

Aivojen valkean aineen integriteetin yhteys puheen tyypillisiin
sujumattomuuksiin ja änkytykseen

Ella Partanen 2109882

Riina Vidgren 2101771

Kandidaatintutkielma

Ohjaajat: Elina Mainela-Arnold &
Kiia Kurila

Turun yliopisto

Psykologian ja logopedian laitos,
logopedia

16.5.2024

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

TURUN YLIOPISTO

Psykologian ja logopedian laitos

PARTANEN, ELLA & VIDGREN, RIINA: Aivojen valkean aineen integriteetin yhteys puheen tyypillisiin sujumattomuuksiin ja änkytykseen

Kandidaatin tutkielma, s. 39

Logopedia

Toukokuu 2024

TIIVISTELMÄ:

Tämän systemaattisena kirjallisuuskatsauksena toteutetun tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää tyypillisten sujumattomuuksien ja änkytyksen yhteyttä aivojen valkean aineen integriteettiin. Lisäksi tavoitteenamme oli tarkastella sitä, missä radastoissa mahdollisia eroavaisuuksia havaitaan. Tutkimuksessamme tarkastelimme integriteettiä huomioiden kaikki diffuusiotensorikuvantamisen (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI) parametrit (engl. *fractional anisotropy*, FA, *mean diffusivity*, MD, *radial diffusivity*, RD, *axial diffusivity*, AD) radastokohtaisesti. Aihetta on tärkeä tutkia, koska änkytys koskettaa useita ihmisiä ja sen tiedetään vaikuttavan merkittävästi yksilön kokonaisvaltaiseen hyvinvointiin, eikä sen taustamekanismeja vielä täysin tunneta. Aiempaa tutkimusta on tehty änkytyksen ja valkean aineen integriteetin yhteyden selvittämiseksi, mutta aivokuvantamistutkimusten lisääntyessä niiden yhteen kokoaminen on keskeistä.

Suoritimme tietokantahaut seuraavissa logopedian ja psykologian sekä lähitieteiden keskeisimmissä tietokannoissa: PubMed, Linguistics and Language Behavior Abstracts (LLBA) (ProQuest), APA Psycinfo (EBSCO), Ebscohost (Education Source Ultimate [Ebsco]), Health & Medical Collection (ProQuest), psychology database (ProQuest), EMBASE ja Web of science. Katsauksemme sisällytetimme 20 englanninkielistä vertaisarvioitua artikkelia, joissa tutkittiin änkytyksen ja integriteetin yhteyttä. Katsauksemme ei valikoitunut yhtään tyypillisen sujumattomuuden yhteyttä integriteettiin tutkivaa artikkelia.

Katsauksemme antaa viitteitä siitä, että änkytyksellä on yhteys vähäisempään aivojen valkean aineen radastojen integriteettiin. Tutkimuksissa oli tarkasteltu eniten FA-arvoa, mutta saimme myös alustavaa näyttöä muista integriteetin parametreista. Katsauksessamme havaitsimme vähäisempää integriteettiä erityisesti kolmessa radastossa FA-arvoa tarkasteltaessa: *arcuate fasciculus*, *superior longitudinal fasciculus* ja *corpus callosum*. Tässä tutkimuksessa saadut tulokset tukevat aiempia tutkimustuloksia änkytyksen ja valkean aineen integriteetin yhteydestä. Tulevaisuudessa tarvitaan lisää pitkittäistutkimusta änkytyksen ja integriteetin muutosten syy-seuraussuhteen selvittämiseksi. Lisäksi tutkimusta tarvitaan tyypillisten sujumattomuuksien yhteydestä aivojen rakenteellisiin eroihin.

Asiasanat: valkea aineen radastot, integriteetti, tyypillinen sujumattomuus, änkytys, diffuusiotensorikuvantaminen

Sisällys

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Tyypilliset sujumattomuudet ja änkytys.....	2
1.2 Aivojen valkean aineen radastot.....	4
1.3 Valkean aineen radastojen kuvantaminen ja mittarit.....	7
1.4 Tutkimuksen tavoite ja tutkimuskysymykset	9
2 MENETELMÄT	10
2.1 Aineiston hankinta.....	10
2.2. Aineiston luokittelu ja mittarit.....	11
3 TULOKSET	12
3.1 Tutkimuksen aineisto.....	12
3.2 Aivokuvantamismenetelmät ja tutkitut radastot	12
3.3 Sujuvuutta mittaavat menetelmät	13
3.4 Aivojen valkean aineen integriteetin ja änkytyksen välinen yhteys.....	13
4 POHDINTA	25
4.1 Tulosten tulkinta.....	25
4.2 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	27
4.2 Johtopäätökset ja tulevaisuuden tutkimus	29
Lähteet.....	31

1 JOHDANTO

Tavallisesti puhe on jatkuvaa ja vaivatonta, mutta siihen voi liittyä tyypillisiä sujumattomuuksia. Tyypillisillä sujumattomuuksilla tarkoitetaan tyypillisesti kehittyvien henkilöiden puheessa esiintyviä luonnollisia epäröintejä, korjauksia, keskeytyksiä ja toistoja, mitkä eivät liity mihinkään häiriöön (Guitar, 2019, s. 4). Tällaisia sujumattomuuksia esiintyy Guitarin (2019, s. 127) mukaan kaiken ikäisten puheessa, mutta kuitenkin enemmän varhaislapsuudessa.

Sujumattomuudet voivat myös liittyä änkytykseen, jolla puolestaan tarkoitetaan puheen sujuvuuden häiriötä (Guitar, 2019, s. 8–10). Tässä katsauksessa keskitymme tyypillisten puheen sujumattomuuksien lisäksi pysyvään änkytykseen, huomioiden sen, että lapsilla änkytys voi kuitenkin olla ohimenevää (Sander & Osborne, 2019). Änkytykseen liittyy tyypillisesti aloittamisen vaikeutta, toistoja, keskeytyksiä, venytyksiä sekä myötäliikkeitä (Guitar, 2019, s. 8–10). Lisäksi änkytykseen voi liittyä välttelyä sekä negatiivisia tunteita ja asenteita. Änkytyksen vaikutuksia yksilöön on tutkittu muun muassa elämänlaatuun, masennusoireisiin ja ahdistukseen liittyen. Änkytyksen on todettu vaikuttavan negatiivisesti elämänlaatuun, elinvoimaisuuteen, eli energisyyteen ja vireyteen, sosiaaliseen ja emotionaaliseen toimintaan sekä mielenterveyteen (Craig ym., 2009). Myös Koedootin ja kumppaneiden (2011) tutkimuksessa todettiin änkytyksellä olevan negatiivinen vaikutus elämänlaatuun. On myös tutkittu, että änkytys lisää masennusoireita (Briley ym., 2021) ja on yhteydessä ahdistukseen (esim. Bernard ym., 2022; Blumgart ym., 2010). Änkytyksellä on siis merkittäviä vaikutuksia yksilön hyvinvointiin, minkä takia taustamekanismien selvittäminen on tärkeää.

