

**Aivojen konnektiivisuus psykoosisairauksissa:
Diffuusiotensorikuvauksen soveltaminen
psykoositutkimukseen**

Psykiatrian oppiaine/TY ja TYKS Psykiatria
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Veera Iltanen

Ohjaajat:
EVAL ja tohtorikoulutettava Reetta-Liina Armio
Prof. Jarmo Hietala

9.3.2022
Turku

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

Lisensiaatintutkielma

Oppiaine: Psykiatria

Tekijä: Veera Iltanen

Otsikko: Aivojen konnektiivisuus psykoosisairauksissa: Diffuusiotensorikuvauksen soveltaminen psykoositutkimukseen

Ohjaajat: Eval ja tohtorikoulutettava Reetta-Liina Armio ja Prof. Jarmo Hietala

Sivumäärä: 30 sivua

Päivämäärä: 9.3.2022

Psykoosisairauksiin tiedetään liittyvän aivojen konnektiivisuuden häiriöitä, mutta häiriöiden tarkemmasta luonteesta ja vaikuttavista tekijöistä tarvitaan lisää tutkittua tietoa. Tutkielman kirjallisuuskatsauksessa esitellään, minkälaista tutkittua näyttöä on saatu tähän mennessä psykoosipotilaiden aivojen valkean aineen muutoksista, ja minkä tyyppisiä konnektiivisuuden häiriöitä ajatellaan olevan sairauksien taustalla. Katsauksen lähteinä keskityttiin käyttämään PubMed-tietokannasta haettuja viimeisimpiä tutkimuksia, meta-analyysejä ja katsauksia psykoosipotilaiden diffuusiotensorikuvauksista (DTI)-löydöksistä. Lisäksi lähteinä on hyödynnetty aiheeseen liittyvää kirjallisuutta.

Empiirisen osan tutkimuksen tarkoituksena oli vertailla keskenään aineistomme affektiivista psykoosia sairastavien potilaiden (AP, affective psychosis, n = 23), ei-affektiivista psykoosia (skitsofrenia-spektri) sairastavien potilaiden (NAP, non affective psychosis, n = 53) ja väestöerokkien (n = 88) valkean aineen muutoksia aivokurkiaisien eli corpus callosumin alueella. Tutkimuksessa käytettiin diffuusiotensorikuvantamisesta saatavaa dataa, jota käsiteltiin ENIGMA-DTI-protokollan menetelmän mukaisesti. Saaduista DTI-parametreista analysoitiin FA-arvoja (fraktionaalinen anisotropia), joiden selittävinä muuttujina käytettiin sukupuolta, ikää, ryhmää ja käytettyä analyysitapaa.

Ainoastaan AP-ryhmällä havaittiin parittaisissa Wilcoxonin testeissä olevan tilastollisesti merkitsevästi pienemmät FA-arvot corpus callosumissa kontrolliryhmään verrattaessa. Tämä löydös ei kuitenkaan säilynyt monivertailukorjauksen jälkeen. Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa corpus callosumin FA-arvoissa AP-ryhmän ja NAP-ryhmän tai NAP-ryhmän ja väestöerokkien välillä. Havaitsimme kuitenkin suuntaa-antavan eron kolmen ryhmän välillä siten, että AP- ja NAP-ryhmien FA-arvot olivat kontrolliryhmien FA-arvoja pienemmät. Tutkimuksen ryhmien väliset FA-arvojen erot olivat samansuuntaisia aikaisempien psykoosiaineistojen tutkimustulosten kanssa. Jatkoanalyysissä tullaan tutkimaan aivojen radastomuutosten yhteyttä potilaiden sairauden kulkuun ja kliiniseen oirekuvaan.

Avainsanat: psykoosi, diffuusiotensorikuvantaminen

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Kirjallisuuskatsaus	7
2.1	Psykoosisairaudet	7
2.1.1	Psykoosit	7
2.1.2	Skitsofrenia	8
2.1.3	Skitsofrenian kliininen kuva	8
2.1.4	Skitsofrenian kulku ja ennuste	9
2.1.5	Skitsofrenian etiologia ja patofysiologia	11
2.1.6	Muut ei-affektiiviset psykoosit	12
2.1.7	Affektiiviset psykoosit	12
2.2	Psykoosisairaudet aivojen konnektiivisuuden häiriönä	12
2.3	Magneettikuvantaminen	14
2.3.1	Magneettikuvauksen periaatteesta	14
2.3.2	MRI-Sekvenssit	15
2.3.3	DTI ja fraktionaalinen anisotropia	16
3	Aineisto ja menetelmät	18
3.1	Tutkimusasetelma ja -menetelmät	18
3.2	Magneettikuvien analysointi	19
3.3	Statistiikka	21
3.4	Tulokset	21
4	Pohdinta	23
	Lähteet	26

1 Johdanto

Psykoosisairauksien ymmärtämisen ja tutkimisen tekevät haasteelliseksi muun muassa aivojen toiminnan ja rakenteen monimutkaisuus, sairauksien ja niiden oirekuvien suuri vaihtelevuus sekä erilaiset fenotyypit ja etiologian monimuotoisuus (Taylor ym. 2020). Psykoosit voidaan jakaa affektiivisiin ja non-affektiivisiin psykooseihin, mutta on vielä epäselvää, miten paljon näiden ryhmien patofysiologialla on yhteneväisyyksiä (Caletti ym. 2018). Monet psykoosisairaudet ovat harvinaisia, minkä vuoksi niistä on saatu vain vähän tutkimuksiin pohjautuvaa tietoa. Yleisin ja eniten tutkittu psykoosisairaus on skitsofrenia, jonka elinikäinen esiintyvyys on Suomessa noin 1–1,5 prosenttia. (Lönnqvist ym. 2017.) Jo 1800-luvun lopulla neuropatologi C. Wernicke esitti hypoteesissaan psykoosin taustalla olevan aivojen assosiaatiosäikeiden (association fibers) toimintamuutoksen. Skitsofrenian konnektiivisuuden häiriöstä ei kuitenkaan ole pystytty saamaan todisteita kuin vasta 1900-luvun loppupuolella kuvantamistekniikoiden kehittymisen myötä. (Collin ym. 2016.) Diffuusiotensorikuvaus (diffusion tensor imaging, DTI) on mahdollistanut valkean aineen ratojen rakenteen arvioimisen, ja se on siten edistänyt aivojen hermoverkoston (connectome) hahmottamista (Hiltunen ym. 2007).

Diffuusiotensorikuvantamista on hyödynnetty psykoosisairauksien, etenkin skitsofrenian, tutkimiseen. Tutkimuksissa psykoosipotilailla on havaittu valkean aineen mikrostruktuurin poikkeavuuksia terveisiin verrokkeihin verrattuna. Tilastollisesti merkittävät tulokset ovat kuitenkin löytyneet eri tutkimuksissa osittain eri aivoalueilta. (Kanaan ym. 2005.) Tuoreimmissa tutkimuksissa on pyritty tekemään mittauksia aikaisempia tutkimuksia yhtenäisemmin menetelmin, ja etenkin skitsofreniapotilaiden sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden tyypillisimmistä valkean aineen muutosten sijainneista on onnistuttu saamaan toistetuksi samankaltaista tietoa. Psykoosien tausta on kuitenkin monitekijäinen, joten potilaiden välillä on havaittu erilaisia ja eritasoisia konnektiivisuuden häiriöitä. (Ching ym. 2022) Psykoosisairauksien konnektiivisuustutkimuksia tarvitaan lisää etenkin oleellisimpien sairauksia aiheuttavien poikkeavuuksien selvittelyyn. Lisäksi tarvitaan tutkimuksia, joissa vertaillaan eroja ja yhteneväisyyksiä eri psykoosisairauksien välillä sekä tarkastellaan erilaisten taustatekijöiden vaikutuksia tuloksiin. (Cao 2022)

Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja empiirisestä osasta. Kirjallisuuskatsauksessa taustoitetaan mikä on psykoosi ja millaisia psykoosisairauksia on olemassa. Psykoosisairauksien kliinistä luonnetta kuvaillaan muun kirjallisuuden ja tutkimustiedon painottumisen vuoksi skitsofrenian näkökulmasta. Kuitenkin on huomioitava, että muut psykoosisairaudet ovat monelta osin skitsofrenian kanssa samankaltaisia. Kirjallisuuskatsausosiossa esitellään lisäksi lyhyesti, mitä aikaisemmat tutkimukset ovat selvittäneet psykoosisairauksien konnektiivisuuden häiriöistä.

Tutkielmassa käsitellään myös tutkimuksessa käytettävää diffuusiotensorikuvantamista ja siitä saatavaa dataa. Tässä työssä tutkimus on rajattu vertailemaan aineiston kolmen ryhmän eli affektiivisten psykoosien, non-affektiivisten psykoosien ja väestöverrokkien valkean aineen muutoksia aivokurkiaisessa eli corpus callosumissa diffuusiotensorikuvantamista käyttäen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Psykoosisairaudet

2.1.1 Psykoosit

Psykoosi on tila, jossa ihmisen todellisuudentaju on vakavasti heikentynyt. Vuosina 2000–2001 tehdyn Terveys 2000 -väestötutkimuksen mukaan kaikkien psykoosien elämänaikainen esiintyvyys Suomessa on 3,5 % (Suvisaari ym. 2012). Psykoosi ilmenee tyypillisesti aistiharhoina eli hallusinaatioina, harhaluuloina eli deluusioina ja puheen tai käytöksen hajanaisuutena. Aistiharhoissa koetaan aistimuksia ilman ulkoista aistinelimeen kohdistuvaa ärsykettä. Kuuloharhat ovat yleisimpiä aistiharhoja skitsofreenistyyppisessä psykoosissa ja näköharhat sen sijaan ovat tavallisempia elimellisissä keskushermostosairauksissa, kuten esimerkiksi aivokasvaimissa tai muistisairauksissa (Salokangas 2004). Varsinaisiin psykoosisairauksiin liittyy edellä mainittujen psykoottisten oireiden lisäksi myös muita epäspesifisiä oireita, kuten ahdistuneisuutta ja unettomuutta. Lisäksi psykoosisairauksissa on esimerkiksi tiedollisten eli kognitiivisten toimintojen häiriöitä. (Lönnqvist ym. 2017.)

