

**AIVOVASTEET LOKAATIO- JA INTENSITEETTIMUUTOKSIIN  
TUNTOÄRSYKKEISSÄ TERVEILLÄ AIKUISILLA**

Emmi Arponen ja Anna-Reeta Kärkkäinen

Pro gradu -tutkielma

Psykologian laitos

Jyväskylän yliopisto

Maaliskuu 2020

## **ABSTRACT**

UNIVERSITY OF JYVÄSKYLÄ

Department of Psychology

ARPONEN, EMMI; KÄRKKÄINEN, ANNA-REETA: Brain responses to location and intensity changes in the somatosensory modality in healthy adults

Master's thesis, 23p., 1 appendix

Supervisors: Piia Astikainen, Elina Kangas

Psychology

March 2019

---

This study investigated change detection in the somatosensory system by applying the mismatch response (MMR), a component of the event-related potential. The objective of this study was to examine whether the brain's automatic change-detection mechanism reacts to deviant stimuli differing from the repetitive standard stimuli in location and intensity in the somatosensory modality in healthy participants aged 19-58 years. During the study the participants watched a mute film and got electrical pulses on their fingers. In the intensity experiment, stimuli differing in intensity were presented with an inter-stimulus interval of 390-490 ms to the forefinger. In the location experiment, the stimuli were presented to the little finger and index finger with the same intervals as in the intensity experiment. The participants were informed not to pay attention to the electrical pulses. The pulses were given in a random order, 86 % of the stimuli being standard and 14 % deviant stimuli. We analyzed the MMR using mean amplitude values at 150-190 ms time window. The results showed that the responses to deviant stimuli differed from the responses to standard stimuli in the location experiment. This indicates an automatic change detection in the somatosensory modality, which is the counterpart to mismatch negativity in the auditory and the visual modalities. No MMR was found for the intensity changes.

Keywords: somatosensory mismatch response (sMMR), event-related potential (ERP), oddball-paradigm, location change, intensity change

## TIIVISTELMÄ

JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Psykologian laitos

ARPONEN, EMMI; KÄRKKÄINEN, ANNA-REETA: Aivovasteet lokaatio- ja intensiteettimuutoksiin tuntoärsykkeissä terveillä aikuisilla

Pro gradu -tutkielma, 23s., 1 liites.

Ohjaaja: Piia Astikainen, Elina Kangas

Psykologia

Maaliskuu 2020

---

Tässä tutkimuksessa tutkittiin muutoksen havaitsemista tuntoärsykkeissä tarkastelemalla poikkeavuusvastetta (MMR), joka on tapahtumasidonnaisten herätevasteiden komponentti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, reagoiko aivojen automaattinen muutoksenhavaitsemisjärjestelmä ihotunnon kautta annettuun poikkeavaan tuntoärsykkeeseen toistettujen ärsykkeiden sarjassa lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeissa terveillä 19-58- vuotiailla aikuisilla. Tutkimuksen aikana tutkittavat katselivat mykkäelokuvaa ja saivat sähköpulsseja sormiin. Intensiteetinmuutoskokeessa voimakkuudeltaan poikkeava ärsyke annettiin etusormeen ärsykkeiden esittämisen välisen ajan vaihdellessa 390-490 ms välillä. Lokaationmuutoskokeessa ärsykkeet annettiin etu- ja pikkusormeen käyttäen samoja ärsykkeiden esittämisen välisiä aikoja kuin intensiteetinmuutoskokeessa. Tutkittavia ohjattiin olemaan kiinnittämättä huomioita sähköpulsseihin. Sähköpulssit annettiin satunnaisessa järjestyksessä niin, että 86 % ärsykkeistä oli toistettuja ja 14 % poikkeavia ärsykeitä. Poikkeavuusvaste analysoitiin keskiarvoistettuja amplitudiarvoja käyttäen 150–190 ms aikaikkunassa. Tulokset osoittivat, että vasteet poikkeaviin ärsykkeisiin erosivat merkitsevästi vasteista toistettuihin ärsykkeisiin lokaationmuutoskokeessa. Tämä viittaa automaattiseen muutoksenhavaitsemiseen tuntoärsykkeissä, joka vastaa poikkeavuusnegatiivisuutta (MMN) kuulon- ja näönvaraisissa tutkimuksissa. Poikkeavuusvasteita ei löytynyt intensiteetinmuutoskokeessa.

Avainsanat: poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä (sMMR), tapahtumasidonnainen herätevaste (ERP), oddball-paradigma, lokaationmuutos, intensiteetinmuutos

# SISÄLLYS

JOHDANTO.....	1
Poikkeavuusnegatiivisuus .....	2
Poikkeavuusvasteet tuntoärsykkeissä.....	5
Tutkimuksen tavoitteet.....	8
METODIT .....	8
Osallistujat.....	8
Tutkimuksen kulku .....	9
Lokaationmuutoskoe.....	10
Intensiteetinmuutoskoe.....	10
EEG-rekisteröinti.....	10
Data-analyysi.....	11
Tilastollinen analyysi .....	12
TULOKSET.....	12
Lokaatiomuutoskoe.....	12
Intensiteetinmuutoskoe .....	14
Koeasetelmien keskinäiset korrelaatiot ja korrelaatiot tutkittavien ikään .....	17
POHDINTA.....	17
Lokaationmuutoskoe.....	17
Intensiteetinmuutoskoe .....	19
Lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeen vasteiden suuruuksien yhteydet tutkittavien ikään.....	20
Rajoitukset.....	22
Tulevia tutkimusaiheita.....	22
YHTEENVETO.....	23
LÄHTEET .....	24
LIITE 1 .....	31

## JOHDANTO

Ihmisen kyky sopeutua ympäristön jatkuvasti muuttuviin olosuhteisiin edellyttää ympäristössä ilmenevien poikkeavien ärsykkeiden havaitsemista (Naeije ym., 2016). Aivot kykenevät oppimaan ja ennustamaan ympäristön säännönmukaisuuksia ja nopeasti havaitsemaan säännönmukaisuuksista poikkeavat äkilliset muutokset aistiympäristössä (Wacongne, Changeux & Dehaene, 2012). Suurin osa tällaisesta ärsykkeiden erotteluprosessista on tiedostamatonta, eikä vaadi tarkkaavuuden aktiivisia resursseja (Strömmer, Tarkka & Astikainen, 2014; Wacongne ym., 2012).

Ihmisen tiedonkäsittelyn- ja välityksen sekä poikkeavien ärsykkeiden havaitsemisen perustana on aivojen hermosolujen eli neuronien aktivaatio (Paavilainen, 2016). Hermosolujen aktivaatio aivoissa aikaansaa sähköisiä impulsseja, jotka välittävät tietoa keskus- ja ääreishermoston välillä (Sanei & Chambers, 2007). Motoriset eli efferentit hermosolut kuljettavat toimintakäskyjä keskushermostosta ääreishermostoon ja sensoriset eli afferentit hermosolut vastaanottavat aistitietoa ympäristöstä ja kuljettavat sitä aivojen käsiteltäväksi (Paavilainen, 2016; Sanei & Chambers, 2007). Sensoristen eli afferenttien hermosolujen aivoihin kuljettama aistitieto voi olla peräisin mistä tahansa ihmisen aistijärjestelmästä, joita ovat näkö-, kuulo-, tunto-, maku- ja hajuaisti. Aivoihin kulkenut aistitieto käsitellään kullekin aistille omalla primaarilla eli ensisijaisella aivokuoren alueella, josta tieto jatkaa hermosoluista muodostuneiden hermoverkkojen avulla kulkua kunkin aistin sekundaarisille eli toissijaisille aivokuoren alueille ja sieltä aivojen syvempiin osiin tarkempaa käsittelyä varten. Aivoissa tapahtuva aistitiedon käsittely voi olla tiedostamatonta eli esitietoista, jolloin ihminen ei tiedosta aivoissa tapahtuvaa aistimusta tai tiedostettua, jolloin aistimuksesta muodostuu tiedostettu havainto (Moller, 2002).

Tapahtumasidonnaisella herätevasteella (event-related potential, ERP) eli tapahtumapotentiaalilla tarkoitetaan minkä tahansa sensorisen, motorisen tai kognitiivisen tapahtuman aikaansaamaa hetkellistä muutosta aivojen sähköisessä toiminnassa. Aivoissa tapahtuva sähköinen muutos on usein tiedostamaton ja se tapahtuu noin 1-1000 ms ärsykkeen ilmenemisen jälkeen (Nyrke, 2006). Tapahtumasidonnaiset herätevasteet liitetään usein havainnointiin, tehtäviin ja suorituksiin liittyviin sähköisiin ilmiöihin ja niiden katsotaan edustavan aivojen korkeimpia toimintoja (Nyrke, 2006). Lisäksi ne ovat aikaan sidottuja eli toistettu vaste keskushermostossa samaan ärsykkeeseen on ajallisesti muuttumaton (Mervaala ym., 2018).

Tapahtumasidonnaisista herätevasteista saadaan tietoa aivokuvantamisen menetelmillä ja tutkimustietoa hyödynnetään aivojen korkeimpien toimintojen kehityksen ja toiminnan selvittämiseen. Erityisesti aistimuksiin ja havaitsemiseen liittyviä teorioita on kyetty tutkimaan

tapahtumasidonnaisten herätevasteiden tarkkojen aikasidonnaisuuksien avulla (Woodman, 2010). Eniten käytössä oleva aivokuvantamisen menetelmä tapahtumasidonnaisten herätevasteiden tutkimiseen on elektroenkefalografia (EEG) eli aivosähkökäyrä (Nyrke, 2006; Sanei & Chambers, 2007). Elektroenkefalografia eli EEG on aivojen sähköisen toiminnan mittari, joka heijastaa laajan hermosolujoukon toimintaa pään iholle asetettujen elektrodien jännite-erojen avulla (Mervaala ym., 2018; Sanei & Chambers, 2007; Tatum, 2014). Mitattavissa olevan sähköisen signaalin syntyminen vaatii miljoonien hermosolujen samanaikaisen aktivoitumisen ja pään iholta mitattu EEG-signaali syntyy näin ollen lähes yksinomaan aivokuoren harmaan aineen pyramidisoluissa (Mervaala ym., 2018). Tapahtumasidonnaiset herätevasteet voivat aivosähkökäyrässä olla joko positiivisia tai negatiivisia, ja niitä kuvataan kirjaimilla P (positiivinen) ja N (negatiivinen) (Sanei & Chambers, 2007). Esimerkiksi P300 tarkoittaa, että vaste on positiivinen ja se on ilmennyt 300 millisekuntia ärsykkeen esittämisen jälkeen. Tapahtumasidonnaisia herätevasteita voidaan niiden positiivisuuden tai negatiivisuuden (polariteetti) lisäksi kuvailla sen avulla, milloin ajallinen vaste ärsykkeeseen ilmenee (latenssi), kuinka suuri kyseinen vaste on (amplitudi) ja mihin kohtaan aivoissa reaktio paikallistuu (Woodman, 2010).

## **Poikkeavuusnegatiivisuus**

Poikkeavuusnegatiivisuus (mismatch negativity, MMN) on aivojen tapahtumasidonnaisten herätevasteiden (ERP) komponentti, jossa aivot havaitsevat satunnaisesti esitetyn poikkeavan ärsykkeen jatkuvasti esitettyjen toistettujen ärsykkeiden sarjassa (Näätänen, Gaillard & Mäntysalo, 1978; Sanei & Chambers, 2007). Tästä eteenpäin tässä tutkimuksessa käytetään poikkeavuusnegatiivisuuden tilalla termiä poikkeavuusvaste, koska se sopii myös niihin vasteisiin, jotka ovat positiivisia polariteetiltaan.

Aivot reagoivat poikkeavaan ärsykkeeseen noin 100-250 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen ja aivokartoissa reagointi paikallistuu voimakkaimmin aivojen temporaalisille eli ohimonpuoleisille ja frontaalisille eli otsanpuoleisille alueille (Garrido, Kilner, Klaas & Friston, 2009; Partanen, 2006). Poikkeavuusvasteen oletetaan olevan automaattinen tarkkaavuudesta riippumaton reaktio ja sen on osoitettu ilmenevän jopa unen aikana sekä koomassa (Garrido ym., 2009; Näätänen 2003). Poikkeavuusvastetta tutkitaan usein tilanteissa, joissa ärsykkeet pyritään jättämään huomiotta (nk. ignore condition) ja tällä koasetelmalla pyritään välttämään

päällekkäisyydet muiden tapahtumasidonnaisten herätevasteiden komponenttien kanssa (Näätänen, Kujala & Winkler, 2011; Paavilainen, 2013).

