

# Poikkeusärsykevaste skitsofreniassa

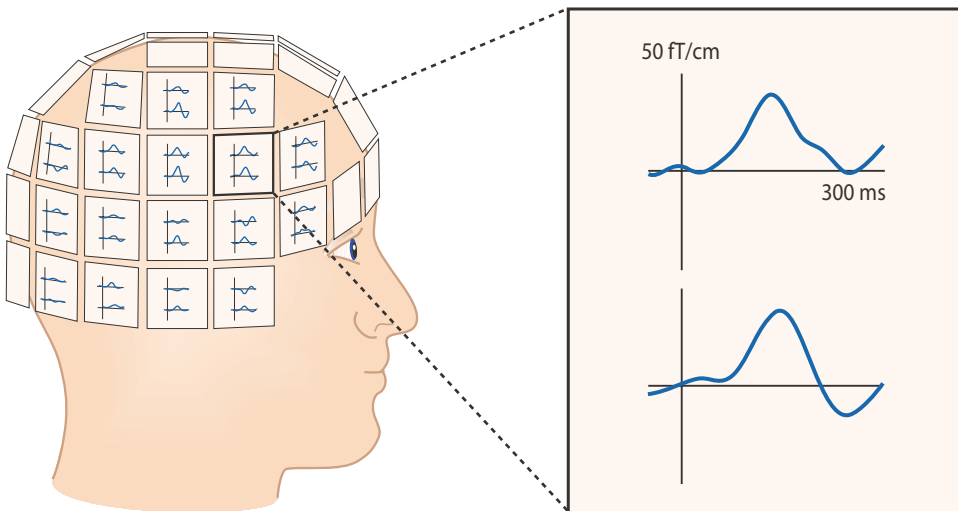
*Uusi menetelmä kognitiivista toimintaa parantavan lääkehoidon kehittelyyn?*

ihmisten käyttäytyminen perustuu osaltaan kykyyn erottaa eri aistien kautta tulevasta ärsykkeiden tulvasta uudet, yllättävät ärsyketapahtumat, jotka voivat olla tärkeitä selviytymisen kannalta. Ärsyke muutoksen havaitsemista voidaan tutkia kokeellisesti elektro- (EEG) tai magnetoenkefalografialla (MEG) tilanteessa, jossa tiettyä ääniärsykettä esitetään toistuvasti ja vain välillä sen tilalla esitetään toinen, hieman poikkeava ärsyke tai jokin muu havaittavissa oleva poikkeama ärsykevirrassa. Tällainen ärsyke aiheuttaa aivoissa ns. poikkeusärsykevasteen (mismatch-herätevaste, mismatch negativity, MMN) (Näätänen ym. 1978). Se on

todettavissa 100–200 millisekunnin kuluttua äänen muutoksesta negatiivisena heilahduksena EEG:ssä tai reaktiona MEG:ssä (kuva).

MMN ilmentää ärsyke ympäristön esitietoista havaitsemista ja heijastaa lyhytkestoista sensorista muistia (nk. kaikumuisti), joka on perustana korkeammille kognitiivisille toiminnoille kuulotiedon käsittelyssä (Näätänen ja Winkler 1999). Menetelmän etuna on se, ettei mitään tehtävää tarvita; potilas voi esimerkiksi katsoa videota mittausten aikana.

Skitsofreniapotilailla ei ole ainoastaan ongelmia korkeimmissa kognitiivisissa toiminnoissa, kuten muistissa, tarkkaavaisuudessa ja



**KUVA.** Poikkeusärsykevaste (MMN) mitattuna MEG:llä. Tulos on saatu vähentämällä poikkeavan äänen aiheuttamat vasteet toistuvan äänen vasteista. Ylempi käyrä (jossa MMN ei esiinny) on toistuvien ärsykkeiden synnyttämä ja alempi käyrä poikkeavien ärsykkeiden synnyttämä herätevaste.

toiminnanohjauksessa, vaan heillä esiintyy myös poikkeavuuksia kuuloärsyksen esitietoisessa käsittelyssä. Näiden tutkimiseen MMN on tarjonnut herkän ja objektiivisen kuulon automaattisen erottelukyvyn mittarin. Vuoden 2003 loppuun mennessä 35 tutkimuksessa oli metodisesti hyväksyttävällä tavalla osoitettu yhtäpitävästi, että MMN:n amplitudi on pienentynyt skitsofreniassa. Tämän biologisessa psykiatriassa toistetuimpiin kuuluvan löydöksen suuruudeksi (»effect size», jolla voidaan arvioida ryhmien välistä eroa useista eri tutkimuksista) saatiin meta-analyyseissä 0,99, mikä viittaa merkittävään vaikutukseen (Umbricht ja Krljes 2005).

MEG-menetelmällä on todettu, että MMN:n amplitudi on pienentynyt molemmissa kuuloaivokuorissa (Pekkonen ym. 2002). Tämän lisäksi MMN:n amplitudin pieneneminen korreloi sosiaalisen toimintakyvyn heikkenemisen kanssa GAF-pisteillä (Global Assessment of Functioning) mitattuna (Light ja Braff 2005), mikä osoittaa, että tämä MMN-muutos on kliinises-tikin merkittävä. Siis mitä pienempi on MMN:n amplitudi, sitä riippuvaisempi potilas on ympäristön tuesta. Tämän lisäksi MMN korreloi sairauden keston kanssa: mitä pitempään potilas on sairastunut, niin sitä pienempi on MMN:n amplitudi. MMN:n amplitudi korreloi myös skitsofreniapotilaiden neuropsykologisten muutosten kanssa (Baldeweg ym. 2004).