Tieto änkytykseen liittyvistä taustamekanismeista ja etiologiasta on vielä rajallista (Chang ym., 2019), mutta ajatellaan, että siihen liittyy yksilöllisiä tekijöitä, geneettisiä tekijöitä sekä ympäristövaikutukset (Prasse & Kikano, 2008). Jatkuvasti kehittyvien aivokuvantamismenetelmien myötä saadaan entistä tarkempaa tietoa änkytyksen yhteydestä neuraalisiin taustamekanismeihin, ja siksi tutkimuksen lisääntyessä tulosten yhteen kokoaminen on keskeistä. Änkytyksen ja neuraalisen perustan väliltä on havaittu yhteyksiä niin rakenteellisen kuin toiminnallisen eli funktionaalisen kuvantamisen avulla (Chang ym., 2019). Änkytyksen taustalta on havaittu funktionaalisen kuvantamisen avulla poikkeavuuksia aivojen aktivaatiossa (esim. Chang ym., 2009; Loucks ym., 2011; Ludo ym., 2004). Rakenteellisen kuvantamisen avulla on puolestaan todettu vähäisempää volyyymia sekä harmaassa että valkeassa aineessa (esim. Beal ym., 2013; Chow ym., 2023).

Tutkimus aivojen rakenteellisten erojen yhteydestä änkytykseen on lisääntynyt kahdenkymmenen viime vuoden aikana (Etchell ym., 2018). Etchellin ja kumppaneiden (2018) systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan vuosina 1995–2016 aivokuvantamistutkimukset henkilöistä, jotka änkyttävät painottuvat toiminnalliseen magneettikuvantamiseen (engl. *functional magnetic imaging*, fMRI) keskittyen puheen tuottoon ja auditoriseen havaitsemiseen. Tutkimusta valkean aineen rakenteellisista eroista henkilöillä, jotka änkyttävät, on tällä hetkellä verrattain vähän, ja valtaosa tutkimuksesta keskittyy tutkimaan aikuisia henkilöitä, jotka änkyttävät (Etchell ym., 2018). Matsuhashi ja kumppanit (2023) tutkivat meta-analyysissään valkean aineen integriteettiä, eli eheyttä ja toiminnallista yhteyttä (engl. *functional connectivity*), henkilöillä, jotka änkyttävät. Tyypillisten sujumattomuuksien yhteyttä valkean aineen integriteettiin ei täysin vielä tunneta, joten tämän tutkimuksen tavoitteena on koota yhteen tuloksia aivojen valkean aineen integriteetin ja tyypillisen sujumattomuuden sekä änkytyksen yhteydestä. Tutkimus toteutetaan systemaattisena kirjallisuuskatsauksena.

1.1 Tyypilliset sujumattomuudet ja änkytys

Puheen sujumattomuudet, kuten toistot, voivat olla tyypillisiä tai änkytykseen liittyviä sujumattomuuksia (Coleman, 2013). Tyypillisiin sujumattomuuksiin luetaan monitavuisten sanojen ja lauseiden toistot, interjektiot, eli huudahduspartikkelit sekä puheen korjaukset. Tyypillisiin sujumattomuuksiin ei liity Colemanin (2013) mukaan fyysistä jännittyneisyyttä, ponnistelua tai myötäliikkeitä, negatiivisia reaktioita tai tuntemuksia eikä änkytyshistoriaa suvussa. Tyypillisiä sujumattomuuksia ja änkytystä erottavat negatiiviset tunteet ja ajatukset, välttelykäyttäytyminen sekä myötäliikkeet, joita ei liitetä tyypillisiin sujumattomuuksiin (Guitar, 2019, s. 149). Tyypillisiin sujumattomuuksiin eivät kuulu yleensä myöskään venytykset eivätkä keskeytykset.

Änkytyksellä puolestaan tarkoitetaan puheen sujuvuuden häiriötä, johon liittyy epätyypillinen nopeus (engl. *rate*) ja rytmi, äänteiden, tavujen, sanojen ja lauseiden toistot sekä jännitystä ja pinnistelemistä (American Speech-Language-Hearing Association [ASHA], 1993). Änkytyksen piirteet jaetaan primaarisiin puheen sujumattomuuksiin sekä sekundäärisiin piirteisiin (ASHA, ei pvm.). Primaarisiin oireisiin luokitellaan tyypillisesti äänteiden, tavujen tai yksitavuisten sanojen toistot (engl. *repetitions*), äänteiden venytykset (engl. *prolongations*) sekä lukkiutumiset (engl. *blocks*). Sekundäärisillä piirteillä tarkoitetaan änkyttävän henkilön puheeseen liittyviä negatiivisia reaktioita, puheen välttämiskäyttäytymistä, fyysistä jännittyneisyyttä sekä kehon myötäliikkeitä. Änkytys voi olla ohimenevää tai pysyvää, minkä

takia arviot esiintyvyydestä vaihtelevat (Sander & Osborne, 2019). Änkytyksen esiintyvyys koko väestössä on Craigin ja kumppaneiden (2002) tutkimuksen mukaan 0,72 %. Lapsuudessa esiintyvyys on korkeampaa kuin aikuisuudessa, ja änkytystä esiintyy enemmän miehillä kuin naisilla (Craig ym., 2002).

Änkytyksen arvioinnissa selvitetään henkilön esitiedot, kuten terveystiedot, kielen kehitys sekä perhetausta änkytykseen liittyen (Guitar, 2019, s. 200–216). Arviossa voidaan havainnoida henkilön vuorovaikutusta ja puhetta sekä haastattelussa että puhetilanteessa, ja usein tilanteet nauhoitetaan tarkempaa arviointia varten. Änkytyksen arvioinnissa huomioidaan lisäksi änkytyksen kesto, esiintyvyyttäajuus, sujumattomuustyypit, sekundääriset piirteet, vaikeusaste sekä tunteet ja asenteet (Guitar, 2019, s. 164–175). Änkytystä voidaan arvioida muun muassa laskemalla änkytysprosentti (engl. *syllables stuttered*, SS %) (Karimi ym., 2014) sekä käyttämällä änkytyksen arviointiin kehitettyä arviointimenetelmää, kuten *Stuttering severity instrumentia* (SSI) (Riley, 1972).

