

**LOGOPENISEN AFASIAN KIELELLISET ONGELMAT JA
NEURAALINEN TAUSTA**

Linda Rieppola

Kandidaatintutkielma

Toukokuu 2016

Oulun yliopisto

Humanistinen tiedekunta

Logopedia

Linda Rieppola

TIIVISTELMÄ

Kandidaatintutkielma, toukokuu 2016, 42 sivua

Oulun yliopisto, humanistinen tiedekunta, Logopedia

LOGOPENISEN AFASIAN KIELELLISET ONGELMAT JA NEURAALINEN TAUSTA

Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena oli selvittää logopenisen afasian kielellisiä ongelmia ja siihen liittyvää neuraalista taustaa. Kandidaatintutkielma tehtiin kirjallisuuskatsauksena, joka perustui kahdeksaan tieteelliseen aikakauslehdessä julkaistuun tutkimusartikkeliin vuosilta 2004–2014. Neljässä tutkimusartikkelissa tarkasteltiin kielellisiä ongelmia ja neljässä artikkelissa siihen liittyvää neuraalista taustaa.

Tutkimusten tuloksista kävi ilmi, että ongelmia ilmeni niin puheen tuotossa kuin ymmärtämisessäkin. Puheen tuotossa fonologiset parafasiat ja sanahaun ongelmat olivat merkittäviä. Sanojen toistamiskyky oli myös heikkoa sekä puheen ymmärrys oli heikentynyt erityisesti lausetasolla, mutta sanatasollakin oli kohtalaisia vaikeuksia. Myös työmuistin kaventumista havaittiin. Neuraalisen taustan tutkimuksissa havaittiin vasemman hemisfäärin ohimolohkon- ja ohimo-päälakilohkon alueilla kortikaalista atrofiaa. Kortikaalista ohenemista eli atrofiaa löydettiin samoilta aivoalueilta lähes kaikissa tutkimuksissa paitsi yhdessä tutkimusartikkelissa, jossa huomio kiinnittyi valkean aineen atrofiaan. Valkean aineen kielellisessä verkostossa ilmeni vaurioita laajastikin. Kortikaalisella ohenemisella ja valkean aineen atrofialla oli selkeä korrelaatio sananlöytämistä vaikeuksien, toistamiskyvyn ja puheen ymmärtämisen kanssa.

Avainsanat: *kielelliset häiriöt, logopeninen afasia, neuraalinen tausta,*

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Primaari progressiivinen afasia	2
1.2 Logopeninen afasia	3
1.3 Kieli ja puhe	4
1.3.1 Kielelliset vaikeudet	5
1.3.2 Kognitiiviset toiminnot.....	6
1.3.3 Fonologinen silmukka	6
1.4 Neuraalinen tausta	7
1.4.1 Kielellinen verkosto.....	8
1.5 Kielen ja afasian arviointimenetelmät.....	9
1.6 Aivokuvantamismenetelmät.....	11
2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	14
3 KÄYTETTY KIRJALLISUUS	15
4 TULOKSET	16
4.1 Logopenisen afasian kielelliset ongelmat	18
4.2 Logopenisen afasian neuraalinen tausta.....	24
5 POHDINTA.....	29
5.1 Tulosten yhteenveto ja pohdinta	29
5.2 Kielelliset ongelmat.....	29
5.3 Neuraalinen tausta	30
5.4 Tulosten luotettavuus ja yleistettävyys	31
5.5 Tulosten kliininen merkitys ja jatkotutkimusideoita	33
LÄHTEET.....	34

1 JOHDANTO

Afasia on tänä päivänä yksi yleisimmistä sairaseläkkeelle johtavista sekä henkilön psykososiaalista osallistumista ja vuorovaikutusta alentavista sairauksista (Cruice, 2008). Afasia johtuu aivoverenkierron toimintahäiriöistä tai aivoverenvuodon aiheuttamasta kudosvauriosta, jossa muun muassa puheen- tai viittomakielen tuotto sekä ymmärtäminen ovat merkittävästi heikentyneet kielen oppimisiän jälkeen (Lehtihalmes & Korpijaakko-Huuhka, 2010 s. 277–278). Useimmiten myös lukeminen ja kirjoittaminen ovat häiriintyneet. Oireiden ilmenemisen laatuun ja määrään vaikuttavat aina ratkaisevasti kuitenkin vauriokohdan sijainti ja laajuus. Afasian rinnalla voi esiintyä verbaalista tai motorista apraksiata, joista jälkimmäisessä suun liikkeiden tuotto on vaikeutunut tai ei onnistu. (Botha, Duffy, Strand, Machulda, Whitwell & Josephs, 2014). Verbaalissa apraksiassa puolestaan puheen kannalta tahdonalaiset artikulatoriset liikkeet eivät onnistu (Graff-Radford, Jones, Strand, Rabinstein, Duffy & Josephs 2014). Tyypillisten pään traumojen sekä aivoverenkiertohäiriöiden johtuvien afasiamuotojen lisäksi on olemassa harvinaisempia, aivojen degeneraatiosta eli rappeutumisesta, aiheutuvia afasiatyyppisiä (Mesulam, 2003).

Logopeninen afasia valikoitui kandidaatintutkielmani aiheeksi, koska sitä tarvitsee tuoda enemmän julki muiden afasiamuotojen joukosta sen kielellisen sekä neuraalisen puolen osilta. Myös muiden mahdollisten progressiivisten sairauksien taustavaikutus lisäsi kiinnostusta aiheita kohtaan. Toisin sanoen kyseessä logopeninen afasia voisi olla jonkin toisen etenevän aivosairauden mukana tuleva afasiamuoto tai sitten aivan itsenäinen muoto. Logopeninen afasia on suhteellisen harvinainen ja vähän tutkittu afasiatyyppin muoto, joka tekee aiheesta mielenkiintoisen tutkittavan. Se on yksi primaarin progressiivisen afasian muodoista (Henry & Gorno-tempini, 2010). Se siis yleistetään ilmeisen usein myös primaariin progressiiviseen afasiaan, mikä on ihan ymmärrettävää näiden kahden samankaltaisen afasiatyyppin kohdalla. Kirjallisuuskatsaus logopenisestä afasiasta on tarpeellinen, sillä aihe on vielä toistaiseksi vähän tunnettu ja kyseisellä afasiamuodolla voi olla merkitystä afasiakuntoutuksessa, etenkin kuntoutuksen kohdentamisessa. Tietoa logopenisestä afasiasta on tarpeellista lisätä.

1.1 Primaari progressiivinen afasia

Primaari progressiivinen afasia (PPA) on yksi etenevän afasian muodoista (Mesulam, 2013). Sen taustalla on usein neurogeneratiivinen sairaus, kuten frontotemporaalilohkon rappeutuminen tai Alzheimerin tauti (Bonner, Ash & Grossmann, 2010). PPA:n tyypillisimpiä oireita ovat erittäin lievästi asteittain heikkenevä kognition taso ja kielelliset oireet, jotka havaitaan oireista ensimmäisinä. Kuitenkin kielellinen suoriutumisen pysyy PPA:ssa pitkään samantasoisena, mitä voidaan pitää lähes tunnusomaisena piirteenä PPA:lle. PPA-diagnoosin kriteereinä ovat: ensimmäisinä oireina kielelliset ongelmat, erityisesti puheen tuoton- ja ymmärtämisen ongelmat, aivokuvista erottuva aivoalueiden degeneraatio sekä se, että muita muistiin liittyviä (episodinen muisti) ongelmia ei oikeastaan ole havaittavissa. PPA potilailla voi esiintyä käyttäytymisen muutoksia ja arjesta selviytyminen taudin edetessä käydä yhä vaikeammaksi. PPA:n atrofiakeskittymän on havaittu yleensä lateralisoituvan eli painottuvan vasempaan aivopuoliskoon. Primaarilla progressiivisella afasiolla on variantteja, jotka ovat progressiivinen sujumaton afasia (PNFA), semanttinen dementia (SemD) tai semanttinen variantti (svPPA) ja logopeninen afasia (LPA) (Bonner ym. 2010; Gorno-Tempini, Brambati, Ginex, Ogar, Dronkers... ym. Miller, 2008; Rabinovici, Jagust, Furst, Ogar, Racine..., Gorno-Tempini, 2008). Tosin LPA:n kuuluvuus PPA:n variantteihin on ollut kiistanalainen, koska kognitiivisia ja anatomisia tekijöitä on tutkittu muita alatyyppejä vähemmän. Kaikkia PPA:n alamuotoja yhdistävät vaikeudet erityisesti kielellisessä suoriutumisessa ja kyseiset ongelmat ovat selkeästi ensimmäisiä ja pitkään hallitsevia oireita. SvPPA on primaarin progressiivisen afasian sujuva muoto, jonka taustalla on yleensä havaittu frontotemporaalilohkon degeneraatiota (Bonner ym. 2010). SvPPA:ssa vaikeuksia ilmenee erityisesti nimeämisessä, sanojen ymmärtämisessä sekä esineiden käyttötarkoituksen ja piirteiden ymmärtämisessä. Sujumaton eli nPPA tai aggrammaattinen (PPA-G) taustalta löytyy myös useimmiten frontotemporaalilohkon degeneraatiota ja kyseisen afasiamuodon tyypillisimpiin kielellisiin vaikeuksiin kuuluvat puheäänteiden virheet, epäröivä, takkuava ja epäselvä puhe. Kieliopillisia virheitäkin esiintyy puheessa jonkin verran.

1.2 Logopeninen afasia

Logopeninen afasia on yksi primaarin progressiivisen afasian muodoista, jossa aivojen etenevästä atrofiasta johtuen, häiriöitä esiintyy sekä kognitiivisella tasolla, käyttäytymisessä, kuin kielelliselläkin alueella. Yleisimpiä kielellisiä ongelmia LPA:ssa ovat muun muassa nimeämisen ongelmat, lauseiden ymmärtämisen- ja toistamisen vaikeudet sekä joissakin tutkimuksissa havaitut häiriöt kirjoittamisessa ja laskemisessa (dyskalkulia) (Bonner ym., 2010; Henry & Gorno-Tempini, 2010). Gorno-Tempini ym. (2008) ovat myös tutkineet LPA-potilaiden työmuistin toimintaa, jonka häiriytynyt toiminta saattaisi vaikuttaa sanahakuun ja ylipäätään puheeseen. Osassa LPA-tapauksista taustalta on löydetty Alzheimerin tauti, mutta toistaiseksi on yhä epäselvää, kuinka paljon Alzheimerin tauti vaikuttaa logopenisen afasian taustalla. Atrofian osalta päällekkäisyyttä on havaittu temporoparietaalialueella (Henry & Gorno-Tempini, 2010). Tutkijat ovat Pittsburgh compound B (PiB)- aivokuvantamismenetelmän avulla löytäneet LPA:n taustalla olevan Alzheimerin taudin osalta yhtäläisyyksiä aivokuorella ilmenevistä amyloidikertymistä (Henry & Gorno-Tempini, 2010; Whitwell, Duffy, Strand...ym. Keith, 2015). Biomarkkerina Alzheimerin taudille on raportoitu myös runsas tau- proteiinin pitoisuus ja A-beta-amyloidin määrän väheneminen aivoselkäydinnesteessä sekä apolipoproteiini E4- pitoisuus, jonka on havaittu olevan korkea logopenisessä afasiassa (Migliaccio, Agosta, Rascovsky...ym, 2009). Atrofian osalta päällekkäisyyttä on havaittu temporoparietaalialueella. Logopeninen afasia liitettiin varsin myöhään PPA:n kahden muun variantin joukkoon (Henry & Gorno-Tempini, 2010). Kyseisen afasiamuodon erottaminen on todettu haastavaksi ja toisinaan LPA-potilaat onkin erheellisesti luokiteltu sujumattomaan- tai semanttiseen afasiaan. Kuitenkin Wilson, Henry ja Besbris ym. (2010) totesivat tutkimuksessaan logopenisen afasian erottamisen muista varianteista mahdolliseksi arvioimalla potilaiden spontaania puhetta. Esimerkiksi äännevirheiden vähäisyys sekä syntaktiset virheet on LPA:n puheeseen kuuluvia piirteitä. Sujumattomassa afasiassa fonologisia virheitä esiintyy spontaanipuheessa laajaltikin. Myös puhenopeus on mitattu LPA-potilailla suuremmaksi kuin potilailla, joilla on sujumaton afasia. Semanttisesta variantista LPA eroaa muun muassa sanahaun ongelmissa, joka on lievempi. Puhenopeus on kuitenkin hitaampi LPA:ssa kuin semanttisessä variantissa (toisin sanoen semanttinen dementia).

