

Aivojen tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ja skitsofrenia

Tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ovat pään pinnalta mitattavia sensoristen, kognitiivisten tai motoristen tapahtumien aikaansaamia muutoksia aivojen sähköisessä toiminnassa. Skitsofreniapotilailla on havaittu poikkeavuuksia esimerkiksi P300-, P50-, negatiivisessa poikkeusärsykevasteessa (MMN) sekä ja N400-jännitevastekomponenteissa, ja näitä poikkeavuuksia on liitetty kognitiivisten toimintojen häiriöihin. Myös skitsofreniapotilaiden terveillä lähisukulaisilla on havaittu samantyyppisiä poikkeavuuksia ainakin kahdessa jännitevastekomponentissa. Jännitevastemuutokset voivatkin olla tärkeitä endofenotyypipiirteitä skitsofrenian geneettisen taustan selvittämisessä.

Skitsofrenia on vakava psykiatrinen sairaus, johon sairastuu noin prosentti väestöstä kaikkialla maailmassa. Skitsofrenian psykoottiset oireet voidaan ryhmitellä positiivisiin oireisiin (kuten hallusinaatiot ja harhaluulot) sekä puutteisiin ja häiriöihin normaaleissa psyykkisissä toiminnoissa eli negatiivisiin oireisiin (esim. tunneilmaisun latistuminen) (Isohanni ym. 2001). Skitsofrenian keskeinen oire on myös kognitiivisten eli ajattelu- ja tiedonkäsittelytoimintojen häiriö, joka ilmenee yleisessä älykkyydessä, kielellisissä ja muistitoiminnoissa, toiminnanohjauksessa ja tarkkaavuudessa (Tuulio-Henriksson ym. 2000). Skitsofreniaan liittyviä kognitiivisia puutoksia on useimmiten tutkittu standardoiduilla neuropsykologisilla testeillä, joilla pyritään mittaamaan kognition eri osa-alueiden toimintaa. Useimmat neuropsykologiset testit edellyttävät kuitenkin monen eri kognitiivisen osatoiminnon saumatonta yhteistoimintaa.

Aivojen tapahtumasidonnaiset jännitevasteet (event-related potentials, ERP) ovat pään pinnal-

ta mitattavia aivojen sähköisen toiminnan pieniä muutoksia, jotka saa aikaan jokin sensorinen, kognitiivinen tai motorinen tapahtuma. Niitä tutkimalla voidaan saada tietoa kognitiivisten ilmiöiden alemman tason komponenteista – prosesseista, joiden kesto mitataan millisekunneissa (Otten ja Rugg 2005). Skitsofreniaa sairastavilla ja heidän lähisukulaisillaan on havaittu muutoksia tapahtumasidonnaisissa jännitevasteissa, ja jännitevastetutkimusten avulla voidaan saada tietoa skitsofreniaan liittyvistä tiedonkäsittelyn häiriöistä. Lisäksi muutokset jännitevasteissa voivat toimia skitsofrenian endofenotyypipiirteinä – monimutkaisen neuropsykiatrisen ilmiön yksinkertaisempina biologisina merkkeinä – joista saattaa olla hyötyä sairauden geneettisen taustan selvittämisessä (Gottesman ja Gould 2003).



Seppo Kähkösen ja Risto Näätäsen pääkirjoitus »Poikkeusärsykevaste skitsofreniassa» sivulla 1009.

Jännitevasteet antavat tietoa kognitiivisiin prosesseihin liittyvästä aivotoiminnasta

Ajatteluun ja muihin psyykkisiin ilmiöihin liittyvän aivotoiminnan tutkimuksessa käytettävät menetelmät voidaan jakaa kahteen ryhmään. Sähkömagneettiset menetelmät (esim. elektroenkefalografia eli EEG ja magnetoenkefalografia eli MEG) mittaavat hermosolujoukkojen toiminnan aiheuttamia sähkömagneettisia ilmiöitä, kun taas hemodynaamiset menetelmät (esim. toiminnallinen magneettikuvaus ja positroniemissiotomografia) tarjoavat epäsuoran näkyvän aivotoimintaan mittaamalla hermosolujoukkojen toimintaan liittyviä muutoksia aivojen verenkierrossa. Tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ovat sensorisiin, kognitiivisiin tai motorisiin ilmiöihin liittyviä pieniä jännitemuutoksia, jotka saadaan esille tausta-EEG:stä keskiarvoistamalla yhteen kymmeniä tai satoja tiettyyn hetkeen – esimerkiksi ärsykkeen esittämiseen – kytkeytyviä EEG-jaksoja. Tällöin kiinnostuksen kohteena olevaan ilmiöön liittyvä aktiivisuus saadaan esille ilmiön kannalta epäolennaisen ja satunnaisen aktiivisuuden kumoutuessa pois.