Äskettäin on havaittu, että MMN on vahvasti periytyvä (osuus yli 60 % kokonaisvaihtelusta) (Hall ym. 2006). Myös skitsofreniapotilaan oireettomilla lähisukulaisilla on havaittu MMN:n amplitudin pieneneminen (Michie ym. 2002), mutta tutkimukset suuremmilla aineistoilla eivät ole vahvistaneet näitä löydöksiä (Ahveninen ym. 2006). On mahdollista, että MMN-vaste äänen taajuusmuutokseen heijastaa paremmin sairauden etenemistä, kun taas vaste äänen kestonmuutokseen heijastaa sairauteen liittyvää geneettistä ominaisuutta.

Uusien psykoosilääkkeiden kehittälyssä on otettu käyttöön aivojen toimintaa mittaavia

menetelmiä, kuten positroniemissiotomografia (PET). Sitä käytetään mm. selvittäessä psykoosilääkkeiden sitoutumista välittäjäaineiden reseptoreihin. Potentiaalinen menetelmä on myös MEG yhdistettynä EEG:hen. Se voi antaa uutta tietoa psykoosilääkkeiden toiminnallisista vaikutuksista esimerkiksi kognitiivisiin toimintoihin (Kähkönen 2006).

Koska MMN:n amplitudin pieneneminen on lukuisia kertoja toistettu löydös skitsofreniassa, se voi myös tarjota uudentyyppisen menetelmän skitsofreniapotilaiden kognitiivisia toimintoja mahdollisesti parantavien lääkeaineiden seulontaan. MMN riippuu sekä eläimillä että ihmisillä tehtyjen tutkimusten mukaan vahvasti N-metyyli-D-aspartaatti(NMDA)-tyypin glutamaattireseptoreiden kunnosta, ja näiden reseptoreiden toiminnan tiedetään olevan poikkeavaa skitsofreniapotilailla (Javitt ym. 1996). NMDA-reseptoreita salpaavan ketamiinin vaikutukset riippuvat MMN:n amplitudin suuruudesta ennen lääkkeen antoa. Umbrichtin ym. (2002) tutkimuksessa se aiheutti enemmän psykoosinkaltaisia oireita niillä terveillä koehenkilöillä, joilla MMN:n amplitudi oli alun perin pieni verrattuna niihin, joilla se oli suuri. Lisäksi on havaittu, että memantiini, joka vaikuttaa NMDA-tyypin glutamaattireseptoreiden kautta ja parantaa muistia Alzheimer-potilailla, kasvattaa MMN:n amplitudia terveillä koehenkilöillä (Korostenskaja ym. 2007). Toisaalta psykoosilääkkeet kuten klotsapiini eivät näytä korjaavan MMN:ää skitsofreniapotilailla (Umbricht ym. 1998). Ei kuitenkaan vielä tiedetä, kuinka MMN reagoi lääkeaineisiin, jotka vaikuttavat korjaamalla glutamaatin toimintaa skitsofreniapotilailla. Koska MMN voidaan rekisteröidä myös eläimiltä kuten rotilta (Astikainen ym. 2006), sillä mahdollisesti voidaan jo prekliinissä vaiheessa seuloa potentiaalisia lääkeaineita ennen testausta terveillä koehenkilöillä ja skitsofreniapotilailla.

Nykyään käytössä olevien psykoosilääkkeiden vaikutukset skitsofreniapotilaiden kognitiivisiin toimintoihin ovat riittämättömiä, ja uusia kognitiota parantavia lääkkeitä on kehitteillä. MMN voi tarjota uuden menetelmän psykoosilääkkeiden kehittäly eri vaiheisiin.



Antti Latvalan ja Annamari Tuulio-Henrikssonin katsaus »Aivojen tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ja skitsofrenia» sivulla 1047.

## Kirjallisuutta

- Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D, ym. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:612–20.
- Astikainen P, Ruusuvirta T, Wikgren J, Penttonen M. Memory-based detection of rare sound feature combinations in anesthetized rats. *Neuroreport* 2006;17:1561–4.
- Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203–17.
- Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, ym. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet* 2006;36:845–57.
- Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11962–7.
- Kähkönen S. Magnetoencephalography (MEG): a noninvasive tool for studying cortical effects in psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:367–72.
- Korostenskaja M, Nikulin VV, Kičić D, Nikulina AV, Kähkönen S. Effects of NMDA receptor antagonist memantine on mismatch negativity. *Brain Res Bull*, 2007 (painossa).
- Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127–36.
- Näätänen R, Gaillard AW, Mäntylä S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 1978;42:313–29.
- Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999;125:826–59.
- Mitchie PT, Innes-Braun H, Todd J, Jablensky AV. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:749–58.
- Pekkonen E, Katila H, Ahveninen J, Karhu J, Huotilainen M, Tiihonen J. Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:467–74.
- Umbricht D, Javitt D, Novak G, ym. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:716–25.
- Umbricht D, Koller R, Vollenweider FX, Schmid L. Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 2002;51:400–6.
- Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1–23.

**SEPPO KÄHKÖNEN, dosentti, erikoislääkäri**  
seppo.kahkonen@helsinki.fi  
HYKS, BioMag-laboratorio  
PL 340, 00029 HUS

ja Helsingin yliopiston psykologian laitos, kognitiivisen  
aivotutkimuksen yksikkö

**RISTO NÄÄTÄNEN, akatemiaprofessori**  
Helsingin yliopiston psykologian laitos,  
kognitiivisen aivotutkimuksen yksikkö  
PL 9, 00014 Helsingin yliopisto