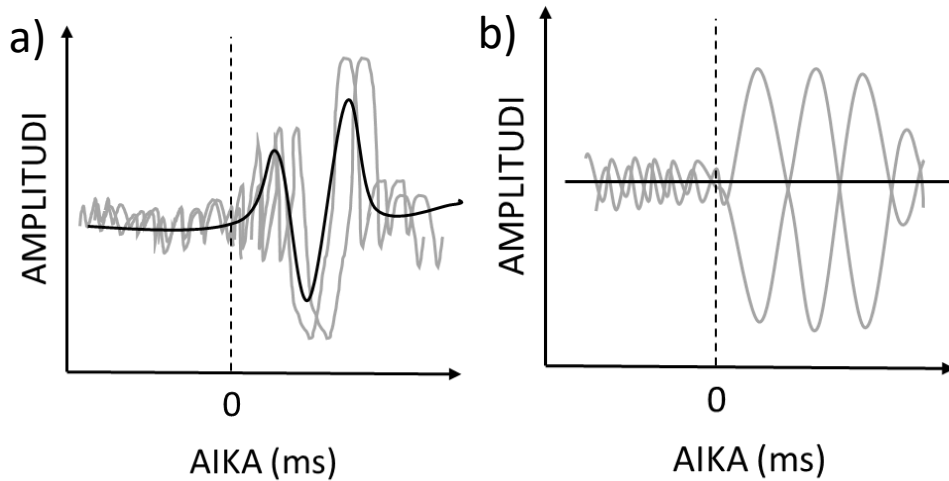
Dopamiinireseptoreiden poikkeava toiminta on osa Parkinsonin taudin ja skitsofrenian hermostollisia mekanismeja (mm. Abramsky & Litvin, 1978; Seeman & Niznik, 1990). Sairauksien välillä on myös löydetty yhteisiä mekanismeja glutaminergisissä järjestelmissä

tyvitumakkeissa (Carlsson & Carlsson, 1990). Parkinsonin lääkeyksessä käytettyjen dopamiiniagonistien (Stowe ym., 2008) ja levodopan (Celesia & Barr, 1970; Yaryura-Tobias, Diamond, & Merlis, 1972) sivuoireina ovat aistiharhat ja psykoosi.

1.4. Aivosähkökäyrän aallokemuuntaminen oskillaatioiden tarkastelemiseksi

Tässä Pro gradu -tutkimuksessa käytettiin analyysimenetelmänä aallokemuunnettuja tapahtumasidonnaisia EEG-vasteita, joita kutsutaan nimellä Event-Related Spectral Perturbation (ERSP, Makeig, Debener, Onton, & Delorme, 2004). Suurin osa CD-signaalia tarkastelevista tutkimuksista hyödyntää mittauksessa aivosähkökäyrää (Ford, Roach, & Mathalon, 2010). Pään asetetut elektrodit mittaavat aivojen sähköistä aktivaatiota, joka heijastuu kallon pinnalle (Teplan, 2002). Jokainen elektrodi muodostaa oman aivosähkökäyränsä ajan ja värähdysliikkeen laajuuden eli amplitudin, suhteen. Keskiarvoistamalla monta tiettyyn tapahtumaan liittyvää mittausta (esim. ääniärsyke) saadaan niin sanottu Event Related Potential (ERP) eli herätevaste.

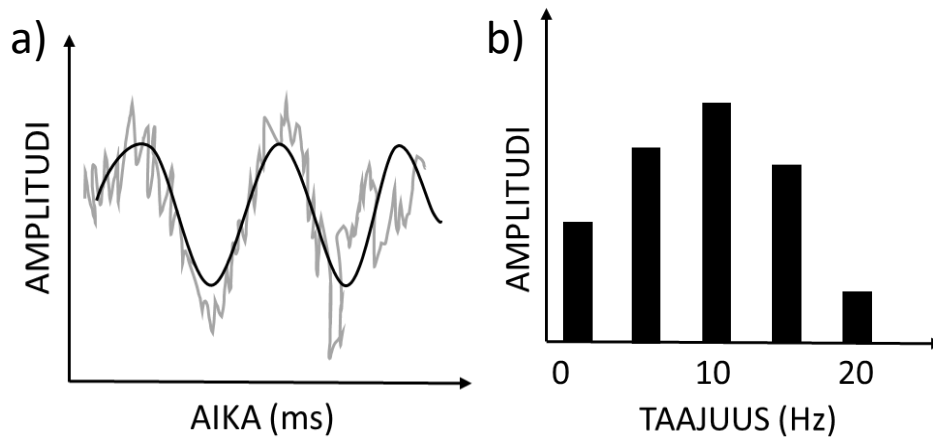
Vaikka herätevasteet ovat paljon käytetty menetelmä, ne eivät kuvaa tyhjentävästi EEG-mittauksen tuottamaa tietoa. Eri elektrodeista kerättyjen käyrien keskiarvoistaminen hävittää aineistosta tärkeää informaatiota värähtelyn voimakkuudesta eri taajuuskais-toilla (Rösler, 2005). Keskiarvoistamista on havainnollistettu kuvissa 1a ja b. Kuvissa ärsyke on esitetty ajankohdassa 0 ms ja sen aikana on mitattu aivojen sähköistä aktivaatiota (harmaalla mitattu aktivaatio kahdesta eri elektrodista). Kuvassa 1a eri elektrodeista mitattu aktivaatio on ollut samansuuntaista, ja herätevasteessa on nähtävissä aktivaation muutos. Kuvassa 1b mitatut aktivaatiot ovat olleet erisuuntaisia, jolloin herätevasteessa ei näy muutosta.



Kuva 1. a) Mitatusta aktivaatiosta (harmaa) muodostettu herätevaste (musta). Ärsyke on esitetty mittauksen aikana ajankohdassa 0 ms, ja eri elektrodeista mitattu aktivaatio on samansuuntaista. b) Herätevaste (musta) tilanteessa, jossa ärsyke on esitetty ajankohdassa 0 ms, ja eri elektrodeista mitattu aktivaatio (harmaa) on eri suuntaista.

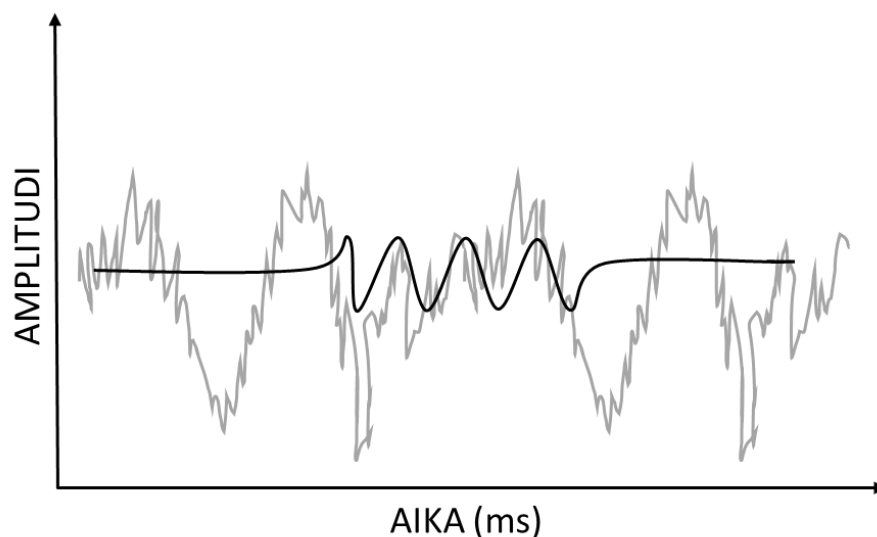
Aktivaatiota voidaan esittää ajan sijaan taajuuden (Hz) suhteen. Tällöin mitattuun aivosähkökäyrään verrataan eri taajuuksisia siniaaltoja (kuva 2a) ja voidaan tarkastella aktivaation voimakkuutta niillä koko mittausaikana. Aivosähkökäyrään verrataan ensin esim. 10 Hz:n taajuista siniaaltoja, sitten 11 Hz:n siniaaltoja ja niin edelleen. Vertailuja tehdään niin monta, kuin tilanne vaatii. Näin saadaan tietää, kuinka paljon esim. 10 Hz:n aktivaatiota koko mittausaikana esiintyy.