Poikkeavuusvaste on alun perin havaittu Näätäsen, Gaillardin ja Mäntysalon (1978) kuuloaistiin pohjautuvassa kokeessa, jossa koehenkilöille esitettiin toistettujen kuuloärsykkeiden seassa satunnaisesti taajuudeltaan korkeampia eli poikkeavia kuuloärsykeitä niin, että tutkittavan tarkkaavuus oli ohjattu muualle (nk. oddball-paradigma). Poikkeavuusvaste ilmeni tutkittavilla tällöin 100-250 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen. Näätänen ja kollegat (1978) tulkitsivat tällöin toistuvien ärsykkeiden analysoinnin tapahtuvan kuuloaivokuoren lyhytkestoisilla sensorisilla muistiradoilla ja poikkeavan ärsykkeen aiheuttavan toistuvien ärsykkeiden muodostamasta lyhytkestoisesta muistijäljestä poikkeavan jäljen. Aivot havaitsevat muistijälkien yhteensopimattomuuden (mismatch) ja tästä seuraa negatiivinen muutos aivojen sähköisessä toiminnassa (Näätänen, 1992).

Tutkimus poikkeavuusvasteesta ja sen taustalla olevista neuraalisista mekanismeista on ollut aktiivista poikkeavuusvasteen löytymisestä nykyhetkeen saakka. Tutkimus on painottunut erityisesti kuuloaistiin ja kuuloaivokuorella tapahtuvaan aistitiedon käsittelyyn (Näätänen, Paavilainen, Rinne & Alho, 2007; Paavilainen, 2006). Poikkeavuusvaste on kuuloaistin yhteydessä saatu esiin lähes mitä tahansa ärsykkeen ominaisuutta, kuten esimerkiksi ärsykkeen taajuutta, voimakkuutta, sijaintia, kestoja, rytmiä, poikkeavien ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa (interstimulus interval, ISI) ja foneemista säännönmukaisuutta muuttamalla (Garrido ym., 2009). Kuuloaistin lisäksi poikkeavuusvastetta on tutkittu ja vastaavanlaiseen vasteen ilmeneminen havaittu myös muiden aistijärjestelmien, kuten näköaistin (Alho, 1992; Pazo-Alvarez, 2003; Astikainen, Ruusuvirta, Wikgren & Korhonen, 2004), hajuaistin (Pause & Krauel, 2000; Krauel, Schott, Sojka, Pause & Ferstl, 1999) sekä tuntoaistin (Akatusuka ym., 2005; Shinozaki, Yabe, Sutoh, Hiruma & Kaneko, 1998; Kekoni ym., 1997) yhteydessä. Poikkeavuusvasteen katsotaan edustavan aivojen automaattista esitietoista muutoksenhavaitsemisjärjestelmää sekä aivojen kykyä suorittaa automaattista vertailua peräkkäisten ärsykkeiden välillä (Garrido ym., 2009; Mervaala ym., 2018; Paavilainen, 2013). Automaattisen muutoksenhavaitsemisjärjestelmän on osoitettu paikallistuvan aivojen ohimonpuoleisille alueille ja ohimonpuoleisten alueiden aktivoitumisen oletetaan laukaisevan aivojen etuosiin paikallistuvan automaattisen vertailun ärsykkeiden välillä (Näätänen, 2003; Näätänen & Kreegipuu, 2011).

Poikkeavuusvastetta selittävän teorian lyhytkestoisista sensorisista muistiradoista ja niillä tapahtuvasta kuulonvaraisen aistitiedon koodauksesta on havaittu olevan oletettua monimutkaisempi. On havaittu, että kuulonvaraisen aistitiedon esitietoinen analysointi ei rajoitu pelkästään ärsykkeen tavanomaisiin tai yksinkertaisiin piirteisiin (esim. taajuus) vaan poikkeavuusvasteeseen on osoitettu

liittyvän kuuloaivokuorella tapahtuvaa ärsykkeiden abstraktien piirteiden käsittelyä, joka liitetään yleensä korkeamman tason kognitiivisiin toimintoihin (Näätänen ym., 2011; Paavilainen, 2013). Kuuloaivokuoren toteuttamat monimutkaiset kognitiiviset toiminnot havainnollistavat primitiivisen aisteihin pohjautuvan älykkyyden (primitive sensory intelligence) ilmenevän ainakin osittain jo kuuloaivokuorella (Näätänen & Kreegipuu, 2011). Esimerkiksi Winkler (2007) on ehdottanut, että poikkeavuusvasteen päätoiminto on mukauttaa ärsykkeestä muodostettu neuraalinen malli ympäristön moninaisiin säännönmukaisuuksiin. Tämä mahdollistaa peräkkäisten ärsykkeiden automaattisen prosessoinnin kuuloaivokuorella ilman tietoisien prosessoinnin läsnäoloa (Näätänen & Kreegipuu, 2011). Edellämainitut tulokset ovat linjassa tiedonkäsittelyn ennustavan koodaamisen teorian kanssa, johon myös poikkeavuusvaste on viime vuosina liitetty (Garrido ym., 2009; Paavilainen, 2013; Winkler, 2007). Ihmisen tiedonkäsittelyn nähdään perustuvan aivojen kykyyn muodostaa ennustuksia ympäristöstään aistitiedon ja muistin yhteistoiminnan avulla. Aivot muokkaavat ja päivittävät ennustusta aistitiedon avulla ja aistitiedon osittain korkeatasoinenkin käsittely tapahtuu niin, ettei se ole tietoisesti havaittavissa tai puettavissa sanalliseen muotoon (Garrido, 2009; Näätänen & Kreegipuu, 2011).

Kliinisessä työssä poikkeavuusvastetta voidaan pitää objektiivisena mittarina kuuloärsykkeiden erottelukyvyn sekä sensorisen muistin tutkimisessa, koska se ei vaadi tutkittavalta tarkkaavuuden resursseja (Näätänen, 2003). Epätyypillinen poikkeavuusvaste on liitetty useisiin neurologisiin ja neuropsykiatrisiin sairauksiin (Chen ym., 2014) Viivästyneiden poikkeavuusvasteiden on osoitettu ilmenevän ainakin lukemisen erityisvaikeuden eli dysleksian yhteydessä (Näätänen 2003; Schall, 2016). Psykiatristen sairauksien yhteydessä poikkeavuusvasteen viivästyemisellä on osoitettu olevan selvä yhteys skitsofreniaan (Näätänen, 2003). Lisäksi poikkeavuusvasteen on osoitettu heikkenevän iän myötä ja sen liitetään laajemmin iän mukanaan tuomaan lievään kognitiiviseen heikkenemiseen (Garrido ym., 2009; Strömmer ym., 2014). Esimerkiksi Strömmer ja kollegat (2014) osoittivat poikkeavuusvastetta tuntoärsykkeissä käsittelevässä tutkimuksessaan, että nuorten ja ikääntyneiden reaktiot poikkeaviin tuntoärsykkeisiin erosivat toisistaan. Poikkeavuusvaste löydettiin kahdella aikavälillä, jotka olivat 180-220 ms ja 250-290 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen. Ensimmäisellä aikavälillä (180-220 ms) ainoastaan nuorten ryhmässä löydettiin ero toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden välillä. Toisella aikavälillä (250-290 ms) poikkeavuusvaste löydettiin molemmissa ryhmissä, mutta ikääntyneiden ryhmässä vasteen suuruus eli amplitudi poikkeaviin ärsykkeisiin oli heikentynyt ja lisäksi se paikallistui aivokartoissa nuoria koehenkilöitä kapeammalle alueelle.



## Poikkeavuusvasteet tuntoärsykkeissä

Poikkeavuusvastetta on tutkittu eniten kuulo- ja näköaistin yhteydessä. Poikkeavuusvasteen on osoitettu kuitenkin ilmenevän myös tuntoaistiin pohjautuvissa kokeissa (mm. Akatsuka ym., 2005; Kekoni ym., 1997; Restuccia ym., 2009; Shinozaki ym., 1998; Spackman, Boyd & Towell, 2007; Strömmer ym., 2014) Tuntojärjestelmään pohjautuvissa tutkimuksissa poikkeavuusvaste on saatu esiin ainakin tuntoärsykkeen taajuutta (frekvenssi), sijaintia (lokaatio) ja kestoa muuttamalla (Chen ym., 2014; Strömmer ym., 2014). Poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä havaitaan aivoissa aktivoituneen raajan vastakkaisella puolella noin 100-200 ms ärsykkeen esittämisen jälkeen, joskin joissain tutkimuksissa on raportoitu hieman aikaisemmin ilmenevä poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä noin 60-90 ms kohdalla. Aivokartoissa poikkeavuusvasteen tuntoärsykkeissä on osoitettu paikallistuvan aivojen frontaalisisille eli otsanpuoleisille ja parietaalisille eli päälaenpuoleisille alueille (Akatsuka ym., 2007; Kekoni ym., 1997).

Kekoni ja kollegat (1997) osoittivat ensimmäisen kerran, että oddball-paradigmassa keskisormeen annetut värähtelyltään poikkeavat ärsykkeet peukaloon annettujen toistettujen ärsykkeiden välillä aiheuttivat 100 millisekunnin kohdalla 60 millisekuntia kestävä negatiivisen poikkeaman. Kekonin ja kollegoiden (1997) mukaan tämä tuntoaistiin liittyvä tapahtumasidonnainen poikkeama on kuulojärjestelmän poikkeavuusvastetta vastaava vaste tuntoärsykkeissä. Shinozaki ja kollegat puolestaan (1998) antoivat koehenkilöille sähköisiä pulsseja oddball-paradigmassa etu- ja keskisormeen. He löysivät negatiivisen poikkeaman 30-70 ms välillä sekä lisäksi positiivisen poikkeaman 100-200 ms välillä. Shinozakin ja kollegoiden (1998) tutkimuksessa positiivinen poikkeama heikkeni, kun ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa (ISI) pidennettiin. Tulos viittaa Shinozakin ja kollegoiden (1998) mukaan positiivisen poikkeavuusvasteen tuntoärsykkeissä liittyvän muutoksenhavaitsemismekanismiin, jolloin poikkeavuusvaste syntyy, kun poikkeavan ärsykkeen aikaansaama muistijälkeä verrataan sensorisen muistin toistetuista ärsykkeistä aiemmin muodostamaan muistijälkeen. Shinozaki ja kollegat (1998) esittivät, että ajallisesti hieman myöhemmin ilmenevää positiivista komponenttia voitaisiin erityisesti pitää vastineena kuulojärjestelmän poikkeavuusvasteelle.

Shinozakin ja kollegoiden (1998) alun perin raportoimaa positiivista komponenttia pidetään tuntoärsykkeissä ilmenevän poikkeavuusvasteen erityispiirteenä. Esimerkiksi Akatsuka ja kollegat (2005) käyttivät tutkimuksessaan parittaisia sähköisiä ärsykejä oddball-paradigmassa ja havaitsivat negatiivisen komponentin, joka ilmeni noin 60 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen sekä lisäksi suuren positiivisen komponentin, joka ilmeni noin 100-200 ms poikkeavan ärsykkeen

esittämisen jälkeen. Akatsuka ja kollegat (2005) tulkitsivat nämä komponentit kuulojärjestelmän poikkeavuusvastetta vastaaviksi vasteiksi tuntojärjestelmässä. Myös Spackman ja kollegat (2007) löysivät tutkimuksessaan sekä negatiivisen että positiivisen poikkeaman. He tutkivat oddball-paradigmassa eri sormiin annettuja värähtelyltään poikkeavia ärsykejä. Negatiivinen poikkeama ilmeni Spackmanin ja kollegoiden (2007) tutkimuksessa 90-170 ms poikkeavan ärsykeen esittämisen jälkeen ja sitä seurasi välitön positiivinen poikkeama 170-250 ms poikkeavan ärsykeen esittämisen jälkeen. Akatsukan ja kollegoiden (2005) tapaan myös Spackman ja kollegat (2007) tulkitsivat nämä poikkeamat tuntojärjestelmän vastineiksi kuulojärjestelmän poikkeavuusvasteelle.