Psykoosit voidaan jaotella ei-affektiivisiin psykooseihin ja affektiivisiin psykooseihin. Ei-affektiivisiin psykooseihin sisältyvät skitsofrenia, skitsofreniforminen häiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, harhaluuloisuushäiriö ja äkilliset sekä väliaikaiset psykoottiset häiriöt. Affektiivisiin psykooseihin luetaan masennustiloihin tai kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät psykoosit. Suomessa käytössä olevassa ICD-10-diagnoosiluokituksessa skitsofrenia on lisäksi jaettu alatyyppeihin, mutta amerikkalaisessa DSM-5-luokituksessa alatyyppejä ei ole. (Lönnqvist ym. 2017.)

Ohimeneviä psykoosioireita voi liittyä muihin mielenterveyden häiriöihin, ja psykoosioireita voi esiintyä myös ilman psykoosisairautta. Sekundaarisiksi psykooseiksi kutsutaan elimelliseen tilaan, lääkkeisiin tai muihin aineisiin liittyviä psykooseja (Keshavan ja Kaneko 2013). Elimellinen psykoosi on tärkeää tunnistaa varsinkin ensipsykoosin yhteydessä, koska usein taustalla olevan tilan hoitaminen lievittää psykoottisia oireita. Elimellisen psykoosin voi aiheuttaa esimerkiksi aivotuumori tai -vamma, dementia, endokriiniset tilat ja infektiot kuten enkefaliitti (Keshavan ja Kaneko 2013). Yksi sekundaarisen psykoosin alatyyppejä on päihdepsykoosi, joka voi aiheutua erityisesti alkoholin, kannabiksen, amfetamiinin tai kokaiinin käytöstä. Päihdepsykoosin oireet väistyvät tyypillisesti kuukaudessa päihteen käytön lopettamisesta. Synnytyksen jälkeinen psykoosi eli lapsivuodepsykoosi on puolestaan monimuotoinen joukko erilaisia psykooseja, jotka puhkeavat synnytyksen jälkeen, ja joiden etiologiaa ei vielä tunneta hyvin. (Lönnqvist ym. 2017.)

2.1.2 Skitsofrenia

Psykoosisairauksista yleisin on skitsofrenia. Suomessa skitsofreniaan ja skitsoaffektiivisen häiriöön sairastuu elinaikanaan yhteensä 1,26 prosenttia väestöstä. Skitsofrenia on vakava monitekijäinen mielenterveyden häiriö, johon liittyy psykoosioireiden eli positiivisten oireiden lisäksi kognitiivisten toimintojen ja tunne-elämän häiriöitä sekä niin sanottuja negatiivisia oireita. Skitsofreniapotilailla esiintyy usein samanaikaisesti myös muita psykiatrisia oireita tai liitännäissairauksia, kuten päihdehäiriöitä, mielialahäiriöitä tai itsetuhoisuutta. Psykykkisten oireiden lisäksi potilailla on paljon somaattisia sairauksia, erityisesti sydän- ja verisuonitauteja. (Skitsofrenia: Käypä hoito suositus, 2020.)

Suomessa skitsofreniaa esiintyy eniten Pohjois- ja Itä-Suomessa syntyneillä. Syntymäpaikan lisäksi esiintyvyyteen vaikuttaa muun muassa sukupuoli. Miehillä skitsofrenian esiintyvyys on 1,4-kertainen naisiin verrattuna ja miehet sairastuvat keskimäärin naisia aikaisemmin. (Lönnqvist ym. 2017.) Sukupuolien välistä eroa sairastuvuudessa saattavat osittain selittää sukupuolihormonit (Bobo ym. 2015). Miehillä skitsofrenia alkaa keskimäärin muutamaa vuotta aiemmin kuin naisilla, ja miehillä alkamisiän huippu on 20–28 vuotiaana. Sairaus voi kuitenkin alkaa minkä ikäisenä tahansa. (Souaiby 2016, Lönnqvist ym. 2017.)

2.1.3 Skitsofrenian kliininen kuva

Skitsofrenian kliininen kuva vaihtelee sekä eri ihmisten välillä että ajallisesti yksilötasolla. Skitsofrenia (F20) on jaettu ICD-10-diagnoosiluokituksessa seuraaviin alatyyppeihin: F20.0 Paranoidinen skitsofrenia, F20.1 Hebefreeninen (eli hajanainen) skitsofrenia, F20.2 Katatoninen skitsofrenia, F20.3 Erilaistumaton skitsofrenia, F20.4 Skitsofrenian jälkeinen masennus, F20.5 Jäännösskitsofrenia ja F20.6 Erityisosatekijätön skitsofrenia. Nykyisessä suomalaisessa tautiluokituksessa skitsofrenian oireiden on pitänyt kestää vähintään yhden kuukauden ajan ennen kuin skitsofreniadiagnoosia voidaan asettaa. (Lönnqvist ym. 2017.)

Tunnusomaista skitsofrenialle ovat niin kutsutut negatiiviset ja positiiviset oireet. Positiivisiksi oireiksi kutsutaan psykoottisia oireita, kuten aistiharhoja, harhaluuloja ja hajanaisuutta. Skitsofreniassa aistiharhoista eli hallusinaatioista yleisimpiä ovat kuuloharhat, jotka ovat tyypillisesti arvoastelevaa, uhkaavaa tai käskevää puhetta. Äänet voivat koostua lauseiden lisäksi yksittäisistä sanoista tai muista äänistä. Näköharhat ovat skitsofreniassa ääniharhoja harvinaisempia ja näköharhat liittyvät usein harhaluuloisiin ajatuksiin tai kuuloharhoihin. Muita mahdollisia harvinaisempia aistiharhoja ovat tunto-, haju- ja makuharhat. (Erlich ym. 2014.)

Aistiharhojen lisäksi harhaluulot eli deluusiot ovat tavallisia positiivisia oireita skitsofreniapotilailla. Harhaluulot ovat usein luonteeltaan paranoidisia eli vainoharhaisia tai uhkaavia. Harhaluuloinen henkilö voi tulkita ympäristön normaalin tapahtuman itselleen erityisesti merkitykselliseksi, ja hän voi kokea somaattisia, uskonnollisia tai suuruusharhaluuloja. Muita tavallisia harhaluulotyyppejä ovat ajatusten kuuluttaminen muille, ajatusten häviäminen ja ajatusten lukeminen. Harhaluuloinen henkilö voi myös uskoa muiden ihmisten siirtäneen ajatuksia hänelle. (Erlich ym. 2014, Lönnqvist ym. 2017.)

Hajanaisuus voidaan luokitella osaksi positiivisia oireita, mutta joskus hajanaisuutta käsitellään myös omana erillisenä oireistona. Hajanainen puhe voi olla epäloogista ja käsittämätöntä. Joskus puhe voi myös katketa kesken keskustelun, tai siitä voi puuttua sidosteisuus (Jiloha ja Bhatia 2010). Yhtenä oiremuotona voi olla sointiassosiaatio, jolloin potilas yhdistelee sanoja ajatuksen yhdistämisen sijaan äänteiden samankaltaisuuksien vuoksi. Käytöksen hajanaisuus voi esiintyä myös omituisena ja sosiaalisesti sopimattomana käytöksenä. (Erlich ym. 2014, Lönnqvist ym. 2017.)

Negatiiviset oireet ilmenevät puutosoireina, kuten tunneilmaisun latistumisena, puheen köyhtymisenä, apatiana tai anhedoniana. Potilas voi kokea apatiaa eli tahdottomuutta esimerkiksi hygienian hoitamiseen tai suoritusten tekemiseen liittyen. Anhedonialla tarkoitetaan kyvyttömyyttä tuntea mielihyvää asioista, joista henkilö on nauttinut aiemmin. Tyypillistä skitsofreniassa on sosiaalinen anhedonia, joka voidaan havaita esimerkiksi vuorovaikutussuhteiden ja harrastusten vähäisyytenä. (Mäkinen ym. 2007.)

Positiivisten ja negatiivisten oireiden lisäksi skitsofrenialle on tyypillistä kognitiivisten toimintojen heikentyminen sairautta edeltävään tilanteeseen verrattuna (Lawrence ym. 2015). Usein voidaan todeta kognitiivisia häiriöitä jo ennen psykoosioireiden ilmaantumista. Keskeisiä ongelmia ovat muun muassa vaikeudet tarkkaavuudessa ja keskittymisessä, muistissa, tiedon prosessoinnissa, toiminnanohjauksessa ja yleisessä kognitiivisessa suoriutumisessa. (Lönnqvist ym. 2017, Skitsofrenia: Käypä hoito suositus, 2020.)

2.1.4 Skitsofrenian kulku ja ennuste

Skitsofrenian taudin kulku ja ennuste ovat potilaskohtaisesti hyvin vaihtelevia. Taudin kulussa voidaan kuitenkin erotella tyypillisiä vaiheita, joiden tunnistaminen vaikuttaa potilaan hoitoon ja ennusteeseen. (Skitsofrenia: Käypä hoito suositus, 2020.)

Ennen psykoosin puhkeamista suurimmalla osalla potilaista on ollut epäspesifisiä ennakko-oireita eli prodromaalioireita, jotka ovat tavallisia myös muussa väestössä ja erilaisissa psykiatrisissa

sairauksissa. Tätä ennakko-oirevaihetta voidaan kutsua psykoosiriskivaiheeksi. Jo vuosia ennen sairastumista voi esiintyä niin kutsuttuja perusoireita, esimerkiksi unihäiriötä, epäluuloisuutta, eristäytymistä ja motivaation vähenemistä sekä outoja subjektiivisia kokemuksia ajatusten, havainnoinnin tai motoristen toimintojen häiriintymisestä. Myöhemmin oirekuvaan voi liittyä myös vaimentuneita tai lyhytaikaisia psykoottistyyppisiä oireita tai toimintakyvyn heikentymistä. (Lönnqvist ym. 2017, Skitsofrenia: Käypä hoito suositus, 2020.)