Myös kyseisen afasian aivoperustaa sekä sen fonologisen informaation prosessointia on tarkasteltu aivokuvantamismenetelmien avulla. Muun muassa logopenisen afasian tyypillisin aivojen anatominen muutos näyttää olevan aivojen kortikaalialueen oheneminen vasemman aivopuoliskon (hemisfäärin) ylemmän ohimopoimun alueella (Leyton, Ballard, Piquet & Hodges, 2014). Poikkileikkaustutkimuksissa on aiemmin raportoitu (Migliaccio ym, 2009) atrofian asymmetristä leviämistä vasemman aivopuoliskon ohimolohkon taemman osan ylä-keskiosissa, temporoparietaalialueen liittymäkohdissa, kuin myös vasemman puolen aivokaaren takaosissa, precuneus-alueella sekä ohimolohkon keskiosissa (Migliaccio ym. 2009; Wilson ym. 2010).

Logopenisen afasian geneettisen taustan tutkimukset ovat vielä alkuvaiheissa, mutta tiedon määrä siihen liittyvistä geeneistä kasvaa hurjaa vauhtia (Henry & Gorno-Tempini, 2010). Muun muassa Mesulam, Johnson ja Kreft ym. (2007) ovat löytäneet kahden eri geenin, Progranuliinin (GNR) ja mikrotubuluksiin liittyvän tau- proteiinin, mutaatioita, jotka ovat yhteydessä progressiivisten afasioiden geneettiseen perustaan. Erityisesti GNR:n mutaatiolla saattaa olla yhteys logopenisen afasian ilmentymiseen (Rohrer, Ridgway & Crutch...ym. 2010). Tau-proteiinin mutaatiot on liitetty neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin ja frontotemporaaliseen dementiaan ja muun muassa frontotemporaalisen dementian osuutta LPA:han tau-mutaation pohjalta on tutkittu viime aikoina enemmän (Gasparini, Terni, Spillantini, 2007; Josephs, Duffy, Strand...ym. 2014).

1.3 Kieli ja puhe

Kieli on monimutkainen käsite sillä nykyisin se nähdäänkin laajana osana puhetta ja kommunikaatiota, joihin kuuluvat erilaiset viestinnän muodot kuten nonverbaalinen, visuaalinen, kosketus- ja eleviestintä sekä kirjoitus. (Ks. Iivonen, 2009 s. 39; Kolb & Wishaw, 2008 s. 525; Mesulam, 2003). Kieli sisältää tunteita, tietoa sekä kulttuurillisia arvoja ja normeja, joita ilmennetään ihmisten välisessä vuorovaikutuksessa. Eritasoiset komponentit ovat osana kieltä, joiden avulla puhuttuun kieleen tulee sääntöjä sekä kullekin kielelle ominaisia piirteitä. Puhe on siten verbaalinen keino ilmaista edellä

mainittuja asioita. Komponentit puhutussa kielessä ovat foneemit, morfeemit, syntaksi, leksikko, semantiikka ja pragmatiikka, prosodia ja diskurssi (Kolb & Wishaw, 2008 s. 525). Foneemit ovat äänteen pienimpiä yksikköjä, jotka kielestä riippuen tietyssä järjestyksessä muodostavat morfeemeja. Morfeemit puolestaan ovat sanojen pienimpiä merkityksellisiä yksiköitä, joiden yhdistelmästä tulee sanoja. Syntaksi tarkoittaa lauseiden kielioppia ja semantiikka ja pragmatiikka liittyvät lähinnä kielen käyttötaitoihin ja jossa semantiikka vastaa sanojen merkityksestä. Kun kaikki kielen sanat kootaan yhteen, puhutaan leksikosta eli sanastosta. Jokainen leksikaalinen edustuma sisältää sekä morfologisia että syntaktisia piirteitä, mutta ei konseptuaalista tietoa. Prosodia puolestaan tarkoittaa puheen sävelkulku ja painotusta, joita hyödyntämällä voidaan ilmaista esimerkiksi puhutun lauseen tärkeyttä tai omia tunteita. Diskurssi kuvaa kerrontatapaa.

1.3.1 Kielelliset vaikeudet

Puheen ja kielen vaikeuksia on sekä puheen tuoton että ymmärtämisen puolella. Puheen ymmärtämisessä voi olla vaikeuksia esimerkiksi sana- tai lausetasolla. Puheen tuoton puolella ongelmia voivat olla sananlöytämisaikavaikeus (anomia) tai muu motorinen häiriö, kuten dyartria tai puheen apraksia, jossa puheen suunnittelu ja siten puhuminen eivät onnistu (Botha ym. 2014). Sanahaun vaikeudet näkyvät kiertoilmausten runsaalla käytöllä tai puhuja epäröi ja etsii kauan kohdesanaa (Ks. Pekkala, 2010 s. 296). Nimeämisen aikana puhujalla saattaa esiintyä myös foneemista, fonologista tai semanttista parafasiaa. Foneemisessa parafasiassa sanan äännerakenne on muuttunut artikuloinnin vaikeuksien vuoksi. Fonologisessa parafasiassa tavu tai sana kattaa puolet sanasta, jolloin kohdesanan ei ole enää tunnistettavissa ja semanttisessa parafasiassa puhuja korvaa kohdesanan jollakin toisella samankaltaisella sanalla. Syntaksin ongelmat voivat näkyä kielipillisesti vaikeiden lauseiden heikkona ymmärtämisinä tai puheen tuotossa syntaktisesti yksinkertaisten lauseiden käyttönä. Diskurssin laatuun vaikuttavat kaikki edellä mainitut komponentit ja niissä esiintyvät ongelmat. Keskustelu voi olla hyvin työlästä ja hidasta, jos puhujalla on sanahaun vaikeutta ja semanttista parafasiaa.

1.3.2 Kognitiiviset toiminnot

Kognitio tarkoittaa älyllisiä ja psykologisia toimintoja, joiden avulla ihminen käsittelee tietoa ja havaitsee ympäristöään (Modrak, Teodorescu & Gîfu, 2014). Näitä toimintoja ovat muun muassa: tarkkaavaisuus, havaitseminen, toiminnanohjaus, tunne-elämä ja motivaatio, kielelliset toiminnot ja muistaminen.

Muisti jaetaan lyhyt- ja pitkäkestoiseen muistiin (Ks. Kolb & Wishaw, 2008 s. 513 – 514). Pitkäkestoisessa muistissa ovat opitut asiat, esimerkiksi luettu teksti, josta on jäänyt muistijälki. Lyhytkestoiseenmuisti tai työmuisti on aktiivisena silloin, kun ihminen käsittelee kognitiivista informaatiota, esimerkiksi sanoja, numeroita ja nimiä mielessään. Muun muassa sanojen hakeminen pitkäkestoisesta muistista takaisin työmuistiin käsiteltäväksi on muistiin palauttamisen prosessi. Lyhytaikainen informaatio voi liittyä objekteihin tai liikkeisiin, minkä vuoksi työmuistilla on kaksi eri sensorisen prosessoinnin reittiä: ventraalinen, jossa tapahtuu objektin tunnistus sekä dorsaalinen reitti (motorinen). Kummankin reitin toiminta on paikannettu eri puolille frontaalikorteksia. Työmuistin toiminnan kannalta oleellimmat aivoalueet ovat temporaali- ja frontaalilohkot. Vauriot frontaalilohkoissa vaikeuttavat äskettäin esitetyn ärsykkeen muistamista. Temporaalilohkon vauriot puolestaan aiheuttavat ongelmia joissakin tapauksissa kuulonvaraisesti esitetyn ärsykkeen muistamista. Tällöin esimerkiksi kuultujen sanojen toistaminen on vaikeaa.

1.3.3 Fonologinen silmukka

Fonologinen silmukka on yksi työmuistimallin osista (Baddeley, Gathercole & Papagno, 1998). Fonologinen silmukka on erikoistunut säilyttämään verbaalista informaatiota vähän aikaa. Verbaalisen informaation säilyttämisen mahdollistamiseksi, fonologisessa silmukassa on fonologinen varasto, joka pitää informaation fonologisessa muodossa sekä harjoitusprosessi (engl. *rehearsal process*), joka pitää heikommät fonologiset edustukset fonologisessa varastossa. Fonologisen silmukan toiminta on yhteydessä sanojen oppimiseen. Sanojen oppimisessa on kuvattu kolme muuttujaa, jotka

ovat viittaavat fonologisen silmukan kapasiteetin pienenemiseen: sanan pituuden vaikutelma (sanoilla on pitkän nimet lyhyiden nimien sijaan), fonologisen samankaltaisuuden vaikutelma (sanat ovat äänneasultaan samankaltaisia) ja artikulatorinen tukahduttaminen (koehenkilöt joutuvat artikuloimaan merkityksettömiä sanoja muistilistan edustuksen aikana).

1.4 Neuraalinen tausta

Isoaivot jakaantuvat kahteen aivopuoliskoon eli hemisfääriin, joita yhdistää useista hermoratakimpuista muodostuva aivokurkiainen (*corpus callosum*) (Leppäluoto ym. 2008, s. 394–395). Muut aivojen osat sijaitsevat isoaivojen alapuolella. Isoaivoja peittää kauttaaltaan harmaasta aineesta koostuva isoaivokuori eli korteksi. Isoaivokuori on hyvin poimuttunut, jolloin sen pinnalla on nähtävissä poimuja (*gyrus*) ja uurteita (*sulcus*). Isoaivokuoren harmaa aine koostuu neuronien soomaosista, jolla selittyy korteksin harmaa väri (Ks. Kolb & Wishaw, 2008 s. 58–59). Korteksin alla on muita aivoalueita ja valkeasta aineesta koostuvia ratoja, sekä tumakkeita, joiden valkean aineen seassa on harmaata ainetta (Leppäluoto ym. 2008 s. 394–395). Valkean aineen vaalea väri johtuu sen hermosolujen aksonin eli viejähaarakkeen ympärillä olevasta myeliinitupen lipidistä eli eräänlaisesta rasvasta. Myeliini mahdollista hermoimpulssin nopean kulkemisen hermosolusta toiseen. Isoaivokuori jaetaan kummankin hemisfääriin osalta viiteen lohkoon, joita ovat: otsalohko (*lobus frontalis*), päälakilohko (*lobus parietalis*), takaraivolohko (*lobus occipitalis*), ohimolohko (*lobus temporalis*) ja tunneaivojen lohko (*lobus limbicus*).

Aivoissa voi esiintyä sekä valkean että harmaan aineen atrofiaa. Aivojen atrofia tarkoittaa aivokudoksen solujen katoamista, jolloin neuronit ja niiden väliset yhteydet häviävät (Noblet & Kremer, 2016). Atrofia voi olla joko paikallista eli fokaalista, jolloin kyseisen alueen toiminta häiriintyy tai se voi levitä laajoillekin alueille aivoissa, jolloin aivojen koko pienenee. Atrofian etenemisaste- ja tapa riippuvat paljolti siitä, minkälainen aivojen atrofiaa aiheuttava tauti on kyseessä.

Monet aivoalueet ja laajat hermoverkot osallistuvat puheen ja kielen prosesseihin sekä toimintoihin (Ks. Leppänen & Hämäläinen, 2010). Kielellisen tiedon informaation käsittely on osin sarjallista ja osin rinnakkaista, jolloin kielellisiin toimintoihin liittyviä prosesseja tapahtuu monilla alueilla samaan aikaan. Tärkeimmät aivoalueet puheen ja kielen toiminnoille ovat painottuneet vasempaan hemisfääriin frontaali-, temporaali- ja temporoparietaaliakselille (Kolb & Wishaw 2008 s. 537 – 538). Kyseisiä alueita ovat alempi frontaalilohkon poimu ja ylempi temporaalilohkon poimu, joissa sekä Brocan että Wernicken alueet sijaitsevat. Brocan alue sijaitsee frontaalialueella kun taas Wernicken alue frontotemporaalialueella. Wernicken alue on kielen reseptiivinen alue, johon auditiivinen ärsyke tulee. Bocan alue on puolestaan puheen motorinen alue, jossa muun muassa puheen artikulaation edustumat on havaittu. Kyseisiin alueisiin kuuluvat myös tietyt poimut ja uurteet. Sylviuksen uurre ja sen ympäristössä olevat alueet ovat oleellisesti mukana kielellisessä toiminnassa. Aivosaaari, laaja alue neokorteksia sekä Heschlin poimu (primaarinen kuuloaivokuori) ovat yhteydessä Sylviuksen uurteeseen. Näiden alueiden lähellä on myös planum temporale (PT) (Shapleske, Rossell, Woodruff & David, 1999). PT on temporaalilohkossa sijaitseva alue, jolla on yhteyksiä Wernicken alueeseen. Muita alueita ovat ventraalisen osan pre- ja postsentraaliset poimut, supramarginaalipoimu, angulaarinen poimu sekä keskimäinen temporaalilohkon poimu (Ks. Kolb & Wishaw, 2008 s. 538).