Jännitevasteet eivät – toisin kuin yleisesti oletetaan – mittaa hermosolujen aktiopotentiaaleja vaan lähinnä aivokuoren pyramidaalisolujen postsynaptisia potentiaaleja. Sähköjännitteiden vaihtelujen mittaamiseksi pään pinnalta tarvitaan suurten samansuuntaisesti järjestyneiden hermosolujoukkojen yhtäaikaista toimintaa. Jännitevasteita mitataan pään pinnalle kiinnitetävillä elektrodeilla, joita voi olla muutamasta satoihin. Tutkimalla jännitevasteiden jakaumaa pään pinnalla voidaan muodostaa hypoteesejä mitatun aktiivisuuden lähteistä aivoissa, mutta lähteiden lukumäärää tai sijaintia aivokudoksessa ei ole kuitenkaan mahdollista päätellä suoraan (Luck 2005). Jännitevasteiden (ja niiden magneettisten vastineiden) lähdepaikannus on mutkikasta, mutta paikannusta voidaan helpottaa yhdistämällä anatomista ja toimintaa koskevaa tietoa (Hämäläinen ym. 1993).

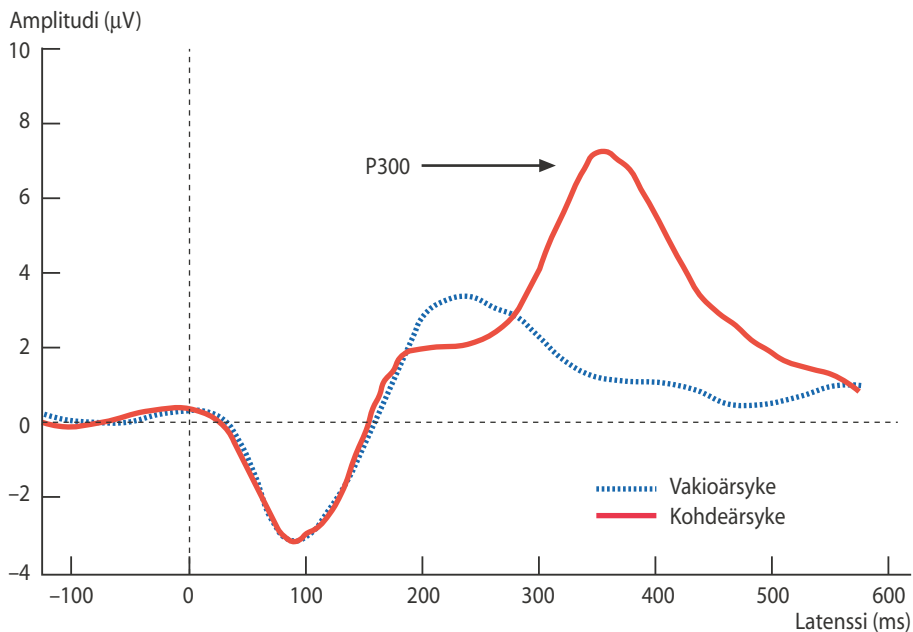
Jännitevastetutkimuksen tärkein käsite on jännitevasteekomponentti. Mitattu jännitevasteaalto on sarja huippuja ja laaksoja, mutta nämä jännitevaihdelut ovat useiden toisistaan riippumat-

tomien komponenttien summia. Jännitevasteekomponentit määritellään yleensä käyttäen sekä toiminnallisia (mihin kognitiiviseen toimintoon komponentti liittyy) että neuroanatomisia käsitteitä (jakauma pään pinnalla, oletettu lähde aivoissa) (Luck 2005). Jännitevasteekomponenteista tehtävien päätelmien kannalta tärkeimpiä mitattavia suureita ovat komponentin amplitudi eli jänniteheilahduksen suuruus ja latenssi eli aika, joka kuluu komponentin syntymiseen esimerkiksi esitetyn ärsykkeen jälkeen (kuva). Havaituista eroista voidaan päätellä, että kognitiiviset prosessit poikkeavat jollain tavalla toisistaan eri koetilanteissa tai tutkittavissa ryhmissä. Komponentin amplitudin ajatellaan yleensä kertovan tutkittavaan ilmiöön liittyvän hermosoluaktiivisuuden määrästä, kun taas latenssi antaa tietoa ilmiön ajallisesta ulottuvuudesta. Molemmissa tapauksissa päätelmät pitää kuitenkin tehdä harkiten ja ottaa huomioon muut amplitudiin ja latenssiin mahdollisesti vaikuttavat tekijät. Kaikki jännitevasteista tehtävät päätelmät ovat luonteeltaan korrelaatioita – syy-yhteyden osoittamiseen aivotoiminnan ja kognitiivisten prosessien välillä tarvitaan muita menetelmiä, esimerkiksi aivovauriopotilaiden tutkimista (Otten ja Rugg 2005). Vaikka jännitevasteekomponentit yleensä nimetään niiden jännitteen polariteetin (positiivinen – negatiivinen) mukaan, ei polariteetti kuitenkaan kerro mitään komponentin toiminnallisuudesta merkityksestä (Luck 2005).