Muunnosta ajallisesta tiedosta taajuustiedoksi kutsutaan Fourier-muunnokseksi. Kuvassa 2b on verrattu useampaa eri taajuista siniaaltoja käyrään ja kuvataan, kuinka voimakasta värähtelyä eri taajuuksilla käyrässä on. Kuvasta ei voi suoraan päätellä, missä ajankohdassa tai kuinka pitkällä aikavälillä tietyn taajuista värähtelyä on havaittavissa. Saattaa olla, että esim. 10 Hz:n taajuista värähtelyä on esiintynyt koko mittausaikana tai vain esim. ajankohdassa n. 200 ms.



Kuva 2. a) Yhdentaajuisen siniaallon vertaaminen mitattuun aivosähkökäyrään. Sovittamisia tehdään useampia eritaajuuksisilla siniaalloilla. b) Aineiston kuvaaminen taajuustiedon avulla koko mittausaikana. Kuvaaja muodostettu tarkastelemalla eritaajuuksisten siniaaltojen sopimista aivosähkökäyrään kuvan 2a tavalla. Pylväät kertovat, kuinka paljon tietyn taajuista värähtelyä aivosähkökäyrässä on esiintynyt koko mittausaikana.

Aika ja taajuuskuvaukset voidaan yhdistää ns. aallokemuunnoksen avulla (wavelet transformation). Muunnoksessa eritaajuisia siniaallonpätkiä, aallokkeita, "sovitetaan" mitattuun aivosähkökäyrään eri ajankohtina. Kun käyrään sovitetaan vain lyhyt pätkä aaltoa koko käyrän kattavan aallon sijaan, voidaan havaita, missä ajankohdassa tietyn taajuinen värähtely on voimakkaimmillaan. Eritaajuuksisia siniaallokkeita siis "siirrellään" eri ajankohtiin vastaavuuksien löytämiseksi. Aallokemuunnoksen periaatetta on havainnollistettu kuvassa 3. Aallokemuunnoksesta aineistosta muodostuu ERSP-kuvaaja, joka on tarkemmin läpikäyty tässä työssä tulosten raportoinnin yhteydessä.



Kuva 3. Aallokkeen sovittaminen aivosähkökäyrään. Aalloketta sovitetaan aineistoon eri ajankohdissa, jolloin selviää mihin ajankohtiin aallocke sopii parhaiten.

1.5. Hypoteesit

Tämän tutkimuksen päähypoteesina oli, että puheoireet Parkinsonin taudissa kertovat liian yliaktiivisesti toimivasta CD-signaalista suhteessa toteutuneeseen motoriseen käskyyn. Signaali lähettää muille aivokuoren osille ennusteen, joka johtaa toiminnan, eli puheen, liialliseen säätelyyn ja näin hypofoniaan. Potilailla tulisi siis havaita kontrolliryhmästä eroavaa aktivaatiota puhetilanteessa, suhteessa kuuntelutilanteeseen. Eron suunnan määrittely ja hypoteesien tarkka muodostaminen on ilmiön suhteen vaikeaa, sillä aiempaa teoriaa ja tutkimustietoa ei ole paljon olemassa.

CD-signaalin oletettiin aikaisempien tutkimustulosten perusteella näkyvän erityisesti beeta-kaistan ja delta-theeta-kaistan aktiivisuuksina ennen puhetta noin 100-200 ms ajankohdassa. Oletus perustuu ajatukselle siitä, että CD liittyy sisäiseen, ennen liikkeen toteutumista tapahtuvaan monitorointiin.

Yhtenä oletuksena oli, että potilaat eivät pysty tuottamaan kuullun ääniärsyksen voimakkuutta vastaavaa puhetta yhtä tarkasti kuin terveet kontrollihenkilöt johtuen epänormaalisti toimivasta CD-signaalista. Hypofonian oletettiin ilmenevän potilaiden hiljaisempänä äänenvoimakkuutena suhteessa ärsykkeeseen kuin kontrollihenkilöillä. CD-signaalin epänormaali toiminta johtaisi virheelliseen äänentuottoon, vaikka potilas luulisi tuottavansa kuuloärsykettä vastaavan äänteen.

2. Menetelmät

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen lautakunta on antanut tämän tutkimuksen toteuttamiselle puoltavan lausunnon. Ennen kokeen alkua kaikille tutkittaville kerrottiin kokeen kulku, ja he allekirjoittivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta. Koetilanne oli jaettu kahteen osaan, joista toisessa vastattiin kyselytehtäviin ja toinen sisälsi niin sanotun Match Volume -tehtävän sekä EEG-mittauksen.

2.1. Tutkittavat

Tutkimukseen osallistui 20 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta ja 20 Parkinsonin suhteen tervettä kontrollihenkilöä. Tutkittavat haettiin ilmoituksella Turun seudun Parkinsonliiton ”Parkissa”-lehdessä. Tutkittavia saatiin myös Turun yliopistollisen keskussairaalan Seniorit ry:n kautta ja kutsumalla aiempiin psykologian laitoksen Parkinson-tutkimuksiin osallistuneita, sekä kutsumalla tutkittavaksi ilmoittautuneiden puolisoita tai ystäviä. Tutkittavia saatiin myös Turun yliopistollisen keskussairaalan neurologian erikoislääkäri Valteri Kaasisen potilaista.

Tutkittavien iät vaihtelivat 52 ja 81 ikävuoden välillä. Mediaani oli 68 vuotta. Suurin osa tutkittavista oli naisia, 57.5 %. Miehiä oli 42.5 %. Kontrolliryhmässä naisia oli 12 ja miehiä 8, kun taas potilasryhmässä naisia 11 ja miehiä 9. Kontrolliryhmässä oli yksi vasenkätinen, loput tutkittavista olivat oikeakätisiä. Tutkittavat potilaat olivat saaneet Parkinsonin taudin diagnoosin vuosina 2000–2016 eli sairastaneet 2–18 vuotta.

Tutkittavat saivat tutkimukseen osallistumisesta 50 euron palkkion, mikäli halusivat ottaa sen vastaan. Parkinsonin tautia sairastavia pyydettiin pitämään tutkimuspäivänä lääketauko, mikäli mahdollista. Tämän avulla pyrittiin pitämään lääkityksen vaikutukset ryhmien välisiin eroihin mahdollisimman pieninä. Potilaista 13 piti lääketauon, 7 ei. Kellään tutkimukseen osallistuneista ei ollut muita neurologisia sairauksia tai puheen häiriöitä, eikä kurkunpään sairauksia.

Tutkittavista 11:llä oli käytössä levodopälääkitys. Tutkittavista 16:lla oli käytössä dopamiiniagonisti- tai MAO-estäjälääkitys. Lisäksi yhdellä oli käytössä asetyylikoliinin toiminnan estäjä. Lääkitykset olivat käytössä joko yksinään tai erilaisina yhdistelminä. Lisäksi

potilas- ja kontrolliryhmän tutkittavista kolmella oli käytössään erilaisia sydän- ja verisuonilääkkeitä, neljällä mielialälääkitys, yhdellä lääke neuropaattiseen kipuun ja yhdellä hormonoimintaan vaikuttava lääkitys.