1.4.1 Kielellinen verkosto

Aivojen kielellisessä verkostossa on tiettyjä poimuja ja uurteita, jotka ovat oleellisia sujuvan puheen tuoton- ja ymmärtämisen osalta. Näitä ovat muun muassa supramarginaalipoimu ja angulaaripoimu. Supramarginaalipoimun on arvoitu aktivoituvan valikoivasti sanan prosessoinnin fonologiseen ja semanttiseen puoleen (Stoeckel, Gough, Watkins & Devlin, 2009). Angulaaripoimun on havaittu aktivoituvan semanttisen prosessoinnin, lukemisen ja luetun ymmärtämisen, numeroiden prosessoinnin, muistista haun sekä tarkkaavuuden aikana (Seghier, 2013). Näiden poimujen kautta kulkevat valkean aineen radan, ylemmän pitkittäisjuosteeseen (engl. *Superior Longitudinal Fasciculus*, SLF) kolme haaraa. Superior Longitudinal

Fasciculus (SLF) eli pitkittäisjuoste, on pitkä dorsaalinen rata, joka yhdistää olennaiset osat kielellisistä alueista (Galantucci, Tartaglia, Wilson, Henry, Filippi...ym. Gorno-Tempini, 2011). SLF koostuu kahdesta kahteen eri suuntaan menevästä säiekimpusta, joilla on yhteydet okkipitaali-, parietaali- ja temporaalilohkoille (Merchant, 2011). Kyseiset säikeet säätelevät muun muassa motorista käyttäytymistä, avaruudellista hahmottamiskykyä sekä visuaalisia silmän liikkeiden toimintoja. Säiekimput osallistuvat myös somatosensorisen tiedon siirtoon parietaali- ja liikeaivokuoren välillä, kielen artikulaatioon ja auditiivisen tiedon yhtenäistämiseen. SLF:stä on kuvattu viisi haaraa, jotka tavalla tai toisella palvelevat erilaisia kielellisiä toimintoja, kuten esimerkiksi fonologisia toimintoja, sanan hakua sekä puheen artikulaatiota (Galantucci ym. 2011). Ylimmät haarat eli superioriset osat (3 kappaletta) koostuvat etummaisista ja takimmaisista säikeistä, joilla on yhteys ylemmälle parietaalialueelle (SLF1), angulaaripoimuun (SLF2) ja supramarginaalipoimuun (SLF3) ja siitä aina ipsilateraalisesti eli saman puolen frontaali- ja operkulaarialueelle. Alempi haara koostuu säikeistä, jotka yhdistyvät ylempään ja keskimmäiseen temporaalipoimuun ja siitä aina ipsilateraalisesti eli samanpuoleisesti frontaalialueille. Kyseistä juostetta kutsutaan arcuate fasciculukseksi (AF). AF on aktiivinen kuullun puheen prosessoinnin aikana (Catani & Mesulam, 2008). Viides haara on temporoparietaaliosa (SLF-tp), joka yhdistyy alempaan parietaalilohkoon yhdessä taemman temporaalilohkon kanssa.

1.5 Kielen ja afasian arviointimenetelmät

Kielellinen arviointiin käytetään erilaisia testejä, joista osaa käytetään kartoittamaan kielellisiä virheitä puheen tuotossa ja osaa puheen ymmärtämisen arvioinnissa. Kielellisiin ongelmiin ovat läheisesti yhteydessä muistin, etenkin työmuistin, häiriöt, joten myös oppimisen, muistin ja työmuistin arvioimiselle on omat testistönsä. Testi, jota käytetään muistin arvioimisen lisäksi myös sanasujuvuuden, kielen, visuospatiaalisten toimintojen ja orientoitumisen kartoittamiseen on Addenbrook's Cognitive Examination Revised (ACE-R) (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold & Hodges, 2006). Rey – Osterrieth complex figure test (ROFC) on neuropsykologinen testi, jolla arvioidaan puolestaan henkilön eksekutiivisia toimintoja ja suunnittelukykyä,

visuospatiaalisia toimintoja sekä visuograafista muistia (Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato & Venneri, 2002).

Semanttis-leksikaalista prosessointia arvioidaan muun muassa Peabody Picture Vocabulary Test 4th Edition (PPVT)- testin avulla (Leyton ym., 2013). Testi mittaa kuulovarasesti tapahtuvaa sanojen leksikaalis-semanttista prosessointia. PPVT sisältää 36 osaa asteittain vaikeutuvia kuvia. Testauksen aikana koehenkilöllä on aina neljä kuvaa samanaikaisesti esillä ja hänen tulee yhdistää kuulemansa sana oikeaan kuvaan. Nonverbaalista semanttista muistia arvioidaan The Pyramid and Palm Trees Test (PPT) avulla (Klein & Buchanan, 2009). PPT:tä käytetään yleisesti muun muassa afasian, agnosian ja dementian tutkimuksissa.

Puheen ymmärtämistä arvioidaan muun muassa Token- testi (De Renzi & Vignolo, 1962; Coupar, 1976), (Curtiss - Yamada Comprehensive Language Evaluation Receptive (CYCLE-R)- testillä (Gorno-Tempini, 2004) ja Western Aphasia Battery- testillä (WAB) (Shewan & Kertesz, 1980;Tursktra, 2011). WAB- testi mittaa kielellisiä alueita laajasti (Tursktra, 2011 s. 2706–2707). WAB- testillä mitataan muun muassa sanasujuvuutta, kuullun ymmärtämistä, sanojen toistamista, nimeämistä, lukemista, kirjoittamista ja laskemiskykyä (Petroi, Duffy, Strand & Josephs, 2014; Tursktra, 2011 s. 2706–2707) CYCLE-R- testiin kuuluu 11 osatestiä, joissa kaikissa on asteittain vaikeutuvia lauseita (5 lausetta yhdessä tasossa) (Gorno-Tempini, 2004). Ensimmäisillä tasoilla lauseet ovat rakenteeltaan yksinkertaisia (tasot 1 – 3), joiden jälkeen lauseet muuttuvat morfosyntaktisilta rakenteiltaan monimutkaisimmiksi (tasot 4 – 6). Vaikeammassa lauseissa käytetään muun muassa upotelauseita. Ylimmillä tasoilla (tasot 7 – 11) lauseista tulee erottaa esimerkiksi tekemisen kohteet eli objektit ja erilaiset relatiivilauseet (Gorno-Tempini, 2004). Token- testillä voidaan arvioida erityisesti afaattisten henkilöiden kielen reseptiivistä puolta, joka ei välttämättä tule esiin normaalissa vuorovaikutustilanteessa (De Renzi & Vignolo, 1962). Testi sisältää eri värisiä- ja muotoisia palikoita, joita testattavan henkilön tulee siirtää testiaan antamien ohjeiden mukaisesti.

Puheen tuottamisen puolella kielellisiä mittaamenetelmiä ovat Bostonin nimentätesti (BNT) Puhemotoriikkaa arvioitaessa voidaan tarvittaessa tehdä ääneen lukuosiokin (Gorno-Tempini, 2004). Bostonin nimentätestistä (BNT) on normaali versio eli 60 kuvaa ja 15-osainen lyhennetty versio. Pidemmässä versiossa henkilön tulee nimetä 60 kuvaa ja jokaisen kuvan kohdalla otetaan aikaa. Lyhyempi versio sisältää muun muassa verbien- ja äänteiden sujuvuusosion sekä monitavuisten sanojen toistamisosion, joka on uusi, lisätty, osio (Petroi, ym., 2014). Toistamisosiossa jokaisesta kompleksisesta monitavuisesta sanakategoriasta tuli toistaa kolme sanaa.

Minimal State Examination (MMSE) mittaa kognition eri tasoja (Kurlowicz & Wallace, 1999; Tombaugh & McIntyre, 1992). MMSE sisältää useita kysymyksiä, jotka seuraavat testin eri kategorioita. Kategoriat ovat muun muassa: aikaan orientoituminen, paikan orientaatio, kolmen sanan mieleen painaminen, tarkkaavaisuus ja laskemiskyky, kolmen sanan mieleen palautus, kielelliset taidot ja visuaalinen hahmottaminen. Testistä korkein pistemäärä on 30 pistettä ja alle 23 pisteen jäävä suoritus viittaa lievään kognition laskuun (Kurlowicz & Wallace, 1999). MMSE:tä käytetään laajalti esimerkiksi dementiaa sairastavien henkilöiden kognition tason arvioinnissa (Mitchell, 2009).

1.6 Aivokuvantamismenetelmät

Pittsburgh compound B positron emission tomography (PiB-PET-scan) on tällä hetkellä yksi tutkituimmista ja käytetyimmistä aivokuvantamismenetelmistä positroniemissiotomografian saralla (Cohen & Klunk, 2014). PiB-PET-kuvausta hyödynnetään lähinnä Alzheimerin taudin varhaisvaurioiden löytämiseen. PiB pystyy jäljittämään muun muassa aivojen varhaisia biomarkkereita, erityisesti aivojen vaurioita tai aivorakenteiden degeneroitumista, niin että PiB muuttuu poikkeavaksi, jolloin se voi reagoida degeneroitumisprosessin aikaan saamille muutoksille. PiB paikantaa vauriot ennen kuin edes mitään oireita (esim. Alzheimerin tauti) on ilmennyt potilaalle.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) avulla voidaan kuvantaa kehon pehmytkudoksia ja niiden vaurioita (Kolb & Whishaw, 2008 s. 152–153). MRI:n kuvantamisperusta juontuu suuren magneetin ja radiotaajuuspulssin yhteistoimintaan, jossa edellä mainittu radiotaajuus tai resonanssi saa aikaan aivosignaalin ja täten kuvan aivokudoksesta. MRI:llä voidaan myös erotella yhden tietyn kudosalueen toimintaa. Aivojen rakennetta ja neuraalista toimintaa voidaan tutkia turvallisesti MRI:n avulla.

Voxel-based morphometry (VBM) kuvantaa aivojen neuroanatomisia eroja hyödyntämällä rakenteellisia magneettikuvia (Mechelli, Price, Frinston & Ashburner, 2005). Esimerkiksi aivojen tietyn alueen kudoksen koostumus ja sen erot muuhun aivokudokseen voidaan määrittellä VBM:n avulla. Samalla kuvausmenetelmä jättää ulkopuolelle kaikki muut anatomiset rakenteet. Muun muassa Alzheimerin taudin ja multipeliskleroosin aiheuttamia aivokudosmuutoksia on pystytty kuvaamaan hyvin VBM:llä. Aivojen rakenteellisista magneettikuvista tehdään tilastollinen analyysi, joka jälkeen kudos voidaan jakaa harmaaseen ja valkeaan aineeseen. Tämä jaon jälkeen voidaan tutkia edellä mainittujen aineiden eroavaisuuksia eri ryhmien välillä.

Positroniemissiotomografia (PET) on aivokuvantamismenetelmä, jossa käytetään vaurion paikannukseen radioaktiivisia molekyylejä (Ks. Kolb & Whishaw, 2008 s. 148). Radioaktiivista ainetta voidaan antaa suonensisäisesti ennen kuvausta tai potilas voi hengittää pienen määrän radioaktiivisia molekyylejä sisältävää kaasua. Itse PET-kuvantaminen tapahtuu pään ympäri kiertävien radioaktiivimolekyylinen jäljittäjistä. PET-kamera lopulta kuvaa prosessin.

Volumetric imaging on yksi MRI:n muodoista, jonka avulla pystytään havainnollistamaan pehmytkudosvauriot sekä määrittelemään elinten spatiaalisia suhteita toisiinsa nähden (Verellen, De Rigger, Tournel...ym. 2008). Tämä on tärkeä ominaisuus, koska tällöin voidaan arvioida muun muassa sairaan elimen vaikutusriskiä muihin ympärillä oleviin elimiin tai kudokseen. Kuva saadaan niin, että kaikki kohdesignaalit kerätään yhteen kudoksenäytteestä, jonka jälkeen signaalijoukko kuvataan kokonaisuutena.

Diffuusiotensorikuvaus (DTI) on magneettikuvauksen sovellus, jolla voidaan tutkia valkean aineen ratojen sisäisten rakenteiden häiriöitä (Valanne & Brander, 2013; Yamada, Sakai, Akazawa...ym, 2009). DTI:llä voidaan havaita erittäin tarkasti sellaisetkin aivovammat, jotka eivät näy tavallisissa magneettikuvissa. DTI:n tarkkuus perustuu siinä käytettävien vesimolekyylien lämpöliikkeen ja suunnan tarkasteluun (Valanne & Brander, 2013). Diffuusiotensorikuvauksessa jokainen magneettikuva-leike koostuu tuhansista alkiokuvista eli vokseleista. Jokaiselle vokselille lasketaan diffuusioliikkeen suuruus ja suunta, joka perustuu matemaattiseen malliin. Kyseistä matemaattista mallia kutsutaan tensoriksi. DTI:ssä diffuusion suuntautuneisuuden asteen alkiokuvassa ilmoittaa fraktionaalinen anisotropia (FA). Jos FA eli diffuusion suuntautuneisuuden aste on valkeassa aineessa voimakasta, on kyseessä terve kudos. Puolestaan valkean aineen vaurioissa FA heikkenee, jolloin kokonaisdiffuusio kasvaa. DTI- kuvauksissa käytetään myös termejä aksiaalinen- ja radiaalinen diffuusio, joista aksiaalinen viittaa aksonien vaurioon ja radiaalinen myeliinivaurioon (Beaulieu, 2002).