Skitsofreniaan liittyviä muutoksia jännitevasteekomponenteissa

Monia jännitevasteekomponentteja on tutkittu skitsofrenian yhteydessä. Eniten tutkittuja ovat negatiivinen poikkeusärsykevaste (MMN) ja P300, P50 ja N400.

P300-vaste: työmuistin päivityksen indeksi? P300-vaste on yksi tutkituimmista tapahtumasidonnaisista jännitevasteista. Tällä komponentilla on ollut tärkeä rooli koko jännitevastetutkimuksen historiassa, sillä se oli ensimmäisiä merkkejä siitä, että on mahdollista tutkia kognitioon liittyviä aivotoimintoja (Luck 2005). P300-vaste on polariteetiltaan positiivinen jänniteheilahdus, joka ilmenee noin 300 ms:n ku-



KUVA. Esimerkki P300-jännitevasteesta. Tämä vaste ilmenee noin 300 ms ärsykkeen esittämisen jälkeen ja vain yhteydessä kohdeärsykkeisiin, joihin koehenkilön tulee reagoida.

luttua (tai myöhemmin) ärsykkeen esittämisestä (kuva). Vaste ilmenee koetilanteessa, jossa koehenkilölle esitetään toistuvasti peräkkäin ärsykeitä, joista suurin osa on samana pysyviä vakioärsykeitä. Vakioärsykkeiden seassa esitetään satunnaisesti myös harvinaisia kohdeärsykeitä, jotka poikkeavat vakioärsykkeistä jollain tavalla. Koehenkilön tehtävä on reagoida näihin kohdeärsykkeisiin esimerkiksi painamalla nappia tai laskemalla niiden lukumäärä.

P300-vaste ilmenee kohdeärsykkeen mutta ei vakioärsykkeen jälkeen, eikä vastetta myöskään esiinny, jos koehenkilön ei tarvitse millään tavalla reagoida kohdeärsykkeisiin. P300-vaste (tai P3b) eroaa latenssiltaan hieman varhaisemmasta P3a-vasteesta, joka ilmenee yllättävien, koehenkilön tehtävän kannalta epäolennaisten ärsykkeiden jälkeen ja jonka katsotaan liittyvän tarkkaavuuden tahattomaan kääntymiseen (Linden 2005). P300-vasteen amplitudi on sitä suurempi, mitä pienempi on kohdeärsykkeen esiintymistodennäköisyys, ja latenssi sitä myöhäisempi, mitä vaikeampaa kohdeärsyke on erottaa vakioärsykeistä.

Muuntelemalla koasetelman parametreja on pyritty selvittämään P300-vasteen funktionaalista merkitystä kognitiossa, ja vasteen ajatellaan liittyvän työmuistin sisällön päivittämiseen. P300-vasteen taustalla näyttäisi olevan monimutkainen aivoalueiden verkosto, johon kuuluu ainakin ohimo- ja päälakilohkojen alueita, pihti-poimu (gyrus cinguli) sekä koasetelmassa käytettyjen ärsykkeiden aistimodalityettiin liittyviä aivoalueita (Linden 2005).

Ensimmäiset merkit P300-vasteen poikkeavuudesta skitsofreniapotilailla havaittiin jo 1970-luvun alussa, ja sen jälkeen poikkeavuuksia on raportoitu lukuisissa tutkimuksissa. Yleiskuva on, että potilaiden P300-vasteen amplitudi on pienempi ja latenssi hieman myöhäisempi kuin terveiden verrokkien ja erot amplitudissa ovat selvempiä kuin latenssissa. Amplitudi on yleensä potilailla pienempi joka puolelta päätä mitattuna, mutta erityisen voimakas ero havaitaan vasemman ohimolohkon päältä mitattaessa elektrodeilla (Bramon ym. 2004b). Psykopatologian vakavuus tai psykoosilääkitys eivät vaikuta eroihin amplitudissa (Jeon ja Polich 2003).