2.2. Materiaalit ja ärsykkeet

Kaikilta tutkittavilta kartoitettiin kognitiivista toimintaa Mini Mental State -kyselyllä (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) sekä 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). Lisäksi tutkittavilta kerättiin taustatiedot.

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. Tutkimuksessa käytettiin Suomessa käytössä olevaa (Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos THL, 2012) alkuperäisestä englanninkielisestä suomennettua MMSE-versiota, 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 väliltä 0 ja 3, sen mukaan, kuinka vaikea oire on kyseessä. Yhteispisteet 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.

MDS-UPDRS on kansainvälisen Parkinson- ja liikehäiriöyhdistyksen omistama ja lisensoima Parkinsonin taudin oirearviointiin kehitetty menetelmä. 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. Arviointimenetelmän käyttöä varten suoritin Movement Disorder Society'n järjestämän koulutuksen arviointimenetelmän käyttämiseksi. Lisäksi sain opetusta oireiden arvioimiseksi neurologi Valtteri Kaasiselta.

Tässä tutkimuksessa MDS-UPDRS-menetelmästä käytettiin oireiden arvioimiseen osaa kolme, jonka ovat kehittäneet Fahn, Jankovic ja Olanow (2008). Motorinen tutkimus koostuu puheen ilmeen, raajojen jäykkyyden ja liikkuvuuden, tasapainon, asennon ja le-povapinan arvioinnista asteikolla 0–4, jossa 0 =ei yhtään ja 4 =vaikea oire. Puhetta arvioidaan yhdellä osatehtävällä kuuntelemalla tutkittavan vapaasta puheesta mm. äänen-voimakkuutta, prosodiaa, selkeyttä ja toistoja. Puhe arvioidaan asteikolla 0–4 samoin kuin muutkin oireet.

Tavallisesti MDS-UPDRS-menetelmää käytetään seuraamaan motoristen oireiden kehitystä Parkinsonia sairastavilla, ja tutkimuksen tai sen osia toteuttaa potilaan oma lääkäri. Tässä tutkimuksessa sitä käytettiin varmistamaan, että potilasryhmä eroaa kontrolliryhmästä Parkinsonille tyypillisten motoristen ja puheoireiden suhteen, sekä kuvaamaan tutkittavien motoristen oireiden astetta. Menetelmän muut osat eivät olleet tämän tutkimuksen kannalta olennaisia motoristen oireiden arvioinnissa.

Taustatietolomakkeen avulla kartoitettiin tutkittavien ikä, sukupuoli ja kätisyys. Sen avulla kartoitettiin myös Parkinsonin diagnosointivuosi, muut mahdolliset neurologiset sairaudet ja lääkitykset. Lisäksi kysyttiin, onko tutkittavalla jotakin kuuloon tai puheeseen vaikuttavaa ongelmaa tai sairautta.

Tutkimuksen toisessa osuudessa tutkittavat tekivät tietyn äänenvoimakkuuden havaitsemista ja tuottamista mittaavan Match Volume -tehtävän. Ärsykeitä soitettiin tutkittaville viidellä eri äänenvoimakkuudella, joiden keskimääräinen äänenvoimakkuus oli 68dB. Ärsyke oli foneemi /a/. Tehtävässä käytettiin Vivitar TVM-1-mikrofonia asetuksella "normal". Kaiuttimena oli käytössä Creative T40 Serier II ja äänenvoimakkuus oli asetettu 50 %. Mikrofonin oli asetettu tutkittavan ja kaiuttimen puoliväliin siten, että vaste kummastakin suunnasta oli yhtä voimakas.

Mikrofonin ja kaiuttimien 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 mittauslaitteisto toimii halutulla tavalla. Mikrofonin paikka ja asento oli merkitty tutkimuhuoneen seinään ja lattiaan, jotta asetukset pysyisivät samana tutkimustilanteiden välillä.

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 nauhoitti tutkittavan päähän asetettujen kuulokkeiden signaalia. Tämän signaalin avulla EEG-aineistoon saatiin merkittäviä hetket, jolloin tutkittava tuotti tai kuuli puhetta. EEG:n näytteenottotaajuus oli 500 Hz, ja referenssielektrodi oli mittauksessa pääläella.

2.3. Tutkimuksen kulku

Tutkittavat saapuivat kokeeseen joko yksin tai parin kanssa. Usealla potilaalla oli mukanaan puoliso, joka osallistui tutkimukseen kontrollihenkilönä. Osa tutkimukseen osallistuneista teki ensin kyselytehtävät ja osa osallistui ensin Match Volume- ja EEG-mittaukseen. Yhden henkilön tutkimuskerta kesti noin 1,5 tuntia, jonka aikana pidettiin pieni tauko kyselytehtävien ja muiden mittausten välillä. Kyselytehtävien aikana tutkitaville tehtiin MMSE-seula, MDS-UPDRS-motorinen tutkimus, taustakysely ja BDI. BDI-kyselyn täyttämisen ajaksi tutkija poistui huoneesta.

Match Volume -tehtävässä tutkittava istui noin puolentoista metrin päässä tietokoneesta, johon oli yhdistetty kaiuttimet. Tutkittavan edessä olevan tietokoneen näytölle ilmestyi sana "kuuntele", kun ääniärsyke kuului kaiuttimista. Sitten näytölle tuli sana "toista", jolloin tutkittavan tuli sanoa tavu samalla äänenvoimakkuudella kuin hän sen itse kuuli. Tämä osuus kesti noin kymmenen minuuttia. Eri äänenvoimakkuuksisia ärsykeitä oli viisi ja jokainen niistä esitettiin 13 kertaa. Yhteensä tutkittava kuuli ja toisti foneemeja siis 65 kertaa.

Match Volume -tehtävän jälkeen tehtiin EEG-tutkimus. Tutkittavia ohjeistettiin sanomaan foneemi /a/ omalla puheäänellään noin viiden sekunnin välein. Edessä olevan tietokoneen näytölle ei tullut erillisiä ohjeita, vaan tutkittavien tuli itse arvioida viiden sekunnin tauko. Tutkittavia pyydettiin kohdistamaan katse keskelle tietokoneen näyttöä

ja pysymään mahdollisimman rentona, ettei EEG-aineistoon vaikuttavaa turhaa lihasaktiivisuutta syntyisi. Äänitysoisuus kesti kymmenen minuuttia. Sen jälkeen tutkittava kuunteli äänitteen paikallaan silmät auki istuen.

Match Volume -tehtävän ja EEG-mittauksen välissä sekä EEG-mittauksen lopuksi tutkitavilta 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.

2.4. Kyselytehtävien ja Match Volume -tehtävän tilastolliset analyysit

Aineistosta poistettiin viisi potilasta ja yksi kontrollihenkilö ennen analyysijä. Kontrollihenkilö ja kaksi potilasta poistettiin epäonnistuneen EEG-mittauksen vuoksi. Kaksi potilasta poistettiin epänormaalin korkeiden BDI-pisteiden vuoksi masennuksen vaikutuksen kontrolloimiseksi. Match Volume -tehtävän analyyseistä poistettiin lisäksi yksi kontrollihenkilö mittausvirheen vuoksi.

Motoristen oireiden tutkiminen aloitettiin tarkastelemalla MDS-UPDRS-pisteiden normaalijakautuneisuutta ryhmissä. Kontrollihenkilöiden jakauma oli Shapiro-Wilkin normalisuusoletustestauksen mukaan normaali ($p = .07$). Koska potilaiden jakauma ei ollut Shapiro-Wilkin testin mukaan normaali ($p = .02$), 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 kuuluva puheoireita kartoittava kysymys.