2 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena on selvittää kirjallisuuden perusteella, millaisia kielellisiä ongelmia logopenisessä afasiassa esiintyy ja mitkä ovat logopenisen afasian aivomekanismit.

Tutkimuksella etsitään vastauksia seuraaviin kysymyksiin:

1. Millaisia ovat logopenisen afasian kielelliset ongelmat?
2. Miten logopeninen afasia näkyy neuraalisella tasolla?

3 KÄYTETTY KIRJALLISUUS

Kandidaatintutkielmassa käytettiin kahdeksaa alan kansainvälistä tutkimusartikkelia vuosilta 2004-2014. Tutkimusartikkelit oli julkaistu seuraavissa kansainvälisissä tieteellisissä aikakauslehdissä: *Annals of Neurology* (1 tutkimusartikkeli), *Aphasiology* (1 tutkimusartikkeli), *Brain and Language* (1 tutkimusartikkeli), *Journal of Alzheimer's Disease* (1 tutkimusartikkeli), *Journal of Neurology* (1 tutkimusartikkeli) sekä *Neurology* (3 tutkimusartikkelia). Tietokantoina artikkelien löytämiseen käytettiin Google Scholar-, Academic Search Premier (EBSCO)- ja Science Direct (Elsevier)-tietokantoja. Hakusanoina olivat muun muassa: *aphasia*, *logopenic aphasia*, *logopenic aphasia and language*, *logopenic aphasia and speech*, *logopenic variant of primary progressive aphasia* ja *the neural basis of logopenic aphasia*.

4 TULOKSET

Tutkielman tulokset perustuvat kahdeksaan lääketieteen alan tutkimusartikkeliin vuosilta 2004 – 2014. Tutkimusartikkelit käsittelevät logopenisen afasian kielellisiä ongelmia ja neuraalista taustaa. Neljässä tutkimusartikkelissa perehdytään logopenisen afasian kielellisiin ongelmiin ja toiset neljä tutkimusartikkelia käsittelevät neuraalista taustaa.

Tuloksista ensimmäisenä käsitellään logopenisen afasian kielellisiä ongelmia, jotka ovat luvussa 4.1. Neuraalisen taustan tulokset ovat puolestaan luvussa 4.2. Tutkimusartikkeleista on koostettu kaksi taulukkoa, johon on kirjattu tutkimuskysymykset, koehenkilöt, menetelmät sekä päätulokset. Kielellisten ongelmien kartoittamisessa käytettiin samanlaisia testejä tutkimuksesta toiseen: testejä oli niin puheen tuoton kuin ymmärtämisenkin arvioimiseen. Neuraalisen taustan tutkimuksissa kaikissa käytettiin aivokuvantamismenetelmiä, joista yleisimpinä MRI ja (PiB)-PET-kuvaus. Kielellisten ongelmien tulkinnassa toistuvat testistöjen termit, kuten afasiatestin WAB ja nimeämistestin BNT. Neuraalisen taustan tutkimustulosten tulkinnassa käytetään usein aivojen rappeumaan liittyvää termiä, kuten degeneraatiota sekä aivokuoren ohenemiseen liittyvää termiä atrofia. Tuloksissa käytetään myös muita termejä, jotka on selitetty kandidaatintutkielman johdanto- osassa.

Kielellisten ongelmien tutkimuksissa koehenkilöitä oli 6–72 ja iältään 47 – 85 vuotiaita. Koehenkilöiden määrä vaihteli neuraalisen taustan tutkimuksissa 31 – 48 välillä ja koehenkilöt olivat iältään 53 – 78 vuotiaita. Kahdessa tutkimusartikkelissa oli mukana verrokkiryhmät (Gorno-Tempini ym. 2008 & Petroi, Duffy, Strand & Josephs, 2014). Kuudessa muussa tutkimusartikkelissa (Galantucci ym. 2011; Gorno-Tempini, Gorno-Tempini, Dronkers, Rankin, Ogar, La Phengrasamy... ym. Miller, 2004; Rohrer, Caso, Mahoney, Henry, ym. Gorno-Tempini, 2013; Leyton, Hsieh, Mioshi & Hodges, 2013; Leyton, Piguet, Savage, Burrell & Hodges, 2012; Petroi ym. 2014 & Rogalski, Cobia, Harrison, Wieneke, Weintraub & Mesulam, 2011).

Taulukko 1. Tutkimuksia logopenisen afasian (LPA) kielellisistä ongelmista.

Tutkijat	Tutkimus- kysymykset	Koehenkilöt	Menetelmät	Päätulokset
Petroi ym. (2014)	Fonologisten virheiden esiintymistaajuus LPA-potilailla.	LPA(n=22). Sairauden kesto: 3,5 vuotta.	Koehenkilöiden puheetta videoitiin ja videonauhojen pohjalta tehtiin yksityiskohmainen kuvaileva analyysi. 9 tehtävää analysoitiin fonologisia virheitä koskien.	Fonologisia virheitä ilmeni eniten monitavuisten sanojen toistossa, epäsanonjen lukemisessa ja epäsäännöllisten sanojen lukemisessa.
Gorno- Tempini ym. (2008)	Kielelliset ongelmat ja työmuistin toiminta LPA:ssa.	LPA(n=6).	Kuudelle LPA-potilaalle tehtiin kielellinen arviointi sekä kokeellinen tutkimus fonologisen silmukan toiminnoista.	Tutkittavilla puhe- nopeus oli hidasta ja sanahaun ongelmia ilmeni. Muistikaari oli lyhentynyt.
Gorno- Tempini ym. (2004)	Eri PPA:n muotojen väliset erot kielellisissä ongelmissa.	PPA(N=31): LPA(n=10), SD(n=10), NFPA(n=11) ja kontrolliryhmä(N=10). Sairauden kesto: 4,5 vuotta.	Koeryhmien kieltä ja kognitiota arvioitiin erilaisilla menetelmillä (WAB, CYCLR-R, PPT).	LPA: puhe hidasta ja Syntaksin ymmärtämisen vaikeus. SD: puhe sujuvaa, mutta semanttisenmuistin ongelmia. NFPA: puheen apraksiaa ja kompleksin syntaksin prosessoinnin vaikeutta.
Leyton ym. (2013)	Kognition ja kielen muutosten ilmeneminen LPA-potilailla.	LPA(n=13), sv-PPA(n=11) ja kontrolliryhmä(N=17). Sairauden kesto: 3,2 vuotta.	Seurantatutkimus: 1,9 vuotta. 19:lle heistä tehtiin (PiB)-PET-kuvaukset. Arvioitiin sanan prosessointia ja tehtiin ACE-R ja MMSE.	Tutkittavilla kognition ja kielen muutokset olivat merkittäviä. Laajaa kognition laskua ennustettiin jo 12 kk kuluttua.

Huom. ACE-R=Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, BNT= Bostonin nimentätesti, CYCLER=Curtiss-Yamada Comprehensive Language Evaluation Receptive, MMSE=Minimal State Examination, PPT=The Pyramids and Palm Trees Test, PPVT=Peabody Picture Vocabulary Test 4th Edition, WAB=Western Aphasia Battery.

4.1 Logopenisen afasian kielelliset ongelmat

Petroin ym. (2014) tutkimuksessa tarkoituksena oli selvittää fonologisten virheiden ilmentymistä ja esiintymistiheyttä LPA- koehenkilöiden puheessa. Tutkimukseen osallistui LPA-koeryhmä, jonka diagnoosit perustuivat laajoihin kielellisen kyvyn arvioinnin tuloksiin. LPA:n diagnostiset kriteerit johdettiin kahden puheterapeutin ja tutkijoiden yhteisesti päätettyihin konsensus-kriteereihin videotallenteiden pohjalta. Kaikilla potilailla oli ollut ensioireina puheen- ja kielen ongelmia, joista he myös itse olivat tietoisia. Myöskään taudin alkuvaiheessa otetuissa aivokuvissa tai tehdyissä neurologisissa tutkimuksissa ei näkynyt merkkejä nondegeneratiivisesta etiologiasta. Kielen arviointiin käytettiin lukemiseen ja kirjoittamiseen liittyviä tehtäviä. Fonologisten virheiden arvio sisälsi kuvista kertomista, toistamista, sanasujuvuutta, epäsäännöllisten sanojen- sekä epäsanon lukemista. Verbien- ja äänteiden sujuvuutta sekä monitavuisten sanojen toistokykyä arvioitiin 15-osaisella Bostonin nimentätestillä. Token-testistä tehtiin viides osio. Puheen motorisen ja fonologisen tuoton taso määriteltiin WAB:in puhutun kielen-osiolla. Koehenkilöt kävivät myös useissa pään tilavuuden MRI-kuvauksissa. Koehenkilöiden puhetta nauhoitettiin, jotta pystyttiin varmistamaan fonologisten virheiden esiintyvyys sekä virhetyypit. Kriteerimääritelmänä fonologisille virheille oli foneemien maksimimäärä, johon luettiin mukaan korvautumiset (substituutiot), foneemien poisjäännit (omissiot) tai sanan muutokset foneemitasolla (transpositiot) annetun vastauksen myötä, mutta jotka vielä laskettiin fonologisiksi virheiksi. Fonologiset virheet, jotka korjautuivat potilaan puheessa myöhemmin, katsottiin myös virheiksi. Tulokset osoittivat että koehenkilöiden välillä oli suurta vaihtelua fonologisten virheiden määrässä. Kaikilla koehenkilöillä esiintyi puheessa fonologisia virheitä, mutta virheitä ei tullut kaikissa tehtävissä. Yksilöllinen vaihtelu fonologisissa virheissä tehtävittäin oli suuri (0 % - 100 %). Epäsanon lukemisessa ilmeni kaikista eniten fonologisia virheitä (43,1 %). Lukuisia virheitä esiintyi myös monitavuisten sanojen toistamistehtävässä (30,6 %), poikkeavien, irregulaaristen, sanojen lukemisessa (26,4 %) sekä viisitoistaosaisessa Bostonin nimentätestissä (20,6 %). Keskiarvoprosentti fonologisista virheistä edellä mainittujen tehtävien kohdalla oli 30,1 %. Vähiten fonologisia virheitä ilmeni kuvista kertomisessa (2,1 %), verbien sujuvuudessa (3,3 %) sekä WAB:in toistamistehtävässä (5,3 %).

Fonologisten virheiden keskiarvoprosentti näissä insensitiivisissä tehtävissä oli 3,6 %. Kuitenkin 72,7 % koehenkilöistä teki fonologisia virheitä myös kuvista kertomisessa sekä WAB:in toistamistehtävässä että verbin sujuvuudessa. Äännetehtävissä fonologistenvirheiden määrä oli alhainen (8,7 %) ja virheiden määrä pysyi alhaisena vielä kaikkien kolmen sanasujuustehtävän yhdistämisen jälkeenkin. Koehenkilöistä 50 % teki virheitä eläinten luettelemisessa ja 59 % puolestaan äännesujuvuudessa. Fonologisten virheiden tyypeistä substituutiot olivat yleisimpiä (47 %), omisiot toiseksi yleisimpiä (31,2 %) ja sitä seuraavana additiot (19,5 %). Sanasujuvuuden tehtävissä (verbit ja eläinten luetteleminen) ei esiintynyt additioita, toisin kuin muissa tehtävissä. Substituutioita esiintyi kaikissa tehtävissä. Foneemien transpositioita ilmeni epäsäännöllisesti (2,3 %) muun muassa epäsanojen lukemisessa, BNT:ssä ja monitavuiisten sanojen toistamistehtävässä.

Gorno-Tempini ym. (2008) tutkivat LPA-potilailla ilmeneviä kielellisiä ongelmia ja fonologisen silmukan toimintaa. Tutkimukseen osallistui LPA-ryhmä. Koehenkilöt kävivät vertailevassa neuropsykologisessa arvioinnissa, jossa mitattiin pitkäkestoista verbaalista muistia, verbaalista ja visuospatiaalista lyhytkestoista muistia, visuospatiaalisia kykyjä ja eksekutiivisia toimintoja. Yleisiä kielellisiä taitoja ja kognitiota arvioitaessa otettiin huomioon jokaisen potilaan äidinkieli, jotka olivat tutkimuksessa englantia ja italia. Kielen ja kognition arvioinnissa testattiin muun muassa puheen sujuvuutta, lauseiden toistoa, sanan ja sitä vastaavan kuvan sekä kuvan ja lauseen yhdistämistä ja nimeämistä. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla kielelliset ongelmat, kuten esimerkiksi sanan löytämisen vaikeudet olivat alkaneet noin 50:en vuoden iässä ja ongelmat olivat kestäneet ennen tutkimusta noin kolme vuotta.