Muutokset P300-vasteessa näyttäisivät siis olevan skitsofreniaan liittyvän pysyvän piirteen (trait) merkki, joskin joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä myös amplitudimuutosten liittymisestä muutoksiin skitsofrenian akuutissa tilassa (Blackwood 2000).

Muutokset skitsofreniapotilaiden P300-vasteessa on yhdistetty hermosolukatoon vasemman ohimolohkon (McCarley ym. 2002) ja otsalohkon alueilla (Martín-Loeches ym. 2001). Kognitiivisista muutoksista P300-vasteen amplitudin pienenemisen on havaittu olevan yhteydessä lähinnä päivittäisissä toiminnoissa selviytymistä vaikeuttavan kielellisen muistin toiminnan huononemisen kanssa (Nieman ym. 2002).

MMN:n amplitudin pienenemisen skitsofreniassa on havaittu liittyvän lyhyt- ja pitkäkestoisen muistin huononemiseen

P50-vasteen vaimentuminen: ärsyketulvan rajoittamista? Toinen laajasti tutkittu skitsofreniaan yhdistetty jännitevaste muutos liittyy automaattiseen sensoriseen aiovasteeseen, joka syntyy noin 50 millisekunnin kuluttua erittäin lyhyen ääniärsyksen esittämisestä. Normaalisti P50-vaste toiseen peräkkäin esitettävistä nak-sahdusäänistä on amplitudiltaan vaimentunut, mutta skitsofreniapotilailla tämä vaimentuminen on selvästi vähäisempää kuin terveillä verrokeilla. Laajan meta-analyysin perusteella tämä muutos P50-vasteen vaimentumisessa erottelee potilaat terveistä selvemmin kuin edellä esitelty P300-vasteen muutokset (Bramon ym. 2004b).

P50-vasteen vähäisempi vaimentuminen ärsyksen toistumisen yhteydessä on yleensä tulkittu puutokseksi ns. sensory gating -mekanismissa. Tämän mekanismin on ajateltu olevan jonkinlainen suoja liiallista aisti-informaatiota vastaan (Bramon ym. 2004b). Jos skitsofreniaan liittyviä kognition ja jännitevasteiden muutoksia luokitellaan sen mukaan, miten paljon tarkkaavuutta koeasetelma koehenkilöltä edellyttää, kuuluu P50-vaste tarkkaavuudesta riippumattomiin menetelmiin, kun taas esimerkiksi neuro psykologiset testit vaativat tekijältään tietoista ja tahdonalaista ponnistelua (Braff ja Light 2004).

P50-vasteen muutosten yhteys kognitiivisiin muutoksiin skitsofreniassa on epäselvä, mutta on todettu merkkejä yhteydestä puutoksiin tarkkaavuustehtävissä (Erwin ym. 1998). On myös näyttöä siitä, että atyyppiset psykoosilääkkeet normaalistavat P50-vasteen vaimentumisen mutta tavanomaisilla psykoosilääkkeillä ei ole tätä vaikutusta (Light ym. 2000). P50-vasteen puutteellinen vaimentuminen saattaa olla yhteydessä hippokampuksen toiminnan poikkeavuuksiin skitsofreniassa (Freedman ym. 1996).

Skitsofreniapotilailla on havaittu myös P50-vasteen jälkeen ilmenevän polariteetiltään negatiivisen N100-vasteen amplitudin kasvu, jonka yhdessä muiden löydösten kanssa on tulkittu kertovan vireystilan automaattisen säätelyn muutoksista (Valkonen-Korhonen ym. 2002).

Negatiivinen poikkeusärsykevaste: sensorista »älykkyyttä» kuuloaivokuoressa. Negatiivinen poikkeusärsykevaste (mismatch negativity, MMN) on paljon tutkittu jännitevaste komponentti, jossa on myös havaittu poikkeavuuksia skitsofreniaa sairastavilla. MMN on polariteetiltään negatiivinen komponentti, joka ilmenee vasteena mihin tahansa erotettavissa olevaan muutokseen kuuloärsykkeiden toistuvassa virrasa (Näätänen ym. 2001). MMN ei edellytä koehenkilön tarkkaavaisuutta vaan voi syntyä esimerkiksi koetilanteessa, jossa koehenkilö suorittaa visuaalista tehtävää ja jättää kuuloärsykkeet huomiotta. Koska vaste ilmenee monenlaisissa koetilanteissa, joissa ärsykepoikkeavuus voi olla luonteeltaan abstraktia (ei mihinkään tiettyyn fyysikaalisen parametrin arvoon liittyvää), sen on tulkittu kertovan jonkinlaisesta yksinkertaisesta ja automaattisesta sensorisesta älykkyydestä kuuloaivokuoressa, missä sen tärkein lähde sijaitsee. MMN saavuttaa huippuamplitudinsa 100–200 millisekunnin kuluttua ärsykepoikkeamasta, ja amplitudin suuruus riippuu poikkeaman suuruudesta (Näätänen ym. 2001).