Ensipsykoosi voi olla merkki skitsofrenian puhkeamisesta, mutta se voi liittyä myös esimerkiksi päihdepsykoosiin tai olla ohimenevä tila ilman psykoosisairautta. Ensipsykoosissa on tärkeää diagnosoida ja poissulkea somaattiset syyt psykoosin taustalla erikoissairaanhoidossa muun muassa kliinisellä tutkimuksella ja oireiden kartoituksella, kyselytutkimuksilla, laboratoriotutkimuksilla ja aivojen kuvantamisella. (Mäki ja Veijola 2012.) Hoitamattomana ensipsykoosi voi kestää kuukausista vuosiin (Souaiby 2016).

Skitsofrenian taudin kululle on tyypillistä yksilön, taustatekijöiden ja elämäntilanteen mukaan vaihtelevat remissiot eli toipumisjaksot sekä relapsit eli psykoosijakson uusiutumiset. Toimintakyky heikkenee erityisesti skitsofreniaan sairastumisen ensimmäisinä vuosina, joten mahdollisimman varhaisella tunnistamisella ja hoitamisella voidaan vaikuttaa huomattavasti potilaan elämänaikaiseen toiminta- ja työkykyyn. Skitsofrenian edetessä tapahtuu myös sopeutumista sairauteen ja ainakin psykososiaalinen toimintakyky kohenee usein myöhemmin alkuvaiheen laskenutta tilannetta paremmaksi. (Lönnqvist ym. 2017.)

Skitsofreniapotilaiden eliniänodote on muun muassa somaattisen sairastavuuden ja itsemurhariskin vuoksi Suomessa 10–15 vuotta lyhyempi kuin muun väestön (Skitsofrenia: Käypä hoito suositus, 2020). Skitsofreniasta toipuu varsin harvoin kokonaan sekä sosiaaliselta ja ammatilliselta toimintakyvyltä että oireiden osalta. Kuitenkin yli puolet potilaista toipuu skitsofrenian oireista suhteellisen hyvin, ja toisaalta yksilölliseen ennusteeseen vaikuttavat useat eri tekijät. Hyvään ennusteeseen liittyvät esimerkiksi hyvä sairastumista edeltävä toimintakyky ja varhainen sairauden hoito sekä kuntoutus. Lisäksi ennustetta parantavat hyvä sairaudentunto, hoitomyöntyvyys, naissukupuoli ja ympäristön tuki. Ennustetta heikentävänä tekijänä voi olla taustalla oleva perinnöllinen alttius, erityisesti jos sairaus on puhjennut ilman laukaisevia tekijöitä. (Lönnqvist ym. 2017.)

2.1.5 Skitsofrenian etiologia ja patofysiologia

Skitsofrenian etiologiasta ei ole yhtä selkeää hypoteesia, mutta sen taustasyöt vaikuttavat olevan monitekijäisiä. Yksi keskeisimpiä tekijöitä on perinnöllinen alttius. Skitsofreniapotilaan ensiasteen sukulaisilla on noin kymmenkertainen riski sairastua skitsofreniaan yleisväestön riskiin verrattuna. Perintötutkimuksissa sairastumisriskin taustalla on havaittu useita eri geenivariaatioita ja on löydetty muun muassa satoja skitsofrenialle altistavia alleeleja ja useita kopiolukuvaiheluita, joilla on yksinään kuitenkin vain vähän merkitystä sairastumisriskiin. Myös muihin mielenterveyshäiriöihin liittyy samoja geenejä kuin skitsofreniaan. Ympäristön biokemiallisilla ja psykososiaalisilla altisteilla on todennäköisesti osittaista vaikutusta skitsofrenia-alttiuteen liittyvien geenien ilmentymiseen epigeneettisen säätelyn kautta. (Lawrence ym. 2015.)

Ympäristön stressi vaikuttaa sairastumiseen yhdessä perintöalttiuden kanssa, ja tätä hypoteesia havainnoidaan usein niin kutsutulla stressi-haavoittuvuusmallilla. Skitsofrenian puhkeamisen riski lisääntyy, jos perintötekijöiltään alttiille eli haavoittuvalle henkilölle kasaantuu useita stressitekijöitä ja hänellä on vain vähän suojaavia tekijöitä. Ympäristön erilaisia riskitekijöitä voivat olla esimerkiksi ennen syntymää äidin raskaudenaikainen stressi, infektiot ja komplikaatiot sekä synnytyksen komplikaatiot. Lapsuus- ja nuoruusajan traumat, kuten väkivalta ja hyväksikäyttö, ja perheen vaikeudet kuten huono perheilmapiiri, yksinhuoltajuus ja työttömyys vaikuttavat myös alttiin henkilön sairastumisriskiin. Lisäksi kannabiksen käyttö erityisesti ennen aikuisikää lisää riskiä psykoosiin sairastumiselle. (Lönngqvist ym. 2017.)

Skitsofrenian taustalla ajatellaan olevan etenevä keskushermoston kehityksen häiriö, joka johtaa poikkeavaan hermoston toimintaan, ja vaikuttaa sitä kautta esimerkiksi aistinelimistä saatujen havaintojen arvioimiseen, tietojen käsittelemiseen ja sosiaaliseen vuorovaikutukseen.

Skitsofreniapotilailta onkin todettu ennen sairastumista lapsuusaikana motorisen kehityksen ja puheen viivästyksiä sekä kognitiivisten toimintojen puutteita. Normaalissa aivojen kypsymisessä harmaan aineen määrä lisääntyy myöhäisessä lapsuudessa, jonka jälkeen myöhemmin murrosiässä tapahtuu hermosolujen synapsien muutoksia ja selektiivistä harmaan aineen vähentymistä. Skitsofreniaan liitetään edellä mainittujen kypsymistapahtumien häiriintymistä, ja lisäksi sairauteen yhdistetään muitakin hermoston kehityksen häiriöitä. Esimerkiksi raskaudenaikaiseen hermosolujen migraatioon ja järjestäytymiseen liittyviä poikkeavuuksia on havaittu skitsofreniapotilailta kuolemanjälkeisissä tutkimuksissa. Aivojen kuvantamistutkimuksissa on havaittu etenevää harmaan aineen vähenemistä erityisesti kuorikerroksessa ja otsa- ja ohimolohkoissa. Aivokammioiden koko voi olla skitsofreniassa myös laajentunut. (Bobo ym. 2015.)

Skitsofreniassa aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia tapahtuu laajasti eri aivoalueilla, ja keskeistä skitsofrenian taustalla ajatellaan olevan aivojen konnektiivisuuden häiriö. (Lönnqvist ym. 2017.) Välittäjäainetasolla psykoottisiin oireisiin on havaittu vaikuttavan muun muassa aivojen välittäjäaineet gamma-aminovoihappo eli GABA, glutamaatti, serotoniini ja noradrenaliini, jotka säätelevät dopaminergisten neuroneiden aktiivisuutta. Nämä välittäjäaineet vaikuttavat hermosolujen dopamiini-vasteeseen useilla eri aivojen alueella. Skitsofreniapotilailla on havaittu presynaptisen dopaminergisen toiminnan aktivaatiota esimerkiksi aivojen kuvantamistutkimuksissa. (Bobo ym. 2015.)

2.1.6 Muut ei-affektiiviset psykoosit

Skitsofrenian lisäksi muita niin kutsuttuja ei-affektiivisiä psykooseja ovat skitsofreniforminen häiriö, skitsoaffektiivinen häiriö, harhaluuloisuushäiriöt, äkilliset ja väliaikaiset psykoottiset häiriöt ja muut määritetyt sekä määrittämättömät ei-elimelliset psykoottiset häiriöt. Skitsofreniforminen häiriö on oirekuvaltaan skitsofrenian kaltainen, mutta sen kesto on skitsofreniaa lyhyempi. Skitsoaffektiivisessä häiriössä oirekuva on jaksottainen ja saman sairausjakson aikana esiintyy sekä mielialahäiriön oireita että skitsofreniaoireita. Harhaluuloisuushäiriöiden keskeisiä oireita taas ovat todellisuuden vastaisiin uskomuksiin liittyvät pitkäaikaiset harhaluulot ilman skitsofreniassa ilmeneviä muita ajatusten, toimintakyvyn ja tunne-elämän häiriöitä. (Lönnqvist ym. 2017.)

2.1.7 Affektiiviset psykoosit

Affektiivisiksi psykooseiksi kutsutaan psykooseja, joiden oirekuvassa mielialahäiriöoireet ovat psykoottisia oireita vallitsevampia. Näihin kuuluvat masennustiloihin tai kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät psykoosit. Psykoottisessa masennuksessa voi esiintyä esimerkiksi harhaluuloja ja aistiharhoja. Lisäksi psykoottiseen masennukseen liittyy usein niin sanottu somaattinen oireyhtymä. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä voi puolestaan esiintyä psykoottista maniaa, jossa maniaoireisiin liittyy psykoottisia oireita. Maanisella potilaalla tyypillisiä psykoosioireita ovat suuruusharhaluulot ja vainoharhaiset harhaluulot sekä aistiharhat. (Lönnqvist ym. 2017.)

2.2 Psykoosisairaudet aivojen konnektiivisuuden häiriönä

Skitsofrenian taustalla on jo pitkään epäilty olevan enemmän konnektiivisuuden häiriö aivojen eri osien välisessä verkostossa kuin spesifinen patologia millään tietyllä aivoalueella (O'Donoghue ym. 2017). Fristonin ja Frithin vuonna 1995 esittämään ”diskonnektiivisuuden hypoteesiin” on saatu viime

aikoina runsaasti hypoteesia tukevaa aineistoa erilaisilla kuvantamistutkimuksilla (Friston 1998, van den Heuvel ym. 2013).