Kumpikaan ryhmä ei ollut MMSE-pisteiden suhteen Shapiro-Wilkin testin mukaan normaalisti jakautunut, potilasryhmän $p = .03$ ja kontrolliryhmän $p = .04$. Erojen tarkasteluun päätettiin käyttää epäparametristä Mann-Whitneyn U -testiä. Kumpikin ryhmä oli BDI-pisteiden suhteen normaalisti jakautunut Shapiro-Wilkin testin mukaan. Potilaiden $p = .58$ ja kontrollihenkilöiden $p = .42$. Levenen varianssien yhtäsuuruusoletustestauksen mukaan ryhmien varianssit olivat yhtä suuret ($p > .05$), joten analyysi tehtiin käyttäen parametristä riippumattomien otosten t-testiä.

Match Volume -tehtävän aineiston analysointi aloitettiin poistamalla aineistosta vähintään kolmen keskihajonnan päässä keskiarvosta olevat poikkeavat havainnot. Niitä oli 7.7 % aineistosta. Vasteamplitudien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin 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 testin mukaan ($p = .01$). Muut p-arvot olivat välillä $p = .05$ –.78.

Arvot yritettiin muuntaa neliöjuurimuunnoksilla ja logaritimuunnoksilla, 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 olivat erisuurat, $\chi^2(9) = 112.56$, $p < .001$, joten käytettiin Greenhouse-Geisser-korjattuja arvoja. Jatkovertailut suoritettiin kontrasteilla vertaamalla peräkkäisiä tilanteita toisiinsa.

2.5. EEG-aineiston esiprosessointi ja tilastolliset analyysit

EEG-aineisto esiprosessoitiin Matlabin EEGlab-ohjelmalla (Delorme & Makeig, 2004). Aineistosta suodatettiin pois 1–40 Hz:n ulkopuolinen aktivaatio. Huonosti aktivaatiota mitanneiden elektrodien signaali arvioitiin ympäröivistä elektrodeista 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. Aineisto leikattiin kolmen sekunnin osiin siten, että ajankohta, jossa henkilö kuuli tai sanoi äänten, oli 0 ms.

Aineistolle tehtiin ns. baseline-korjaus eli jokainen osa normitettiin siten, että keskiarvojännite ennen sanan sanomista oli 0 mikrovoltia. Tutkittavien silmänliikkeiden aiheuttamat ja muut selkeät häiriösignaalit poistettiin aineistosta Independent Component -analyysin avulla automatisoidusti niin sanotulla "ADJUST"-menetelmällä (Mognon, Jovicich, Bruzzone & Buiatti, 2011). EEG-aineistolle tehtiin aallokemuunnos (Complex Morlet Wavelet), joka pilkkoi jokaisen osan EEG-signaalin 15 eri taajuuskaistaan välillä 3–30 Hz. Aallokemuunnos kertoo tietyn taajuuksisen EEG-aktivaation voiman tietyssä aikapisteessä.

Aallokemuunnoksen tulos on vakiintuneen tavan mukaan suhteutettu ennen ärsykettä mitattuihin amplitudeihin (mittayksikkö on dB). Koska puheen tuottamisen suunnittelu

alkaa jo ennen kuin foneemi sanotaan, suhteutettiin tässä tutkimuksessa aallokemuunnoksen tuloksen 500–200 ms ennen foneemin lausumista mitattuihin amplitudeihin. Aallokemuunnoksen jokainen taajuuskaista ja aikapiste (81 kpl) välillä -200–600 ms analysoitiin lineaarisen regressiomallin avulla. Muuttujina olivat puheen tuotto vs. kuuleminen ja ryhmä (potilas vs. kontrolli).

Regressiomallilla selvitetiin, muuttuuko EEG-vaste tietyllä taajuuskaistalla tietyssä ajankohdassa koetilanteen tai ryhmän vaikutuksesta, tai onko muuttujilla yhdysvaikutusta. Jokaiselle tutkittavalle tilanteet laskettiin erikseen, ja lopuksi tilanteiden erotusten tulokset yhdistettiin. Analyysit tehtiin erikseen otsa-, päälaki-, takaraivo- ja ohimolohkoista lasketuille elektrodiklustereille. Analyysit korjattiin käyttämällä Benjaminin ja Hochbergin (1995) monivertailukorjausta.

3. Tulokset

Analyyseissa käytetyt lopulliset otoskoot olivat potilasryhmässä 16 ja kontrolliryhmässä 19 henkilöä. Match Volume -tehtävän aineistossa otoskoot olivat virheen vuoksi 15 ja 19. Tutkittavia ryhmiä kuvailevien kyselytehtävien tulokset on koottu taulukkoon 1. Potilaiden pistemäärät MDS-UPDRS-tutkimuksesta olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin kontrollihenkilöiden. Potilailla oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän puheoireita kuin kontrollihenkilöillä. Kontrollihenkilöistä yhdellä (yhteensä 1 piste) ja potilaista kuudella (yhteensä 8 pistettä) oli testin mukaan puheoireita. Ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi MMSE- ja BDI-pisteiden suhteen. Ryhmät siis erosivat toisistaan Parkinson-oireiden suhteen, mutta kognitiiviset kyvyt ja masentuneisuus olivat ryhmissä samalla tasolla.

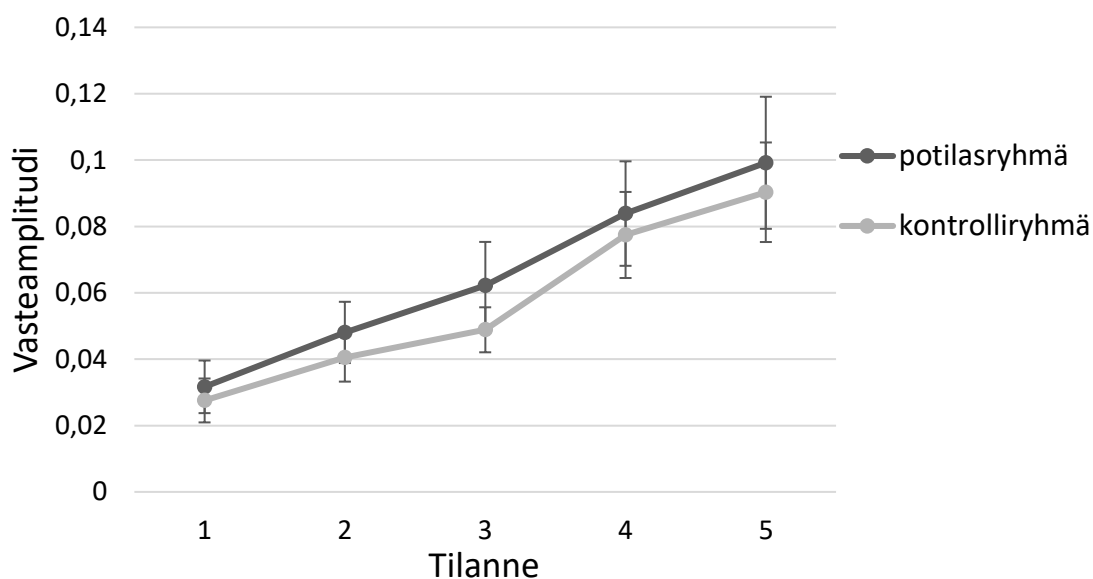
Taulukko 1. Kyselytehtävien mediaanit ryhmittäin (p=potilasryhmä, k=kontrolliryhmä), vaihteluvälit ryhmittäin (min–max) testisuureet, luottamusvälit, efektikoot ja tilastollinen merkitsevyys. Potilasryhmän n =16 ja kontrolliryhmän n =19.