MMN:n amplitudi on skitsofreniapotilailla pienempi kuin terveillä, ja ero havaitaan luotettavimmin käytettäessä koeasetelmaa, jossa ärsyksen poikkeavuus liittyy äänten keston (Umbrecht ja Krljes 2005). Tavanomainen psykoosilääkitys ei tutkimusten mukaan selitä MMN:n amplitudissa havaittuja muutoksia, eikä näyttöä

ole myöskään atyyppisten psykoosilääkkeiden vaikutuksesta (Korostenskaja ym. 2005).

MMN:n amplitudin pienenemisen skitsofreniassa on havaittu liittyvän lyhyt- ja pitkäkestoisesta muistin huononemiseen (Baldeweg ym. 2004). Lightin ja Braffin (2005) tuoreessa tutkimuksessa MMN:n amplitudin pieneneminen skitsofreniapotilailla oli yhteydessä huonoon selviämiseen päivittäisissä toiminnoissa. N-metyyli-D-aspartaatti- eli NMDA-reseptorit ovat keskeisessä roolissa MMN:n synnyssä, sillä NMDA-agonistit estävät MMN:n syntymisen. Tämä on tulkittu tärkeäksi seikaksi skitsofrenian kannalta, sillä NMDA-reseptorien poikkeavuuksien ja glutamaattivälitteisen hermosolutoiminnan on esitetty olevan osasy skitsofrenian patofysiologiaan ja puutteisiin työmuistissa (Javitt ym. 1996).

N400-vaste: semanttinen muisti ja kielen ymmärtäminen. Edellä esitellyt jännitevaste-komponentit ovat eniten tutkittuja ja myös selkeimpiä skitsofreniaan liittyviä psykofysiologisia muutoksia. Näiden lisäksi on havaittu poikkeavuuksia ajallisesti myöhäisemmässä N400-komponentissa. Se on polariteetiltaan negatiivinen vaste, jonka huippulatenssi esiintyy noin 400 millisekunnin kuluttua ärsykkeen esittämisestä. Komponentin uskotaan heijastavan semanttisen (eli käsitteisiin ja merkityksiin liittyvän) muistin toimintaa kielen ymmärtämisessä, ja sitä tutkitaan koeasetelmissa, joissa koehenkilölle esitetään merkitykseltään erilaisia lauseita tai sanapareja (Kutas ja Federmeier 2000). Skitsofreniapotilaiden N400-vasteessa on havaittu monenlaisia poikkeamia. Niiden on tulkittu kertovan jonkinlaisesta semanttisesta hyperaktiivatiosta, jonka ajatellaan liittyvän skitsofreniassa usein ilmenevään ha-

janaiseen puheeseen ja outoihin miellelyhtymiin (Kumar ja Debruille 2004).

On myös näyttöä siitä, että poikkeavuudet N400-vasteessa korreloivat ajatushäiriön vakavuuden kanssa (Kostova ym. 2005). N400-vaste heijastaa aktiivisuutta ainakin ohimolohkojen, hippokampuksen ja otsalohkojen etuosan alueilla (Kutas ja Federmeier 2000). Muutokset N400-vasteessa saattavat liittyä epätasapainoon NMDA-tyyppisten glutamaattivälitteisten hermosolujen toiminnassa, sillä NMDA-agonistina toimivan ketamiinin tiedetään saavan aikaan skitsofreniassa havaittavia psykoottisia oireita ja vaikuttavan myös N400-vasteeseen (Kumar ja Debruille 2004).

Ovatko jännitevaste muutokset skitsofrenian endofenotyyppejä?

Skitsofrenia on vahvasti perinnöllinen sairaus, mutta sen taustalla olevien geenimuutosten löytäminen on osoittautunut erittäin vaikeaksi. Skitsofrenia onkin monitekijäinen sairaus, jonka