2000-luvun vaihteessa aivojen DTI-tutkimusten avulla havaittiin valkean aineen muutoksia esimerkiksi diffuusin aksonivaurion yhteydessä. Havaintojen myötä DTI-tutkimuksista kiinnostuttiin myös skitsofrenian patofysiologian selvittämisessä. Muun muassa Kanaan ym. meta-analyysi on osoittanut, että DTI-tutkimuksilla voidaan havaita valkean aineen poikkeavuuksia skitsofreniapotilailla. FA-arvojen (fractional anisotropy) ajatellaan kuvaavan etenkin aksonitiheyttä sekä myelinisaation astetta. Edellä mainitussa meta-analyysissä skitsofreniapotilailla havaittiin löydöksiä pienemmistä FA-arvoista verrokkeihin verrattuna, mutta tutkimusten välillä toisiaan vastanneet löydökset sijoittuivat aivojen eri alueille. Löydösalueiden vaihtelussa selittävinä tekijöinä epäiltiin voivan olla muun muassa tutkimusotosten pienet koot ja menetelmien erot. (Kanaan ym. 2005.) Sen sijaan myöhemmin julkaistun van den Heuvelin ja Forniton (2014) katsauksen mukaan VBM-tutkimuksista (voxel-based morphometry) on saatu runsasta näyttöä siitä, että skitsofreniapotilailla valkean aineen mikrostruktuurin poikkeavuuksia on tyypillisesti uncinate fasciculuksessa, arcuate fasciculuksessa, cingulumissa ja corpus callosumin genu-osassa.

ENIGMA-Skitsofrenia-projekti toteutti maailmanlaajuisen tutkimuksen valkean aineen mikrostruktuurin eroista skitsofreniassa. Tavoitteena oli löytää aikaisempia tutkimustuloksia vahvempaa näyttöä valkean aineen muutoksista. Meta-analyysissä yhdenmukaisesti 29 kohortin DTI-tutkimuksesta saatu data ja vertailtiin erityisesti FA-arvoa 25 mielenkiintoalueessa (ROI, region of interest). Skitsofreniapotilailla FA-arvon vähenemistä oli havaittavissa laajalla alueella aivoissa, 20 alueella 25:stä ROI:sta, ja selkeimmät tulokset olivat nähtävissä anteriorisessa corona radiatassa ja corpus callosumissa. (Kelly ym. 2017.)

Kelly ym. tutkimuksessa käytettyä ENIGMA-protokollaa on myöhemmin hyödynnetty tämän opinnäytetyön empiirisessä osassa sekä myös muissa psykoosiaiheisissa DTI-tutkimuksissa. Esimerkiksi COHORO-järjestön toteuttamassa mega-analyysissä verrattiin valkean aineen mikrostruktuurialaisia eroja terveillä verrokeilla ja potilailla, joilla oli skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, autismlikirjon häiriö tai masennus. Skitsofrenia- ja bipolaarihäiriöryhmiä suoraan verrattaessa näiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja, ja lisäksi edellä mainituilla kahdella ryhmällä oli yhteneväisiä valkean aineen muutoksia limbisessä systeemissä, esimerkiksi fornixissa ja cingulumissa. (Koshiyama ym. 2019.) Myös O'Donoghuen ym. katsauksen perusteella skitsofrenialla ja kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä vaikuttaa olevan yhteistä frontaalinen valkean aineen konnektiivisuuden häiriö. Katsauksessa skitsofreniapotilailla selkeimpiä muutoksia olivat fronto-temporaalisen alueen puutokset, ja kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle taas tyypillisempää vaikutti olevan valkean aineen muutokset limbisellä ja interhemisfäärisellä alueella (O'Donoghue ym. 2017).

DTI- ja fMRI-tutkimusten (functional Magnetic Resonance Imaging) avulla on saatu hahmoteltua ihmisen konnektomia eli aivojen hermoverkoston kartastoa (O'Donnel ja Westin 2011). Merkittävä konnektomin selvittämistä edistämä hanke on ollut yhdysvaltalainen vuonna 2010 aloitettu Human Connectome Project (HCP) (Elam ym. 2021). Lisäämällä fMRI-tutkimuksia DTI-tutkimusten yhteyteen, voidaan tutkia psykoosisairauksien anatomisen konnektiivisuuden lisäksi funktionaalista konnektiivisuutta (Fitzsimmons ym. 2013). Funktionaalinen konnektiivisuus on tilanteesta riippuvainen, ja havaittu funktionaalinen konnektiivisuus voi muuttua hyvin lyhyessä ajassa (van den Heuvel ja Fornito 2014). Damarajun ym. dynaamisessa funktionaalisen konnektiivisuuden analyysissä verrattiin konnektiivisuutta terveillä verrokeilla ja skitsofreniapotilailla, kun tutkittavat olivat lepotilassa silmät suljettuina. Tutkimuksessa havaittiin skitsofreniapotilailla hyperkonnektiivisuutta talamuksen ja aistimuksiin liittyvän verkoston välillä, sekä vähentynyttä konnektiivisuutta kuuloverkoston, sensorimotorisen verkoston ja visuaalisen verkoston välillä. (Damaraju ym. 2014.) Fitzsimmons ym. (2013) katsauksessa skitsofreniapotilaiden DTI- ja fMRI-löydöksissä oli yleisesti havaittavissa konnektiivisuuden häiriöitä frontaalaisella ja temporaalisella alueella.

Psykoosisairauksissa samanlaisen oirekuvan voivat aiheuttaa useat erilaiset toiminnalliset muutokset aivojen eri osissa, jolloin saman oireiston taustalla oleva patologia voi vaihdella potilaiden välillä. Kuitenkin, jos pyritään selvittämään sairauden tyypillistä patologiaa, on ymmärrettävä ilmiasuun vaikuttavan sekä ”state”- että ”trait”-tyyppiset muutokset. Aivojen ”trait”-tyyppiset konnektiivisuuden muutokset ovat olemassa kaikissa eri tilanteissa ja sairauden vaiheissa. ”State”-tyyppiset konnektiivisuuden muutokset puolestaan ilmenevät aivojen erilaisissa tiloissa, kuten esimerkiksi lepotilassa, liikkeitä hallitessa tai tunteita käsitellessä. Patogeneettisiä tutkimuksia tehdessä pyritään huomioimaan molemmat konnektiivisuuden ulottuvuudet esimerkiksi jaotteleamalla fMRI:sta saatu data aivojen eri tiloihin sekä sairauden eri vaiheisiin. Cao pyrki tutkimuksissaan selvittämään skitsofrenian piirre eli ”trait”-tyyppistä konnektiivisuuden ongelmaa. Tutkimusten perusteella skitsofrenian taustalla voisi potentiaalisesti olla pikkuaivo-talamus-aivokuori-alueen (cerebello-thalamo-cortical-region, CTC) hyperkonnektiivisuus, mutta hypoteesiä pitää testata edelleen tulevissa tutkimuksissa. (Cao 2022.)

2.3 Magneettikuvantaminen

2.3.1 Magneettikuvauksen periaatteesta

Magneettikuvantamista (MRI) voidaan käyttää esimerkiksi aivojen rakenteen ja erilaisten sairauksien patologian havainnointiin. Kuvauksessa hyödynnetään kehon luonnollisia magneettisia ominaisuuksia. Kudosten vesimolekyyliden vety-ytimellä on magneettinen dipolimomentti eli spin. Kun laajalti vetyä

sisältävä keho asetetaan vahvaan magneettikenttään, normaalisti satunnaisesti järjestyneet vety-ytimien spinit asettuvat joko magneettikentän suuntaisesti (parallelisti) tai suoraan sitä vastaan kohtisuoraan (antiparallisti). Muodostuu nettomagnetisaatiovektori (NMV), joka on ulkoisen magneettikentän suuntainen, koska pieni enemmistö spinejä asettuu parallelisti. Kun magneettikenttään tuodaan ulkoista energiaa lähetin-vastaanotinkeloilla (radio frequency -kelat, RF-kelat), radioaaltopulssien avulla, magneettikentän suuntaan järjestäytyneet spinit virittyvät, jolloin niiden nettomagnetisaatiovektoria voidaan kääntää horisontaalitasoa kohti ja ne myös vaiheistuvat. Vety-ytimien spinit voidaan kallistaa magneettikentän suhteen myös magneettikentän voimakkuuserojen eli gradienttien avulla. Kun ulkoinen energialähde tai gradientin vaikutus poistetaan, vety-ytimet palaavat takaisin magneettikentän suuntaisiksi ja ne menettävät vaiheistumisensa. (Berger 2002.) Edellä mainittua tapahtumaa kutsutaan relaksaatioksi, jossa ulkoisen lähteen avulla varattu vety menettää saamaansa energiaa, ja tämä energian siirtyminen voidaan havaita RF-keloilla signaalina, josta varsinaiset magneettikuvat muodostetaan (Westbrook ja Talbot 2019).

2.3.2 MRI-Sekvenssit

Magneettikuvauksessa on useita erilaisia sekvenssejä eli pulssisarjoja (Hamberg ja Aronen 1992). Tavallisia sekvenssejä ovat muun muassa T1- ja T2-painotteiset sekvenssit sekä DWI, mutta on olemassa myös monia muita yleisesti käytettyjä sekvenssejä.

Relaksaatiossa kudokset menettävät niihin varatun energian, ja nopeus, jolla relaksaatio tapahtuu, riippuu kudoksen rasvan ja veden suhteesta. Relaksaatio tapahtuu T1-palautumisen ja T2-heikkenemisen myötä. Vedessä niin T1-palautuminen kuin T2-heikkeneminenkin ovat rasvaa hitaampia. Palautumis- ja heikkenemiserot mahdollistavat kudosten väliset kontrastit magneettikuvissa. (Westbrook ja Talbot 2019.) T1-palautumista kontrolloidaan magneettikuvauksessa parametrilla TR (repetition time) ja T2-heikkenemistä parametrilla TE (echo time) (Grover ym. 2015). T1-painotteisia sekvenssejä käytetään tarkkaan anatomian kuvaamiseen, ja niitä käytetään myös gadolinium-kontrastiaineen kanssa. T2-painotteisia sekvenssejä käytetään patologian visualisoimiseen, sillä suurin osa patologisista muutoksista ilmenee kudoksen kohonneena vesiosamääränä, mikä näkyy T2-painotteisissa kuvissa helpommin havaittavana hyperintensiteettinä. (Westbrook ja Talbot 2019.)

Diffuusio on satunnaissuuntaista ja jatkuvaa molekyylien liikettä, joka aiheutuu lämpöenergiasta. Kehon kudosten vesimolekyylien diffuusion vaikuttavat monet rakenteet. Tila, joka vedellä on liikkua määrittää diffuusion restriktiivisyyden. DWI-kuvaus (Diffusion Weighted Imaging, diffuusiokuvaus) on magneettikuvausmenetelmä, jossa patologian esittämiseen käytetään kudoksen sisäisiä diffuusioeroja eli restriktiivisyyden eroja. (Baliyan ym. 2016.)