Änkytyksen etiologiaa ei tarkasti tiedetä, mutta useiden tekijöiden ajatellaan vaikuttavan änkytyksen syntyyn (Prasse & Kikano, 2008). Monitekijäisen mallin mukaan änkytykseen vaikuttavat geneettiset, neurofysiologiset, kielelliset sekä emotionaaliset tekijät (Smith & Weber, 2017). Smithin ja Weberin mallin mukaan änkytys alkaa ennen kouluikää puhetta, kieltä ja emotioita ohjaavien hermoverkkojen nopean kehityksen myötä, kun motoristen mallien tuottaminen keskushermostossa epäonnistuu. Tämä tapahtuu kielellisten tai psykososiaalisten vaatimusten lisääntyessä. Myös vaatimusten ja kykyjen malli (engl. *demands and capacities model*, DCM) (Adams, 1990; Starkweather & Gottwald, 1990) selittää änkytystä vaatimusten lisääntymisellä. Mallin mukaan änkytystä aiheuttavat itseaiheutetut tai ympäristöstä tulevat vaatimukset, jotka ylittävät kognitiiviset, kielelliset, motoriset, sosiaaliset tai emotionaaliset valmiudet. Sujuvan puheen aloittaminen tai ylläpitäminen voi olla haasteellista, kun vaatimukset ja kyvyt ovat ristiriidassa.

Änkytyksen taustalta on myös havaittu selittäviä geenejä, mutta niiden monimutkaisesta toiminnasta ja yhteisvaikutuksesta ei vielä tiedetä tarpeeksi (esim. Kang ym., 2010; Shugart ym., 2004; Suresh ym., 2006; Yairi & Ambrose, 2013). Kaksostutkimuksen (Felsenfeld ym., 2000) mukaan, arviolta 70 % änkytyksen riskin vaihtelusta johtuu additiivisten geenien, eli geenien, jotka koodaavat samaa ominaisuutta, vaikutuksista ja loput ei-jaetuista ympäristötekijöistä. Frigerio-Dominguesin ja Draynan (2017) mukaan kaksostutkimuksista on myös saatu tietoa, minkä mukaan änkytyksen syynä ei todennäköisesti ole ainoastaan

perinnölliset tekijät. Taustalla on siis geneettisiä tekijöitä, mutta tarkempaa tietoa varten on syytä tehdä tutkimusta lisää. Änkytyksen neurofysiologista taustaa ovat puolestaan tutkineet Etchell ja kumppanit (2018) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan. Katsauksessa mainitaan, että änkyttävien henkilöiden aivojen toimintaan ja rakenteisiin liittyy laajasti epätyypillisyyttä. On kuitenkin syytä tehdä tutkimusta lisää erityisesti syy-seuraussuhteiden tarkasteluun aivoalueiden ominaisuuksien ja änkytyksen välillä sekä DTI-tutkimuksia valkean aineen radastojen ominaisuuksien ja änkytyksen yhteyden selvittämiseen (Etchell ym., 2018). Lisäksi lasten osalta tarvitaan enemmän tutkimusta, koska lapsiin keskittyviä tutkimuksia on vain vähän. Lapsiin keskittyviä ja pitkittäistutkimuksia tarvitaan, sillä integriteetin tiedetään muuttuvan iän myötä (Yetman ym., 2014).

1.2 Aivojen valkean aineen radastot

Ihmisen isoavot koostuvat aivokuoresta, aivokuoren alaisesta eli subkortikaalisesta alueesta sekä aivojen syvissä osissa sijaitsevista basaaliganglioista (Waxman, 2024). Aivoista ja selkäytimestä koostuva keskushermosto puolestaan muodostuu kahdesta kudostyypistä: aivojen harmaasta aineesta (engl. *grey matter*) ja valkeasta aineesta (engl. *white matter*). Harmaa aine sijaitsee suurimmaksi osaksi aivojen uloimmassa kerroksessa, aivokuoressa, sen poimuissa ja uurteissa, mutta myös aivojen syvemmissä, subkortikaalisissa osissa sijaitsevilla tumakkeilla (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30; Mercadante & Tadi, 2023). Harmaa aine koostuu pääosin hermosolujen soomaosista (engl. *cell bodies*) sekä denriiteistä ja aksoneista, jotka soveltuvat vain lyhyeen ja paikalliseen tiedonvälitykseen. (Mercadante & Tadi, 2023; Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30; Op de Beeck & Nakatani, 2019, s. 7). Aikuisilla on todettu vähentyneitä aktivaatiota motorisilla alueilla ennen puheen tuottoa sekä poikkeavuuksia puheen tuoton suunnitteluvaiheissa (Etchell ym., 2018). Lisäksi rakenteita tutkittaessa on havaittu harmaan aineen tilavuuden poikkeavuuksia erityisesti vasemmalta alemmalta etuosaloikon aivopoilulta (engl. *inferior frontal gyrus*, IFG) ja oikealta kuuloalueelta.

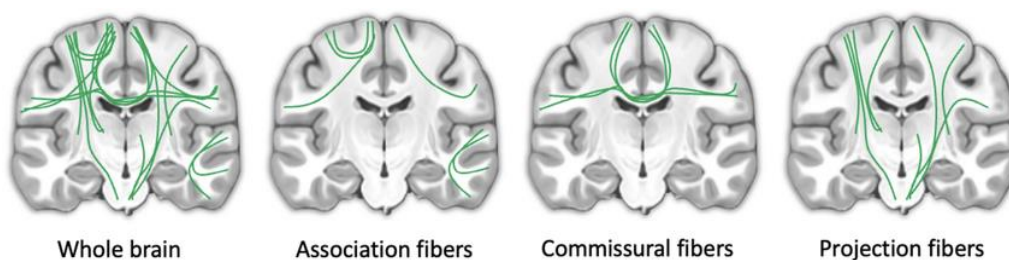
Myös valkean aineen volyymin ja integriteetin poikkeavuudet ovat yhdistetty änkytykseen (Etchell ym., 2018). Valkea aine, jonka ominaisuuksiin ja radastoihin keskityimme katsauksessamme, sijaitsee tyypillisesti syvemmillä aivoissa, subkortikaalisella alueella, harmaan aineen alapuolella (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30). Aivojen valkea aine on hermosolujen aksoneiden ympärille muodostunutta rasvapitoista myeliiniä (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30). Myeliini muodostuu tukigliasoluissa: ääreishermostossa Schwannin soluissa ja keskushermostossa oligodendrosyyteissä (Grider ym., 2023). Myeliinikerroksen