YDINASIA T

- **Aivojen tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ovat pään pinnalta mitattavia sensoristen, kognitiivisten tai motoristen tapahtumien aikaansaamia pieniä muutoksia aivojen sähköisessä toiminnassa.**
- **Jännitevasteiden etuna on niiden hyvä ajallinen tarkkuus, mistä kognitiivisesta prosessista tietty jännitevaste-komponentti kertoo.**
- **Skitsofrenian yhteydessä on havaittu muutoksia useissa jännitevaste-komponenteissa.**
- **Poikkeavuudet negatiivisessa poikkeusärsykevasteessa (mismatch negativity, MMN) ovat yhteydessä skitsofreniapotilaiden heikentyneeseen selviytymiseen päivittäisissä toiminnoissa.**
- **P300- ja P50-vasteissa havaitaan muutoksia sekä skitsofreniapotilailla että heidän terveillä lähisukulaisillaan ja niiden periytyvyys on suuri.**

taustalla on useita geenejä ja ympäristötekijöitä sekä niiden yhteisvaikutuksesta aiheutuvia tekijöitä. Toinen geenitutkimusta vaikeuttava tekijä on skitsofrenian haasteellinen diagnosointi, joka perustuu oireisiin eikä mihinkään mitattavaan fysiologiseen muutokseen. On arveltu, että ns. endofenotyyppi-irteiden löytäminen helpottaisi niin geneettisiä tutkimuksia kuin mahdollisesti sairauden diagnosointiakin. Endofenotyyppillä tarkoitetaan jotakin mitattavissa olevaa piirret-

Skitsofreniapotilailla on havaittu tapahtumasidon- naisissa jännitevasteissa poikkeavuuksia, jotka liittyvät useiden eri aivo- alueiden aktiivisuuteen

tä, joka paikantuu ikään kuin genotyypin ja puhjetun sairauden väliselle tasolle ja jota ei voida suoraan havaita. Endofenotyyppi saattaa olla luonteeltaan esimerkiksi

neurofysiologinen tai neuroanatominen, biokeemiallinen tai kognitiivinen piirre, joka täyttää mm. seuraavat ehdot: endofenotyyppin tulee liittyä tutkittavaan sairauteen, olla periytyvä ja riippumaton sairauden tilasta sekä ilmetä sairastuneiden ihmisten terveillä geneettisesti läheisillä sukulaisilla yleisemmin kuin väestössä keskimäärin (Gottesman ja Gould 2003).

Skitsofrenian endofenotyypeiksi on esitetty mm. kognitiivisia muutoksia ja silmänliikkeiden poikkeavuuksia (esim. Tuulio-Henriksson ym. 2000, Nygrén ym. 2004). Myös tapahtumasidonnaiset jännitevasteet ovat saaneet tässä suhteessa huomiota osakseen. Skitsofrenian yhteydessä tutkittujen jännitevasteekomponenttien amplitudien ja latenssien periytyvyys on arvioitu yli 60 %, mikä on antanut perusteita tutkia, havaitaanko potilailla ilmeneviä jännitevasteiden muutoksia myös heidän terveillä lähisukulaisillaan (Hall ym. 2006).

P300-vasteen poikkeavuuksia skitsofreniapotilaiden terveillä lähisukulaisilla on todettu useissa tutkimuksissa, ja tuoreen meta-analyysin mukaan P300-vasteen amplitudi on lähisukulaisilla pienentynyt ja latenssi viivästynyt verrokkeihin nähden. Poikkeavuus näyttäisi kuitenkin olevan terveillä sukulaisilla vähäisempi kuin potilailla (Bramon ym. 2005).

Myös P50-vasteen vaimenemisessa on skitso-

freniapotilaiden lähisukulaisilla havaittu samantyyppisiä poikkeavuuksia kuin potilailla. Lähisukulaiset sijoittuvat ryhmänä terveiden verrokien ja potilaiden välille (Clementz ym. 1998). On myös näyttöä siitä, että niillä, joilla esiintyy skitsofrenian esioireita, on samantyyppisiä mutta vähäisempiä poikkeavuuksia P50-vasteen vaimentumisessa kuin jo sairastuneilla (Myles-Worsley ym. 2004) ja että poikkeamat ovat suurempia henkilöillä, joilla on sekä geneettinen riski sairastua skitsofreniaan että kliinisiä riskitekijöitä (Cadenhead ym. 2005).

MMN-vasteen osalta skitsofreniapotilaiden lähisukulaisilla tehdyt tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. MMN:n amplitudin on havaittu olevan sukulaisilla pienempi kuin riippumattomalla verrokkiryhmällä (Michie ym. 2002), mutta suuremmalla otoksella tehdysä tutkimuksessa tätä eroa ei löytynyt (Bramon ym. 2004a) eikä myöskään tutkimuksessa, jossa verrattiin eri elektrofysiologisia endofenotyyppi-ehdokkaista samassa aineistossa (Price ym. 2006). MMN:n amplitudissa ei myöskään havaittu poikkeavuutta kaksosaineistossa, ja poikkeavuudet MMN:ssä saattavatkin liittyä sairauden tilaan (Ahveninen ym. 2006). On esitetty, että MMN saattaisi tarjota objektiivisen psykofysiologisen indeksin skitsofrenian patofysiologian etenemisestä sairauden alkuvaiheessa (Sallisbury ym. 2002).