2.3.3 DTI ja fraktionaalinen anisotropia

Diffuusiotensorikuvauksen avulla saadaan tietoa aivojen valkean aineen sisäisistä rakenteista eli mikrostruktuurista. Kuvausta on hyödynnetty esimerkiksi aivovammojen, ikääntymisen, MS-taudin ja skitsofrenian tutkimuksissa. (O'Donnel ja Westin 2011.)

DTI-kuvaus perustuu DWI-kuvaukseen, jossa mitataan magneettikuvantamisen tekniikalla vesimolekyylien diffuusiota kudoksessa (Hiltunen ym 2007). Diffuusion suuruutta voidaan kuvata diffuusiokerroinkartalla (apparent diffusion coefficient, ADC) (Koerte ja Muehlmann 2014). Jos DWI-kuvauksia otetaan useista eri suunnista, saadaan kolmiulotteinen malli, josta voidaan laskea suuruus- ja suuntatiedon sisältämä diffuusiotensori. (O'Donnel ja Westin 2011). Diffuusiotensori lasketaan kaikille kuva-alkioille eli vokseleille (Valanne ja Brander 2013).

DTI-dataa voidaan tarkastella kolmiulotteista mallia helpommin skalaaristen parametrien, kuten FA-arvon, MD (mean diffusivity) -arvon, RD (radial diffusivity) -arvon ja AD (axial diffusivity) -arvon, avulla. Skalaariarvot saadaan DTI:n jokaiselle vokselille. (Kanaan ym. 2005.) Ennen DTI-datan muuntamista skalaariarvoiksi on huomioitava kuvaustekniikan altistavan erilaisille häiriöille eli artefaktoille, joiden vuoksi kuviin voi aiheutua vääristymiä ja signaali-intensiteettieroja. Siksi kuville tehdään laatukontrollointi. (Hamberg ja Aronen 1992.)

Jos vesimolekyylit pääsevät liikkumaan vapaassa tilassa satunnaisesti suuntiin, on diffuusio isotrooppista. Anisotrooppiseksi diffuusioksi kutsutaan puolestaan suuntautunutta diffuusiota, joka johtuu vesimolekyylien liikkumisen rajoittumisesta esimerkiksi kudusrakenteisiin törmätessä tai solukalvoja läpäistessä. (Hiltunen ym. 2007.) Täysin isotrooppista diffuusiota voidaan esittää 3D-pallona, ja mitä anisotrooppisempaa diffuusio on, sitä soikeampana ellipsoidimallina sitä voidaan kuvata (Koerte ja Muehlmann 2014). Ellipsoidin pääominaisvektori kuvaa suurimman diffuusion suuntaa. Traktografialla voidaan kuvantaa hermoroja kolmiulotteisesti hyödyntämällä vokseleiden pääominaisvektoreita. (Hiltunen ym. 2007.)

Aivojen valkeassa aineessa diffuusio on rajoittunutta eli anisotrooppista. Harmaassa aineessa diffuusio on vähemmän anisotrooppista kuin valkeassa aineessa. Aivoselkäydinnesteessä sen sijaan diffuusio on isotrooppista, eli vapaata ja samanlaista joka suuntaan. Fraktionaalinen anisotropia on siis skalaarinen arvo, jolla kuvataan diffuusion anisotropian astetta. Se saa arvoja väliltä 0 ja 1. Mitä suurempi arvo, sitä rajoitetumpaa eli anisotrooppisempaa molekyylien diffuusio on. FA-arvoja voidaankin hyvin käyttää valkean aineen eheyden, ja siten myös aivojen konnektiivisuuden, arvioimiseen. (Kanaan ym. 2005.) Fraktionaalista anisotropiaa voidaan kuvata FA-kartan avulla (Hiltunen ym. 2007)

FA-arvojen avulla voidaan arvioida valkean aineen mikrostruktuuria, mutta on hyvä huomioida, että anisotropian asteeseen voivat vaikuttaa erilaiset valkean aineen sisäiset ominaisuudet, kuten myelinisaatio ja aksonitiheys. Friedrichin ym. artikkelin mukaan on tehty vain vähän tutkimuksia, joissa arvioidaan myeliinin ja aksonitiheyden vaikutuksia FA-arvoon. Tutkimustulokset ovat olleet eriäviä sen suhteen, epäilläänkö myelinisaation vai aksonitiheyden olevan merkittävämpi tekijä FA-arvon taustalla. Friedrichin ym. tutkimuksen perusteella corpus callosumissa aksonitiheydellä näyttäisi olevan selkeämpi yhteys FA-arvoihin kuin myelinisaatiolla suurimmassa osassa corpus callosumia, posteriorisinta osaa lukuunottamatta. (Friedrich ym 2020.)

3 Aineisto ja menetelmät

3.1 Tutkimusasetelma ja -menetelmät

Tämän empiirisen osion tarkoitus on selvittää DTI-magneettikuvantamissekvenssiä käyttäen, ovatko ensipsykoosipotilaiden alatyypin FA-arvot corpus callosumin alueella pienempiä väestöverrokkeihin verrattuna.

Empiirisen osion aineistomme koostuu affektivista psykoosia- (affective psychosis, AP) ja ei-affektivista psykoosia sairastavista potilaista (non-affective psychosis, NAP) sekä väestöverrokeista (controls, CTR). Koska etenkin bipolaarihäiriössä ja skitsofeniassa on todettu toisistaan osin eroavia löydöksiä valkean aineen rakenteessa myös corpus callosumiin liittyen, tässä tutkielmassa ensipsykoosit on jaettu omiksi ryhmikseen affektiivisiin ja ei-affektiivisiin psykooseihin. Tutkimusaineiston muodostavat ensipsykoosin vuoksi psykiatriseen hoitoon tulleet 18–50-vuotiaat Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueen potilaat. Tässä tutkimuksessa käytimme psykoosipotilaiden erotteluun SIPS- haastattelua (Structured Interview for Prodromal Symptoms). SIPS on puolistrukturoitu haastattelumenetelmä, jossa kartoitetaan positiivisia ja negatiivisia oireita, disorganisaatio- ja yleisoireita sekä geneettistä riskiä psykoosiin sairastumiseen. Affekti- ja ei-affektipsykoosit ryhmiteltiin DSM-IV:n (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV versio) diagnoosijakojen mukaisesti. Kontrolliryhmämme koostui väestöverrokeista, jotka rekrytoitiin satunnaisotoksen perusteella yleisväestöstä. Siten esim. osalla näistä verrokeista oli jokin akseli-I:n mielenterveyshäiriö, mutta psykoosisairaus oli poissulkukriteerinä.

Tässä tutkimuksessa kuvasimme tutkittavat 3T Philips ST –magneettikuvauslaitteella. Sen ulkoisen magneettikentän voimakkuus on kolme Teslaa. Empiirisessä osiossa käytimme 64-suuntaisia EPI (echo planar imaging) diffuusiotensorisekvenssejä ja kuvanmuodostuksen parametreinä olivat TR-aika = 9500 ms; TE-aika = 120 ms, kallistuskulma 90°, FOV (field-of-view) = 256x256x160 mm³ ja vokselikoko 2x2x2 mm³. DTI-skalaareista käytämme tässä empiirisessä osiossa ainoastaan FA-arvoja.

FA-karttojen laatukontrollon seurauksena poistimme analyyseista 18 potilasta ja 7 verrokkia. Lopullinen aineistomme koostui 53 NAP:sta, 23 AP:sta ja 88 väestöverrokista, eli yhteensä 164 tutkittavasta. Poissulku-prosentti koko aineistosta oli siis 13 prosenttia. Aineiston demografinen kuvaus tutkittavien sukupuolesta ja iästä taulukossa 1.

Taulukko 1. Tutkimusaineiston sukupuoli- ja ikäjakamat.

M = mies, N = nainen, Y = yhteensä, n = lukumäärä, ka = keskiarvo ja kh = keskihajonta

	NAP			AP			Väestöverrokki		
	M	N	Y	M	N	Y	M	N	Y
Sukupuoli n (%)	29 (54,7)	24 (45,3)	53	13 (56,5)	10 (43,5)	23	36 (40,9)	52 (59,1)	88
Ikä ka (kh)	25,93 (4,60)	27,19 (6,25)	26,50 (5,39)	29,03 (5,51)	24,65 (4,98)	27,13 (5,62)	28,70 (7,00)	27,35 (5,33)	27,90 (6,07)

3.2 Magneettikuvien analysointi

DTI-sekvenssi käsiteltiin automatisoidun ENIGMA-DTI-protokollan menetelmän mukaisesti (Kelly ym. 2018). Kuvat prosessoitiin DTIprep-laatuvalvontiohjelmalla, ja poissuljettiin huonot suunnat (Oguz ym. 2014). Vaihtuvaan magneettikenttään liittyvän ”Eddy current”-distortion ja liikeartefaktujen korjaamiseksi käytettiin FSL-ohjelmaa (Andersson ja Sotiropoulos 2016). Protokollan vaihdoksesta johtuen kuvat yhdenmukaistettiin muodostamalla kuvapakan kaikista $b = 0$ mm/s² -kuvista yksi keskiarvokuva kuvapakan alkuun. Lopuksi suuntien lukumäärä yhdenmukaistettiin poistamalla kaikki suunnat, jotka menivät yli 32:n. Tässä käytettiin kaavaa, joka varmisti suuntien jakautumisen olevan toisiaan vastaavia. Laatuvalvontoinnin yhteydessä tarkastelin lopuksi DTI-kuvapakan sekä FA-kartan (kuva 1.) artefakteja liittyen ’Eddy current’-korjaukseen, liikekorjaukseen sekä magneettikentän epähomogeenisuuteen.