avulla informaation välittäminen aivoissa nopeutuu sekä kulkeutuu pidempiä etäisyyksiä aivopuoliskojen sisällä ja niiden välillä (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30). Aksonia ympäröivä myeliinivaippa kuitenkin katkeaa säännöllisesti Ranvierin kuroumissa paljastaen solukalvon (Grider ym., 2023). Ranvierin kuroumissa ionipumput välittävät aktiopotentiaalin aksonia pitkin hermosolusta toiseen (Grider ym., 2023). Myelinisoituneet aksonit voivat muodostaa pitkiä aksonikimppuja eli valkean aineen radastoja tehostaakseen informaation kulkeutumista aivoissa. (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 30). Valkean aineen radastojen tutkiminen on keskeistä, koska usean niistä tiedetään osallistuvan kielen käsittelyyn ja puheen tuottoon (Middlebrooks ym., 2017).

Valkean aineen radastot voidaan luokitella neokorteksilta lähtevien yhteyksien mukaisesti (Schmahmann ym., 2008). Luokittelussa radastojen aksonikimput kulkevat toistensa lähellä tai jakavat yhteisen kortikaalisen tai subkortikaalisen alkupisteen ja määränpään. Tämän luokittelun perusteella aivojen valkean aineen radastot voidaan jakaa kolmeen radastokimppuun: assosiaatiokuituradastot (engl. *association fiber tracts*), striataaliset kuidut (engl. *striatal fibers*) ja ydinkuitujärjestelmä (engl. *cord fiber system*), joka jakautuu komissuraalikuiduiksi (engl. *commissural fibers*) ja projektiokuiduiksi (engl. *projection fibers*). (Schmahmann ym., 2008). Kuvassa 1. havainnekuva valkean aineen radastojen luokittelusta.

Kuva 1.

Aivojen valkean aineen radastojen luokittelu.



Improved Functionnectome by dissociating the contributions of white matter fiber classes to functional activation
- Scientific Figure on ResearchGate. [Kuva] Thiebaut de Schotten, M & Petit, L. (2023).
https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-three-different-classes-of-white-matter-fibers-and_fig3_374533380 [Haettu 17.4.2024]

Assosiaatoradastot kulkevat saman aivopuoliskon alueisiin aivokuorella. Ne voivat olla lyhyitä etäisyyksiä yhdistäviä paikallisia assosiaatiokuituja (engl. *local association fibers*), joita kutsutaan myös U-kuiduiksi, naapurustoassosiaatiokuituja (engl. *neighborhood association fibers*) tai pitkiä etäisyyksiä yhdistäviä pitkiä assosiaatiokuituja (engl. *long association fibers*) (Schmahmann ym., 2008). Paikalliset assosiaatiokuidut sijaitsevat aivojen kuudennessa kerroksessa kulkiessa aivan aivopoimun vieressä. Naapurustoassosiaatiokuidut kulkeutuvat paikallisten assosiaatiokuitujen tavoin lähialueille kuitenkin niistä erottautuen jakautumalla omaksi kuituradastokseen. Pitkät assosiaatiokuidut puolestaan kulkeutuvat kauempiin aivokuoren alueisiin saman aivopuoliskon sisällä.

Assosiaatoradastojen pitkä, dorsaalisesti kulkeutuva *superior longitudinal fasciculus* (I, II, III, SLF) osallistuu vasemmalla hemisfäärillä motorisiin toimintoihin, jotka säätelevät muun muassa puheentouttoa ja kielellistä käsittelyä (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 43–44). Oikealla aivopuoliskolla se puolestaan osallistuu kielen prosodiikan ja semantiikan prosessointiin sekä visuospatiaaliseen käsittelyyn. Ventraalisesti kulkevat assosiaatoradastot, *inferior longitudinal fasciculus* (ILF) ja *inferior fronto-occipital fasciculus* (IFOF), havaitsevat kielellisiä merkityksiä sekä osallistuvat tarkkaavuuteen, visuaaliseen havaitsemiseen ja lukemiseen. Aivojen etuosassa, ohimolohkoa ja aivosaaressa yhdistää hitaimmin kehittyvä assosiaatoradasto, *uncinate fasciculus* (UNC), joka osallistuu muun muassa sosiaaliseen ja emotionaaliseen prosessointiin. UNC:n läheinen radasto, *frontal aslant tract* (FAT), kulkee otsalohkon yläosasta pihvipuimun etuosaan osallistuen puolestaan vasemmalla hemisfäärillä puheen tuoton aloittamiseen ja puheen sujuvuuteen, oikean puoliskon osallistuessa toiminnanohjaukseen. Assosiaatoradastoja ovat lisäksi muun muassa *arcuate fasciculus* (AF), *middle longitudinal fasciculus* (MdLF), *fronto-occipital fasciculus* (FOF) ja *cingulum bundle* (CB) (Schmahmann ym., 2008). Striataaliset kuidut puolestaan päätyvät aivokuorelta basaalgangiloihin Muratoff-kimppuun ja *external capsulen* avulla (Schmahmann ym., 2008).

Ydinkuitujärjestelmä on tiivis aksonikimppu, joka sijaitsee aivopoimun valkean aineen keskustan ytimessä (Schmahmann ym., 2008). Nämä kuidut jakautuvat kahteen osaan, komissuraalikuiduiksi ja projektiokuiduiksi. Komissuraalikuidut kulkevat vastakkaiselle aivopuoliskolle saman aivokuoren alueella ja projektiokuidut yhdistävät aivokuoren alueita syvempiin rakenteisiin. Kasvojen, ylä- ja alavartalon motoristen viestien välittämisessä keskeisessä roolissa oleviin projektiokuituihin sisältyvät kortikospinaaliset, kortikopontine ja kortikobulbaariset radastot (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 44). Projektioradastoihin kuuluu

esimerkiksi *internal capsule*, joka jakautuu anterioriseen ja posterioriseen osaan, *sagittal striatum* (SS) ja *thalamic peduncles* (Schmahmann ym., 2008). Komissuraaliradastoja ovat *anterior commissure* (AC), *corpus callosum* ja *hippocampal commissures*, jotka osallistuvat niin motorisen, kognitiivisen kuin emotionaalieen tiedonvälittämiseen (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 43).