Poikkeavuusvasteen ilmeneminen tuntoärsykeissä on aikuisten lisäksi pystytty osoittamaan myös terveiltä 7-11 vuotiailta lapsilta sekä jopa 6-7 kuukauden ikäisiltä vauvoilta (Restuccia ym., 2009; Shen, Weissa, Meltzoff & Marshalla, 2018b). Restuccia ja kollegat (2009) osoittivat 7-11 vuotiaille suoritettussa kokeessaan, että oddball-paradigmassa sähköisten pulssien avulla annetut poikkeavat ärsykkeet peukaloon ja pikkusormeen tuottivat lapsilla negatiiviset poikkeavuusvasteet 160 ms ja 220 ms poikkeavan ärsykeen esittämisen jälkeen. Shen ja kollegat (2018) osoittivat puolestaan oddball-paradigmassa, että kaulaan ja kämmenselkään annetut poikkeavat tuntoärsykkeet kasvoihin annettujen toistettujen tuntoärsykkeiden välillä tuottivat 6-7 kuukauden ikäisille vauvoille negatiivisen poikkeavuusvasteen 80-150 ms poikkeavan ärsykeen esittämisen jälkeen. Shenin ja kollegoiden (2018) tulos hyvin aikuisten kaltaisten poikkeavuusvasteiden ilmenemisestä vauvoilla on linjassa kuulonvaraisen poikkeavuusvasteiden tulosten kanssa. Kuulojärjestelmässä tehdyt poikkeavuusvasteen kokeet ovat osoittaneet, että aikuisten poikkeavuusvastetta muistuttava vaste on mahdollista havaita vauvoilla jo 6 kuukauden ikäisenä (Trainor ym., 2003).

Tuntojärjestelmässä ilmenevän poikkeavuusvasteen neuraalisen perustan tutkiminen on ollut kuulojärjestelmässä tehtyjä poikkeavuusvastetutkimuksia vähäisempää. Pikkuaivojen on osoitettu vaikuttavan tuntoärsykkeiden prosessointiin jo hyvin varhaisessa vaiheessa (Chen ym., 2014; Restuccia, Marca, Valeriani, Leggio & Molinari, 2007). Restuccia ja kollegat (2007) vertasivat terveitä koehenkilöitä ja pikkuaivojen toispuoleisesta vauriosta kärsiviä koehenkilöitä toisiinsa ja huomasivat, että vamma pikkuaivoissa aiheutti epänormaalin poikkeavuusvasteen tuntoärsykeissä, kun vaurioituneeseen käteen (samalla puolella kuin pikkuaivojen vaurio) annettiin sähköisiä ärsykejä oddball-paradigmassa. Restuccian ja kollegoiden (2007) mukaan tulos osoittaa, että pikkuaivot ovat osana varhaista muutoksenhavaitsemista tuntoärsykeissä, ja että pikkuaivojen vauriot voivat aiheuttaa aivokuorella heikentynyttä tuntoärsykkeiden prosessointia. Chen ja kollegat (2014) puolestaan käyttivät transkraniaalista tasavirtastimulaatiota pikkuaivojen stimulointiin yhtäaikaaisesti käteen annettujen poikkeavien tuntoärsykkeiden kanssa. Positiivinen tasavirtastimulaatio pikkuaivojen oikeaan puoliskoon voimisti poikkeavuusvasteen suuruutta

poikkeaviin tuntoärsykkeisiin ja negatiivinen tasavirtastimulaatio puolestaan pienensi poikkeavuusvasteen suuruutta. Chen ja kollegat (2014) päättelivät pikkuaivojen roolin olevan erityisen tärkeä poikkeavien tuntoärsykkeiden välittämisessä aivokuorelle ja vahvistivat tutkimukselleen Restuccian ja kollegoiden (2007) tekemää havaintoa pikkuaivojen roolista tuntoärsykkeiden prosessoinnissa. Etummaisen aivosarekkeen (eng. anterior insula) on myös osoitettu olevan ainakin jossain määrin yhteydessä tuntojärjestelmässä ilmenevän poikkeavuusvasteen hierarkkiseen prosessointiin (Allen ym., 2016). Allen ja kollegat (2016) osoittivat toiminnallisella magneettikuvauksella (eng. functional magnetic resonance imaging, fMRI), että etummaisen aivosarekkeen voimakas aktivaatio liittyy poikkeavien tuntoärsykkeiden prosessointiin oddball-paradigmassa. Poikkeava ärsyke aktivoi hierarkkisessa järjestyksessä ensin tuntoaivokuorta ja sitten otsalohkoa mutta etummainen aivosareke oli ainut aivoalue, joka osoitti myös lisääntyntä taaksepäin suuntautunutta aktiivisuutta takaisin tuntoaivokuorelle. Allen ja kollegat (2016) tulkitsivat etummaisen aivosarekkeen koordinoivan tuntoaistiin pohjautuvaa hierarkkista prosessointia ja toimivan osana poikkeavien tuntoärsykkeiden havaitsemista. Naeije ja kollegat (2018) tutkivat magnetoenkefalografian (MEG) avulla toistettuja ja poikkeavia tuntoärsykeitä oddball-paradigmassa. Vaste poikkeaviin ärsykkeisiin ilmeni 55-130 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen ja paikallistui pääosin sekundaariselle tuntoaivokuorelle. Naeije ja kollegat (2018) ehdottivat varhaisen tuntoärsykkeeseen liittyvän muutoksenhavaitsemisen prosessoinnin tapahtuvan ärsykkeen sijaintiin nähden aivojen vastakkaisella puolen pääosin sekundaarilla (S2) tuntoaivokuorella.

Tuntojärjestelmässä ilmenevän poikkeavan ärsykkeen havaitsemista voidaan soveltaa kliinisessä työssä erityisesti sellaisten neurologisten häiriöiden yhteydessä, joihin liittyy tuntoärsykkeiden erottelukyvyn vaikeuksia. Tällaisia neurologisia häiriöitä ovat esimerkiksi motorisen oppimisen vaikeus, dystonia ja autismin kirjon häiriöt (Näätänen, 2009; Restuccia, 2009). Esimerkiksi Chen ja kollegat (2018a) havaitsivat, että tuntoärsykkeissä mitattu esitietoinen muutoksenhavaitseminen oli poikkeavaa dystoniaa sairastavilla, kun heitä verrattiin terveisiin koehenkilöihin. Samanlaista poikkeamaa ei löydetty kuuloon pohjautuvassa koeariivissa (Chen ym., 2018a). Strömmer ja kollegat (2017) puolestaan vertasivat tunto- ja kuuloärsykeitä toisiinsa nuorilla ja vanhoilla koehenkilöillä. He löysivät vanhempien koehenkilöiden ryhmässä vaimentuneen poikkeavuusvasteen tuntoärsykkeissä, mutta samaa muutosta ei havaittu vanhemmilla koehenkilöillä kuuloon pohjautuvassa kokeessa. Strömmerin ja kollegoiden (2017) johtopäätöksenä oli, että tuntoärsykkeissä mitattavat poikkeavuusvasteet voivat olla herkempiä havaitsemaan ikääntymiseen liittyviä muutoksia kuin kuuloärsykkeissä mitattavat poikkeavuusvasteet.

## **Tutkimuksen tavoitteet**

Tämän tutkimuksen ensimmäisenä ja tärkeimpänä tavoitteena on selvittää, reagoiko aivojen automaattinen muutoksenhavaitsemisjärjestelmä ihotunnon kautta annettuun poikkeavaan tuntoärsykkeeseen oddball-paradigmassa lokaation- ja intensiteetinmuutuskokeissa. Aiemmat tuntoärsykeistä tehdyt tapahtumasidonnaisten herätevasteiden tutkimukset ovat osoittaneet, että ihotunnon kautta annettu poikkeava tuntoärsyke oddball-paradigmassa tuottaa poikkeavuusvasteen, joka vastaa kuulo- ja näköaistin poikkeavuusnegatiivisuuden vastetta. Ensimmäinen hypoteesi on, että vasteet poikkeaviin ja toistettuihin ärsykkeisiin eroavat toisistaan merkitsevästi sekä lokaation- että intensiteetinmuutuskokeissa.

Toinen tutkimuksen tavoite on tarkastella lokaation- ja intensiteetinmuutuskokeiden poikkeavuusvasteiden amplitudien keskinäisiä korrelaatioita, mikäli molempiin ärsyketyyppeihin syntyy poikkeavuusvaste. Toisena hypoteesina on, että lokaation- ja intensiteetinmuutoksen vasteiden suuruudet korreloivat keskenään.

Kolmas tutkimuksen tavoite on tarkastella sekä lokaation- että intensiteetinmuutuskokeen vasteiden amplitudien korrelaatiota tutkittavien ikään. Kolmantena hypoteesina on, että poikkeavuusvasteen amplitudi korreloi tutkittavien ikään niin, että vanhemmilla koehenkilöillä vasteen amplitudi on nuoria koehenkilöitä pienempi (Strömmer ym., 2017). Parhaan tietomme mukaan kahta eri tuntoaistin järjestelmää (lokaatio, intensiteetti) ei ole aiemmissä tutkimuksissa mitattu samoilta koehenkilöiltä.

## **METODIT**

### **Osallistujat**

Tutkimukseen ilmoittautui vapaaehtoisena 20 suomalaista tutkittavaa. Tutkimusaineisto kerättiin vuoden 2018 lokakuun ja vuoden 2019 toukokuun välillä. Kaikki tutkimukseen osallistujat olivat 18–60-vuotiaita, oikeakätisiä ja perusterveitä (ei itseraportoituja diagnosoituja neurologisia tai psykiatrisia sairauksia). Osallistujat tutkimukseen rekrytoitiin sähköpostin sekä tutkimuksesta

kertovan esitteen avulla. Tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat alle 18 tai yli 60 vuoden ikä, vasenkätisyys tai molempikäisyys, raskaus tai imetys, tämänhetkinen tai aiempi masennusdiagnoosi tai muu psykiatrinen diagnoosi, viimeaikaiset itse koetut masennusoireet (BDI-II >10), neurologiset sairaudet sekä terveydentilaan liittyvät syyt, kuten näön, kuulon, motoriikan tai kognitiivisten toimintojen merkittävä vajaus. Lisäksi keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden käyttö, huumeiden tai lääkkeiden väärinkäyttö sekä runsas alkoholin käyttö estivät osallistumisen tutkimukseen. Tutkimuksen sisäänottokriteerien täytyminen tarkistettiin jokaiselta tutkittavalta erikseen ennen EEG-mittausta puhelinhaastattelun avulla. Kahden henkilön aineisto jouduttiin jättämään tämän tutkimuksen ulkopuolelle, koska heille ei voitu suorittaa tuntoärsykevasteiden kokeita terveydellisten syiden vuoksi. Lopullinen tutkimusaineisto koostui 18 oikeakätisestä 19-58- vuotiaasta (KA= 34.8; KH= 14.6) henkilöstä. Tutkittavista henkilöistä naisia oli 16 ja miehiä 2. Kaikki tutkimuksen osallistujat saivat tiedotteen tutkimuksesta etukäteen ja he täyttivät suostumuslomakkeen ennen tutkimusta. Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta on antanut puoltavan lausunnon tutkimuksesta.

## **Tutkimuksen kulku**

Poikkeavuusvasteita tuntoärsykkeisiin testattiin tutkittavilta saman tutkimuksen aikana kahdessa eri koeasetelmassa. Ensimmäisessä kokeessa mitattiin lokaation eli ärsykkeen sijainnin muutoksenhavaitsemista ja toisessa kokeessa mitattiin intensiteetin eli ärsykkeen voimakkuuden muutoksenhavaitsemista. Puolet tutkittavista teki ensimmäisenä lokaationmuutoskokeen ja puolet intensiteetinmuutoskokeen. Tutkimuksen aikana tutkittava istui selkänojallisessa tuolissa 1,5 metrin päässä tietokoneen näytöstä erillisessä äänieristetyssä tutkimuhuoneessa. Mittausta monitoroitiin viereisestä huoneesta kameran avulla ja tutkijoilla oli puheyhteys tutkittavaan mikrofonin kautta. Tutkittava pystyi myös tarvittaessa puhumaan tutkijoille mikrofoniyhteyden avulla. Tutkittavia ohjeistettiin koetilanteessa olemaan kiinnittämättä erityistä huomiota tuntoärsykkeisiin ja keskittymään mykkäelokuvaan, josta tutkittavalle esitettäisiin kysymyksiä. Sähköisten pulssien tuottamiseen käytettiin Digitimeria (malli DS7A). Sähköiset pulssit olivat molemmissa koeasetelmissa kestoltaan 0,2 millisekuntia ja ne kulkivat sormiin joustavien rengaselektrodien avulla.