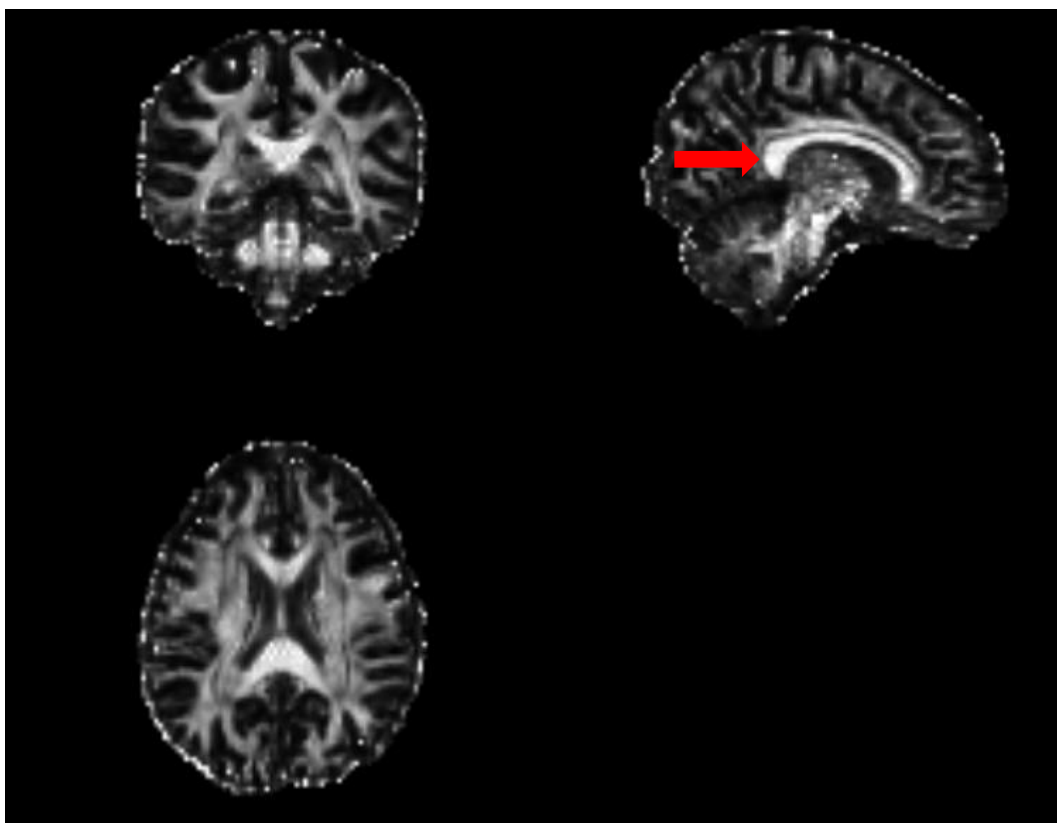
Kuvat käsiteltiin TBSS-menetelmän (tract-based spatial statistics) mukaisesti, ja TBSS-rungosta kerättiin keskiarvoiset DTI-skalaariarvot (Smith ym. 2006). Analysoinnin mahdollistamiseksi on hyödyllistä erotella TBSS-rungon keskimääräiset DTI-skalaariarvot, kuten FA-arvot, erityisesti tutkimuksessa kiinnostavista ROI:sta. Tätä erottelua varten käytettiin JHU (Johns Hopkins University) atlasia (Mori ym. 2008).

TBSS-menetelmää käytetään, jotta saadaan luotua 4D-kuvatiedosto, jonka FA-dataa voidaan hyödyntää vokselipohjaisessa analysoinnissa. Menetelmä aloitetaan luomalla FA-kuva tutkittavan DTI-sekvenssistä. Tässä vaiheessa muokataan alkuperäistä dataa esimerkiksi pään liikkeiden aiheuttamien vääristymien korjaamiseksi, ja luodaan ”brain mask” yhdestä $B=0$ -kuvasta. Lisäksi siihen sovitetaan diffuusiotensorimalli (diffusion tensor model). FA-data esikäsitellään oikeanlaiseen muotoon (tbss_1_preproc). Toisessa toimintosarjassa (tbss_2_reg) muutetaan kaikki FA-kuvat standarditilaan (MNI space, Montreal Neurological Institute), jolloin kuvat ovat keskenään anatomisesti vertailukelpoisia. Tämän jälkeen luodaan kaikkia FA-karttoja käyttäen keskiarvoinen FA-

kuva ja tehdään siitä keskiarvoistettu FA-skeletoni. Lopuksi yhdistetään kaikki tutkittavan FA-data keskiarvoiseen FA-skeletoniin, jonka tuloksena saadaan tavoiteltu kuvatiedosto. (TBSS: UserGuide n.d.)

TBSS-menetelmän ja JHU atlaksen avulla luotiin analysoitavia FA-arvoja 30:ssa ROI:ssa. Vaikka analysoitava data-määrä on JHU atlaksen sovittamisen jälkeen jonkin verran rajattua, on edelleen jokaisen ROI:n kaikissa vokseleissa jokin FA-arvo. Ryhmävertailuja varten laskettiin jokaiselle ROI:lle keskiarvoinen FA-arvo. Tämän jälkeen tehtiin varsinainen tilastollinen analyysi saaduista esikäsitellyistä kuvista.

Aiheen rajaamiseksi tässä tutkielmassa tutkimme ainoastaan corpus callosumia kokonaisuutena. Valitsimme corpus callosumin tutkimuskohteeksi, koska se sisältää aivojen rakenteista eniten aksoneita hemisfäärien välillä, ja on siksi siis oleellinen alue aivojen konnektiivisuuden arvioimisessa (Paul ym. 2007). Lisäksi aikaisempien psykoosiaineistojen DTI-tutkimuksissa corpus callosumin alueella on toistuvasti havaittu merkitsevästi pienempiä FA-arvoja (Yao ym. 2013, Vitolo ym. 2017)



Kuva 1. Yhden tutkitun FA-kartan leike aksiaali-, koronaali- ja sagittaalisuunnissa. Corpus callosum näkyy voimakkaana tiivistymänä (kirkkaana) ja pitkulaisena alueena parhaiten sagittaalileikkeessä (punainen nuoli).

3.3 Statistiikka

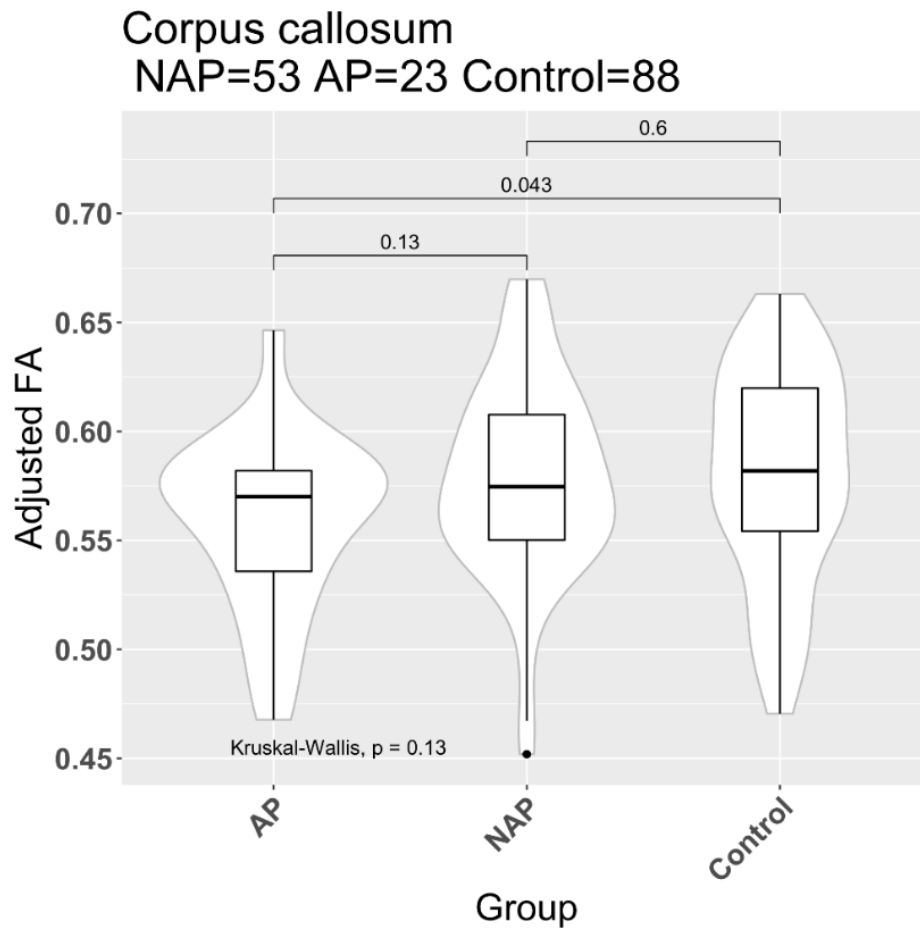
Tilastollisessa mallissa FA-arvoja selittävinä muuttujina käytettiin sukupuolta, ikää, ryhmää ja protokollaa. Statistiikassa otettiin huomioon protokolla selittävänä muuttujana, koska kansainvälisestä yhteistyöprojektista johtuen protokollaa muokattiin B=0:n määrän osalta kesken tutkimuksen. Muun muassa Shahabin ym. systemaattisen katsauksen mukaan on viitteitä siitä, että skitsofreniaan liittyen naisilla on matalampia FA-arvoja corpus callosumissa kuin miehillä (Shahab ym. 2017), minkä vuoksi sukupuoli tulee huomioida selittävänä tekijänä tilastollisessa mallissa. Ikä on myös syytä huomioida vertailuissa, koska normaaliin ikääntymiseen liittyy valkean aineen muutoksia corpus callosumissa (Sullivan ja Pfefferbaum 2006).

Aineistomme ryhmittäiset FA-arvot eivät olleet normaalisti jakautuneita (Shapiro-Wilkin testin $p > 0.05$), joten käytimme epäparametrisiä testejä ryhmävertailuissa. Katsoimme ensin kolmen ryhmän eli NAP-, AP- ja CTR-ryhmän eroja yleisesti Kruskal-Wallis testillä (omnibus test) ja tämän jälkeen teimme parittaiset ryhmävertailut Wilcoxonin testillä. FA-arvot adjustoitiin edellä mainituilla selittäväillä muuttujilla. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa < 0.05 .