	Md_p	Md_k	min _p - max _p	min _k - max _k	testi- suure	95%CI	<i>d</i>	<i>p</i>
MDS-UPDRS	21.00	4.00	12-52	0-14	U=3.50		2.77	<.001
Puheoireet	.00	.00	0-2	0-1	U=102.00		0.83	.02
MMSE	28.25	28.00	25-30	25-30	U=147.00		0.02	.87
BDI	6.50	5.00	0-10	0-11	t=1.30	-.73–3.32	0.44	.20

3.1. Match Volume -tehtävän tulokset

Match Volume -tehtävän tulokset on esitetty kuvassa 4. Sekä potilas- että kontrolliryhmissä pystyttiin johdonmukaisesti tuottamaan voimakkaampi ääni voimakkaampiin ärsykkeisiin. Tehtävän aineistossa tilanteella (äänenvoimakkuus 1-5) oli tilastollisesti merkitsevä päävaikutus, $F(1.43, 45.72) = 123.18$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .79$. Kaikkien tilanteiden välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero. Tilanteessa 1 tuotettu äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 2, $F(1, 32) = 109.62$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .77$. Tilanteessa 2 se oli hiljaisempi kuin tilanteessa 3, $F(1, 32) = 76.97$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .71$. Tilanteessa 3 tuotettu äänenvoimakkuus oli hiljaisempi kuin tilanteessa 4, $F(1, 32) = 55.73$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .64$ ja tilanteessa 4 hiljaisempi kuin tilanteessa 5, $F(1, 32) = 44.83$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .58$.

Ryhmällä ei ollut päävaikutusta, $F(1, 32) = 1.41$, $p = .24$, $\eta_p^2 = .04$. Tuloksissa ei myöskään havaittu tilanteen ja ryhmän yhdysvaikutusta vasteamplitudiin, $F(1.43, 45.72) = .52$, $p = .54$, $\eta_p^2 = .02$. Parkinsonryhmän ja kontrolliryhmän välillä ei siis ollut missään viidestä tilanteesta eroa siinä, kuinka hyvin kuultu äänenvoimakkuus pystyttiin toisintamaan.

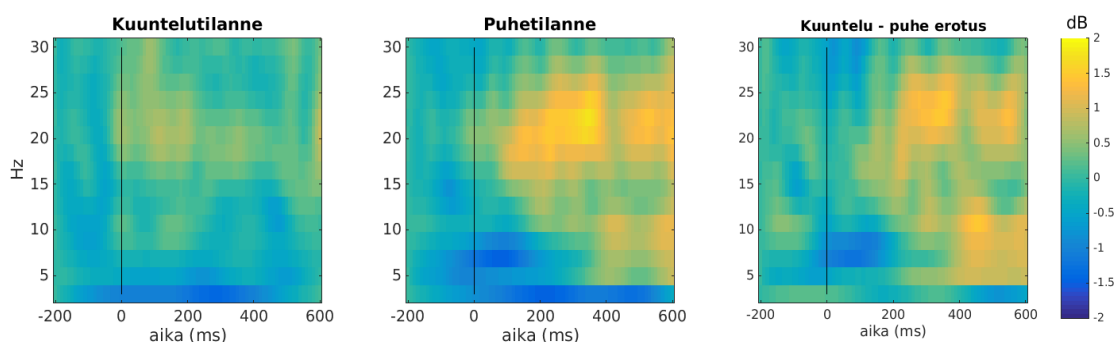


Kuva 4. Match Volume -tehtävässä suoriutuminen (vasteamplitudi, mittayksikötön) potilas- ja kontrolliryhmissä viidellä eri äänenvoimakkuudella (tilanteet 1–5) ja 95 % luottamusvälit. Potilasryhmän $n = 15$ ja kontrolliryhmän $n = 19$.

3.2. EEG-mittauksen tulokset

Aallokemuunnoksen tulos on havainnollistettu kuvassa 5. Kuvassa on esitetty yhden tutkittavan tulos aktivaation voimakkuutena (dB) ajan (ms) ja taajuuden (Hz) suhteen. Taajuus on välillä 3–30 Hz ja ajan 0-kohta on hetki, jolloin tutkittava sanoi tai kuuli tavun "a".

Kuvassa näkyy mitattu vaste kuuntelu- ja puhetilanteessa, sekä näiden tilanteiden erotus. Lämmin väri vastaa voimakasta aktivaatiota ja kylmä heikkoa. Tällä tutkittavalla aktiivisuus kasvoi 20–25 Hz:n taajuuskaistalla noin 200–400 ms kohdalla sekä 5 Hz taajuuskaistalla heti sanan sanomisen jälkeen ajankohdassa 0–200 ms, kun verrataan puhetilannetta kuuntelutilanteeseen. Lisäksi aktiivisuus väheni 5–10 Hz taajuudella hieman aiemmin.



Kuva 5. Tutkittavan 1 EEG-mittauksen aineisto kuuntelutilanteessa, puhetilanteessa, sekä puhe- ja kuuntelutilanteiden erotus ajan ja taajuuden suhteen.

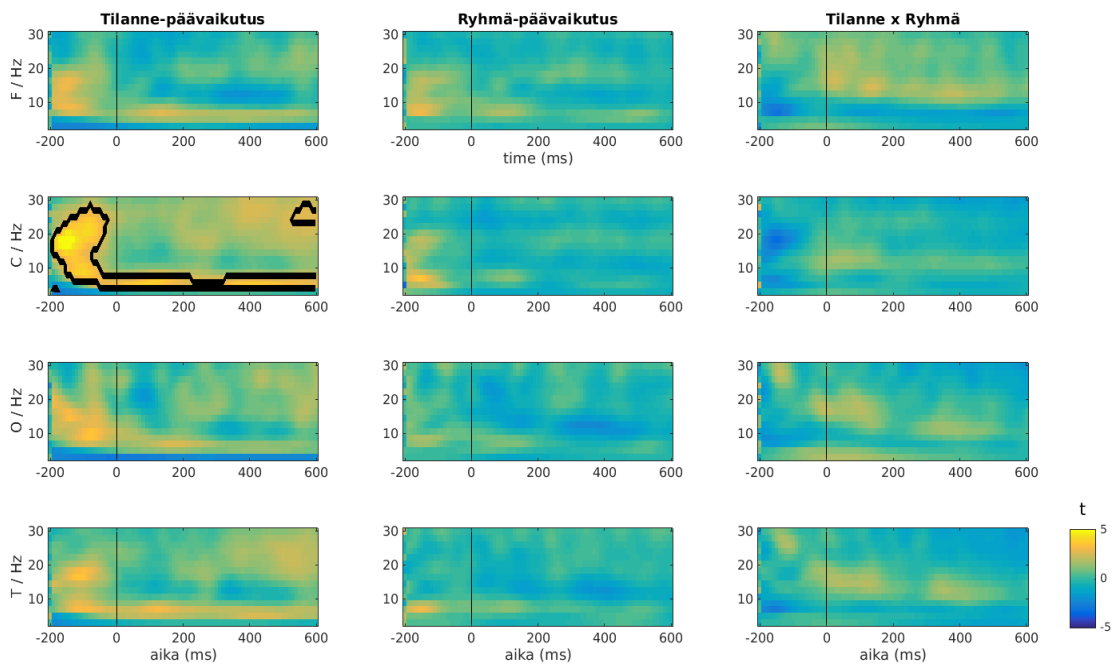
EEG-mittauksen tulokset on esitetty kuvassa 6. Väri kertoo regressiomallin t-arvon eli sen, kuinka paljon kyseinen muuttuja selittää aineiston vaihtelusta. Vasemman sarakkeen kuvissa keltainen väri kertoo puhetilanteen suuremmasta aktivaatiosta verrattuna kuuntelutilanteeseen. Sininen väri taas kertoo kuuntelutilanteen suuremmasta aktivaatiosta verrattuna puhetilanteeseen. Kuvan keskimmaisessä sarakkeessa keltainen aktivaatio on potilasryhmän suurempaa aktivaatiota suhteessa kontrolliryhmään ja sininen pienempää. Oikeanpuoleisessa sarakkeessa värit kertovat potilasryhmän aktivaatiosta puhe- ja kuuntelutilanteen välillä verrattuna kontrolliryhmään. Keltainen väri kertoo siis potilasryhmällä suuremmasta ja sininen pienemmästä erosta tilanteiden välillä kuin kontrolliryhmällä.