N400-vasteen osalta on olemassa vain yksi tutkimus, jossa on ollut mukana skitsofreniapotilaiden terveitä lähisukulaisia. Siinä havaittiin N400-vasteen poikkeavuuksia vain sukulaisilla, joilla oli myös kliinisesti arvioituna riski sairastua skitsofreniaan (Kimble ym. 2000).

Jännitevasteekomponenteista P300 ja P50 näyttävät olevan lupaavia ehdokkaita skitsofrenian endofenotyyppi-irteiksi. Niissä havaitaan muutoksia sekä skitsofreniapotilailla että heidän terveillä lähisukulaisillaan, ja niiden periytyvyys on melko suuri. Näiden komponenttien muutoksia on myös onnistuttu yhdistämään joihinkin skitsofrenian oletetuista ehdokasgeeneistä (Blackwood ym. 2001). Monien muidenkin endofenotyyppi-ehdokkaiden tavoin nämä jännitevasteemuutokset eivät kuitenkaan ole spesifisiä skitsofrenialle. Myös bipolaarihäiriössä on

havaittu samankaltaisia P300-vasteen poikkeavuuksia (O'Donnell ym. 2004). Alkoholisteilta on havaittu muutoksia sekä P300-vasteessa (Porjesz ym. 2005) että P50-vasteen amplitudin vähenemisessä (Marco ym. 2005). Pricen ym. (2006) tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että skitsofreniapotilaat, heidän terveet lähisukulaisensa ja riippumattomat verrokkit erotteli parhaiten monimuuttujamalli, joka yhdisti P300-, P50- ja MMN-vasteet sekä poikkeavuudet silmänliikkeiden antisakkadeissa. Moniulotteiset elektrofysiologiset endofenotyypit saattavatkin olla hyödyllisiä yritettäessä selvittää skitsofrenian monimutkaisten ja vaihtelevien oireiden neurobiologiaa.

Lopuksi

Yleisesti hyväksytyyn käsityksen mukaan skitsofrenia on aivojen kehityksen häiriö, joka ilmenee monilla aivoalueilla ja monessa kohdassa aivojen kehitystä. Ei siis ole yllättävää, että skitsofreniapotilailla on havaittu suurten hermosolujoukkojen toimintaa heijastavissa tapahtumasidonnaisissa jännitevasteissa poikkeavuuksia, jotka liittyvät useiden eri aivoalueiden aktiivisuuteen ja heijastelevat kognitiivisten toimintojen kirjoja yksinkertaisista sensorisista toimintoista aina kielen ymmärtämiseen asti. Jännitevasteiden etu on niiden hyvä ajallinen tarkkuus, joka mahdollistaa kognitiivisten prosessien mittaamisen millisekuntien tarkkuudella

(Luck 2005). Toinen tärkeä tekijä on se, että kaikki tutkimusasetelmat eivät vaadi tutkittavalta lainkaan aktiivista osallistumista koetilanteeseen, mikä mahdollistaa monenlaisten potilaiden tutkimisen. Nämä ominaisuudet yhdistettynä lisääntyvään tietoon jännitevaste muutosten yhteydestä skitsofrenian ehdokasgeeneihin ja kognitiivisiin muutoksiin tekevät jännitevasteista kiinnostavan tutkimusmenetelmän selvitetessä monimutkaisten sairauksien syntymekanismia.

Jännitevasteilla on toki myös huonoja ominaisuuksia, kuten jokaisella tutkimusmenetelmällä. Yksi merkittävä seikka on löydösten tulkitsemisen vaikeus. On usein epäselvää, mistä tietty jännitevaste komponentti kertoo – niin kognitiivisten prosessien kuin aivotoiminnankin tasolla tarkasteltuna. Hyvä esimerkki tästä on P300-vaste, jonka toiminnallinen merkitys ja lähteet aivoissa eivät ole täysin selvillä 40 vuoden tutkimuksen jälkeenkään. Jännitevaste komponenttien merkityksestä voidaan kuitenkin tulevaisuudessa saada yksityiskohtaisempaa tietoa käyttämällä niiden lähteiden paikannuksessa tarkempia menetelmiä, joissa hyödynnetään kuvantamistietoa aivojen rakenteesta ja toiminnasta (Dale ym. 2000). Jännitevasteiden mittaamisen hyöty skitsofrenian tutkimuksessa ja mahdollisissa kliinisisissä sovelluksissa saadaan yhdistämällä näin saatu tieto muihin neurofysiologisiin ja neuropsykologisiin tutkimuksiin, aivojen kuvantamistutkimuksiin ja genetiikkaan.