## **Lokaationmuutoskoe**

Lokaationmuutoskokeessa rengaselektrodit asetettiin vasemman käden etusormen ja pikkusormen tyvi- ja keskiluuhun (phalanx proximalis ja phalanx media) kohdalle. Elektrodien renkasiin laitettiin pastaa lisäämään sähkönjohtavuutta ja elektrodit asetettiin niin, etteivät ne kosketa toisiinsa. Lisäksi elektrodien välille sidottiin harso, jotta estettäisiin siltojen muodostuminen. Kaikilta tutkittavilta mitattiin tuntokynnykset tutkittavien subjektiiviseen kokemukseen perustuen ennen tutkimusta. Tuntokynnykset mitattiin erikseen molemmista sormista, ja kokeessa käytetty ärsykkeen voimakkuus oli tuntoärsykkeen lokaationmuutoskokeessa 1,5 x tuntokynnys. Ärsykkeiden kokonaismäärä oli 840. Satunnaisessa järjestyksessä annetuista ärsykkeistä 86% oli toistuvia ja 14% poikkeavia ärsykeitä. Ärsykkeiden esittämisen välinen aika oli joko 390 ms, 440 ms tai 490 ms satunnaisessa järjestyksessä.

## **Intensiteetinmuutoskoe**

Intensiteetinmuutoskokeessa rengaselektrodit asetettiin oikean käden etusormen tyviluun (phalanx proximalis) ja keskiluun (phalanx media) kohdalle. Elektrodien renkasiin laitettiin pastaa lisäämään sähkönjohtavuutta ja elektrodit asetettiin niin, etteivät ne kosketa toisiinsa. Lisäksi elektrodien välille sidottiin harso, jotta estettäisiin siltojen muodostuminen. Kaikilta tutkittavilta mitattiin tuntokynnykset tutkittavien subjektiiviseen kokemukseen perustuen ennen tutkimusta. Kokeessa käytetty matalan ärsykkeen voimakkuus oli tuntoärsykkeen intensiteetinmuutoskokeessa 1,5 x tuntokynnys ja korkean ärsykkeen voimakkuus 2,0 x tuntokynnys. Ärsykkeiden kokonaismäärä oli 840. Satunnaisessa järjestyksessä annetuista ärsykkeistä 86% oli toistuvia ja 14% poikkeavia ärsykeitä. Ärsykkeiden esittämisen välinen aika oli joko 390 ms, 440 ms tai 490 ms satunnaisessa järjestyksessä.

## **EEG-rekisteröinti**

Tutkimuksen aikana elektroenkefalografiaa (EEG) mitattiin NeurOne vahvistimella. EEG-verkossa (The HydroCel Geodesic Sensor net) oli 128 kanavaa. Mittauksen aikana elektrodien impedanssit

pyrittiin pitämään alle 20 k $\Omega$ . Referenssielektrodina toimi vertex-elektrodi eli päälakielektrodi. Maaelektrodi oli sijoitettu oikean käden ranteeseen kyynärluun puikkolisäkkeen (processus styloideus ulnae) päälle. Elektrodien sähköiset jännitteet vahvistettiin (BrainVisionQuickamp), kerättiin 0,1-400 Hz taajuusikkunalla ja tallennettiin tietokoneen kovalevylle 1000 Hz näytteenottotaajuudella.

## Data-analyysi

Aineiston analyysi tehtiin käyttäen Brain Vision Analyzer 2.1 – ohjelmaa. Häiriöiset kanavat tunnistettiin silmämääräisesti ja ne interpolointiin. Elektrodien signaalit suodatettiin (0,1 Hz - 30 Hz) ja niistä poistettiin 50 Hz taajuuskaista (notch filter). Signaalit segmentoitiin 500 millisekunnin aikaikkunoihin ärsyketyypeittäin erikseen toistuville ja poikkeaville ärsykkeille (alkaen 100 ms ennen ärsykettä ja päättyen 400 ms ärsykkeen esittämisen jälkeen). Seuraavaksi tehtiin perustason korjaus (baseline correction), perustasoksi määriteltiin -100 ms - 0 ms ennen ärsykettä. Artefaktit korjattiin käyttämällä ohjelman korjaustoimintoa.  $\pm 150 \mu\text{V}$  jännitearvon ylityksen sisältävät EEG-segmentit poistettiin. Myös sellaiset EEG-jaksot, joissa oli yli 50  $\mu\text{V}$  ero kahden peräkkäisen aikapisteen välillä, poistettiin. Lisäksi hyvin matalan aktiivisuuden jaksot (alle 0,5  $\mu\text{V}$  muutos 100 ms aikana) poistettiin. Seuraavaksi laskettiin keskiarvo poikkeaville ja toistetuille ärsykkeille erikseen käyttäen aikaväliä 100 ms ennen ärsykkeen esittämistä ja 400 ms ärsykkeen esittämisen jälkeen. Toistettujen ärsykkeiden keskiarvo laskettiin vain poikkeavia ärsykeitä edeltäville ärsykkeille. Näin toistettujen ärsykkeiden ja poikkeavien ärsykkeiden segmenttien määrä oli sama ja myös signaali-kohinasuhde (eng. signal-to-noise ratio) oli oletettavasti samankaltaisempi kuin jos olisi käytetty kaikkia standardivasteita.

Uusi referenssi laskettiin käyttämällä kaikkien kanavien keskiarvoa. Koehenkilöiden analyysihin sisällyttämisen kriteerinä pidettiin keskiarvoistettujen hyväksytyjen segmenttien määrää. Toistettujen ärsykkeiden segmenttejä ja poikkeavien ärsykkeiden segmenttejä tuli molempia olla yli 40. Lokaationmuutoskokeessa pikkusormeen annettujen poikkeavien ja toistuvien ärsykkeiden segmenttien keskiarvo oli 98. Etusormeen annettujen poikkeavien ärsykkeiden segmenttien keskiarvo oli 95 ja toistuvien 97. Intensiteetinmuutoskokeessa korkean intensiteetin poikkeavien ärsykkeiden segmenttien keskiarvo oli 99 ja toistuvien 100. Matalan voimakkuuden tilanteessa poikkeavien ja toistuvien ärsykkeiden segmenttien keskiarvo oli 99. Segmenttien tarkistuksen jälkeen analyysiin hyväksytyistä signaaleista määritettiin sMMN – komponentit. Määrittelyssä käytettiin 150–190

millisekunnin aikaikkunaa silmämääräisen arvioinnin perusteella ja käytetyt elektrodit valittiin aineiston perusteella. Lopulliset analyysiin valitut elektrodit olivat 106, 112, 118, 5 ja 6 (Liite 1).

## **Tilastollinen analyysi**

Poikkeavuusvasteen amplitudin keskiarvo aikaikkunassa 150–190 ms analysoitiin toistomittausten kaksisuuntaisella varianssianalyysillä ensin lokaatiomuutoskokeessa, jossa ryhmän sisäisinä muuttujina olivat lokaatio (etusormi, pikkusormi) ja ärsyketyyppi (toistettu, poikkeava) ja tämän jälkeen intensiteetinmuutoskokeessa, jossa ryhmän sisäisinä muuttujina olivat intensiteetti (korkea, matala) ja ärsyketyyppi (toistettu, poikkeava). Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin  $p < .05$ . Efektikoot raportoidaan varianssianalyysille ( $\eta^2_p$ ).

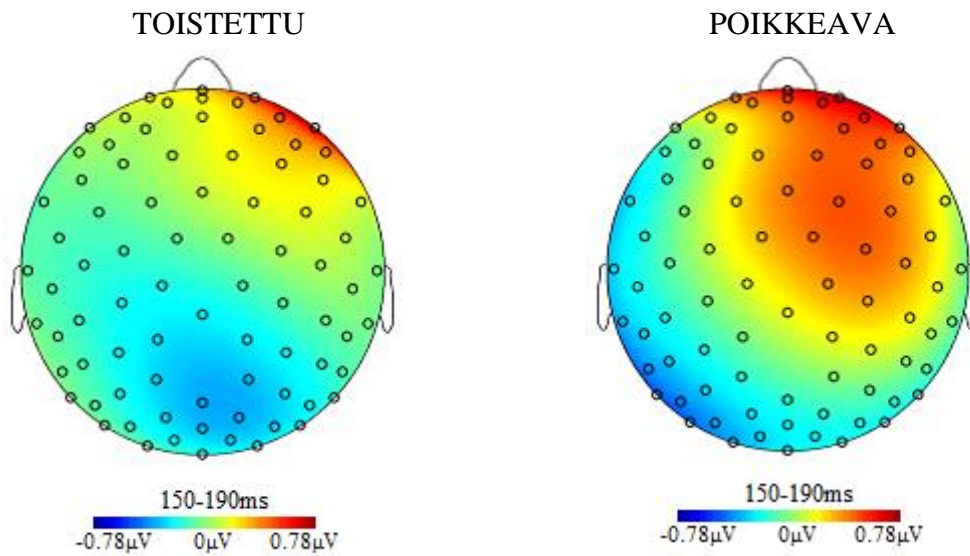
Lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeen erotusvasteiden amplitudien korrelaatiot tutkittavien ikään analysoitiin Pearsonin korrelaatiokertoimella. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin  $p < .05$

## **TULOKSET**

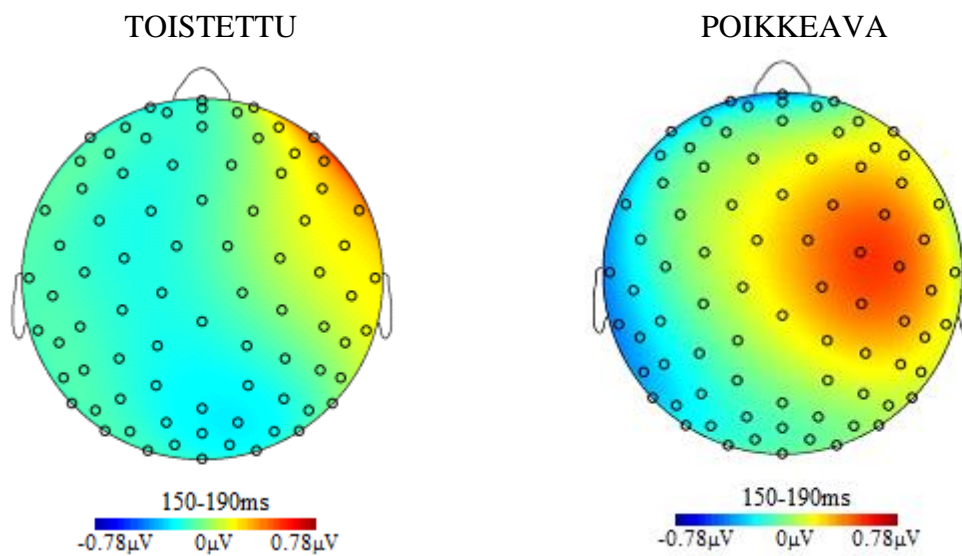
### **Lokaatiomuutoskoe**

Lokaationmuutoskokeessa ärsyketyypin päävaikutus oli tilastollisesti merkitsevä,  $F(1,17) = 4.789$ ,  $p = 0.043$ ,  $\eta^2_p = 0.220$ ). Vaste poikkeavaan ärsykkeeseen oli suurempi (KA = 0.491  $\mu\text{V}$ , KH = 0.848) kuin vaste toistettuun ärsykkeeseen (KA = 0.048  $\mu\text{V}$ , KH = 0.624). Toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden aivoaktiivisuuskartat esitetty kuviossa 1 ja 2 sekä keskiarvoistetut herätevasteet kuvioissa 3 ja 4. Lokaation päävaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä,  $F(1,17) = 1.975$ ,  $p = 0.178$ ,  $\eta^2_p = 0.104$ . Yhdysvaikutusta ei löytynyt,  $F(1,17) = 1.226$ ,  $p = 0.284$ ,  $\eta^2_p = 0.067$ .