3.4 Tulokset

Kolmen ryhmän vertailussa Kruskal-Wallis testillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa FA-arvoissa (Kruskal-Wallis chi-squared = 4.116, $df = 2$, p-arvo = 0.1277) (kuva 1). Havaittiin kuitenkin trenditasoinen ero kolmen ryhmän välillä siten, että AP- ja NAP-ryhmien FA-arvot olivat kontrolliryhmien FA-arvoja pienemmät. AP-ryhmällä havaittiin parittaisissa Wilcoxonin testeissä olevan tilastollisesti merkitsevästi pienemmät FA-arvot corpus callosumissa kontrolliryhmään verrattaessa. Kun tarkastelussa huomioidaan parittaisten vertailujen määrä, vaatisi tilastollisesti merkitsevä ero Bonferroni-korjauksen jälkeen p-arvon, joka on alle 0,017. AP- ja NAP-ryhmien välisessä vertailussa p-arvo oli 0.13, AP- ja väestöverrokkiryhmän välillä p-arvo oli 0.043 sekä NAP- ja väestöverrokkiryhmien välillä p-arvo oli 0.6. AP- ja kontrolliryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero FA-arvoissa, mutta se ei säilynyt monivertailukorjauksen jälkeen.

Vakioitujen FA-arvojen keskiarvot olivat ryhmittäin seuraavat: AP: 0.559, NAP: 0.578, CTR: 0.580. Tästä havaitaan, että etenkin AP- ja kontrolliryhmän välillä on nähtävissä trendi, jossa AP-ryhmän vakioidut FA-arvot ovat kontrolliryhmän FA-arvoja alhaisempia. Myös NAP-ryhmässä vakioidut FA-arvot ovat kontrolliryhmää pienempiä.



Kuva 2. Kaavio havainnollistaa corpus callosumin vakioitujen FA-arvojen jakaantumista AP-, NAP- ja väestöerokkiryhmissä sekä ryhmien välillä. Kuvasta nähdään myös Kruskal-Wallis ja Wilcoxonin testien ryhmävertailujen tulosten p-arvot. X-akselilla kuvattuna ryhmä, y-akselilla selittävien muuttujien (ikä, sukupuoli, protokolla) suhteen korjatut FA-arvot.

4 Pohdinta

Tässä ensipsykoosia käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevästi pienemmät FA-arvot AP-ryhmän corpus callosumissa suhteessa väestöverrokkeihin. Sen sijaan AP- ja NAP-ryhmien keskinäisessä vertailussa tai NAP- ja kontrolliryhmän välisessä vertailussa ei havaittu FA-arvoissa tilastollisesti merkitsevää eroa.

Psykoosiaineistojen DTI-tutkimuksissa on aiemmin havaittu selkeää vähentymistä FA-arvoissa terveeseen verokkiryhmään verrattaessa. Esimerkiksi laajassa Kellyn ym. (2018) tutkimuksessa skitsofreniapotilailla todettiin merkittäviä valkean aineen muutoksia 20:ssä ROI:ssa 25:stä, ja erityisen vahva tulos oli anteriorisessa corona radiatassa ja corpus callosumissa. Aikaisempien tutkimuksien perusteella olisi ollut siis odotettavissa selkeämpi ero FA-arvoissa etenkin NAP-ryhmää kontrolleihin verrattaessa.

Corpus callosum on suurin valkean aineen hermokimppu, joka yhdistää aivojen puoliskoja (Friedrich ym. 2020). On viitteitä siitä, että psykoosisairauksissa hemisfäärien välinen konnektiivisuuden häiriö on yksi sairauden piirreominaisuuksista (Ching ym. 2022, Chang ym. 2019, Linke ym. 2013). Aivopuoliskojen välisistä vuorovaikutusten häiriöistä voi aiheutua skitsofreniapotilailla havaittavia poikkeavia aistimuksia, psykiatrisia oireita ja kognitiivisten toimintojen heikentymistä. Siksi ei olekaan yllättävää, että corpus callosumin toiminnallisten ja funktionaalisten konnektiivisuuksien häiriöiden epäillään olevan merkittävässä roolissa skitsofrenian patologiassa. Esimerkiksi Zhaon ym. tutkimus tukee teoriaa havaitsemalla valkean aineen muutoksia sekä vokseli- että konnektiivisuustasoilla. (Zhao ym. 2018.) Whitfordin ym. (2010) tutkimuksessa corpus callosumin FA-arvojen todettiin olevan yhteydessä psykoottisten oireiden vaikeusasteeseen, ja lisäksi tulosten mukaan skitsofrenian etiologiaan voisi liittyä aksonaalisten hermoimpulssien etenemisen nopeus.

Useat DTI-tutkimukset viittaavat siihen, että skitsofreniassa ja kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä olisi yhteneväisiä muutoksia valkeassa aineessa (O'Donoghue ym. 2017). Koshiyaman ym. (2019) mega-analyysissä bipolaarihäiriö- ja skitsofreniapotilaiden väliset FA-arvojen erot terveisiin verrattuna olivat samankaltaiset, mutta skitsofreniassa etenkin corpus callosumin FA-arvot olivat laajemmalla alueelta alentuneet. Skitsofreniassa todettiin myös useammilla aivoalueilla FA-arvojen alenemaa suhteessa verrokkeihin, kuin bipolaarihäiriössä. Ching ym. tarkastelivat katsauksessaan ENIGMA Bipolar Disorder -työryhmän löydöksiä neurokuvantamisesta. Katsauksen mukaan Koshiyama ym. (2019) ovat pohtineet, että psykoosilla ja affektiivisillä häiriöillä voisi olla patofysiologisia päällekkäisyyksiä. (Ching ym. 2022.)

Edellä mainittujen tutkimusten perusteella affektiivisiin psykooseihin kuuluvan bipolaarihäiriön ja ei-affektiivisiin psykooseihin kuuluvan skitsofrenian FA-arvojen eroavuuksista ei ole täysin yhteneväistä tietoa etenkin corpus callosumin alueelta. AP- ja NAP-ryhmämme ovat bipolaari- ja skitsofreniapotilasotoksia heterogeenisempiä ja ryhmät koostuivat aivan hiljattain psykoosiin sairastuneista potilaista. Täten tutkimuksestamme ei ollut odotettavissa täysin samankaltaisia tuloksia, joita on edellä kuvattu pidempään sairastaneilla potilailla. Lisäksi affektiivista ja ei-affektiivista psykoosia sairastavien potilaiden välisiä valkean aineen muutoksia vertailevia tutkimuksia on tehty vasta kohtalaisen vähän.

Vaikka tutkimuksessamme ryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa, voi FA-arvojen jakautumisesta (kuva 1) arvioida NAP-ryhmällä arvojen olevan hieman pienempiä verrokkeihin verrattuna. Tutkimuksen FA-arvojen muutoksen suunta on siis yhdenmukainen aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa.

Tutkimukseemme on voinut liittyä useita tekijöitä, jotka ovat saattaneet vaikuttaa tilastollisesti merkitsevien erojen löytymiseen. Ensinnäkin DTI-kuvantamisen rajoitteiden vuoksi on hyvä pohtia, voiko valkeaa ainetta ylipäättänsä mitata riittävän tarkasti pelkästään DTI-menetelmän avulla. DTI-tutkimuksella ei voida erotella yksittäisiä aksoneja, vaan sen avulla arvioidaan muutoksia laajemmissa valkean aineen radoissa. Lisäksi DTI-kuvantaminen on herkkä artefaktoille, joten mitatut skalaariarvot voivat osittain kuvastaa myös muita rakenteita valkean aineen sijasta. (Koerte ja Muehlmann 2014.) Kuitenkin, koska aikaisemmissa samankaltaisissa tutkimuksissa on havaittu tilastollisesti merkittäviä ja yhdenmukaisia tuloksia, voivat DTI-tutkimukset antaa luotettavaa tietoa valkeasta aineesta (Vitolo ym. 2017).

Kontrolliryhmämme koostui väestöverrokeista, joista osalla on akseli I häiriö, mikä osaltaan on voinut vaikuttaa tuloksiimme. Yleensä vastaavissa tutkimusasetelmissä on tutkittu verrokkeja, joilla kaikki psykiatrinen sairastavuus on poissuljettu. Tällöin ero potilasryhmään on väestöverrokkiryhmää suurempi ja tulos mahdollisesti selvempi. Väestöverrokkiryhmäotoksen ajatellaan kuitenkin kuvaavan populaatiota todenmukaisemmin. Kanaan ym. systemaattisessa katsauksessa tarkasteltavista tutkimuksista suurimmassa osassa havaittiin löydöksiä pienemmistä FA-arvoista skitsofreniapotilailla, mutta tutkimusten välillä toisiaan vastanneet löydökset sijoittuivat aivojen eri alueille. Tutkimusalueiden vaihtelussa selittävinä tekijöinä epäiltiin voivan olla muun muassa tutkimusotosten pienet koot ja menetelmien erot. (Kanaan ym. 2005.) Tutkimuksessamme tulokseen ovat saattaneet vaikuttaa Kanaan ym. tutkimuksen tavoin varsin pienet otoskoot, jolloin yksittäisten tutkittavien ja sattuman merkitys on isompi kuin laajemmissa tutkimuksissa.

Kanaan ym. (2005) katsauksessa mainittiin myös, ettei useassa aiemmin tehdyssä tutkimuksessa ollut havaittu lääkityksellä olevan merkittävää vaikutusta FA-arvoihin. Koshiyaman ym. (2019) mega-analyysissä ei myöskään havaittu merkittävää yhteyttä lääkeannosten ja DTI-tulosten välillä. Tässä tutkimuksessa emme huomioineet antipsykoottista lääkeannosta tilastollisessa mallissa. Kanaan ym. (2005) ja Koshiaman ym. (2019) tutkimusten perusteella tulokseemme ei välttämättä vaikuttanut lääkitysten huomiotta jättäminen, mutta jatkossa selvitämme voisiko lääkehoidolla olla vaikutuksia valkean aineen muutoksiin psykoosipotilailla.