Tilastollisesti merkitsevät tulokset ($p < .05$ monivertailukorjauksen jälkeen) on ympyröity kuvassa mustalla. Kuva on jaettu otsalohkon (F), pääläen (C), takaraivon (O) ja ohimo-lohkojen (T) alueiden elektrodien mittaamiin vasteisiin. Kuvassa on esitetty tilanteen päävaikutuksen t-testisuureet, keskisarakeessa Parkinson-ryhmään kuulumisen päävaikutuksen t-testisuureet, sekä oikealla ryhmän ja tilanteen yhdysvaikutus.

EEG-mittauksen tulokseksi saatiin tilanteen päävaikutus, mutta ei ryhmän päävaikutusta eikä tilanteen ja ryhmän yhdysvaikutusta. Koko aineistossa on tilastollisesti merkitsevä

ero puhetilanteen ja kuuntelutilanteen välillä päälakilohkolta mitatussa aktivaatiossa. Aktivaatio oli kohonnut kaikilla taajuuksilla juuri ennen puhetta (-200–0 ms) ja oli erityisen suurta noin 20 Hz:n taajuudella. Ajankohdassa -50–600 ms aktivaatio oli kohonnutta 3–5 Hz:n taajuudella. Lisäksi 600 ms kohdalla aktivaatio oli kohonnutta noin 25 Hz:n kohdalla. Tulokset ovat samansuuntaisia myös muilta aivoalueilta mitatuissa aktivaatioissa.

Aineistossa ei ollut eroa Parkinsonia sairastavien ryhmän ja kontrolliryhmän välillä puheen ja kuullun aktivaation erotuksessa. Tiettyyn ryhmään kuulumisen ei vaikuttanut myöskään eri tavalla puhe- tai kuuntelutilanteessa. Yhdysvaikutuksessa (tilanne x ryhmä) oli pienentynyt aktiivisuutta etu- ja päälakilohkojen elektrodien mittaamassa aktivaatiossa 10–20 Hz taajuudella -200 ja -100 ms välillä, mutta tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Sininen väri kertoo noin -2 t-arvosta ja tulos olisi todennäköisesti merkitsevä, mikäli monivertailukorjausta ei olisi tehty. Potilaiden aineistossa puhe- ja kuuntelutilanteen välinen ero saattoi siis olla pienempi kuin kontrolliryhmällä.



Kuva 6. EEG-aineiston tulokset: tilanteen ja ryhmän pää- ja yhdysvaikutukset aktivaation voimakkuuksina ajan (ms) ja taajuuden (Hz) suhteen. Tulokset esitetty otsa-, päälaki-, takaraivo- ja ohimolohkojen (ylhäältä alaspäin) elektrodien mittaamien aktiivisuuksien mukaan jaoteltuna. Keltainen väri vastaa voimakasta aktivaatiota ja sininen heikkoa. Tilastollisesti merkitsevät tulokset rajattu mustalla. Potilasryhmän n =16 ja kontrolliryhmän n =19.

4. Pohdinta

Parkinsonin taudin puheoireita ovat hypofonia ja dysartria. Puheoireiden oiretiedostamattomuus on suurta ja oireiden syyt tunnetaan huonosti. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin Parkinsonin tautia sairastavien äänenvoimakkuuden säätelyä, sekä puheen tuoton ja kuulemisen välistä eroa aivoaktivaatiossa. EEG:n avulla tarkasteltiin, toimiiko aivojen sisäinen palautejärjestelmä Corollary Discharge (CD) poikkeavasti Parkinsonia sairastavilla henkilöillä verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin.

Match Volume -tehtävässä tarkasteltiin, kuinka hyvin tutkittavat pystyivät toistamaan kuulemansa foneemin samalla äänenvoimakkuudella. Tutkittavat pystyivät eri äänenvoimakkuustilanteissa muuttamaan omaa äänenvoimakkuuttaan tarpeen mukaan. Potilasryhmän ja kontrolliryhmän välillä ei kuitenkaan ollut eroa äänenvoimakkuuden säätelyssä. Tehtävän tulos ei siis antanut viitteitä siitä, että tutkimukseen osallistuneilla Parkinson-potilailla olisi suurempia vaikeuksia tuottaa toivottua äänenvoimakkuutta kuin terveillä henkilöillä.

Tulos on yllättävä, sillä MDS-UPDRS-tulosten mukaan potilasryhmässä oli enemmän puheoireita kuin kontrolliryhmässä. Tässä tutkimuksessa potilaat pystyivät siis tehtävään keskittyessään säätämään äänenvoimakkuuttaan paremmin kuin vapaan puheen aikana. Toisaalta voi olla, etteivät potilaiden puheoireet olleet niin vaikeita, että ne näkyisivät Match Volume -tehtävässä. Puheoireiden mediaani oli kummallakin ryhmällä 0, vaikka potilasryhmällä oli kokonaisuudessaan enemmän puheoireita kuin kontrolliryhmällä.

Parkinson-oireiden tuli olla niin lieviä, että tutkimukseen osallistuminen onnistui. Voimakkaita puheoireita ei usein esiinny aivan taudin alkuvaiheessa. Voimakkaisiin oireisiin liittyy usein mm. masennusta ja kognitiivisia oireita, jotka olisivat voineet vaikuttaa kokeen tuloksiin. Kokeeseen osallistuvien henkilöiden motoristen oireiden tuli lisäksi olla niin lieviä, että tutkimustiloihin pääsy ja paikallaan istuminen puolen tunnin ajan onnistuivat. Merkittävät motoriset oireet olisivat myös voineet vaikuttaa EEG-mittauksen onnistumiseen. EEG-mittauksessa tutkittavan tulee istua mahdollisimman paikallaan lihasaktivaation tuottaman häiriön poissulkemiseksi. Esimerkiksi vaikeasta lepoapinasta kärsivältä tämä ei onnistu.

EEG-mittauksessa tutkittiin, kuinka puheen tuottotilanteen ja kuuntelutilanteen aktivaatiot eroavat toisistaan ryhmien välillä. Puhetilanteessa havaittiin molemmilla ryhmillä voimistunutta aktivaatiota suhteessa kuuntelutilanteeseen 20 Hz:n taajuudella juuri ennen foneemin sanomista. 20 Hz:n taajuus osuu niin sanotulle beeta-kaistalle, joka on aiemmissa tutkimuksissa yhdistetty erityisesti motorisen toiminnan suunnitteluun (Jenkinson & Brown, 2011). Aiemmissa tutkimuksissa beeta-kaistan aktivaatiota esiintyy juuri ennen ärsykkeen esittämistä. Tulos toistuu myös tässä tutkimuksessa.

Beeta-kaistan aktivoitumisen lisäksi puhetilanteessa havaittiin molemmilla ryhmillä kohonnutta aktivaatiota suhteessa kuuntelutilanteeseen noin 5 Hz:n taajuudella ärsykkeen esittämishetkestä eteenpäin. Aiemmin on esitetty, että beeta-kaistan aktivoituminen yhdistyy 2–8 Hz:n delta-theeta-kaistan aktivoitumiseen (Arnal & Giraud, 2012). Kuten jo mainittua, näiden kaistojen ajatellaan yhdessä osallistuvan kuuloärsykkeiden ajalliseen ennustamiseen. Kaistat siis aktivoituvat, kun motoriselta aivokuorelta lähetetään eteenpäin ennuste, CD-signaali, tulevasta äänestä.