Kokeellisessa fonologisen silmukan tutkimuksessa käytettiin Baddeleyn mallia (Baddeley, 1998;2000) lyhytkestoisesta muistista, jossa arvioitiin fonologisen samankaltaisuuden vaikutelma sekä sanan pituuden vaikutelma. Koehenkilöiltä testattiin myös pitenevien numerosarjojen mieleen palauttamista. Numerosarjoja esitettiin kuulonvaraisesti ja visuaalisesti. Koehenkilöt vastasivat puheella sekä osoittamalla. Osoittamisella välttyttiin artikulaatio-ongelmilta. Kirjainsarja-tehtävässä

testattiin fonologisen samankaltaisuuden vaikutelmaa. Kuten numerosarjojen toistamistehtävässäänkin, niin myös fonologisen samankaltaisuuden tehtävässä äännesarjat esitettiin sekä kuulonvaraisesti että visuaalisesti. Äänteet esitettiin kymmenen sarjoissa pitenevästi, jossa äänteiden esitysväli oli äänne sekunnissa. Koehenkilöiden tuli toistaa sarja heti kun äänteet oli esitetty. Koehenkilöiltä testattiin myös sanan pituuden vaikutelma samoilla modaliteeteilla. Heille esitettiin kaksi joukkoa kaksi- tai nelitavuisia sanoja kummallakin kielellä. Jokaisessa osassa oli kymmenen pitenevää sanaa ja yhtäkään sanaa ei toistettu uudelleen.

Tuloksissa ilmeni että puheen motoriikka oli pysynyt suhteellisen hyvänä (Gorno-Tempini, 2008). Kuitenkin sanan löytämisvaikeuksia, sanojen- ja lauseiden toistamisen ongelmia, nimeämisen ja lauseiden ymmärtämisen vaikeuksia raportoitiin runsaasti. Lauseen kompleksisuuden ei havaittu vaikuttavan lauseen ymmärtämiseen. Lisäksi LPA-koehenkilöiden puheessa havaittiin ajoittain esiintyvän fonologisia parafasioita. Nimeämisen ongelmat näkyivät koehenkilöillä joko täydellisenä kyvyttömyytenä nimetä kuvaa (anomia) tai heillä ilmeni foneemista parafasiaa nimeämisen yhteydessä. Fonologisen silmukan tutkimuksen tuloksissa ilmeni, että numeroiden välittömässä muistiin palauttamisessa oli suuria vaikeuksia. Ongelmat muistiin palauttamisessa tulivat esiin numerosarjojen pidentyessä: merkittäviä ongelmia alkoi esiintyä kolmen peräkkäisen numeron jälkeen. Samankaltaisten äänteiden muistiin palauttamisessa tulokseksi tuli kolme äännettä sekunnissa. Myös sanan pituuden vaikutelmassa koehenkilöt pystyivät toistamaan kolme lyhyttä sanaa, mutta vain yhden pitkän sanan. LPA-koeryhmällä todettiin lyhyt muistikaari, mutta yksittäisten äänteiden sekä numeroiden toistaminen onnistui. Tulos osoitti myös, että vaikeudet sanojen ja lauseiden toistamisessa eivät liity puheen havaitsemisen ongelmiin.

Toisessa Gorno-Tempini ym. (2004) tutkimuksessa vertailtiin PPA:n kolmen variantin välisiä eroja puheen ja kielen ongelmassa. Koehenkilöiltä kerättiin geneettistä tietoa Alzheimerin taudin riskin toteamiseksi sekä selvitettiin kognition tasoa ja aivot kuvannettiin. Jokainen koeryhmä ja terve kontrolliryhmä kävivät VBM-aivokuvantamistutkimuksissa. Potilaat otettiin tutkimukseen takautuvasti kahden

vuoden sisällä. PPA-koeryhmät jakaantuivat NFPA-koeryhmään SD-koeryhmään, LPA-koeryhmään sekä iältään ja sukupuoleltaan vastaavaan terveeseen kontrolliryhmään. Koehenkilöiden yleisen päättelykyvyn kartoittamisessa käytettiin Minimal State Examinationia (MMSE). Sanasujuvuutta arvioitiin sekä kielen- ja puheen tuottoa testattiin puheen motorisen tuoton arviointimenetelmällä. Arvioinnilla saatiin puheesta näytteitä esimerkiksi vokaalin kestosta, ääneen lukemista, kuvista kertomisesta ja niin edelleen. Arvioinnilla pyrittiin selvittämään koehenkilöiden mahdollinen dysartria tai puheen apraksia. Spontaania puhetta sekä syntaktista tuottoa arvioitiin WAB:in spontaanin puheen osatestillä. Myös puheen toistamistehtävän osatestiä käytettiin spontaanin puheen arvioimisessa. Nimeämistä arvioitiin BNT:llä, jossa oli 60 kuvaa käytössä. Puheen ymmärtämistä sanatasolla mitattiin WAB:in audiitiivisen sanan tunnistuksen osatestillä. Pyramids and Palm Trees Testiä käytettiin verbaalisen sekä visuaalisten semanttisten kykyjen arviointiin. WAB:illa testattiin myös lauseiden ja syntaksin ymmärtämistä. Koehenkilöiden tuli lukea ääneen sanoja sekä pitempiä tekstejä, jolloin saatiin arvioitua puhemotoriikkaa.

Gorno-Tempini ym. (2004) raportoi, että LPA-koeryhmän puhe oli tyypillisesti hidasta ja syntaksin rakenne oli yksinkertainen verrattuna SD- koeryhmän sekä NFPA-koeryhmä puheeseen. WAB:n kuvista kertomisen- osiossa LPA- koeryhmä sijoittui tasoltaan NFPA:n ja SD:n väliin. Lauseet olivat kuitenkin oikein tuotettuja. LPA-koehenkilöiden puhe sisälsi paljon taukoja sanan löytämisvaikeuksien vuoksi. NFPA-koeryhmä pärjäsi heikoiten sanasujuvuuden osiossa ja puheessa esiintyi morfologisia ja syntaktisia virheitä. NFPA- koeryhmässä osalla potilaista oli puheen apraksiaa tai dysartriaa. SD- koeryhmällä puhenopeus oli normaalia, artikulaatio hyvää ja lauseet kieliopillisesti oikein tuotettuja. Puheen ymmärtämisen puolella syntaktisten lauseiden ymmärtäminen oli merkittävästi häiriytynyt LPA-koeryhmällä. Kyseisten lauseiden ymmärtämisen vaikeus tuli esille CYCLE-R-testissä. Kuitenkin yksittäisen sanan ymmärtäminen ja semanttisen yhdistelemisen taidot olivat pysyneet LPA:ssa normaalirajoissa. SD- koeryhmällä puolestaan vaikeutta oli lievemmin: muun muassa muotosanojen ja värien ymmärtäminen olivat heikentyneet. NFPA- koeryhmällä puheen ymmärtäminen sanatasolla oli normaali. LPA- koeryhmän sanojen toistamiskyky

muihin koeryhmiin verrattuna oli selkeästi häiriintynyt. Kohteen nimeäminen oli heikentynyt, mutta LPA- ryhmästä kuitenkin 73 % pystyi tunnistamaan nimeämättömät kohteet. SD- koeryhmällä sanahaun vaikeudet näkyivät yläkäsitteiden ja kiertoilmausten runsaalla käytöllä. NFPA- koeryhmällä kohteiden nimeäminen ja nimeämättömien kohteiden tunnistus olivat hyvällä tasolla. Semanttinen muistikin oli normaalirajoissa.

Leyton ym. (2013) teki seurantatutkimuksen koehenkilöiden kognitiivisista ja kielellisistä muutoksista logopenisessa afasiassa. Yleisen kognitiivisen tason selvittämiseksi koehenkilöille tehtiin MMSE-testi, jossa maksimipistemäärä on 30 sekä ACR-R jossa maksimipistemäärä on 100 pistettä, ja joka on myös laajempi testistö. Kyseinen testi mittaa muiden muassa koehenkilöiden kielellistä suoriutumista. ACE-R:ää käytettiin kielellisen suoriutumisen tason mittarina kolmen vuoden seurannassa. Tutkimukseen osallistui LPA-koeryhmä, sv-PPA-koeryhmä ja iältään sekä koulutukseltaan vastaava terve kontrolliryhmä. Keskityn kuitenkin katsauksessani vain LPA-ryhmän tuloksiin. Kaikkia koeryhmiä seurattiin vuosittain kolmen vuoden sisällä. Osa koehenkilöistä LPA(n=11) ja sv-PPA(n=8) kävivät (PiB-PET-kuvauksissa) taustalla olevan mahdollisen Alzheimerin taudin varmistamiseksi. Jos tulos oli (PiB)-PET-positiivinen, niin koehenkilö jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Yksi sv-PPA potilas jäi tutkimuksen ulkopuolelle positiivisen (PiB)-tuloksen vuoksi. Seurannan aikana viisi LPA- potilasta ja neljä sv-PPA-potilasta jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle sairauden aiheuttamien liiallisten ongelmien vuoksi.

Tuloksissa havaittiin selvää kognition laskua (Leyton ym, 2013). Etenkin tarkkaavaisuuden sekä visuospatiaalisen hahmottamisen taso laskivat nopeasti. Myös muilla osa-alueilla, kuten kielessä, sujuvuudessa ja muistissa tapahtui heikentymistä. LPA-potilaiden kognition laskun ennustettiin laajenevan kaikkiin kognition osaluoksiin 12:teen kuukauteen mennessä. Nimeäminen oli heikentynyt, mutta yksittäisen sanan ymmärtämisen taso oli pysynyt samana ja LPA- koeryhmällä kyseinen taso oli lähtötilanteessa normaali. Sanojen toistamiskyky oli heikentynyt entisestään.

Taulukko 2. Tutkimuksia logopenisen afasian (LPA) neuraalisesta perustasta.

Tutkijat	Tutkimuskysymykset	Koehenkilöt	Menetelmät	Päätulokset
Rogalski ym. (2011)	Atrofian näkyminen eri aivoalueilla LPA:ssa.	LPA(n=6), PPA-G(n=3) PPA-S(n=4) ja kontrolliryhmä(n=27). Sairauden kesto: 3,4 vuotta.	Seurattiin kahden vuoden ajan (23,5 kk) kortikaalisen atrofian etenemistä. Aivokuvantamisessa käytettiin MRI:tä.	Kahden vuoden jälkeen näkyi merkittävää kliinistä heikentymistä sekä kortikaalista atrofiaa. Näitä alueita olivat alempi otsalohko-poimu, temporoparietaalialueen liitoskohta ja lateraalinen temporaaliaivokuori.
Leyton ym. (2012)	LPA:n neuraalinen perusta.	LPA(n=15) ja terve kontrolliryhmä(n=16). Sairauden kesto: 3,3 vuotta.	LPA-potilaat arvioitiin ennen varsinaista tutkimusta. 11:lle LPA-potilaalle tehtiin (PiB)- PET-kuvaus sekä MRI-kuvaus.	Atrofiaa oli vasemman hemisfäärin temporaalilohkossa, precuneus-alueella ja temporoparietaalialueen liitoskohdassa.
Galantucci ym. (2011)	Valkean aineen näyttäytyminen LPA:ssa.	N=48: sujumaton(n=9), semanttinen (n=9) ja LPA(n=9) sekä kontrolliryhmä (n=21). Sairauden kesto: 4,1 vuotta	Käytettiin MRI:tä sekä DTI-analyysiä. Näillä menetelmillä tutkittiin valkean aineen atrofiaa.	Valkean aineen atrofiaa oli nähtävissä kielellisessä verkossa.
Rohrer ym. (2013)	Aivojen harmaan aineen leviäminen.	LPA(N=21) ja kontrolliryhmä(N=20) Sairauden kesto: 4,6 vuotta.	Seurantatutkimus: tarkastuskäynti 1,2 vuoden välein (3 vuotta). Aivokuvantamisilla (VBM) selvitettiin harmaan aineen atrofian leviämistä.	Harmaan aineen atrofiaa oli lähinnä vasemmassa hemisfäärissa temporaali- ja temporoparietaalialueilla.

Huom. DTI=Diffusion Tensor Imaging, FTD=Frontotemporal dementia, LPA=logopeninen afasia, MRI=Magnetic Resonance Imaging, nvPPA=nonfluent variant of primary progressive aphasia, PET=Positroniemissiotomografia, (PiB)-PET-scan=Pittsburgh Compound B-kuvaus, PNFA=Progressive nonfluent aphasia, PPA=primaari progressiivinen afasia, PPA-G=agrammatic primary progressive aphasia, svPPA=semantic variant of primary progressive aphasia, VBM=Voxel-based morphometry, VMI=Volumetric Imaging.