1.3 Valkean aineen radastojen kuvantaminen ja mittarit

Tässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tarkastelemme valkean aineen radastojen rakenteellisten erojen yhteyttä puheen tyypillisiin sujumattomuuksiin sekä änkytykseen. Rakenteellisten erojen aivokuvantaminen ihmisellä tapahtuu yleisesti noninvasiivisesti magneettikuvantamisen (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) tai tietokonetomografian (engl. *computerized tomography*, TT) avulla (Beeck & Nakatani, 2019 s. 48; Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36). Tietokonetomografiaa käytetään laajemmin kliinisessä työssä, mutta se ei sovellu rakenteelliseen tutkimukseen yhtä hyvin kuin MRI, koska sen paikkaerotuskyky on huomattavasti heikompi: TT:ssä 3–5 mm ja MRI:ssa 0,14–1 mm (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36).

Ensisijainen aivokuvantamismenetelmä tutkimuskäyttöön on MRI, joka pohjautuu tutkittavan pään ympäröivään ydinmagneettiseen resonanssiin (engl. *nuclear magnetic resonance*), joka luodaan voimakkaalla magneettikentällä (magneettikenttä 1.5 tai 3 Teslaa) (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36). Kuvattavasta aivokudoksesta voidaan mitata tarkkaa vety-ytimien sijaintia vesi- tai rasvakudoksissa muuttamalla magneettikentän voimakkuutta sekä muotoa (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36; Bear ym., 2020). Voimakkaan magneetin ansiosta vesimolekyylit järjestäytyvät kudoksesta riippuen toisistaan poikkeavasti, jolloin kaksi- tai kolmiulotteisessa kuvasarjassa erottuvat erilaiset kudostyyppit kuten valkea- ja harmaa aine (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36; Bear ym., 2020). Magneettikuvaus yksistään ei kykene erottamaan tarkasti valkean aineen aksonien muodostamia radastoja, minkä vuoksi niiden tutkimuksessa käytetään MRI:iin perustuvia monimutkaisempia kuvantamismenetelmiä (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36).

Diffuusiopainotteinen kuvantaminen (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) mittaa vesimolekyylien vapaata liikettä mikroskooppisella tasolla (Baliyan ym. 2016). Diffuusiotensorikuvantaminen (engl. *diffusion tensor imaging*, DTI) (Stejskal & Tanner, 1965) on DWI-kuvantamista kehittyneempi tekniikka, joka perustuu aksonien sisällä tapahtuvaan

vapaaseen vesimolekyylien liikkeiden havaitsemiseen lämpöliikkeessä eli diffuusion (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36). Se mittaa suunnasta riippuvaista diffuusiota ja soveltuu erityisesti valkean aineen radastojen kuvantamiseen (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36). Valkean aineen radastoja voidaan puolestaan paikantaa ja visualisoida traktografian (engl. *tractography*) avulla (Hiltunen ym., 2007). DTI:llä ja traktografialla voidaan tutkia eri aivoalueiden välisiä yhteyksiä ja niiden muutoksia (Hiltunen ym., 2007). Traktografiamenetelmiä on useita, esimerkiksi *tract-based spatial statistics* (TBSS), *automated fiber quantification* (AFQ) ja *streamlines tracking tractography* (STT).

Valkean aineen radastoista voidaan tarkastella niiden pituutta, volyymia eli valkean aineen kokonaisuutta ja eheyttä eli anisotropiaa (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 36). Katsauksessamme olemme kiinnostuneita aksonien eheydestä, josta kirjallisuudessa käytetään nimitystä integriteetti. Valkean aineen integriteetti vaihtelee iän mukaan, joillakin radastoilla muutokset ovat suurempia, kun taas toisilla radastoilla eheys on vakaampaa, kuten CST:ssa ja optic radiationissa (Yang ym., 2016; Yeatman ym., 2014). Integriteetti saavuttaa huippunsa aikuisuudessa noin 30–50-vuoden iässä, minkä jälkeen se lähtee laskuun (Yeatman ym., 2014). Integriteetin ominaisuuksia voidaan tarkastella fraktioktionaalisen anisotropian (engl. *fractional anisotropy*, FA), keskimääräisen diffuusion (engl. *mean diffusion*, MD), aksiaalisen diffuusion (engl. *axial diffusivity*, AD) ja radiaalisen diffuusion (engl. *radial diffusivity*, RD) parametrien avulla (Beeck & Nakatani, 2019, s. 65).

Käytetyin integriteettiä kuvaava parametri on FA, joka kuvaa diffuusion anisotrooppista osaa (O'Donnell & Westin, 2011). FA mittaa veden liikkeen kokonaisuutta aksonaalisisissa kuiduissa (engl. *axonal fibers*). Diffuusio on isotrooppista, eli diffuusio on samansuuruista kaikissa suunnissa, FA:n ollessa 0 ja anisotrooppista, eli erisuuruista eri suunnista mitattuna, ollessaan 1 (Beeck & Nakatani, 2019, s. 65). Pieni FA-arvo voi kertoa aksoneita ympäröivän myeliinivaipan vauriosta, aksonin suurentuneesta halkaisijasta, vähentyneestä aksonin pakkaustiheydestä (engl. *axonal packing density*) tai lisääntyneestä kalvon läpäisevyydestä (Solowij ym., 2017, s. 398). MD kuvaa suuntaan nähden keskiarvoistettua diffuusion määrää ja sen kasvu voi kertoa valkoisen aineen heikentyneestä eheydestä. RD puolestaan kuvaa diffuusion suuruutta kohtisuoraan radastoon nähden. Korkea RD voi kertoa myeliinin vähentymisestä tai alentuneesta aksonin pakkaustiheydestä. AD kuvaa diffuusion suuruutta, joka on samansuuntaista kuitujen kanssa. Vähentynyt AD voi kertoa aksonaalisisesta vauriosta,

aksonin halkaisijan pienenemisestä tai vähemmän yhtenäisestä aksonien suuntautumisesta (Solowij ym., 2017).

1.4 Tutkimuksen tavoite ja tutkimuskysymykset

Tyypilliset puheen sujumattomuudet ovat osa jokaisen ihmisen elämää, mutta silti tyypillisten sujumattomuuksien neuraalista perustaa on vasta vähän tutkittu. Katsauksemme tarkoituksena on tuoda koostetusti tutkimustietoa tyypillisten sujumattomuuksien ja integriteetin yhteydestä. Änkytyksen taas tiedetään vaikuttavan merkittävästi yksilön psykososiaaliseen hyvinvointiin. Sen neuraalisista taustamekanismeista on jo jonkin verran tietoa, mutta aivokuvantamismenetelmien jatkuvan kehittymisen ja tarkentumisen myötä tuloksien yhteen kokoaminen lisää niiden luotettavuutta.