Puhe- ja kuuntelutilanteiden ero oli tilastollisesti merkitsevä ainoastaan päälakilohkolta mitatussa aktivaatiossa. Muilta aivoalueilta mitattu aktivaatio oli kuitenkin samansuuntaista. Päälakilohkon aktivaatio saattaa selittyä aktivaation summautumisella. EEG ei ole mittarina paikallisesti tarkka, sillä yksittäisestä hermosolusta heijastuva sähköinen aktivaatio kulkee kallon pinnalle ikään kuin levittyen laajemmalle alueelle kuin varsinainen aktivaation lähtöpiste. Tällöin esimerkiksi kummankin ohimolohkon aktiivisuus itsessään voi olla pienempää kuin niiden yhteinen aktiivisuus päälakilohkolta mitattuna.

Puhe ja kuuntelutilanteiden eroa voi selittää lihasaktivaatio. Puhetilanteessa pään, kaulan ja hengityselimistöjen alueiden lihakset aktivoituvat toisin kuin kuuntelutilanteessa. Lihasaktivaatiota voidaan havaita EEG- ja MEG-mittauksissa noin 20–300 Hz:n alueella (Muthukumaraswamy, 2013). Tässä tutkimuksessa voimakas aktivaatio havaittiin kuitenkin alle 20 Hz:n taajuudella. Kasvolihasten aktivoitumisen tulisi näkyä voimakkaimmin kallon etuosasta mitatuissa signaaleissa, mitä ei tässä tutkimuksessa havaittu. Tuloksissa ei myöskään ole havaittavissa lihasvasteelle tyypillistä, aiovasteita merkittävästi voimakkaampaa aktivaatiota. Koska tämän tutkimuksen aineisto suodatettiin välille 1–40 Hz, lihasaktivaation merkitystä tuloksiin ei voida poissulkea.

Puhe- ja kuuntelutilanteiden välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevästi erilainen potilas- ja kontrolliryhmän välillä. Tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat hyväkuntoisia,

mikä saattaa olla syynä sille, ettei ryhmien välillä ollut eroa. Yhdysvaikutuksessa on kuitenkin havaittavissa voimakkaan negatiivinen aktivaatio n. 10–20 Hz:n taajuudella eli beeta-kaistalla. Potilasryhmän ero puhe- ja kuuntelutilanteen välillä on pienempi kuin kontrolliryhmällä juuri ennen äännettä. Tulos antaa viitteitä siitä, että Parkinsonia sairastavien CD-signaali ei toimi aivan normaalilla tavalla.

Aiempien tutkimusten perusteella beeta-kaistan normaalia pienempi aktivaatio puhetilanteessa suhteessa kuuntelutilanteeseen tarkoittaa heikkoa ennustetta omasta puheesta. Tutkimuksen hypoteesin mukaisesti Parkinsonia sairastavilla beeta-kaistan aktiivisuus olisi oletettavasti ollut voimakkaampaa kuin terveillä kontrollihenkilöillä. Tulos on siis ristiriidassa hypoteesiin nähden. Mahdollinen selitys voi olla, että beeta-kaistan aktiivisuus heijastaakin kuuloaivokuoren aktiivisuutta inhiboivaa signaalia. Tällöin CD-signaalin pieneneminen johtaa siihen, että kuuloaivokuorelta lähtevä palautesignaali kontrolloi puhetta liiallisesti ja henkilön äänenvoimakkuus laskee.

Ryhmien välisen eron tulkinnan suhteen tulee olla varovainen, sillä Parkinsonin taudilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta tuloksiin. Potilasryhmän beeta-kaistan matalampi aktivaatio puhetilanteessa suhteessa kuuntelutilanteeseen voi olla sattumaa tai johtua muista tuntemattomista tekijöistä. On myös huomattava, ettei beeta-kaistan aktivaation erojen lisäksi ollut havaittavissa delta-theeta-kaistan aktivaatioeroja, vaikka ne on aiemmissa tutkimuksissa yhdistetty beeta-kaistan aktivaatioon ja siten ovat olennainen osa CD-signaalia.

CD-signaalin tutkiminen Parkinsonia sairastavilla on toistaiseksi alkutekijöissään. On viitteitä siitä, ettei signaali toimi heillä normaalisti (Railo ym., 2018). Signaalin toimintamekanismi on ymmärrettävä paremmin, jotta voidaan tehdä johtopäätöksiä oireiden taustoista. Saattaa myös olla, että itse CD-signaali toimii Parkinsonia sairastavilla normaalisti ja puheoireet syntyvät jostakin muusta hermostollisen prosessin epänormaalista toiminnasta. Tällä hetkellä Parkinsonin taudin puheoireita ei pystytä kattavasti hoitamaan, sillä niiden tarkkaa syytä ei tiedetä. Oireiden hoitamiseksi olisi tärkeää ymmärtää niiden hermostollinen perusta, ja tähän aivo-oskillaatioiden tarkastelu tarjoaa hyvän työvälineen.

Tämän tutkimuksen koeasetelma onnistui mittaamaan CD-signaaliin liitettyjä oskillaatioita. Aiemmin CD-signaalia on tutkittu aivosähkökäyrän avulla vain herätevasteilla. Tässä tutkimuksessa ero puhe- ja kuuntelutilanteen välillä havaittiin ennen puheärsykettä. Aiemmissa, herätevasteilla tehdyissä tutkimuksissa, ero on havaittu noin 100-200

ms puheen esiintymisen jälkeen (mm. Ford ym., 2001). Ajankohtien ero saattaa kertoa eri mekanismeista tai saman mekanismin eri vaiheista. Saattaa olla, että oskillaatiot havaitsevat herkemmin CD-signaalin, ja herätevasteissa havaittu aktivaatio puolestaan kertoo reaktiosta ennusteeseen eli takaisin motoriselle kuorelle lähtevästä palautteesta.

Koeasetelma toimi hyvin CD-signaalin havaitsemisen suhteen, muttei erotellut potilasta ja kontrolliryhmää toisistaan. Oletettavasti potilasryhmän puheoireet eivät olleet riittävän vaikeita erojen esiintymiseksi. Potilaat pystyivät voimistamaan ääntään pyydettyessä Match Volume -tehtävässä yhtä hyvin kuin kontrollihenkilöt, vaikka puheoireiden tiedostamattomuuden on todettu olevan huonoa. Koehenkilöiden valinta oli tässä tutkimuksessa haasteellista, sillä lievien oireiden voitiin osin odottaa johtavan pieneen eroon ryhmien välillä. Toisaalta potilaiden vaikeammat oireet olisivat merkittävästi hankaloittaneet mahdollisten tulosten tulkintaa.

Tulevaisuudessa olisi tärkeää selvittää, toistuuko 10–20 Hz:n taajuinen aktivaation aleneminen esimerkiksi suuremmalla otoksella tai vaikeammin oireilevalla potilasryhmällä. Mikäli aktivaation aleneminen osoittautuu merkitseväksi, täytyy pohtia, miksi tulos on tämän tutkimuksen päähypoteesin ja aikaisemman tutkimustiedon vastainen.

Lähteet

Abramsky, O., & Litvin, Y. (1978). Autoimmune response to dopamine-receptor as a possible mechanism in the pathogenesis of Parkinson's disease and schizophrenia. *Perspectives in Biology and Medicine*, *22*, 104–114.

Arnal, L. & Giraud, A-L. (2012). Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*, 390–398, doi:10.1016/j.tics.2012.05.003.

Bäckström, D., Granåsen, G., Domellöf, M., Linder, J., Jakobson, S., Riklund, K., ..., Blennow, K. (2018). Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology*, *91*, 2045–2056, doi:10.1212/WNL.0000000000006576.

Beck, A., Rush, J., Shaw, B., Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford.

Benjamini, Y., Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, *57*, 289–300, doi:jstor.org/stable/2346101.

Bigdely-Shamlo, N., Mullen, T., Kothe, C., Su, K.-M., Robbins, K. (2015). The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Frontiers in Neuroinformatics*, *9*, 1–20, doi:10.3389/fninf.2015.00016.