4.2 Logopenisen afasian neuraalinen tausta

Rogalski ym. (2011) selvittivät tutkimuksessaan atrofian leviämistä LPA-potilailla kahden vuoden aikana. Tutkimukseen osallistui primaarin progressiivisen afasian(PPA) variantit, mukaan lukien LPA-ryhmä sekä terve kontrolliryhmä. Esitutkimuksissa kummankin ryhmän aivot kuvattiin MRI:llä. LPA-ryhmän aivokuvissa oli selkeästi näkyvissä atrofiaa, mikä voitiin yhdistää taustalla olevaan Alzheimerin tautiin. Esitutkimuksissa tarkasteltiin myös kortikaalisen paksuuden ja iän suhdetta sekä oireiden keston ja kortikaalisen paksuuden suhdetta. Seuraavista aivokuvista laskettiin kokoaivoanalyysi ja sen lisäksi kortikaalinen paksuus arvioitiin laskemalla harmaan- ja valkean aineen esiintymien välimatka toisiinsa nähden. Jokaisella seurantakäynnillä laskettiin potilaiden aivokuoren eli korteksin tilavuuden keskiarvo, jolloin pystyttiin määrittämään tilavuuden väheneminen kahden vuoden jälkeen. Korteksin tilavuuteen laskettiin sen lisäksi myös neokorteksi. Yksilöiden väliset erot aivojen koossa normalisoitiin laskemalla intrakraniaalitulavuus eli kallonsisäinen tilavuus. Tutkimuksen tuloksissa kortikaalisen tilavuuden väheneminen ei ollut merkittävää alkumittauksen ja seurantakerran välillä. Kuitenkin atrofiahuiput olivat joka seurannalla selkeitä vasemman hemisfäärin temporoparietaalialueella sekä pienellä alueella oikean hemisfäärin taemmassa temporaalikorteksissa. Kahden vuoden kuluttua atrofia levisi myös laajalti perisylvian kuorikerrokseen, mukaan lukien temporaalilohkon poimun. Atrofiaa sen kokonaisvaltaisesta etenemisestä huolimatta esiintyi kuitenkin eniten temporoparietaalialueella sekä lateraalisilla temporaalialueilla.

Leyton ym. (2012) tutkimuksessa selvitettiin logopenisen afasian neuraalista perustaa sekä sen korrelaatiota kielellisiin ongelmiin. Tutkimukseen osallistui LPA-ryhmä ja terve kontrolliryhmä. LPA-potilaista 11:lle tehtiin (PiB)-PET-kuvaus, josta ilmeni, että kaikilla kuvauksissa käyneillä oli alkava Alzheimerin tauti. Henkilöt, joilla ACE-R pisteet jäivät alle 50:den eli kognition taso oli syystä tai toisesta laskenut tai henkilöt, jotka eivät puhuneet äidinkielenään englantia, jäivät tutkimuksen ulkopuolelle. Kummankin koeryhmän MRI:n aivokuvista erotettiin toisistaan aivojen valkea- ja harmaa aine sekä selkäydinneste erikoisohjelmaa käyttämällä. Tutkimuksessa mitattiin myös aivokuoren paksuus. Kortikaalisesta paksuudesta otettiin kolme analyysiä, joiden

aikana tutkittavat suorittivat kognitiivisia ja kielellisiä tehtäviä. Näin myös saatiin erot aivokuoren paksuudessa LPA-ryhmän ja kontrolliryhmän välillä.

Tulokset osoittivat, että LPA- koeryhmällä esiintyi laajaa kortikaalista ohenemista vasemmassa hemisfäärissä (Leyton, ym. 2012). Ohenemista ilmeni parietaalikorteksin ala- takaosissa ja precuneusalueella sekä temporoparietaalialueen liitoskohdassa, jossa kortikaalista ohenemista havaittiin eniten. Oikeassa hemisfäärissä puolestaan ylemmässä temporaalipoimussa ja temporaaliuurteessa havaittiin kortikaaista ohenemista. Nimeäminen korreloi supramarginaalipoimun kortikaalisen ohenemisen kanssa, kun taas ylemmän temporaalipoimun sekä ylemmän temporaaliuurteen kortikaalinen oheneminen korreloi muistikaaren kanssa.

Galantucci ym. (2011) puolestaan selvitti, että miten valkean aineen atrofia näyttäytyy PPA:ssa ja sen varianteissa, etenkin LPA:ssa. Tutkimukseen osallistuivat sujumattoman afasian koeryhmä, semanttinen koeryhmä ja LPA-koeryhmä. Mukana oli myös terve kontrolliryhmä. Ennen varsinaista tutkimusta potilaat diagnosoitiin PPA-ryhmään, jonka kriteerinä oli taudin varhaisvaiheessa erillisenä oireena ilmenevä etenevä puheen tuoton häiriö. PPA-diagnoosin jälkeen potilaille tehtiin PPA:n alatyypidiagnoosi tutkijoiden asettamien PPA:n varianttien luokitteluperusteiden pohjalta. Tutkimuksen ulkopuolelle jäivät henkilöt, joilla todettiin muita neurologisia häiriöitä, psykiatrisia ongelmia tai päihderiippuvuutta. LPA-ryhmän atrofian etenemistapoja verrattiin aikaisempiin raportteihin, joissa on todettu atrofian epäsymmetristä leviämistä erityisesti vasemman puolen temporaalilohkon taemman alueen ylä- ja keskiosissa sekä parietaalilohkon alaosissa (Mesulam, Wieneke, Rogalski, Cobia, Thompson & Weintraub, 2009 & Henry & Gorno-Tempini, 2010). Vertailun tukena käytettiin VBM-analyysiä sekä algebraalista rekisteröintimetodia (Galantucci ym., 2011). Osa koeryhmien potilaista kävi (PiB)-PET-kuvauksissa mahdollisten amyloidiplakkiesiintymien löytämiseksi. Aivokuvantamiseen osallistui kuusi NFPA- potilasta, yksi SD- potilas ja kahdeksan LPA- potilasta. Amyloidiplakkien löytyminen viittaisi Alzheimerin tautiin. Amyloidiplakkikertymiä havaittiin seitsemän LPA-potilaiden (PiB)-PET-kuvissa ja täten he olivat (PiB)-PET-positiivisia. Muissa PPA-tyypeissä (PiB)-PET-tulokset olivat negatiiviset.

Tutkimuksessa muina aivokuvantamismenetelminä käytettiin MRI:tä sekä diffuusiotensorikuvausta (DTI). DTI-kuvat käsiteltiin erikoisohjelmilla, joilla saatiin esiin tarkat aivokuvat. DTI:tä käytettiin erityisesti valkean- ja harmaan aineen segmentointiin. Tutkimuksessa pääpaino oli kuitenkin valkean aineen ratojen tarkastelussa. Aivojen valkean aineen ratojen kartoitukseen eli traktografiaan valittiin alkuun kolme valkean aineen juostetta: vasen ylempi pitkittäisjuoste (superior longitudinal fasciculus, SLF), alempi pitkittäisjuoste (inferior longitudinal fasciculus, ILF) ja hakajuoste (uncinate fasciculus, UNC). Määrittäminen perustui tietoon ratojen anatomiasta ja sijainnista. Kyseisten juosteiden valitsemisella pyrittiin saamaan valkean aineen radat kokonaisuudessaan yhtä aikaa kartoitettavaksi DTI:n kuva-alkioon. Kolmesta juosteesta SLF jaettiin vielä neljään juosteeseen: arcuate fasciculus (AF), frontoangulaarinen SLF (SLF2), frontosupramarginaalinen SLF (SLF) ja frontotemporaalinen SLF (SLF-tp):hen, jotka ovat vasemman ylemmän pitkittäisjuosteen (SLF) alaosa. Myös alempi pitkittäisjuoste (inferior longitudinal fasciculus, ILF) jaettiin kolmeen osaan: etiseen-, keskimmäiseen- ja takaiseen pitkittäisjuosteeseen.

Valkean aineen atrofian osalta merkittävän alhaista fraktionaalista anisotropiaa (FA) eli valkean aineen radan vauriota oli tutkittavien vasemman hemisfäärin temporoparietaaliosissa (Galantucci ym. 2011). Tulos saatiin, kun kaikki SLF:n alaosat tutkittiin erikseen. Arvot kokonaisdiffuusion kohdalla olivat täten huomattavan korkealla koko vasemman hemisfäärin ylemmässä pitkittäisjuosteessa (SLF) sekä arcuate fasciculuksessa ja SLF:n kahdessa muussa haarassa, kuten vasemman puolen frontoangulaarisessa SLF:ssä (SLF-2) sekä molemminpuolisesti frontotemporaalisessa SLF:ssä (SLF-tp). LPA-potilaiden aksiaalisen diffuusion eli aksonien vaurioiden arvot näyttivät samankaltaisilta kokonaisdiffuusion nähden ja ne olivat selkeästi korkeampia aiemmin mainituissa radoissa sekä vasemmalla etisessä alemmassa pitkittäisessä takajuosteessa. Radiaalisen diffuusion eli myeliinivaurion arvot olivat korkeammat vasemmalla arcuate fasciculuksessa, vasemmalla SLF-2:ssa ja vasemmalla SLF-tp:ssa. LPA-potilailla fraktionaalinen anisotropia sekä diffuusiomuutokset rajoittuivat

vasemman puolen temporoparietaalireitille. Muilla dorsaalisen reitin verkostoilla havaittiin diffusiviteetin muutoksia.

Rohrer ym. (2013) vertaili pitkittäistutkimuksen ja poikkileikkaustutkimuksen tuloksia valkean- ja harmaan aineen atrofian etenemistapoja LPA-koehenkilöillä. Tutkimuksessa painotettiin enemmän harmaan aineen atrofian etenemistä. Koehenkilöinä olivat LPA-koeryhmä ja terve kontrolliryhmä. LPA-koeryhmästä viidelle koehenkilölle oli tehty (PiB)-PET-kuvaus. Kummallekin koeryhmälle tehtiin tietyn väliajoin aivokuvantamistutkimukset, joiden avulla pystyttiin seuraamaan atrofian etenemistä. Kuvausvälit olivat kontrolliryhmällä 1,7 vuoden välein ja LPA-koeryhmällä 1,2 vuoden välein. Aivokuvantamistutkimukset tehtiin MRI:llä, jonka jälkeen segmentointitekniikan avulla kuvista eroteltiin aivoalueet, selkäydinneste, aivokalvot ja kallo. Segmentoinnin jälkeen aivokuvista laskettiin tilastollisen menetelmän avulla vuosittainen tilavuusmuutos. Vuosittainen tilavuusmuutos oli yhden prosentin verran aivojen tilavuuden lähtötasotutkimuksista. Molempien aivopuoliskojen tilavuudet ja atrofian asteet laskettiin, jonka jälkeen laskettiin sekä oikean että vasemman hemisfäärin tilavuuksien suhteet toisiinsa. Hemisfäärien tilavuuksien suhteellisuutta tarkastelemalla saatiin arvot niiden asymmetrian suhteista. Aivokuvat ja niihin liitetyt aivoalueet vakioitiin erään instituutin aivomallin mukaan. Mallin avulla määriteltiin sekä oikean että vasemman aivopuoliskon alueet. Määrittelyt aivo- ja hemisfäärialueista tehtiin, jotta saatiin aivojen tilavuuden ja atrofian arvot molemmista aivopuoliskoista. Tutkimuksessa kartoitettiin myös atrofian alueellista esiintymistä. Alueellisen esiintymisen mittaamiseen käytettiin Voxel-based morphometry(VBM)-poikkileikkausta.

Aivojen tilavuusmittauksista saadut tulokset osoittivat, että LPA-ryhmän aivojen sekä aivopuoliskojen tilavuudet olivat kontrolliryhmään verrattuna selkeästi pienemmät jo lähtötasotutkimuksen aikana (Rohrer ym. 2013). Myös hemisfäärien välisissä tilavuuksissa oli eroja LPA-ryhmän sisällä: vasemman hemisfäärin tilavuus oli vähentynyt oikeaan hemisfääriin nähden. Aivopuoliskojen epäsymmetrisyys oli vähentynyt eli hemisfäärien muodot olivat samankaltaistuneet LPA-ryhmällä.