Tutkimuksen tavoitteena on saada lisää tietoa tyypillisten sujumattomuuksien ja änkytyksen neuraalisesta perustasta keskittyen aivojen valkean aineen radastoihin sekä niiden integriteettiin. Tarkastelemme katsauksessamme radastokohtaisesti valkean aineen integriteettiä huomioiden DTI:n kaikki parametrit (FA, MD, AD, RD).

Tutkimuksella on kaksi tutkimuskysymystä, jotka ovat:

1. Ovatko tyypilliset sujumattomuudet ja änkytys yhteydessä aivojen valkean aineen radastojen integriteettiin?
2. Minkä radastojen integriteetti on mahdollisesti yhteydessä tyypillisiin sujumattomuuksiin tai änkytykseen?

2 MENETELMÄT

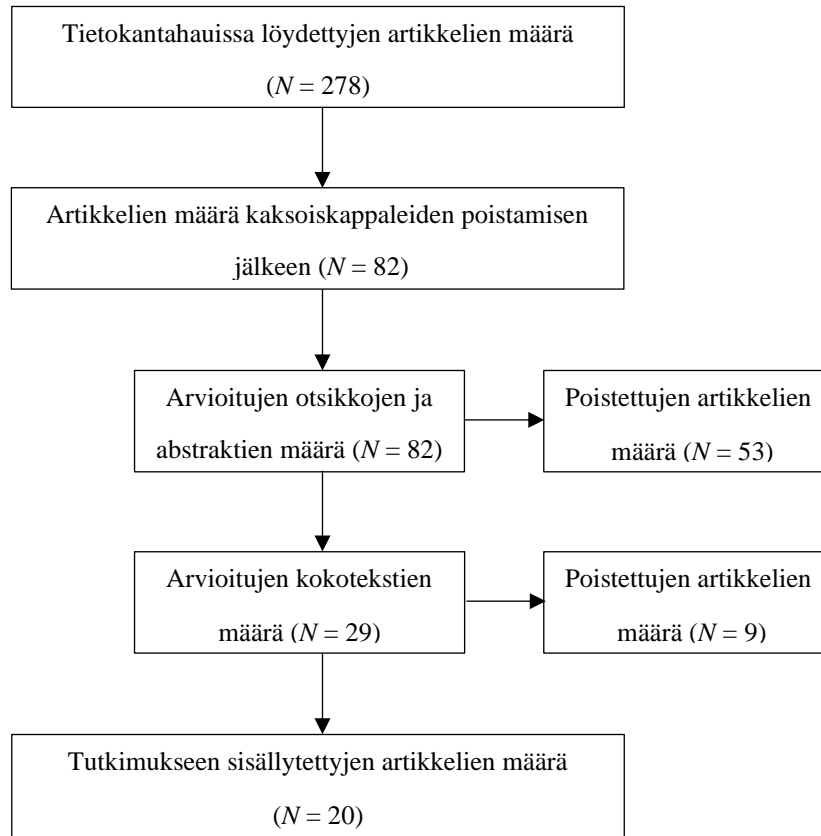
2.1 Aineiston hankinta

Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen käytettävät artikkelit hankittiin kahdeksasta eri tietokannasta. Valitsimme hakuun logopedian ja psykologian sekä lähitieteiden, kuten lääketieteen, keskeisimpiä tietokantoja. Haut suoritettiin 29.1.2024 seuraavista tietokannoista: PubMed, Linguistics and Language Behavior Abstracts (LLBA) (ProQuest), APA Psycinfo (EBSCO), Ebscohost (Education Source Ultimate [Ebsco]), Health & Medical Collection (ProQuest), psychology database (ProQuest), EMBASE ja Web of science. Käytimme kaikissa tietokantahauissa seuraavaa hakulauseketta: “(stutter* OR stammer* OR “speech disfluenc*”) AND (“white matter” OR “white-matter” OR integrity) AND (tract* OR circuit* OR pathway*)”.

Kuvio 1 havainnollistaa artikkelien valintaa. Tietokannoista suorittamiemme hakujen tuloksena löytyi yhteensä 278 artikkelia. Kaksoiskappaleiden poiston jälkeen jäljelle jäi 82 artikkelia. Nämä artikkelit kävimme läpi lukien otsikot ja abstraktit. Valitsimme artikkelit sisäänotto- ja poissulkukriteerien perusteella. Artikkelien sisäänottokriteereinä toimivat: 1) artikkelin tuli olla englannin tai suomenkielinen 2) artikkelin tuli olla vertaisarvioitu 3) artikkelissa käsitellään änkytyksen tai tyypillisen sujumattomuuden yhteyttä aivojen valkean aineen integriteettiin. Poissulkukriteerit olivat 1) artikkelissa tutkittu aivojen valkean aineen integriteetin liittymistä muuhun kuin tyypilliseen sujumattomuuteen tai kehitykselliseen änkytykseen 2) julkaisu oli osa väitöskirjaa. Kriteerien yhdenmukaisuuden varmistamiseksi luimme artikkelien otsikot ja abstraktit sokkoutettuna, minkä jälkeen epävarmoiksi luokittelimamme artikkelit sekä epäyhdenmukaiset valinnat ratkaisimme keskustelemalla. Artikkeleista otettiin tässä tarkastelussa sisään yhdenmukaisesti 16 ja 42 suljettiin ulos. Epävarmoiksi luokiteltiin yhteensä 21 artikkelia ja epäyhdenmukaisia valintoja artikkelien osalta oli 3. Valintojemme yhdenmukaisuusprosentti oli 96 %. Epävarmoiksi luokitelluista otimme sisään 13 artikkelia, ja kaikki kolme epäyhdenmukaisiksi luokitellut artikkelit suljimme ulos. Seuraavassa vaiheessa siirryimme tarkastelemaan jäljelle jäänyttä 29:ää artikkelia kokonaisuudessaan. Kokonaistarkastelussa olleista artikkeleista suljimme yhdeksän ulos aiemmin mainittujen poissulkukriteerien avulla. Yhtä näistä artikkeleista emme saaneet tarkasteluun yrityksistä huolimatta. Lopulliseen tutkimukseen sisällytimme yhteensä 20 artikkelia.