Carlsson, M. & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *13*, 272–274, doi:10.1016/0166-2236(90)90108-M.

Celesia, G. & Barr, A. (1970). Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Archives of Neurology*, *23*, 193–200, doi:10.1001/archneur.1970.00480270003001.

Chen, C.-M., Mathalon, D., Roach, B., Cavus, I. (2011). The corollary Discharge in humans is related to synchronous neural oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*, 2892–2904, doi:10.1162/jocn.2010.21589.

Conolly & Lang (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, *311*, 1670–1638, doi:10.1001/jama.2014.3654.

- Crapse, T. & Sommer, M. (2008). Corollary discharge across the animal kingdom. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*, 587–600, doi:10.1038/nrn2457
- Curio, C., Neuloh, G., Numminen, J., Jousmäki, V., & Hari, R. (2000). Speaking modifies voice-evoked activity in the human auditory cortex. *Human Brain Mapping*, *9*, 183–191, doi:10.1002/(SICI)1097-0193(200004)9:4%3C183::AID-HBM1%3E3.0.CO;2-Z.
- Delorme, A. & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*, 9–21.
- Ford, J. & Mathalon, D. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 37–46, doi:10.1016/S0022-3956(03)00095-5.
- Ford, J., Mathalon, D., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W., Roth, W. (2001). Neurophysiological evidence of corollary discharge in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 2069–2070, doi:10.1176/appi.ajp.158.12.2069
- Ford, J., Roach, B., Mathalon, D. (2010). How to assess the corollary discharge in humans using non-invasive neurophysiological methods. *Nature Protocols*, *5*, 1160–1168, doi:10.1038/nprot.2010.67.
- Folstein, M., Folstein, S., McHugh P. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 129–138, doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fujioka, T., Trainor, L., Large, E., Ross, B. (2012). Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic beta oscillations. *The Journal of Neuroscience*, *32*, 1791–1802, doi:10.1523/JNEUROSCI.4107-11.2012.
- Goetz, C., Tilley, B., Shaftman, S., Stebbins, G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ..., LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, *23*, 2129–2170, doi:10.1002/mds.22340.
- Haaxma, C., Blowm, B., Borm, G., Oyen, W., Leenders, K., Eshuis, S., ..., Horstink, M. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*, 819–824, doi:10.1136/jnnp.2006.103788.

Hickok, G. (2012). Computational neuroanatomy of speech production. *Nature reviews Neuroscience*, *13*, 135–145.

Jenkinson, N. & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neurosciences* *34*, 611–618, doi:10.1016/j.tins.2011.09.003.

Kageyama, T., Nakamura, M., Matsuo, A., Yamasaki, Y., Takakura, Y., Hashida, M., ..., Shimohama, S. (2000). The 4F2hc/LAT1 complex transports L-DOPA across the blood-brain barrier. *Brain Research*, *879*, 115–121, doi:10.1016/S0006-8993(00)02758-X.

Kalia, L. & Lang, A. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*, 896–912, doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

Kwan, L. & Whitehill, T. (2011). Perception of speech by individuals with Parkinson's Disease: A Review. *Parkinson's disease*, vol. 2011, doi:10.4061/2011/389767.

Leritz, E., Loftis, C., Crucian, G., Friedman, W., & Bowers, D. (2004). Self-awareness of deficits in Parkinson disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*, 352–361, doi:10.1080/1385404049052412.

Liotti, M., Ramig, L., Vogel, D., New, P., Cook, C., Ingham, R., ..., Fox, P. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease. Neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, *60*, 432–440, doi:10.1212/WNL.60.3.432.

Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*, 204–210, doi:10.1016/j.tics.2004.03.008.

Marttila, R., Heikkinen, E., Hänninen, J., Jousilahti, P., Jäätelä, A., Kaakkola, S., ..., Teräväinen, H. (2006). Parkinsonin tauti. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, *122*, 2655–2656.

Mathalon, D. & Ford, J. (2008). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: Evidence for an elemental deficit. *Clinical EEG and Neuroscience*, *39*, 82–86, doi:10.1177/155005940803900212.

Mognong, 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*, 229–240, doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01061.x.

Muthukumaraswamy, S. (2013). High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EED: a review and recommendations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, doi:10.3389/fnhum.2013.00138.

Numminen, J., Curio, G. (1999). Differential effects of overt, covert and replayed speech on vowel-evoked responses of the human auditory cortex. *Neuroscience Letters*, *272*, 29–32, doi: 10.1016/S0304-3940(99)00573-X.

Oswal, A., Brown, P., & Litvak, V. (2013). Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology*, *26*, 662–670, doi:10.1097/WCO.0000000000000034.

Pavese, N., Evans, A., Tai, Y., Hotton, G., Brooks, A., Piccini, P. (2006). Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 1612–1617, doi:10.1212/01.wnl.0000242888.30755.5d.

Parkinsonin tauti (2015). *Parkinsonliitto ry*. Noudettu osoitteesta www.parkinson.fi/parkinsonin-tauti.

Pinto, S., Ozsancak, C., Tripoliti, E., Thobois, S., Limousin-Dowsey, P., & Auzou, P. (2004). Treatments for dysarthria on Parkinson's disease. *The Lancet*, *3*, 547–556, doi:10.1016/S1474-4422(04)00854-3.

Pinto, S., Thobois, S., Costes, N., Le Bars, D., Benabid, A.-L., Broussolle, E., ..., Gentil, M. (2004). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain*, *127*, 602–615, doi:10.1093/brain/awh074.

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*, doi:10.7717/peerj.6038.

Ramig, L., Pawlas, A., Countryman, S. (1995). *The Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®): A practical guide to treating the voice and speech disorders in Parkinson's disease*. Iowa City, IA; National Center for Voice and Speech 1995.

Roach, B., Ford, J., Biagianni, B., Hamilton, H., Ramsay, I., Fisher, M., ..., Mathalon, D. (2018). Efference copy/corollary discharge function and targeted cognitive training in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, *138*, doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.12.015.

- Rohenkol, G. & Nobre, A. (2011). Alpha oscillations related to anticipatory attention follow temporal expectations. *Journal of Neuroscience*, *31*, 14076–14084, doi:10.1523/JNEUROSCI.3387-11.2011.
- Rösler, F. (2005). From single-channel recordings to brain-mapping devices: the impact of electroencephalography on experimental psychology. *History of Psychology*, *8*, 95–117, doi:10.1037/1093-4510.8.1.95.
- Seeman, P. & Niznik, H. (1990). Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *The FASEB Journal*, *4*, doi:10.1096/fasebj.4.10.2197154.
- Stowe, R., Ives, N., Clarke, C., van Hilten, J., Ferreira, J., Hawker, R., ..., Gray, R. (2008). Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.CD006564.pub2.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, *386*, 318–324, doi:10.1111/jnc.13691.
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, *2*, 1–11.
- Van Den Eeden, S., Tanner, C., Bernstein, A., Fross, R., Leimpeter, A., Bloch, D., & Nelson, L. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, *157*, 1015–1022, doi:10.1093/aje/kwg068.
- Waldhase, G., Johansson, M., Hanslmayr, S. (2012). Alpha/beta oscillations indicate inhibition of interfering visual memories. *Journal of Neuroscience*, *32*, 1953–1961, doi:10.1523/JNEUROSCI.4201-11.2012.
- World Health Organization (2018). *International classification of diseases and related health problems, ICD-11*, vol. 1, 1. painos. Geneva: World Health Organization.
- Yatyura-Tobias, J., Diamond, B., & Merlis, S. (1972). Psychiatric Manifestations of Levodopa. *Canadian Psychiatric Association Journal*, *17*, 123–128, doi:10.1177/07067437720176S221.