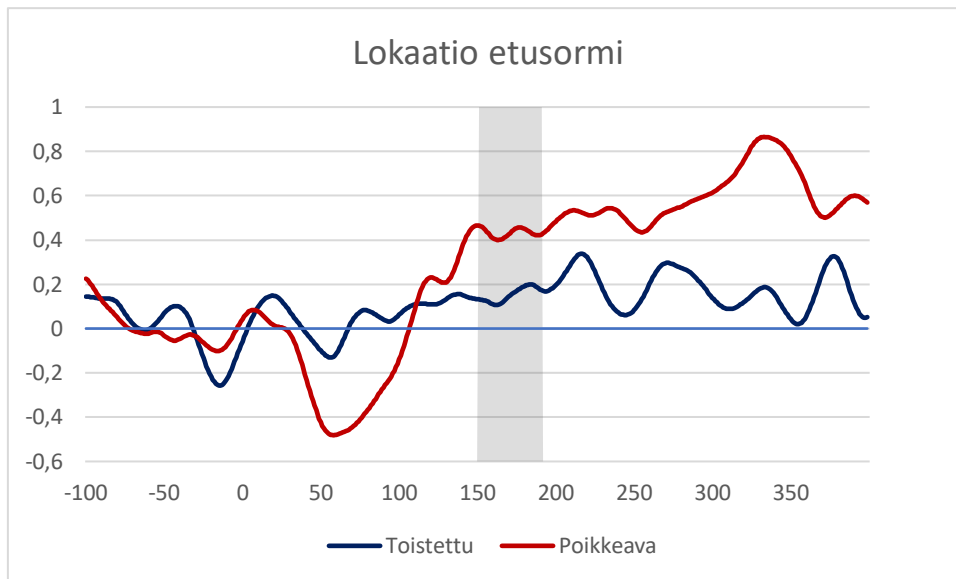




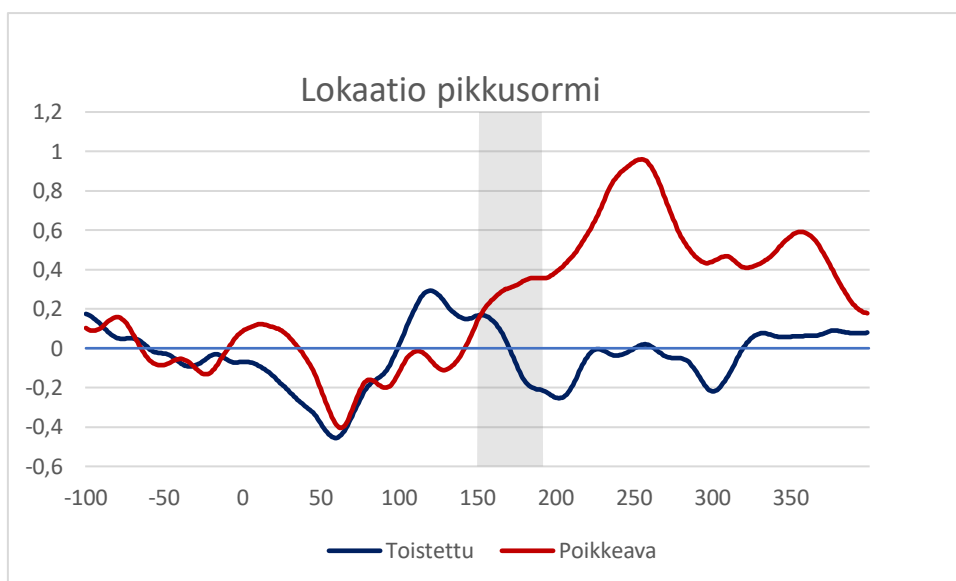
**KUVIO 1:** Aivoaktiivisuuskartat vasteista toistettuihin ja poikkeaviin ärsykkeisiin lokaationmuutoskokeesta (etusormi).  $N = 18$



**KUVIO 2:** Aivoaktiivisuuskartat vasteista toistettuihin ja poikkeaviin ärsykkeisiin lokaationmuutoskokeesta (pikkusormi).  $N = 18$



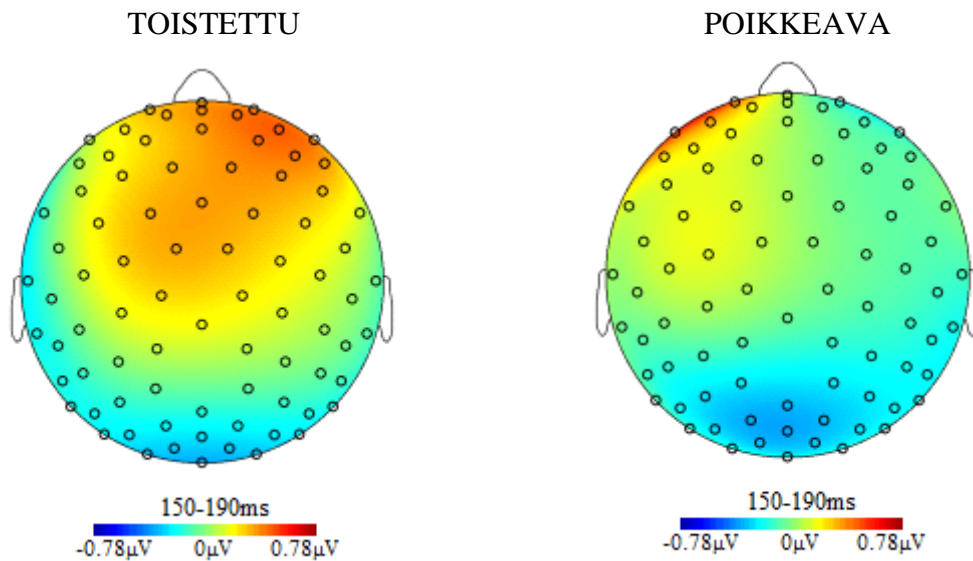
**KUVIO 3:** Keskiarvoistetut ( $n = 18$ ) toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden tuottamat herätevasteet lokaationmuutokokeessa (poikkeavat ärsykkeet etusormeen) 106, 112, 118, 5 ja 6 elektrodeista.. Y-akselilla amplitudi ( $\mu\text{V}$ ) ja x-akselilla aika ärsykkeen esittämisen alusta (ms).



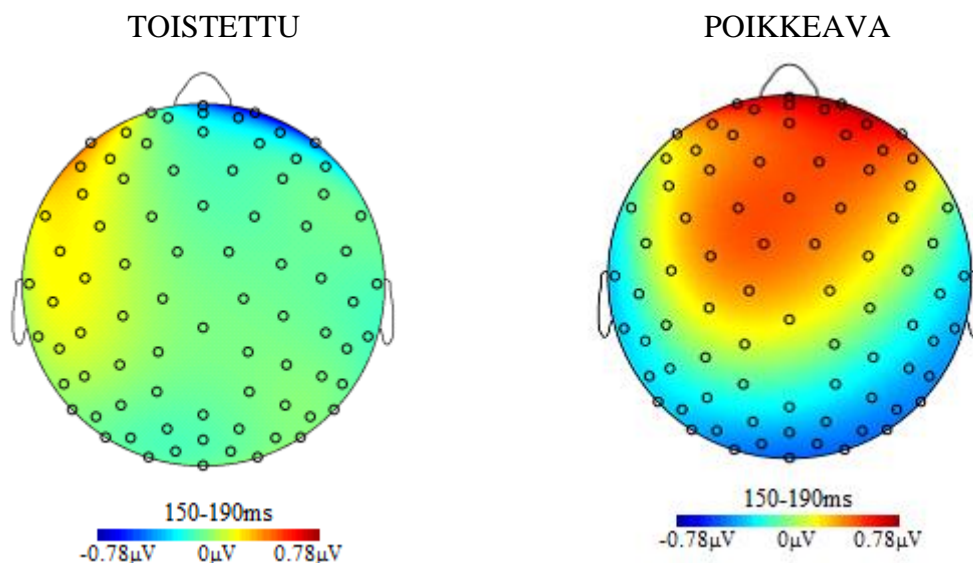
**KUVIO 4:** Keskiarvoistetut ( $n = 18$ ) toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden tuottamat herätevasteet lokaationmuutokokeessa (poikkeavat ärsykkeet pikkusormeen) 106, 112, 118, 5 ja 6 elektrodeista. Y-akselilla amplitudi ( $\mu\text{V}$ ) ja x-akselilla aika ärsykkeen esittämisen alusta (ms).

### Intensiteetinmuutokoe

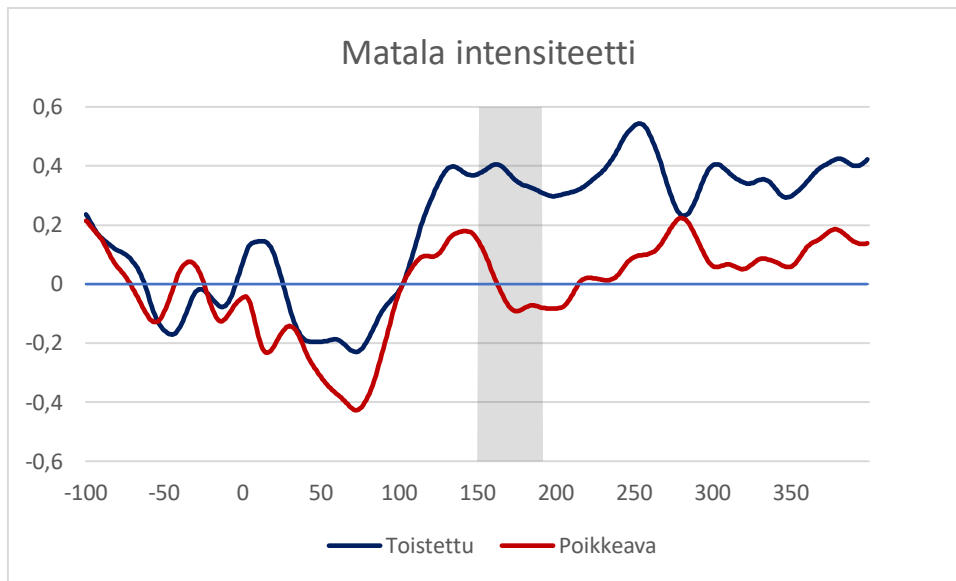
Intensiteetinmuutoskokeessa tilastollisesti merkitsevä päävaikutus löytyi ainoastaan intensiteetille, ( $F(1,17) = 23.56, p = <0.0001, \eta^2_p = 0.580$ ). Vaste korkeaan intensiteettiin ( $KA = 0.582 \mu V, KH = 0.686$ ) oli suurempi kuin vaste matalaan intensiteettiin ( $KA = 0.124 \mu V, KH = 0.688$ ). Aivoaktiivisuuskartat toistettuihin ja poikkeaviin ärsykkeisiin löytyy kuvioista 5 ja 6 sekä keskiarvoistetut herätevasteet kuvioista 7 ja 8. Ärsyketyypin päävaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevä,  $F(1,17) = 4.219, p = 0.056, \eta^2_p = 0.199$ . Yhdysvaikutusta ei löytynyt,  $F(1,17) = 1.256, p = 0.278, \eta^2_p = 0.069$ .



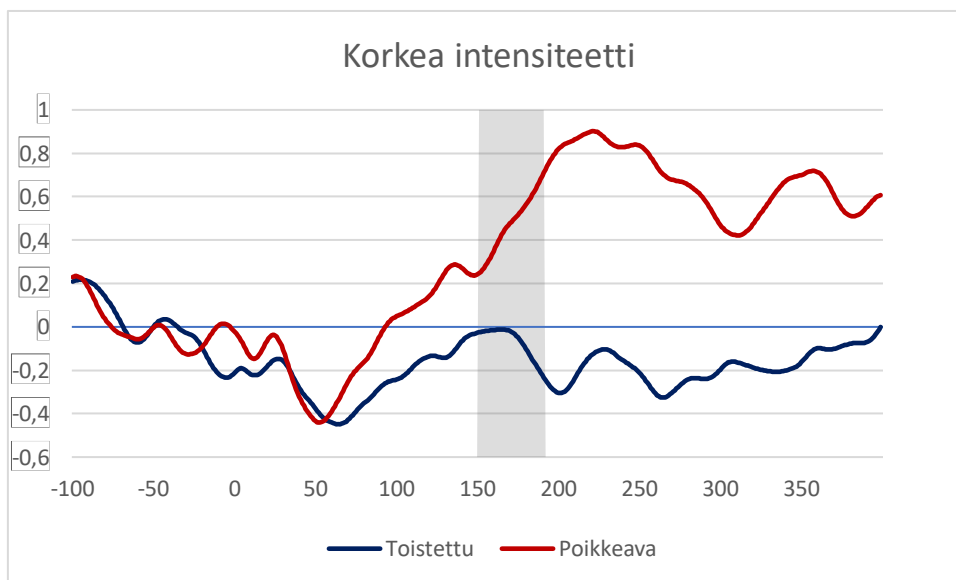
**KUVIO 5:** Aivoaktiivisuuskartat vasteista toistettuihin ja poikkeaviin ärsykkeisiin intensiteetimuutoskokeesta (matala intensiteetti).  $N = 18$



**KUVIO 6:** Aivoaktiivisuuskartat vasteista toistettuihin ja poikkeaviin ärsykkeisiin intensiteetinmuutoskokeesta (korkea intensiteetti).  $N = 18$



**KUVIO 7:** Keskiarvoistetut ( $n = 18$ ) toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden tuottamat herätevasteet intensiteetinmuutoskokeessa (matala intensiteetti poikkeavana ärsykkeenä) 106, 112, 118, 5 ja 6 elektrodeista.. Y-akselilla amplitudi ( $\mu V$ ) ja x-akselilla aika ärsykkeen esittämisen alusta (ms).