Kuvio 1.

Vuokaavio artikkelien sisällyttämisestä systemaattiseen katsaukseen



2.2. Aineiston luokittelu ja mittarit

Systemaattiseen kirjallisuuskatsauksemme mukaan valikoiduista artikkeleista kokosimme työskentelytaulukon, johon sisällytimme katsauksen kannalta olennaisimmat tiedot: tutkimuksen tekijät, julkaisuvuosi ja maa, äidinkieli, änktyystä mittaavat menetelmät, aivokuvantamismenetelmät sekä koe- ja kontrolliryhmien otoskoko ja ikä- ja sukupuolijakaumat. Valkean aineen radastojen integriteettiä kuvaavista muuttujista huomioimme seuraavat: FA, MD, RD ja AD.

3 TULOKSET

3.1 Tutkimuksen aineisto

Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin 20 tutkimusartikkelia, joissa tutkittiin aivojen valkean aineen integriteetin yhteyttä änkytykseen. Yhdessäkään katsaukseen sisällytetyistä artikkeleista ei käsitelty tyypillisten sujumattomuuksien yhteyttä integriteettiin. Tutkimukset toteutettiin Pohjois-Amerikassa, Aasiassa ja Euroopassa. Tutkimukset oli suoritettu seuraavissa maissa: Yhdysvallat (6), Israel (6), Saksa (3), Iso-Britannia (2), Kanada (2) ja Alankomaat (1). Kaikki sisällytetyt tutkimukset ovat julkaistu vuosina 2002–2022, painottuen 2010-luvun loppupuolelle sekä 2020-luvun alkupuolelle.

Artikkeleissa tutkittavia oli yhteensä 2641 (403 koehenkilöä ja 2238 kontrolliryhmään kuuluvaa). Koeryhmään kuuluivat henkilöt, joilla oli todettu änkytys, ja kontrolliryhmään kuuluivat sujuvasti puhuvat henkilöt. Mikäli tutkimuksessa oli koe- ja kontrolliryhmien lisäksi tutkittu änkytyksestä kuntoutuneita, ei niitä koskevia tuloksia huomioitu tässä katsauksessa. Koska tutkimusta on vielä melko vähän saatavilla, emme rajanneet ikäjakaumaa. Tämän vuoksi tutkittavien ikäjakauma oli laaja niin tutkimusten välillä kuin sisäisesti, nuorimpien ollessa 3-vuotiaita ja vanhimpien ollessa 63-vuotiaita. Tutkittavien äidinkieleksi mainittiin englanti (7), heprea (4) ja saksa (1). Yhteensä kuudessa tutkimuksessa tutkittavien äidinkieltä ei mainittu. Tarkemmat tiedot tutkittavista esitetään taulukossa 1.

3.2 Aivokuvantamismenetelmät ja tutkitut radastot

Katsaukseen valikoituneissa artikkeleissa käytettiin magneettiresonanssikuvantamiseen perustuvia valkean aineen integriteettiä kuvaavia menetelmiä, kuten DTI- ja DWI-menetelmiä. Radastoja kuvaavia menetelmiä olivat *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS), *Streamlines Tracking Tractography* (STT), *Automated Fiber Quantification* (AFQ) ja probabilistinen traktografia (engl. *probabilistic tractography*). Artikkeleissa käytettyjä integriteetin arvoja kuvaavia mittareita olivat FA, MD, RD ja AD.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksemme artikkeleissa integriteettiä oli tutkittu assosiaatio-, komissuraali- ja projektioradastokimpuissa. Tutkittuja assosiaatoradastoja olivat AF, *cingulum*, FAT ja IFOF. Lisäksi myös näitä assosiaatoradastoja oli tutkittu: ILF, *posterior thalamic radiation* (PTR), SLF, *Rolandic operculum* ja UNC. Komissuraaliradastoista oli puolestaan tutkittu *corpus callosumia*, *forceps majoria* ja *forceps minoria*. Projektioradastoista

tutkittuja olivat *anterior corona radiata* (ACR), *anterior thalamic radiation* (ATR), *cerebellar peduncle* (CP), *cerebellar bundle*, *corticospinal tract* (CST), *dorsal pons (medial lemniscus)* ja *external capsule*. Lisäksi tutkittuja projektioradastoja olivat *inferior cerebellar peduncle* (ICP), *internal capsule*, *middle cerebellar peduncle* (MCP), *optic radiation*, *posterior corona radiata* (PCR), *superior cerebellar peduncle* (SCP) ja *superior corona radiata* (SCR). Tutkitut radastot ovat tarkasteltavissa artikkelikohtaisesti taulukossa 1.

3.3 Sujuvuutta mittaavat menetelmät

Koeryhmän henkilöiden änkytys oli mittaushetkellä todettu erilaisilla puheterapeuttisilla mittauksilla. Änkytyksen arviointimenetelminä tutkimuksissa oli käytetty eniten SSI-3:a ja SSI-4:ää. SSI-menetelmillä arvioitiin änkytystä yhteensä kahdessatoista tutkimuksessa. Lisäksi puheterapeutit arvioivat änkytystä puhenäytteistä ja haastatteluista, kyselylomakkeilla sekä änkytysprosenttia laskemalla. Tutkimuksissa koeryhmän sisällä henkilöiden, jotka änkyttävä, änkytyksen vaikeusaste vaihteli lievästä vaikeaan. Kontrolliryhmiin osallistuvien sujuva puhe varmistettiin tutkimuksissa puheterapeutin toimesta tai itseraportoituna, haastattelun, kyselylomakkeen tai puhenäytteen avulla. Tutkimuksissa oli määritelty, ettei koe- ja kontrolliryhmien osallistujilla saanut olla kielen ja puheen häiriöitä tai muita kehityksellisiä häiriöitä (pl. koeryhmällä kehityksellinen änkytys). Lisäksi joissakin artikkeleissa tutkimukseen osallistuvilla ei saanut olla neurologisia, psyykkisiä ja motorisia häiriöitä, eikä käytössä olevia aivotoimintaan tai -rakenteisiin vaikuttavia lääkityksiä. Tutkimuksissa pyrittiin ottamaan koe- ja kontrolliryhmiin osallistujia, jotka vastasivat iältään toisiaan. Osassa tutkimuksissa osallistujat vastasivat toisiaan myös sukupuoli- ja sukupolijakaumaltaan sekä kielellisiltä taidoiltaan.