Kontrolliryhmällä epäsymmetrisyys hemisfäärien välillä oli puolestaan pysynyt entisellään. Vuoden aikana LPA-ryhmän aivojen atrofian leviäminen harmaassa aineessa oli kontrolliryhmään verrattuna suurempaa. Atrofiaprosentti oli 2,0 % vuodessa LPA-ryhmällä, kun taas kontrolliryhmällä se oli 0,3 %. LPA-ryhmällä myös kummankin hemisfäärin atrofian asteet olivat suuremmat kuin kontrolliryhmällä. Aivopuoliskojen atrofian suhteet näyttäytyivät LPA-koeryhmällä niin että vasemmassa hemisfäärissä atrofiaa oli laajemmin (2,3 %) kuin oikeassa hemisfäärissä (1,6 %). VBM-analyysillä tehty poikkileikkaustutkimus osoitti, että LPA-koeryhmän aivojen harmaan aineen atrofian eteneminen oli epäsymmetristä kontrolliryhmään verrattuna, joilla vasen aivopuolisko oli hallitseva. Eniten harmaan aineen atrofiaa oli vasemmassa takimmaisessa temporaalilohkossa (ylempi ja keskimmäinen ohimolohkon uurre), alemmassa parietaalilohkossa (päälakilohko) ja temporaalilohkon (ohimolohkon) mediaaliosassa. Atrofiaa esiintyi myös vasemmassa taemmassa pihtipoimussa, kuin myös oikean hemisfäärin parietaali -ja temporaalilohkoissa. Kyseisillä alueilla atrofiakeskittymät olivat lähinnä ylemmän ja keskimmäisen temporaalipoimujen alueella sekä alemmassa parietaalipoimussa. Seurantatutkimusten tulokset olivat samanlaisia poikkileikkaustutkimuksen kanssa: harmaan aineen atrofiaa oli enemmän vasemmassa hemisfäärissä taemmilla temporaali -ja parietaalialueilla. Näyttöä oli myös, että atrofiaa esiintyi taemmassa pihtipoimussa kummassakin hemisfäärissä. Atrofiaa oli nähtävissä enenevissä määrin temporaalilohkon anteriorisissa sekä mediaaliosassa, osittain myös temporaalilohkon yläosissa. Muilla aivoalueilla atrofiaa esiintyi paljon vähemmän ja ne eivät näkyneet poikkileikkaustutkimuksissa. Näitä aivoalueita olivat muun muassa häntätumake, insulaarialue sekä frontaalialueet. Kyseisten alueiden atrofia oli lateralisoitunut vasempaan hemisfääriin.

5 POHDINTA

5.1 Tulosten yhteenveto ja pohdinta

Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena oli tarkastella logopenisen afasian kielellisiä ongelmia ja sen neuraalista taustaa. Kaikkien tutkimusartikkelien tulokset tukivat toisiaan siten että tutkijoiden havainnoinnit tuloksista olivat yhteneväisiä ja useimmiten kumpaakin tutkimuskysymystä tuntui olevan lähes mahdotonta tarkastella erillisinä kokonaisuutena. Tutkimusmenetelmät olivat hyvin samankaltaisia keskenään. Ensimmäisessä tutkimuskysymyksessä käytettyjen tutkimusartikkelien kielelliset arviointimenetelmät vaihtelivat hiukan, mutta käytössä oli paljon testejä, jotka mittasivat täysin samaa asiaa. Neuraalisen taustan tutkimusmenetelmissä oli yhteneväisyyttä, jotka johtivat täten myös samankaltaisiin tuloksiin. Tulosten pohdinta etenee tutkimuskysymysten mukaisessa järjestyksessä. Luvussa 5.2 käsitellään logopenisen afasian kielellisiä ongelmia ja luvussa 5.3 sen neuraalista taustaa.

5.2 Kielelliset ongelmat

Ensimmäisen tutkimuskysymyksen tutkimusartikkelien tulosten mukaan logopenisen afasian puheen ja kielen ongelmia ovat sananlöytämisvaikeudet ja lausetasolla puheen tuoton sekä ymmärtämisen vaikeutta. (Gorno-Tempini ym. 2004; Gorno-Tempini ym. 2008; Leyton ym. 2013; Petroi ym. 2014). Puheen tuoton puolella ilmeni poikkeuksetta sananlöytämisvaikeuksia, jotka näkyivät kuvista nimeämisen ongelmina. Osa tutkittavista ei pystynyt nimeämistehtävissä nimeämään kuvia lainkaan ja osalla esiintyi foneemista parafasiaa (Gorno-Tempini ym. 2004). LPA:n tutkittavien puheessa, etenkin monitavuisten sanojen sekä epäsanojen lukemisessa, esiintyy fonologisia virheitä, mutta se ei ole välttämätön diagnostinen piirre logopenisen afasian kannalta (Petroi ym. 2014). Kiertoilmausten runsasta käyttöä ei raportoitu logopenisen afasian koeryhmissä missään neljästä tutkimusartikkelista. Tästä voisi päätellä, ettei esimerkiksi semanttista parafasiaa ilmennyt kenelläkään tutkittavista. Puhenopectta kuvailtiin tutkimuksissa hitaaksi ja työlääksi sekä puheessa esiintyi paljon taukoja. Kognition lasku havaittiin

kattavan kaikki sen alle kuuluvat osa-alueet varsin nopeasti logopenisessä afasiassa (Leyton ym. 2013). Jo 12:en kuukauden kuluessa voidaan mahdollisesti todeta erittäin laajakin kognition alenema. Aleneman yhteys kielellisiin toimintoihin todettiin selväksi: sanahaun vaikeudet pahenivat entisestään, mutta sanan ymmärtäminen oli pysynyt kohtalaisena sairauden etenemisestä huolimatta. Visuospatiaalinen hahmottaminen oli heikentynyt myös huomattavasti. Kuitenkin kognitiivisen aleneman arvioinnissa hyödynnettyä MMSE:tä tulisi harkita tarkoin, sillä sen tasot eivät kognition tason alenemisen pitempiaikaiseen tutkimiseen (Leyton ym. 2013). Logopenisen afasian tutkittavilla todettiin myös muistikaaren kaventumista eli kuultu prosessoitava sana tai lause ei pysy työmuistissa tarpeeksi kauan (Gorno-Tempini ym. 2008). Tulosten valossa voidaan päätellä, ettei juuri pitkien sanojen, lauseiden tai kolmen peräkkäisen yksikön, esimerkiksi numeroiden, toistaminen onnistu. Työmuistia tutkittiin fonologisen silmukan mallilla, jossa todettiin heikentyntä muistiin palauttamista pitenevissä numero- ja kirjainjonoissa. Kirjainjonossa muistiin palauttamiseen ei vaikuttanut jonon fonologinen samankaltaisuus. Gorno-Tempinin ym. (2008) mukaan ongelma fonologisessa silmukassa näyttäisi tällöin olevan enemmän fonologisessa varastossa, mistä jo opitut äänteet, tavut ja niistä muodostuvat sanat otetaan työstettäväksi ja siten muistettavaksi. Työmuistin rappeuman seurauksena jo opitut edustumat alkavat kadota, jolloin muistiedustumat eivät enää välttämättä aktivoitu niitä lähellä olevien muistiedustumien kautta. Voi myös olla, ettei työmuisti välttämättä ole vaurioitunut vaan työmuistiin johtava reitti, joka vie ja prosessoi tietoa esimerkiksi äänneistä, on vaurioitunut tai sen osat ovat rappeutuneet etenevän aivosairauden myötä.

5.3 Neuraalinen tausta

Toisen tutkimuskysymyksen tuloksissa ilmenee kortikaalista ohenemista yleensä vasemmassa hemisfäärissä, mutta oikeassakin hemisfäärissä havaittiin atrofiaa. Vasemman hemisfäärin alueella atrofiaa raportoitiin temporaalilohkossa ja temporoparietaalialueella sekä sen liitoskohdassa. Myös kyseisten lohkojen uurteissa ja poimuissa havaittiin atrofiaa. Valkean aineen atrofiassa vauriota oli useassa juosteessa ja niiden yhteydessä olevissa poimuissa kuten angulaaripoimussa ja supramarginaalipoimussa (Galantucci ym. 2011). Kyseiset juosteet kuuluvat kielen

verkostoon, jossa kuultu tai luettu informaatio kulkee verkostoon ventraalisen reitin läpi. Juosteiden vaurioita kuvattiin DTI:n avulla, jossa pystyttiin tarkastelemaan ratojen kulkusuuntaa. Kuvantamisista ilmeni, että juosteissa oli vaurioita niiden myeliinitupissa sekä aksoneissa. Myeliini toimii johtamisaineena hermosolujen välillä, joten sen vaurion voisi ajatella hidastavan informaation kulkemista hermosolusta toiseen. Aksonin vaurioissa informaation ei oleteta lähtevän kohdaneuronista. Voi olla, että informaation etenemisen estymisen vuoksi pitkään käyttämättömänä olleet neuroniyhteydet tuhoutuvat, jonka seurauksena taas lisää hermosoluyhteyksiä kuolee. Toisaalta tekijät mitkä voivat estää informaation siirtymisen hermosolusta toiseen voi olla fysiologinen este kuten amyloidiplakkikertymä.

5.4 Tulosten luotettavuus ja yleistettävyys

Logopenisen afasian kielelliset ongelmat ovat moninaisia, mutta toisaalta hyvin rajoittuneita ongelmia vaikka kyseessä on etenevä afasiamuoto (Gorno-Tempini ym. 2008). Toisaalta puheen- ja kielen ongelmien rajoittuminen tiettyihin piirteisiin kuten esimerkiksi sananlöytämisvaikeuksiin, lauseiden toistamisen ja ymmärtämisen pulmiin sekä puhenopeuden hitauteen (Gorno-Tempini ym. 2004; Gorno-Tempini ym. 2008; Leyton ym. 2013 & Petroi ym. 2014), vahvistavat diagnostisten kriteerien pitämistä logopenisessä afasiassa (Gorno-Tempini ym. 2004).

Tämän kandidaatintutkielman tulosten perusteella voisi todeta, että logopenisen afasian kielellisten ongelmien ja sen neuraalisen taustan väliltä löytyi vahva korrelaatio: kielellisten ongelmien puolelta juuri nimeämismvaikeudet, toistamisen ongelmat ja lauseiden ymmärtämisen vaikeudet liittyvät temporaali- ja temporoparietaalialueiden korteksin atrofiaan (Leyton ym. 2013). Myös valkean aineen atrofian ratojen vauriot korreloivat edellä mainittujen kielellisten ongelmien kanssa ja nämä myös herättävät toisaalta kysymyksiä tulvaisuuden LPA:n diagnosointikriteereistä. (Galantucci ym. 2011; Gorno-Tempini ym. 2008).

Kandidaatintutkielmaan valitut kahdeksan tutkimusartikkelia olivat sekä tuloksiltaan että menetelmiltään toteutettu asianmukaisesti ja niiden verrattavuus aikaisempiin

tutkimuksiin oli tasokasta. Tutkimusartikkelien tulokset korreloivat positiivisesti aikaisempiin tutkimuksiin kielellisistä ongelmista ja sen neuraalisesta taustasta. Menetelmissä oli käytetty samanlaisia mittaus- ja kuvantamismetodeja, jotka vahvistavat korrelaatiota kielen ja neuraalisen tason välillä. Mainittujen tulosten perusteella voidaan sanoa niiden olevan yleistettävissä. Kielellisistä ongelmista ja neuraalisesta taustasta on tehty aikalailla yhtä paljon tutkimusta, sillä ne usein tutkitaan samanaikaisesti yhteyksien selvittämiseksi. Seurantatutkimuksia ensimmäiseen tutkimuskysymykseen liittyvissä artikkeleissa oli ainoastaan Leyton ym. (2013) tutkimuksessa. Kaikissa muissa paitsi Gorno-Tempini ym. (2008) tutkimuksessa oli kuitenkin huomioitu sairauden keston pituus tutkimusten alkaessa, joka kaikilla tutkittavilla oli lähes sama (keskiarvo 3,7 vuotta) (Gorno-Tempini ym. 2004; Leyton ym. 2013 & Petroi ym. 2014). Puheen ja kielen arvioinneissa käytettiin kaikissa neljässä tutkimusartikkelissa lähes samoja testejä ja Gorno-Tempini ym. (2008) tutkimuksessa näiden lisäksi tehtiin kokeellinen tutkimus fonologisen silmukan toiminnasta. Myös kaikissa tutkimuksissa varmistettiin diagnostisin kriteerein LPA ennen tutkimusta tai koehenkilöt otettiin tutkimuksiin ikä- ja muistiklinikoilta.

Neuraalisen tausta tutkimuksissa kaikissa neljässä tutkimusartikkelissa oli verrokkiryhmät ja kaksi tutkimusta toteutettiin seurantatutkimuksena (Rogalski ym. 2011 & Rohrer ym. 2013) ja seurannan kestot olivat samaa luokkaa. Rogalski ym (2011) tutkimuksessa oli vain lähtötasokuvaus ja loppuseuranta, mikä tapahtui 23,5 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Rohrer ym. (2013) tutkimuksessa kolmen vuoden seurannassa seurantakäynnit tapahtuivat 1,2 vuoden välein. Kaikissa tutkimusartikkelissa (Galantucci ym. 2011 & Leyton ym. 2012; Rogalski ym. 2011 & Rohrer ym. 2013) otettiin huomioon sairauden kesto tutkimusten alkaessa, jonka keskiarvo oli 3,95 vuotta.

Aivokuvantamismenetelminä oli MRI, jota käytettiin neljän tutkimusartikkelin tutkimusmetodeissa (Galantucci ym. 2011; Leyton ym. 2012; Rogalski ym. 2011 & Rohrer ym. 2013). Rohrerin tutkimuksessa käytettiin VBM:ää, jolla saatiin tarkempaa tulosta aivojen tilavuuden muutoksista. Galantuccin ym (2011) tutkimuksessa käytettiin

DTI:tä, joka tutkimustuloksista ainoana osoitti valkean aineen atrofiaa. Edellä mainittujen tekijöiden voidaan sanoa lisäävän tulosten luotettavuutta.