**KUVIO 8:** Keskiarvoistetut ( $n = 18$ ) toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden tuottamat herätevasteet intensiteetinmuutoskokeessa (korkea intensiteetti poikkeavana ärsykkeenä) 106, 112, 118, 5 ja 6 elektrodeista.. Y-akselilla amplitudi ( $\mu V$ ) ja x-akselilla aika ärsykkeen esittämisen alusta (ms).

## **Koeasetelmien keskinäiset korrelaatiot ja korrelaatiot tutkittavien ikään**

Lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteita ei korreloitu keskenään, koska ärsyketyypin päävaikutus löytyi ainoastaan lokaationmuutoskokeesta. Lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä ei kummassakaan kokeessa löytynyt tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota.

## **POHDINTA**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin aivojen automaattista muutoksenhavaitsemisjärjestelmää tuntoärsykkeisiin lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeissa oddball-paradigmassa. Tavoitteena oli selvittää, reagoiko aivojen automaattinen muutoksenhavaitsemisjärjestelmä ihotunnon kautta annettuun poikkeavaan tuntoärsykkeeseen toistettujen ärsykkeiden joukossa lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeissa ja löytyykö lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeiden vasteiden suuruuksien eli amplitudien väliltä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Lisäksi tarkasteltiin tutkittavien iän yhteyttä lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeiden vasteiden suuruuksiin.

Tässä tutkimuksessa poikkeavuusvaste tuntoärsykkeisiin löytyi ainoastaan lokaationmuutoskokeesta. Poikkeavuusvaste oli polariteetiltaan positiivinen ja analysoitiin latenssivälillä 150-190 ms. Poikkeavuusvastetta tuntoärsykkeisiin ei löytynyt intensiteetinmuutoskokeesta. Lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteiden suuruuksia ei korreloitu keskenään, koska poikkeavuusvastetta tuntoärsykkeisiin ei löydetty molemmista koeasetelmista. Lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

## **Lokaationmuutuskoe**

Tässä tutkimuksessa vasteet poikkeaviin ärsykkeisiin erosivat tilastollisesti merkitsevästi vasteista toistettuihin ärsykkeisiin lokaationmuutoskokeessa ja tulos vahvistaa ensimmäistä hypoteesiamme. Vasteet poikkeaviin ärsykkeisiin olivat suurempia kuin vasteet toistettuihin ärsykkeisiin, ja

polariteetiltaan positiivinen poikkeama ilmeni latenssivälillä 150-190 ms ja oli havaittavissa elektrodeilla, jotka olivat pään keskiosissa ärsykkeen esittämiselle vastakkaisella puolella. Poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä lokaationmuutokseen on löydetty aikuisilta esimerkiksi Shinozakin ja kollegoiden (1998) ja Strömmerin ja kollegoiden (2014; 2017) tutkimuksissa. Restuccia ja kollegat (2009) ovat osoittaneet poikkeavuusvasteen tuntoärsykkeissä lokaationmuutokseen ilmenevät myös lapsilla.

Poikkeavuusvasteilla tuntoärsykkeissä oletetaan kuulonvaraisen poikkeavuusnegatiivisuuden tavoin olevan tuntojärjestelmälle ominainen komponentti tuntoaivokuorella sekä otsalohkojen alueella (Shinozaki ym., 1998; Restuccia ym., 2009). Myös tässä tutkimuksessa aivokartoissa aktiivisuus paikallistui keski- ja sivuosiin (Kuviot 1 ja 2). Spackman ja kollegat (2007) ovat todenneet myöhemmin ilmenevän positiivisen poikkeaman sijoittuvan aivokartoissa aivojen keskiosiin sekä pääläen osiin ja tämän tutkimuksen tulos vahvistaa osaltaan tätä havaintoa.

Positiivinen poikkeama tuntoärsykkeissä on löydetty useissa tutkimuksissa ja sitä pidetään erityisesti tuntoärsykkeiden vastineena kuulonvaraiselle poikkeavuusnegatiivisuudelle (Akatsuka ym., 2005; Shinozaki ym., 1998; Spackman ym., 2007). Tässä tutkimuksessa positiivinen poikkeama ilmeni aikaisimmillaan latenssivälillä 150-190 ms. Shinozaki ja kollegat (1998) löysivät positiivisen poikkeaman 100-200 ms välillä. Myös Akatsuka ja kollegat (2005) havaitsivat suuren positiivisen komponentin, joka ilmeni noin 100-200 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen ja Spackman ja kollegat (2007) puolestaan löysivät positiivisen poikkeaman 170-250 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen. Erot latenssivälien pituuksissa aiempien tutkimusten ja tämän tutkimuksen välillä voivat johtua tutkimusten välisistä metodologisista eroista esimerkiksi käytetyn ärsykkeen suhteen. Useissa aiemmissa tutkimuksissa on käytetty ärsykkeenä värähtelyä, kun taas tässä tutkimuksessa ärsykkeenä käytettiin sähköisiä pulsseja. Shinozaki ja kollegat (1998) käyttivät myös tutkimuksessaan sähköistä pulssia ja metodologialtaan tutkimus oli lähes samanlainen kuin tämän tutkimuksen lokaationmuutuskokeessa, lukuunottamatta ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa (ISI), joka heidän tutkimuksessaan oli 1000 ms.

Tämän tutkimuksen tulos on linjassa myös Strömmerin ja kollegoiden (2014) löydösten kanssa. He löysivät kaksi positiivista poikkeamaa tuntoärsykkeissä latenssiväleiltä 180-220 ms ja 250-290 ms. Tässä tutkimuksessa löydetty positiivinen poikkeama sijoittuu ajallisesti samansuuntaisesti kuin Strömmerin ja kollegoiden (2014) tutkimuksessa löydetty ensimmäinen positiivinen poikkeama. Samanlaisen tuloksen ovat saaneet myös Strömmer ja kollegat (2017) uudemmassa tutkimuksessaan. Tässä tutkimuksessa ilmennyt positiivinen poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä lokaationmuutuskokeessa näyttäisi myös aivokartoissa paikallistuvan (Kuviot 1 ja 2) lähes samoille alueille ja kuin Strömmerin ja kollegoiden (2017) tutkimuksessa.

Tässä tutkimuksessa esiin tullut positiivinen poikkeama tuntoärsykkeissä näyttäisi sijoittuvan ajallisesti sekä paikantuvan aivokartoissa samoin kuin aiemmissa tutkimuksissa on esitetty ja olevan näin ollen linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa. Tämän tutkimuksen lokaationmuutuskokeessa ilmennyt tulos vahvistaa käsitystä kuulonvaraista poikkeavuusnegatiivisuutta vastaavan vasteen ilmenemisestä tuntoärsykkeiden yhteydessä.

### **Intensiteetinmuutuskoe**

Tässä tutkimuksessa vasteet poikkeaviin ärsykkeisiin eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi vasteista toistettuihin ärsykkeisiin intensiteetinmuutuskokeessa. Tulos oli yllättävä ja kumoo ensimmäisen hypoteesimme siitä, että tilastollisesti merkitsevä ero poikkeavin ja toistettujen ärsykkeiden välillä ilmenee sekä lokaationmuutos- että intensiteetinmuutuskokeissa. Intensiteettiä ärsykkeen ominaisuutena poikkeavuusvasteen ilmenemisen yhteydessä on tutkittu melko vähän. Tuntoärsykkeissä intensiteetinmuutosta ei parhaan tietomme mukaan ole aiemmin tutkittu koeasetelmassa, jossa analyysissa on otettu huomioon sekä ärsykkeen fyysiset piirteet että ärsykkeen esittämistiheys.

Kuulojärjestelmässä intensiteettiä ärsykkeen ominaisuutena on tutkittu jonkin verran ja tutkimukset osoittavat, että aivot reagoivat poikkeavaan ärsykkeeseen toistettujen ärsykkeiden joukossa silloin, kun ärsykkeen ominaisuutena on intensiteetti. Lisäksi on osoitettu että sekä matala että korkea intensiteetti poikkeavana ärsykkeenä tuottavat poikkeavuusvasteen (mm. Garrido ym., 2009; Giard, 1995; Näätänen, 1992; Näätänen, Pakarinen, Rinne & Takegata, 2004). Tässä tutkimuksessa matala ja korkea intensiteetti reagoivat eri tavalla, mikä ei ole poikkeavuusvasteelle kuulojärjestelmässä tyypillistä. Tämän tutkimuksen ja aiempien kuulojärjestelmässä tehtyjen tutkimusten välillä ilmenneitä eroja selittää tämän tutkimuksen ja aiempien tutkimusten väliset metodologiset erot poikkeavuusvasteen amplitudin laskemisessa. Tässä tutkimuksessa ärsykkeiden fyysiset piirteet kontrolloitiin vertaamalla vasteita fyysisesti samaan ärsykkeeseen toistettuna ja poikkeavana ärsykkeenä. Toistetut ja poikkeavat ärsykkeet käännettiin piirteiltään ja näin pyrittiin varmistamaan, ettei intensiteetinmuutuskokeessa ärsykkeen intensiteetti vaikuttaisi tulokseen. Kaikkien merkitsevien erojen ärsykkeiden aiheuttamien vasteiden välillä voitiin tässä tutkimuksessa tulkita heijastavan eroja esittämistäajuudessa. Aiemmat kuulojärjestelmässä tehdyt tutkimukset ovat käyttäneet metodologiaa, jossa toistettuja ja poikkeavia ärsykeitä on verrattu keskenään samassa

ärsykesarjassa. Tällöin ärsykkeiden fyysisiä piirteitä ei ole kontrolloitu eli ne eroavat toistettujen ja poikkeavien ärsykkeiden välillä.

Tämän tutkimuksen aikaikkuna valittiin valittiin Strömmerin ja kollegoiden (2017) tutkimuksen perusteella. Strömmer ja kollegat (2017) havaitsivat lokaationmuutoskokeessaan positiivisen poikkeaman 153-193 ms aikaikkunassa. Koska intensiteetinmuutosta tuntoärsykkeissä ei parhaan tietomme mukaan ole aiemmin tutkittu koeasetelmassa, jossa analyysissa on otettu huomioon sekä ärsykkeen fyysiset piirteet että ärsykkeen esittämistiheys, päädyttiin tässä tutkimuksessa aikaikkuna valitsemaan aiempien tuntoärsykkeissä tehtyjen lokaationmuutoskokeiden tulosten pohjalta. Kuulojärjestelmässä tehdyt tutkimukset intensiteetistä poikkeavana ärsykkeenä kuitenkin osoittavat, että poikkeavuusvaste kuuloärsykkeissä intensiteetinmuutoskokeessa on ilmennyt tähän tutkimukseen valittua aikaikkunaa myöhemmin. Esimerkiksi Giardin ja kollegoiden (1995) tutkimuksessa poikkeavuusvaste kuuloärsykkeisiin intensiteetinmuutoskokeessa ilmeni 180-210 ms aikaikkunassa. Lisäksi Shestopalovan ja kollegoiden (2019) kuuloaistiin pohjautuvassa tutkimuksessa havaittiin, että sekä intensiteetin kasvattaminen että pienentäminen tuottivat myöhäisen poikkeavuusvasteen, joka ilmeni vasta 250 ms jälkeen. Tässä tutkimuksessa vaste poikkeavaan intensiteetiltään korkeaan ärsykkeeseen kasvaa valitun aikaikkunan jälkeen (Kuvio 8). On mahdollista, että myöhäisemmän aikaikkunan valitseminen olisi voinut vaikuttaa tämän tutkimuksen tuloksiin.

Tämän tutkimuksen tulos osoittaa, että poikkeavuusvasteita ei löytynyt intensiteetinmuutoskokeessa. Tämän tutkimuksen ja aiempien tutkimusten väliset erot ärsykkeiden fyysisten piirteiden kontrolloinnissa voivat selittää osaltaan tulosta, mutta tämän tutkimuksen perusteella ei voida ratkaista sitä, miksi poikkeavuusvastetta ei löytynyt intensiteetinmuutokseen. Lisätutkimusta eri latenssiväleiltä ja intensiteetistä ärsykkeen ominaisuutena tuntoärsykkeissä tarvitaan.