Jatkossa on tarpeen saada lisää tutkittua tietoa psykoosisairauksien valkean aineen muutoksista DTI- ja fMRI-tutkimusten sekä muiden menetelmien avulla. Vielä ei esimerkiksi ole varmaa, minkälaiset ja minkä aivoalueen muutokset ovat merkittävimpiä psykoosin kehittymisessä. Etiologian kannalta olisi todennäköisesti hyödyllistä tehdä uusia tutkimuksia, jossa vertaillaan erilaisia psykoosiryhmiä sekä affektiivisiä sairauksia keskenään. Haasteena ryhmien vertailussa on löytää riittävän suuria otoksia luotettavien tulosten saamiseksi. Tulevissa tutkimuksissa olisi lisäksi hyödyllistä pohtia, minkälaisia FA-arvojen selittäviä muuttujia kannattaisi ottaa tilastotieteellisessä analyysissä huomioon iän ja sukupuolen lisäksi. Mahdollisia selittäviä tekijöitä voisivat olla esimerkiksi etninen tausta, sairauden oirekuva, tupakointi tai lapsuuden tietyt stressitekijät.

Lähteet

- Andersson, J. L. R., Sotiropoulos, S. N. 2016: An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*, 125:1063–1078.
- Baliyan, V., Das, C. J., Raju, S., Gupta, A. K. 2016: Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol.* 8(9): 785–798.
- Berger, A. 2002: Magnetic resonance imaging. *BMJ* 324(7328): 35.
- Bobo, W. V., Rapoport, J. L., Abi-Dargham, A., Faterni, S. H., Meltzer, H. Y., 2016: The Neurobiology of Schizophrenia. Teoksessa Tasman, A., Kay, J., Lieberman, J. A., First, M. B., & Riba, M. (toim.) *Psychiatry*. John Wiley & Sons, Incorporated.
- Caletti, E., Delvecchio, G., Andreella, A., Finos, L., Perlini, C., Tavano, A., Lasalvia, A., Bonetto, C., Cristofalo, D., Lamonaca, D., Ceccato, E., Pileggi, F., Mazzi, F., Santonastaso, P., Ruggeri, M., Bellani, M., Brambilla, P., the GET UP Group 2018: Prosody abilities in a large sample of affective and non-affective first episode psychosis patients. *Comprehensive Psychiatry* 86: 31–38.
- Cao, H. 2022: Towards the understanding of state-independent neural traits underlying psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 133: 104515.
- Chang, X., Collin, G., Mandl, R. C. W., Cahn, W., Kahn, R. S. 2019: Interhemispheric connectivity and hemispheric specialization in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Neuroimage Clin.* 21: 101656.
- Ching, C., Hibar, D. P., Gurholt, T. P., Nunes, A., Thomopoulos, S. I., Abé, C., Agartz, I., Brouwer, R. M., Cannon, D. M., de Zwarte, S., Eyler, L. T., Favre, P., Hajek, T., Haukvik, U. K., Houenou, J., Landén, M., Lett, T. A., McDonald, C., Nabulsi, L., Patel, Y., ym. ENIGMA Bipolar Disorder Working Group 2022: What we learn about bipolar disorder from large-scale neuroimaging: Findings and future directions from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Human brain mapping*, 43(1): 56–82.
- Collin, G., Turk, E., van den Heuvel, M. P. 2016: Connectomics in Schizophrenia: From Early Pioneers to Recent Brain Network Findings. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1:199–20.

Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., Mueller, B. A., Pearlson, G. D., Potkin, S. G., Preda, A., Turner, J. A., Vaidya, J. G., van Erp, T. G., Calhoun V. D. 2014: Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical* 5: 298–308.

Elam, J. S., Glasser, M. F., Harms, M. P., Sotiropoulos, S. N., Andersson, J. L. R., Burgess, G. C., Curtiss, S. W., Oostenveld, R., Larson-Prior, L. J., Schoffelen, J.-M., Hodge, M. R., Cler, E. A., Marcus, D. M., Barch, D. M., Yacoub, E., Smith, S. M., Ugurbil, K., Van Essen, D. C. 2021: The Human Connectome Project: A retrospective. *NeuroImage* 244: 118543.

Erlich, M. D., Smith, T. E., Horwath, E., Cournos, F. 2014: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. Teoksessa Cutler, J. (toim.) *Psychiatry*. S. 97–128.

Fitzsimmons, J., Kubicki, M., Shenton, M. E. 2013: Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 26(2): 172–187.

Friedrich, P, Fraenz, C., Schlüter, C., Ocklenburg, S., Mädler, B., Güntürkün, O., Genç, E. 2020: The Relationship Between Axon Density, Myelination, and Fractional Anisotropy in the Human Corpus Callosum. *Cerebral Cortex* 30: 2042–2056.

Friston, K. J. 1998: The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research* 30: 115-125.

Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., McPhail, M. J. W. 2015: *Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians*. *J Clin Exp Hepatol* 5(3): 246–255.

Hamberg, L., Aronen H. 1992: *Magneettikuvauksen perusteet ja tutkimusmenetelmät*. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 108(8): 713–.

Hiltunen, J., Seppä, M., Hari, H. 2007: *Diffuusiotensorikuvaus hermoratojen tutkimuksessa*. *Duodecim* 123: 1851–1858.

Jiloha, R. C., & Bhatia, M. S. 2000: *Psychiatry for General Practitioners*, New Age International Ltd, Daryaganj.

Kanaan, R. A. A., Kim, J-S., Kaufmann, W. E., Pearlson, G. D., Barker, G. J., McGuire, P. K. 2005: Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 58: 921–929.

- Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., ym. 2018: Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry* 23: 1261–1269.
- Keshavan, M. S., Kaneko, Y. 2013: Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry* (12) 1: 4–15.
- Koerte, I. K. ja Muehlmann, M. 2014: Diffusion Tensor Imaging. Teoksessa C. Mulert, M. E. Shenton (toim.) *MRI in Psychiatry*. S. 77–86. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N. ym. 2019: White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Molecular psychiatry* 25 (4): 883–895.
- Lawrence, R. E., First, M. B., Lieberman, J. A. 2015: *Schizophrenia and Other Psychoses*. Teoksessa Tasman, A., Kay, J., Lieberman, J. A., First, M. B., & Riba, M. (toim.) *Psychiatry*. John Wiley & Sons, Incorporated.
- Linke, J., King, A. V., Poupon, C., Hennerici, M. G., Gass, A., Wessa, M. 2013: Impaired anatomical connectivity and related executive functions: Differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 74(12): 908–916.
- Mori, S., Oishi, K., Jiang, H., Jiang, L., Li, X., Akhter, K., Hua, K., Faria, A. V., Mahmood, A., Woods, R., Toga, A. W., Pike, G. B., Neto, P. R., Evans, A., Zhang, J., Huang, H., Miller, M. I., van Zijl, P., Mazziotta, J. 2008: Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, 40(2), 570–582.
- Mäki, P., Veijola, J. 2012: Nuoren ensipsykoosi. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* (128)1: 27–34.
- Mäkinen, J., Miettunen, J., Isohanni, M., Koponen, H. 2007: Skitsofrenian negatiiviset oireet. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 123(8): 911–6.
- O’Donnel, L. J., Westin, C.-F. 2011: An Introduction to Diffusion Tensor Image Analysis. *Neurosurg Clin N Am* 22: 185–196.
- O’Donoghue, S., Holleran, L., Cannon, D. M., McDonald, C. 2017: Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of

structural network analyses using diffusion MRI. *Journal of Affective Disorders* 209: 217–228.

Oguz, I., Farzinfar, M., Matsui, J., Budin, F., Liu, Z., Gerig, G., Johnson, H. J., Styner, M. 2014: DTIPrep: quality control of diffusion-weighted images. *Front Neuroinform.* 8:4. 30 Jan. 2014, doi:10.3389/fninf.2014.00004.

Paul, L. K., Brown, W. S., Adolphs, R., Tyszka, J. M., Richards, L. J., Mukherjee, P., Sherr, E. H. 2007: Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature reviews. Neuroscience* 8 (4): 287–299.

Salokangas, R. K. R. 2004: Aistiharha; neurologinen vai psykiatrinen häiriö? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 120(17): 2085–92.

Skitsofrenia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 09.02.2022). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., Behrens, T. E. J. 2006: Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31:1487–1505.

Souaiby, L. (2016) [Duration of untreated psychosis: A state-of-the-art review and critical analysis]. *Encephale*. [Online] 42 (4): 361–366.

Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A. 2006: Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30: 749–761.

Suvisaari, J., Perälä, J., Viertiö, S., Saarni, S. I., Tuulio-Henriksson, A., Partti, K., Saarni, S. E., Suokas, J., Lönnqvist, J. 2012: Psykoosien esiintyvyys ja alueellinen vaihtelu Suomessa. *Lääkärilehti* (67) 9: 677–683.

Taylor, H. H., Calkins, M. E., Gur, R. E. 2020: Markers of Psychosis Risk in the General Population. *Biological Psychiatry* 88:337–348.

TBSS: UserGuide. Osoitteessa: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>. (Viitattu 1.3.2022.).

- Valanne, L, Brander, A. 2013: Diffuusiotensorikuvaus ja aivovamman jälkitila. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 129(14):1449–55.
- Van den Heuvel, M. P., Sporns, O., Collin, G., Scheewe, T., Mandl, R. C. W., Cahn, W., Goñi, J., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S. 2013: Abnormal Rich Club Organization and Functional Brain Dynamics in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70(8):783–792.
- Van den Heuvel, M. P., Fornito, A. 2014: Brain networks in Schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 24: 32–48.
- Vitolo, E., Tatu, M. K., Pignolo, C., Cauda, F., Costa, T., Ando, A., Zennaro, A. 2017: White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 270: 8–21.
- Westbrook C., Talbot, J. 2019: *MRI in Practice*, 5th edition. John Wiley & Sons Ltd.
- Whitford, T. J., Kubicki, M, Schneiderman, J. S. O'Donnell, L. J., King, R., Alvarado, J. L., Khan, U., Markant, D., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W., Westin, C.-F., Shenton, M. E. 2010: Corpus Callosum Abnormalities and Their Association with Psychotic Symptoms in Patients with Schizophrenia. *BIOL PSYCHIATRY* 68:70–77.
- Zhao, W., Guo, S., He, N., Yang, A. C., Lin, C.-P., Tsai, S.-J. 2018: Callosal and subcortical white matter alterations in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study at multiple levels. *NeuroImage: Clinical* 20: 594–602.
- Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M.-Y., Hu, N., Thomas, J. A., ym. 2013: White matter deficit in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45: 100–106.