5.5 Tulosten kliininen merkitys ja jatkotutkimusideoita

Tutkimusartikkelien tutkimuksista voisi todeta, että kielellisen verkoston valkea aineen vaurioita ja siihen liittyviä kielellisiä ongelmia voisi tutkia enemmän. Harmaan aineen atrofiaa ja kortikaalista ohenemista on tutkittu jo muutaman vuoden aikana runsaasti ja niihin liittyvät kielelliset ongelmatkin on voitu varmistaa hyvin. Ehkä valkean aineen ratojen vauriot ja muu fysiologia tuovat uutta, tarkempaa, tietoa logopenisen afasian neuraaliseen taustaan ja kielellisiin ongelmiin. Kaikissa tutkimusartikkeleissa käsiteltiin myös logopenisen afasian taustalla olevaa Alzheimerin tautia tutkimusten alussa, joten sen merkitystä kyseisessä PPA- variantissa tulisi tarkastella lisää. Tutkimusartikkelien kliinistä merkitystä voidaan pitää erittäin hyödyllisenä etenkin logopedian alalla puheterapeuttien keskuudessa sekä lääketieteen saralla. Tulokset ovat informoivia kielellisten ongelmien suhteen ja siten lisäävät spesifiä tietoa logopeniseen afasiaan liittyvistä kielellisistä vaikeuksista. Tutkimusartikkelien informaatio LPA:n kielellisistä ongelmista ja neuraalisesta taustasta voivat auttaa kyseisen afasiatyyppin etenemisen luonteen ymmärtämisessä ja siten logopedisen kuntoutuksen realististen tavoitteiden asettamisessa.

LÄHTEET

- Baddeley, A., Gathercole, S. & Papagno, C. (1998). The Phonological Loop as a Language Learning Device. *Psychological Review*, 1 (105), 158–173).
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11 (4), 417–418.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system— a technical review. *NMR in Biomedicine*, 7-8 (15), 435–55.
- Bonner, M.F., Ash, S. & Grossman, M. (2010). The New Classification of Primary Progressive Aphasia into Semantic, Logopenic, or Nonfluent/Agrammatic Variants. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10 (6), 484–490.
- Botha, H., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L. & Josephs, K. A. (2014). Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Neurology*, 82(19), 1729–1735.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F. & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22 (6), 443–7.
- Catani, M. & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex*, 44 (8), 953–961.
- Cohen, A. D. & Klunk, W. E. (2014). Early detection of alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of Disease*, 72, Part A, 117–122.
- Coupar, A. M. (1976). Detection of a mild aphasia: a study using the Token Test.

- British Journal of Medical Psychology*, 2 (49), 141–144.
- De Renzi, E. & Vignolo, L.A. (1962). The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain. a Journal of Neurology*, 4 (85), 665–78.
- Crary, M.A. & Gonzalez Rothi, L.J. (1989). Predicting the Western Aphasia Battery Aphasia Quotient. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, 52 (2), 163–6.
- Cruice, M. (2008). The contribution and impact of the international classification of functioning, disability and health on quality of life in communication disorders. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 10(1), 38–49.
- Galantucci, S., Tartaglia, M.C., Wilson, S.M., Filippi, M., Agosta, F., Dronkers, N.F., Henry, R.G., Ogar, J.M., Miller, B.L. & Gorno-Tempini. (2011). White matter change in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain: A Journal of Neurology*, 134 (10), 3011–29.
- Gorno-Tempini, M., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., La Phengrasamy, MS...ym. Miller, B.L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(3), 335–346.
- Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F... ym. Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227–1234.

- Graff-Radford, J., Jones, D. T., Strand, E. A., Rabinstein, A. A., Duffy, J. R. & Josephs, K. A. (2014). The neuroanatomy of pure apraxia of speech in stroke. *Brain & Language*, 129, 43–46.
- Henry, M. L. & Gorno-Tempini, M. (2010). The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Current Opinion in Neurology*, 23(6), 633–637.
- Iivonen, A. (2009). Tietoisuus puheen ominaisuuksista–puheen tutkimuksen kehitys. Teoksessa Aaltonen, A., Aulanko, R., Iivonen, A., Klippi, A., Vainio, M., Alivuotila, L., Eskelinen-Rönkä, P., Lehtinen, M. & Ylönen, H. (toim.), *Puhuva Ihminen: puhetieteiden perusteet*. Helsinki: Kustannusyhtiö Otava. s. 39
- Josephs, K.A., Duffy, J.R., Strand, E.A., Machulda, M.M., Vemuri, P., Senjem, M.L., Perkerson, R.B., Baker, M.C., Lowe, V., Jack, C.Jr., Rademakers, R. & Whitwell, J.L. (2014). Progranulin-associated PiB-negative logopenic primary progressive aphasia. *Journal of Neurology*, 261 (3), 604–614.
- Klein, L.A. & Buchanan, J.A. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31 (7), 803–8.
- Kolb, B. & Whishaw, I. Q. (2008). *Fundamentals of human neuropsychology* (6. painos). New York (N.Y.): Worth Publishers. 148–153 ja 513–514.
- Lehtihalmes, M. & Korpijaakko-Huuhka, A.M. (2010). Afaattiset häiriöt. Teoksessa Korpilahti, P., Aaltonen, O. & Laine, M. (toim.), *Kieli ja aivot : Kommunikaation*

perusteet, häiriöt ja kuntoutus. [Turku]: Turun yliopisto, kognitiivisen neurotieteen tutkimuskeskus.

Leppänen, H.T. & Hämäläinen, J.A. (2010). Puheen ja kielen aivoperustan mittaus ja kuvantaminen. Teoksessa Korpilahti, P., Aaltonen, O. & Laine, M. (toim.), *Kieli ja aivot : Kommunikaation perusteet, häiriöt ja kuntoutus*. [Turku]: Turun yliopisto, kognitiivisen neurotieteen tutkimuskeskus.

Kurlowicz, L. & Wallace, M. (1999). The Minimental State Examination (MMSE). *The Hartford Insitute for Geriatric Nursing*, 5 (25), 8–9.

Leppäluoto, J., Kettunen, R., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lätti, S. (toim.). (2008). Anatomia ja fysiologia: rakenteesta toimintaan. (1. painos). s. 394–395. Porvoo: WSOY

Leyton, C. E., Ballard, K. J., Piguet, O. & Hodges, J. R. (2014). Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA. *Neurology*, 82 (18), 1620–1627.

Leyton, C. E., Hsieh, S., Mioshi, E. & Hodges, J. R. (2013). Cognitive decline in logopenic aphasia: More than losing words. *Neurology*, 80 (10), 897–903.

Leyton, C.E., Piquet, O., Savage, S., Burrell, J. & Hodges, J.R. (2012). The neural basis of logopenic progressive aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32 (4), 1051–9.

Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J. & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, (1), 00–00.

- Merchant, R.E. (2011). Superior Longitudinal Fasciculus. Teoksessa Kreutzer, F.S., De Luca, J. & Caplan, B. (toim.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (s. 2435–2436). New York; Lontoo: Kustannus Springer.
- Mesulam, M. (2003). Primary Progressive Aphasia - A Language Based Dementia. *The new England Journal of Medicine*, 349 (16), 1535–1542.
- Mesulam, M. (2013). Primary progressive aphasia: A dementia of the language network. *Dementia of Neuropsychology*, 7 (1), 2–9.
- Mesulam, M., Johnson, N., Krefft, T.A., Gass, J.M., Cannon, A.D., Adamson, J.L., Bigio, E.H., Weintraub, S., Dickinson, D.W., Hutton, M.L. & Graff-Radford, N.R. (2007). Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Archives of Neurology*, 64 (1), 43–7.
- Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C. & Weintraub, S. (2009). Quantative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 12 (66), 1545–1551.
- Meyer, A.M., Snider, S.F., Campbell, R.E. & Friedman, R.B. (2015). Phonological short-term memory in logopenic variant primary progressive aphasia and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, (71), 183–189.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Rascovsky, K., Karydas, A., Bonasera, S., Rabinovici, G.D., Miller, B.L. & Gorno-Tempini, M.L. (2009). Clinical syndromes associated with posterior atrophy: Early age at onset AD spectrum. *Neurology*, 73 (19), 1571– 8.

- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. & Hodges, JR. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 21* (11), 1078–85.
- Mitchell, A.J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research, 43* (4), 411–431.
- Modrak, V., Teodorescu, M. & Gîfu, D. Highlights on mental processes in management. (2014). *International Letters of Social and Humanistic Sciences, 2300 - 2697* (35), 56–65.
- Notblet, V. & Kremer, S. (2016). Atrophie: méthodes automatiques pour la quantification de l'atrophie cérébrale. *Journal of Neurology, 2* (43), 61–162.
- Pekkala, S. (2010). Dementiaan liittyvät puheen, kielen ja kommunikaation muutokset. Teoksessa Korpilahti, P., Aaltonen, O. & Laine, M. (toim.), *Kieli ja aivot : Kommunikaation perusteet, häiriöt ja kuntoutus*. [Turku]: Turun yliopisto, kognitiivisen neurotieteen tutkimuskeskus.
- Petroi, D., Duffy, J. R., Strand, E. A. & Josephs, K. A. (2014). Phonologic errors in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Aphasiology, 28*(10), 1223–1243.

- Rabinovici, G. D., Jagust, W. J., Furst, A. J., Ogar, J. M., Racine, C. A. et al. Gorno-Tempini, M. L. (2008). Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, *64*(4), 388–401 14p.
- Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Weintraub, S. & Mesulam, M. -. (2011). Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*, *76*(21), 1804–1810.
- Rohrer, J. D., Caso, F., Mahoney, C., Henry, M., Rosen, H. J. ym. Gorno-Tempini, M. L. (2013). Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Brain and Language*, *127*(2), 121–126.
- Rohrer, J.D., Ridgway, G.R., Crutch, S.J., Hailstone, J., Goll, J.C., Clarkson, M.J., Mead, S., Beck, J., Mummery, C., Ourselin, S., Warrington, E.K., Rosson, M.N. & Warren, J.D. (2010). Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *NeuroImage*, *49* (1), 984–93.
- Sapolsky, D., Domoto-Reilly, K. & Dickerson, B.D. (2014). Use of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) in monitoring speech and language status in PPA. *Aphasiology*, *8-9* (28), 993–1003.
- Seghier, M.L. (2013). The Angular Gyrus: Multiple Functions and Multiple Subdivisions. *The Neuroscientist*, *19* (1), 43–61.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Woodruff, P.W.R. & David, A.S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research. Brain research Reviews*, *1* (29), 26–49).

- Shewan, C.M. & Kertesz, A. (1980). Reliability and Validity Characteristics of the Western Aphasia Battery (WAB). *Journal of Speech and Hearing Disorders*, (45), 308–324.
- Stoeckel, C., Gough, P.M., Watkins, K.E. & Devlin, J.T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, 45 (9), 1091–1096.
- Tombaugh, T.N. & McIntyre, N.J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, (40), 922–935.
- Tursktra, L. (2011). Western Aphasia Battery. Teoksessa: Kreutzer, J.S., DeLuca, J. & Caplan, B. (toim), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (s. 2706–2707). New York; Lontoo: Kustannus Springer.
- Valanne, L. & Brander, A. (2013). Diffuusiottensorikuvaus ja aivovamman jälkitila. *Duodecim*, 129 (14), 1449–55. Haettu 12.5.2016 osoitteesta: www.duodecimlehti.fi.
- Verellen, D., De Ridder, M., Tournel, K., Duchateau, M., Reynders, T., Gevaert, T., Linthout, N. & Storme, G. (2008). An overview of volumetric imaging technologies and their quality assurance for IGRT. *Acta Oncologica*, 7 (47), 1271–8.
- Wilson, S.M., Henry, M.L., Besbris, M., Ogar, J.M., Dronkers, N.F., Jarrold, W., Miller, B.L. & Gorno-Tempini, M.L. (2010). Connected speech production in three

variants of primary progressive aphasia. *Brain: A Journal of Neurology*, 133 (7), 2069–2088.

Whitwell, J.L., Duffy, J.R., Strand, E.A., Machulda, M.M., Senjem, M.L., Schwarz, M.C., Perkerson, R.B., Lowe, V.J., Rademakers, R., Jack, C.R.Jr. & Josephs, K.A. (2015). Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia. *Brain and Language*, (142), 45–43.

Whitwell, J.L., Jones, D.T., Duffy, J.R., Strand, E.A., Machulda, M.M., Przybelski, S.A., Vemuri, P., Gregg, B.E., Gunter, J.L., Senjem, M.L., Petersen, R.C., Jack Jr., C.R. & Josephs, K.A. (2015). Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia. *Neurobiology of Aging*, 3 (36), 1245–1252.

Yamada, K., Sakai, K., Akawaza, K., Yuen, S. & Nishimura, T. (2009). MR Tractography: A review of Its Clinical Applications. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 4 (8), 165–174.