### **Lokaationmuutos- ja intensiteetinmuutoskokeen vasteiden suuruuksien yhteydet tutkittavien ikään**

Tässä tutkimuksessa lokaationmuutoskokeen tai intensiteetinmuutoskokeen vasteiden suuruuksien eli amplitudien ja tutkittavien iän väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ja tulos on ristiriidassa hypoteesimme kanssa. Useat kuulojärjestelmässä tehdyistä tutkimuksista ovat osoittaneet, että ikääntymisen ja poikkeavuusvasteen heikkenemisen väliltä on löydetty yhteys



(Cheng, Hsu & Lin, 2013; Näätänen, 2003; Strömmer, 2017). Esimerkiksi Cheng, Hsu ja Lin (2013) osoittivat meta-analyysissään, joka koostui yhdeksästä artikkelista ja 29:stä itsenäisestä tutkimuksesta, että poikkeavuusvaste oli ikääntyneillä koehenkilöillä heikentyneempi verrattuna nuoriin koehenkilöihin. Strömmer ja kollegat (2017) ovat havainneet poikkeavuusvasteen heikkenemisen myös iän ja tuntoärsykkeiden yhteydessä. Strömmer ja kollegat (2017) osoittivat tunto- ja kuuloaistia vertailevassa tutkimuksessaan, että tuntoaistiin liittyvä muutoksenhavaitseminen oli viivästyneempi ikääntyneiden ryhmässä verrattuna nuorten ryhmään. Kuuloaistiin liittyvässä muutoksenhavaitsemisessa ei havaittu samaa vaikutusta. Strömmer ja kollegat (2017) ehdottivat tulostensa perusteella, että tuntoaisti saattaisi olla kuuloaistia herkempi ilmentämään iän muutokset esitietoisien muutoksenhavaitsemisen yhteydessä. Tässä tutkimuksessa lokaation- ja intensiteetinmuutuskokeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä ei kuitenkaan löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

Kuulojärjestelmässä tehdyissä tutkimuksissa on myös havaittu vastakkaisia tuloksia. Poikkeavuusvasteen suuruudessa ei ole havaittu eroja ikääntyneiden ja nuorten välillä tilanteissa, joissa on käytetty lyhyttä ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa (Amenedo & Diaz, 1998; Fabiani ym., 2006). Tässä tutkimuksessa ärsykkeiden välinen aika vaihteli satunnaisesti 390-490 ms välillä. Esimerkiksi Amenedo ja Diaz (1998) havaitsivat, että poikkeavuusvaste kuuloärsykkeissä pysyi melko stabiilina iästä huolimatta lyhyellä ärsykkeiden esittämisen välisellä ajalla. Myös Pekkonen ja kollegat (1996) havaitsivat, että ärsykkeiden esittämisen välisen ajan ollessa 0,5 s oli poikkeavuusvasteen suuruus ikääntyneillä lähes samanlainen kuin nuorilla. Kun ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa pidennettiin niin, että se oli 4,5 s, oli poikkeavuusvaste lähes kokonaan kadonnut ikääntyneiden ryhmässä. Kun poikkeavan ärsykkeen ominaisuutena oli puolestaan ärsykkeen kesto, näkyi ikään liittyvä poikkeavuusvasteen amplitudin heikentyminen riippumatta ärsykkeiden esittämisen välisen ajan pituudesta. Spackman ja kollegat (2007) ovat tuntoärsykkeisiin liittyen ehdottaneet positiivisen poikkeavuusvasteen tuntoärsykkeissä olevan herkkä ärsykkeen ajallisiin erityispiirteisiin, etenkin ärsykkeen kestolle, eikä niinkään tuntokynnykselle. Tutkimusten välillä esiintyneisiin eroihin on ärsykkeiden esittämisen välisen ajan lisäksi vaikutusta koeasetelmalla ja siinä tapahtuvalla ärsykkeiden fyysisten piirteiden kontrolloinnilla (Cheng, Hsu & Lin, 2013). Tässä tutkimuksessa ärsykkeiden fyysiset piirteet oli kontrolloitu, mutta useat aiemmat tutkimukset on toteutettu perinteisellä menetelmällä, jossa ärsykkeiden fyysisiä piirteitä ei ole kontrolloitu ja tämä vaikuttaa tutkimusten vertailukelpoisuuteen. Tämän tutkimuksen yhteydessä otoskoon kasvattamisella olisi voinut myös olla vaikutusta tuloksiin.

## **Rajoitukset**

Tähän tutkimukseen liittyy rajoituksia, jotka ovat voineet vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin ja niiden yleistettävyyteen. Ensinnäkin tämä tutkimus toteutettiin esittämällä tutkittaville ainoastaan toistettuja ja poikkeavia ärsykeitä. Koska tässä tutkimuksessa ei kontrolloitu ärsykkeiden esittämistodennäköisyyttä, ei voida olla varmoja tulosten johtuvan juuri muutoksenhavaitsemismekanismista. Toiseksi tämän tutkimuksen otoskoko oli melko pieni ja suurin osa tutkittavista oli naisia. Kolmanneksi tässä tutkimuksessa tarkasteltiin poikkeavuusvasteen ilmenemistä ainoastaan yhdellä latenssivälillä. Aiemmissa tutkimuksissa poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä on usein havaittu kahdella latenssivälillä, joista ensimmäinen paikantuu aivojen keskiosiin ja myöhäisempi komponentti puolestaan aivojen etuosiin (Restuccia ym., 2009).

## **Tulevia tutkimusaiheita**

Parhaan tietomme mukaan tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa kahta eri tuntoaistin järjestelmää (lokaatio, intensiteetti) mitattiin samoilta tutkittavilta. Aiemmin poikkeavuusvasteita tuntoärsykkeissä on tutkittu samanaikaisesti esimerkiksi kuulojärjestelmän kanssa ja tuntoaistin eri järjestelmiä on tutkittu myös erikseen. Tässä tutkimuksessa poikkeavuusvaste tuntoärsykkeisiin löytyi ainoastaan lokaationmuutoksesta. Poikkeavuusvastetta tuntoärsykkeisiin ei löytynyt intensiteetinmuutoksesta eikä lokaation- ja intensiteetinmuutokkeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Aiemmissa kuulojärjestelmässä tehdyissä tutkimuksissa poikkeavuusvaste intensiteetin muutokseen on havaittu myöhemmällä latenssivälillä ja myös tässä tutkimuksessa vaste poikkeavaan intensiteetiltään korkeaan ärsykkeeseen kasvaa valitun aikaikkunan jälkeen (Kuvio 8). Tulevaisuudessa intensiteetin vaikutusta poikkeavuusvasteiden ilmenemiseen olisi hyvä tutkia myös muilla aikaikkunoilla, kuin tässä tutkimuksessa käytetyllä (150-190 ms). Lisäksi tuleviin tutkimukseen tulisi sisällyttää kontrollitilanne, jossa olisi kontrolloitu ärsykkeiden esittämistodennäköisyys, jotta voidaan olla varmoja tulosten johtuvan juuri muutoksenhavaitsemismekanismista. Tuntoaistin ilmenevän poikkeavuusvasteen herkkyyttä iän vaikutuksille tulisi tarkentaa eri tuntoaistin fyysisiä piirteitä tutkimalla, ärsykkeiden esittämisen välistä aikaa muuntamalla sekä käyttämällä koeasetelmaa, jossa ärsykkeiden fyysiset piirteet on kontrolloitu. Strömmer ja kollegat (2017)

havaitsevat, että poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä oli kuulojärjestelmää herkempi iän mukanaan tuomille muutoksille, mutta tässä tutkimuksessa lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

Tuntoärsykkeiden erottelukyvyn häiriön on osoitettu aiemmissa tutkimuksissa olevan yhteydessä useisiin kehityksellisiin neurologisiin häiriöihin kuten motorisen oppimisen vaikeuteen, autismin kirjon häiriöihin ja dysleksiaan. Useissa näistä häiriöistä poikkeavuusvasteen suuruus tuntoärsykkeissä on heikentynyt ja poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä toimii näin ollen objektiivisena mittarina häiriön vakavuudelle, hoidon oikea-aikaisuudelle ja hoitoon liittyville muutoksille (Näätänen, 2009). Viimeaikaiset tutkimustulokset antavat myös viitteitä, että poikkeavuusvaste tuntoärsykkeissä on heikentynyt joidenkin lihassairauksien yhteydessä. Chen ja kollegat (2018) havaitsivat, että poikkeavan ärsykkeen havaitseminen toistettujen ärsykkeiden joukossa tuntoärsykkeissä oli poikkeavaa dystoniaa sairastavilla, kun heitä verrattiin terveisiin koehenkilöihin. Samanlaista poikkeamaa ei löydetty kuuloon pohjautuvassa koeasetelmassa. Lisäksi Shen ja kollegat (2018a) ovat ehdottaneet, että poikkeavuusvastetta tuntoärsykkeissä voisi käyttää somatotooppisten kehonosien edustusten ja kehonosien toiminnallisten rajojen tutkimiseen.

## **YHTEENVETO**

Tämän tutkimuksen tulokset lokaationmuutoskokeesta osoittavat, että aivot voivat havaita poikkeavan ärsykkeen toistettujen ärsykkeiden joukosta tuntoärsykkeissä, kun tarkkaavuus on ohjattu muualle. Muutoksenhavaitsemista tuntoärsykkeissä voidaan pitää kuulonvaraista poikkeavuusvastetta vastaavana vasteena, joka ilmenee positiivisena vasteena poikkeaviin ärsykkeisiin latenssivälillä 150-190 ms poikkeavan ärsykkeen esittämisen jälkeen. Tulokset ovat linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa ja osoittavat poikkeavuusvasteen ilmenevän tuntojärjestelmässä kuten muissakin aistijärjestelmissä. Poikkeavuusvasteita ei löytynyt intensiteetinmuutoskokeessa eikä lokaation- ja intensiteetinmuutoskokeiden erotusvasteiden ja tutkittavien iän väliltä löytynyt tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Lisätutkimusta intensiteetin sekä iän vaikutuksesta muutoksenhavaitsemiseen tuntojärjestelmässä tarvitaan.

## LÄHTEET

Akatsuka, K., Noguchi, Y., Harada, T., Sadato, N. & Kakigi, R. (2008). Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: An fMRI study. *NeuroImage*, 40(2), 852–858. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.013

Akatsuka, K., Wasaka, T., Nakata, H., Inui, K., Hoshiyama, M. & Kakigi R. (2005). Mismatch responses related to temporal discrimination of somatosensory stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1930–1937.

Alho, K., Woods, DL., Algazi, A. & Näätänen, R. (1992). Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(5), 356–368. doi:10.1016/0013-4694(92)90005-3

Allen, M., Fardo, F., Dietz, M. J., Hillebrandt, H., Friston, K. J., Rees, G. & Roepstorff, A. (2016). Anterior insula coordinates hierarchical processing of tactile mismatch responses. *NeuroImage*, 127, 34–43. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.030

Amenedo, E. & Díaz, F. (1998). Automatic and effortful processes in auditory memory reflected by event-related potentials. Age-related findings. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 108(4), 361.