Kirjallisuutta

- Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Osipova D, ym. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:612–20.
- Baldeweg T, Klugman A, Gruzeliier J, Hirsch S. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203–17.
- Blackwood D. P300, a state and a trait marker in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:771–2.
- Blackwood DHR, Fordyce A, Walker MT, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001;69:428–33.
- Bruff DL, Light GA. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:75–85.
- Bramon E, Croft RJ, McDonald C, ym. Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res* 2004(a);67:1–10.
- Bramon E, McDonald C, Croft RJ, ym. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 2005;27:960–8.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004(b);70:315–29.
- Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, Bruff DL. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biol Psychiatry* 2005;57:1504–9.
- Clementz BA, Geyer MA, Bruff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 1998;155:1691–8.
- Dale AM, Liu AK, Fischl BR, ym. Dynamic statistical parameter mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 2000;26:55–67.
- Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P, Gur RC, Gur RE. P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neuropsychological indices of attention. *Schizophr Res* 1998;33:157–67.
- Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, ym. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatr* 1996;53:1114–21.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: ety-

- mology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–45.
- Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, ym. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet* 2006;36:845–57.
- Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993;65:413–97.
- Isohanni M, Honkonen T, Vartiainen H, Lönnqvist J. Skitsofrenia. Kirjassa: Lönnqvist J, Heikkinen M, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. Psykiatria. Helsinki: Kustannus oy Duodecim, 1999, s. 57–117.
- 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.
- Jeon Y, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 2003;40:684–701.
- Kimble M, Lyons M, O'Donnell B, Nestor P, Niznikiewicz M, Toomey R. The effect of family status and schizotypy on electrophysiologic measures of attention and semantic processing. *Biol Psychiatry* 2000;47:402–12.
- Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kähkönen S. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:543–8.
- Kostova M, Passerieux C, Laurent J, Hardy-Baylé M. N400 anomalies in schizophrenia are correlated with the severity of formal thought disorder. *Schizophr Res* 2005;78:285–91.
- Kumar N, Debruille J B. Semantics and N400: insights for schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:89–98.
- Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci* 2000;4:463–70.
- Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127–36.
- Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2000;157:767–71.
- Linden DEJ. The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* 2005;11:563–76.
- Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2005.
- Marco J, Fuentesilla L, Grau C. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neurosci Lett* 2005;375:174–7.
- Martin-Loeches M, Molina V, Muñoz F, ym. P300 amplitude as a possible correlate of frontal degeneration in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:121–8.
- McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, ym. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:321–31.
- Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:749–58.
- Myles-Worsley M, Ord L, Blailes F, Ngiralmu H, Freedman R. P50 sensory gating in adolescents from a Pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:663–7.
- Nieman DH, Koelman JHTM, Linszen DH, Bour LJ, Dingerms PM, Ongero de Visser BW. Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;55:105–13.
- Nygrén E, Müller K, Honkonen T. Silmänliikkeiden poikkeavuudet skitsofreniassa. *Duodecim* 2004;120:545–52.
- Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. »Primitive intelligence» in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001;24:283–8.
- O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2004;53:45–55.
- Otten LJ, Rugg MD. Interpreting event-related brain potentials. Kirjassa: Handy TC, toim. Event-related potentials. A methods handbook. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2005, s. 3–16.
- Porjesz B, Rangaswamy M, Kamarajan C, Jones KA, Padmanabhapillai A, Begleiter H. The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clin Neurophysiol* 2005;116:993–1018.
- Price GW, Michie PT, Johnston J, ym. A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the Western Australian family study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:1–10.
- Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:686–94.
- Tuulio-Henriksson A, Ilonen T, Pirkola T, Lönnqvist J. Neuropsykologia skitsofrenian tutkimuksessa ja hoidossa. *Duodecim* 2000;116:1453–8.
- Umbrecht D, Krjes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1–23.
- Valkonen-Korhonen M, Könönen M, Yppärilä H, ym. Cerebral signs of altered adaptability in females with acute psychosis. *Schizophr Res* 2002;55:291–301.

ANTTI LATVALA, psykologian ylioppilas, apulaistutkija
antti.latvala@helsinki.fi

ANNAMARI TUULIO-HENRIKSSON, FT, dosentti, erikoistutkija
Helsingin yliopisto, psykologian laitos ja
Kansanterveyslaitos,
mielenterveyden ja alkoholitutkimuksen osasto
Mannerheimintie 166
00300 Helsinki