Astikainen, P., Ruusuvirta, T., Wikgren, J. & Korhonen, T. (2004). The human brain processes visual changes that are not cued by attended auditory stimulation. *Neuroscience Letters*, 368(2), 231–234. doi:10.1016/j.neulet.2004.07.025

Chen, J., Hämmerer, D., D'Ostilio, K., Casula, E. P., Marshall, L., Tsai, C., Rothwell, J. C. & Edwards, M. J. (2014). Bi-directional modulation of somatosensory mismatch negativity with transcranial direct current stimulation: An event related potential study. *Journal of Physiology*, 592(4), 745–757. doi:10.1113/jphysiol.2013.260331

- Chen, J., Macerollo, A., Sadnicka, A., Lu, M., Tsai, C., Korlipara, P., . . . Edwards, M. J. (2018). Cervical dystonia: Normal auditory mismatch negativity and abnormal somatosensory mismatch negativity. *Clinical Neurophysiology*, *129*(9), 1947–1954. doi:10.1016/j.clinph.2018.05.028
- Cheng, C., Hsu, W. & Lin, Y. (2013). Effects of physiological aging on mismatch negativity: A meta-analysis. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 165–171. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.06.026
- Escera, C. (2007). The Mismatch Negativity 30 Years Later: How Far Have We Come? *Journal of Psychophysiology*, *21*(3-4), 129–132. doi:10.1027/0269-8803.21.34.129
- Fabiani, M., Low, K. A., Wee, E., Sable, J. J. & Gratton, G. (2006). Reduced Suppression or Labile Memory? Mechanisms of Inefficient Filtering of Irrelevant Information in Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(4), 637–650. doi:10.1162/jocn.2006.18.4.637
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Klaas, E. & Friston, K. J. (2009). The Mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, *120*(3), 453–463.
- Giard, M. H., Lavikahen, J., Reinikainen, K., Perrin, F., Bertrand, O., Pernier, J. & Näätänen, R. (1995). Separate Representation of Stimulus Frequency, Intensity, and Duration in Auditory Sensory Memory: An Event-Related Potential and Dipole-Model Analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(2), 133–143. doi:10.1162/jocn.1995.7.2.133
- Huang, M., Lee, R. R., Miller, G. A., Thoma, R. J., Hanlon, F. M., Paulson, K. M., . . . Canive, J. M. (2005). A parietal–frontal network studied by somatosensory oddball MEG responses, and its cross-modal consistency. *NeuroImage*, *28*(1), 99–114. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.036
- Kekoni, J., Hämäläinen, H., Saarinen, M., Gröhn, J., Reinikainen, K., Lehtokoski, A. & Näätänen, R. (1997). Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP-recordings in humans. *Biological Psychology*, *46*(2), 125–142.
- Krauel, K., Schott, P., Sojka, B., Pause, B. M. & Ferstl, R. (1999). Is There a Mismatch Negativity Analogue in the Olfactory Event-Related Potential? *Journal of Psychophysiology*, *13*(1), 49–55. doi:10.1027//0269-8803.13.1.4

Mervaala, E., Haaksiluoto, E., Himanen, S., Jääskeläinen, S., Kallio, M. & Vanhatalo, S. (2018). *Kliininen neurofysiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Moller, A. R. (2002). *Sensory Systems: Anatomy, Physiology and Pathophysiology*.

Naeije, G., Vaulet, T., Wens, V., Marty, B., Goldman, S. & De Tiège, X. (2016). Multilevel Cortical Processing of Somatosensory Novelty: A Magnetoencephalography Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00259

Naeije, G., Vaulet, T., Wens, V., Marty, B., Goldman, S. & De Tiège, X. (2018). Neural Basis of Early Somatosensory Change Detection: A Magnetoencephalography Study. *Brain Topography*, 31(2), 242–256. doi:10.1007/s10548-017-0591-x

Nyrke, T. (2006). Herätepotentiaalien fysiologiset ja metodiset perusteet. Teoksessa Partanen, J., Björn, F., Hasan, J., Jäntti, V., Salmi, T. & Tolonen, U. (toim.), *Kliininen neurofysiologia* (s. 242–257). Helsinki: Duodecim.

Näätänen, R. (1992). Event-related potentials and automatic processing. Teoksessa *Attention and Brain Function*, (s. 102–210). New Jersey: Erlbaum.

Näätänen, R. (2009). Somatosensory mismatch negativity: A new clinical tool for developmental neurological research? *Developmental medicine and child neurology*, 51(12), 930. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03386.x

Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: Clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology*, 48(2), 179–188. doi:10.1016/S0167-8760(03)00053-9

Näätänen, R., Gaillard, A. W. K. & Mäntysalo, S. (1978). Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42(4), 313–329.

Näätänen, R. & Kreegipuu, K. (2011) The Mismatch Negativity. Teoksessa Luck, S. J., Kappenman, E. S. *The Oxford Handbook Of Event-Related Potential Components*, (s. 143–157). Oxford University Press.

Näätänen, R., Kujala, T. & Winkler, I. (2011). Auditory processing that leads to conscious perception: A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*, *48*(1), 4–22.

Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, *118*(12), 2544–2590. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.026

Näätänen, R., Paavilainen, P., Titinen, H., Jiang, D. & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, *30*(5), 436–450. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb02067.x

Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T. & Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology*, *115*(1), 140–144. doi:10.1016/j.clinph.2003.04.00

Ostwald, D., Spitzer, B., Guggenmos, M., Schmidt, T. T., Kiebel, S. J. & Blankenburg, F. (2012). Evidence for neural encoding of Bayesian surprise in human somatosensation. *NeuroImage*, *62*(1), 177–188. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.050

Paavilainen, P. (2013). The mismatch-negativity (MMN) component of the auditory event-related potential to violations of abstract regularities: A review. *International Journal of Psychophysiology*, *88*(2), 109–123. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.03.015

Paavilainen, P. (2016). *Toimivat aivot: kognitiivisen neurotieteen perusteita*. Helsinki: Edita.

Partanen, P. (2006). Tapahtumapotentialit (ERP). Teoksessa Partanen, J. & Cheour, M. *Kliininen neurofysiologia*. Helsinki: Duodecim, (s. 243–252).

Pause, B. M. & Krauel, K. (2000). Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *International Journal of Psychophysiology*, *36*(2), 105–122. doi:10.1016/S0167-8760(99)00105-1

Pazo-Alvarez, P. (2003). MMN in the visual modality: A review. *Biological Psychology*, *63*(3), 199–236. doi:10.1016/S0301-0511(03)00049-8

Pekkonen, E., Rinne, T., Reinikainen, K., Kujala, T., Alho, K. & Näätänen, R. (1996). Aging Effects on Auditory Processing: An Event-Related Potential Study. *Experimental Aging Research*, 22(2), 171–184. doi:10.1080/03610739608254005

Restuccia, D., Della Marca, G., Valeriani, M., Leggio, M. G. & Molinari, M. (2007). Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. *Brain : a journal of neurology*, 130(1), 276. doi:10.1093/brain/awl236

Restuccia, D., Valeriani, M., Barba, C., Capecchi, M., Filippini, V. & Molinari, M. (2001). Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions. *Brain*, 124(4), 757–768. doi:10.1093/brain/124.4.757

Restuccia, D., Zanini, S., Cazzagon, M., Del Piero, I., Martucci, L. & Della Marca, G. (2009). Somatosensory mismatch negativity in healthy children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(12), 991–998. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03367.x

Sanei, S. & Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.

Schall, U. (2016). Is it time to move mismatch negativity into the clinic? *Biological Psychology*, 116, 41–46. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.09.001

Schröger, E. (1996). The influence of stimulus intensity and inter-stimulus interval on the detection of pitch and loudness changes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 100(6), 517.

Shen, G., Smyk, N.J., Meltzoff, A.N. & Marshall, P.J. (2018a). Neuropsychology of Human Body Parts: Exploring Categorical Boundaries of Tactile Perception Using Somatosensory Mismatch Responses. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(12), 1858–1869. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01313](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01313)

Shen, G., Weiss, S. M., Meltzoff, A. N. & Marshall, P. J. (2018b). The somatosensory mismatch negativity as a window into body representations in infancy. *International Journal of Psychophysiology*, 134, 144–150. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.10.013



- Shestopalova, L. B., Petropavlovskaja, E. A., Semenova, V. V. & Nikitin, N. I. (2019). Mismatch Negativity on Presentation of Amplitude-Modulated Sound Signals. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 49(6), 704. doi:10.1007/s11055-019-00790-4
- Shinozaki, N., Yabe, H., Sutoh, T., Hiruma, T. & Kaneko, S. (1998). Somatosensory automatic responses to deviant stimuli. *Cognitive Brain Research*, 7(2), 165–171. doi:10.1016/S0926-6410(98)00020-2
- Spackman, L., Boyd, S. & Towell, A. (2007). Effects of stimulus frequency and duration on somatosensory discrimination responses. *Experimental Brain Research*, 177(1), 21–30. doi:10.1007/s00221-006-0650-0
- Strömmer, J., Pöldver, N., Waselius, T., Kirjavainen, V., Järveläinen, S., Björkstén, S., Tarkka, I. & Astikainen, P. (2017). Automatic auditory and somatosensory brain responses in relation to cognitive abilities and physical fitness in older adults. *Sci Rep*, 7(1), 13699. doi:10.1038/s41598-017-14139-9
- Strömmer, J., Tarkka, I. & Astikainen, P. (2014). Somatosensory mismatch response in young and elderly adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnagi.2014.00293
- Sussman, E. S. (2007). A New View on the MMN and Attention Debate: The Role of Context in Processing Auditory Events. *Journal of Psychophysiology*, 21(3-4), 164–175. doi:10.1027/0269-8803.21.34.164
- Sussman, E., Winkler, I. & Wang, W. (2003). MMN and attention: Competition for deviance detection. *Psychophysiology*, 40(3), 430–435. doi:10.1111/1469-8986.00045
- Tatum, W. O. (2014). *Handbook of EEG Interpretation, 2nd Ed.* New York: Demos Medical.
- Trainor, L., Mcfadden, M., Hodgson, L., Darragh, L., Barlow, J., Matsos, L. & Sonnadara, R. (2003). Changes in auditory cortex and the development of mismatch negativity between 2 and 6 months of age. *International Journal of Psychophysiology*, 51(1), 5–15. doi:10.1016/S0167-8760(03)00148-X

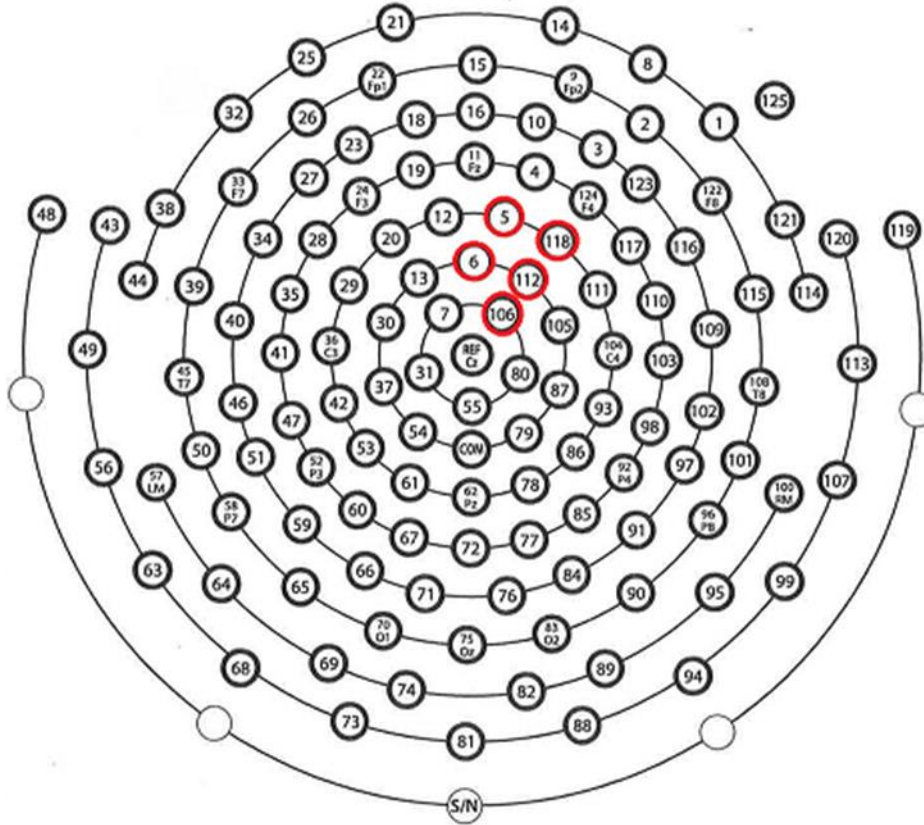
Wacongne, C., Changeux, J. & Dehaene, S. (2012). A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(11), 3665. doi:10.1523/JNEUROSCI.5003-11.2012

Winkler, I. (2007). Interpreting the Mismatch Negativity. *Journal of Psychophysiology*, 21(3-4), 147–163. doi:10.1027/0269-8803.21.34.147

Woldorff, M. G., Hackley, S. A. & Hillyard, S. A. (1991). The Effects of Channel-Selective Attention on the Mismatch Negativity Wave Elicited by Deviant Tones. *Psychophysiology*, 28(1), 30–42. doi:10.1111/j.1469-8986.1991.tb03384.x

Woodman, G. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception and Psychophysics*, 72(8), 2031–46. doi:10.3758/APP.72.8.2031

# LIITE 1



**LIITE 1:** Lopulliseen analyysiin valitut elektrodit