3.4 Aivojen valkean aineen integriteetin ja änkytyksen välinen yhteys

Aivojen valkean aineen integriteetin ja änkytyksen välillä havaittiin yhteyksiä eri suuntaisista radastoista ja niiden ryhmittymistä. Vasemmalla aivopuoliskolla tilastollisesti merkitsevästi kontrolliryhmästä eroavia valkean aineen integriteetin arvoja havaittiin seuraavissa assosiaatoradastoissa: AF, AF (*Rolandic operculum*), FAT, IFOF, *Rolandic operculum*, SLF/AF ja SLF. Lisäksi eroavaisuuksia havaittiin vasemmalla aivopuoliskolla komissuraaliradastoissa: *anterior corpus callosum (forceps minor)* ja *corpus callosumissa*. Projektioradastoissa hemisfääriero puolestaan näyttäytyi seuraavissa radastoissa: ACR/*forceps minor*, ACR, CP, *dorsal pons (medial lemniscus)*, *forceps major*, MCP, *optic radiation*, PCR sekä SCR.

Oikealla aivopuoliskolla tilastollisesti merkitseviä eroja havaittiin seuraavissa assosiaatoradastoissa: AF, anteriorinen segmentti AF, cingulum, FAT, ILF, parietaalinen SLF, PTR ja SLF. Kun taas oikean hemisfäärin komissuraaliradastoissa eroja havaittiin *corpus callosumissa* ja *forceps majorissa*. Projektioradastoissa erot näyttäytyivät seuraavissa radastoissa: ACR, CP, CST, *dorsal pons (medial lemniscus)*, keskimäinen CP, ICP ja *optic radiation*. Hemisfääritietoa ei ollut saatavilla AF:sta (Connally ym., 2014) ja *corpus callosumista* (Chang ym., 2008; Chang ym., 2015; Civier ym., 2015) sekä sen osista, *bodysta* (Connally ym., 2014; Cykowski ym., 2010) ja *mid bodysta* (Chow & Chang, 2017).

Integriteettiä kuvaava FA-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi henkilöillä, jotka änkyttävät, assosiaatio-, komissuraali- ja projektioradastokimpuissa. Assosiaatoradastoissa FA oli pienempi bilateraalisesti (Connally ym., 2014) sekä oikealla anteriorisessa segmentissä (Kronfeld-Duenias ym., 2016a) ja vasemmassa (Chow & Chang, 2017; Jossinger ym. 2022) AF:ssa sekä vasemmassa AF:ssa (Rolandic operculum) (Chang ym., 2018). Saman suuntainen ero havaittiin myös oikeassa ILF:ssa (Kronfeld-Duenias ym., 2018) ja oikeassa *cingulumissa* (Mollaei ym., 2021). Kronfeld-Duenias ja kumppanit (2018) havaitsivat myös tilastollisesti merkitsevät eroavaisuudet oikeassa *cingulumissa* ja *forceps minorissa*, mutta ne eivät kuitenkaan selvinneet monivertailukorjauksesta. FA oli pienempi henkilöillä, jotka änkyttävät, myös vasemmassa (Chang ym., 2015) ja oikeassa (Mollaei ym., 2021; Connally ym., 2014) SLF:ssa sekä oikeassa parietaalisessa SLF:ssa (Neef ym., 2018) ja SLF/AF:ssa (Neef ym., 2018). Neef ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa lisäksi oikean FAT:n FA-arvo oli pienempi henkilöillä, jotka änkyttävät verrattuna kontrolliryhmään.

Komissuraaliradastoissa FA-arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät henkilöillä, jotka änkyttävät vasemmalla anteriorisessa *corpus callosumissa (forceps minor)* (Civier ym., 2015), *corpus callosumin* alueella ilman hemisfääritietoa (Chang ym., 2015; Connally ym., 2014) sekä sen osissa, *mid bodyssa* (Chow & Chang, 2017) ja *bodyssa* (Cykowski ym., 2010). Myös oikea ja vasen *forceps major* (Connally ym., 2014) olivat FA-arvoiltaan tilastollisesti merkitsevästi pienemmät.

Henkilöillä, jotka änkyttävät havaittiin tilastollisesti merkitsevästi pienemmät FA-arvot myös projektioradastoissa. Ero havaittiin oikeassa (Mollaei ym., 2021) ja vasemmassa (Connally ym., 2014) ACR:ssa sekä ACR/*forceps minorissa* (Cykowski ym., 2010). FA-arvot olivat pienemmät myös vasemmassa ja oikeassa CP:issa (Connally ym., 2014) sekä oikeassa (Watkins ym., 2008) ja vasemmassa (Jossinger ym., 2022) MCP:ssä. Watkins ja kumppanit (2008) havaitsivat saman

suuntaisen eron vasemmassa ja oikeassa *dorsal ponsissa* (*medial lemniscus*) sekä oikeassa CST:ssa. FA-arvot olivat pienemmät myös vasemmassa PCR:ssa (Mollaei ym., 2021), vasemmassa ja oikeassa *optic radiationissa* (Connally ym., 2014), oikeassa ICP:ssa (Johson ym., 2020) ja vasemmassa SCR:ssa (Cykowski ym., 2010).

Cai (2014), Cykowski (2010) ja Mollaei (2021) kumppaneineen mittasivat tutkimuksissaan FA-arvoja yksittäisten radastojen lisäksi valkean aineen radastojen kimppuina eli klustereina. Cai ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa koeryhmän FA-arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät viiden radaston klusterissa: oikea SLF, oikea *cingulum*, oikea ja vasen CST, vasen *forceps minor*. Cykowski ja kumppanit (2010) mittasivat yksittäisten radastojen lisäksi FA-arvot kahdesta eri klusterista: 1. vasen ACR (*centroid*), vasen anteriorinen *corpus callosum* (*forceps minor*), vasen SLF, posteriorinen *subdivision III 2. corpus callosum* (*body, centroid*). Molemmat klusterit olivat FA-arvoiltaan tilastollisesti merkitsevästi pienemmät henkilöillä, jotka änkyttävät. Mollaein ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa yksittäisten radastojen lisäksi FA-arvot mitattiin kuuden radaston klusterista, johon kuului oikea ACR, oikea *cingulum*, vasen PCR, oikea SLF, vasen SLF ja vasen inferiorinen alue lateraaliselta okkipitaaliselta korteksilta. Näiden kuuden klusterin FA-arvo oli pienempi tilastollisesti merkitsevästi henkilöillä, jotka änkyttävät.

FA-arvojen osalta tulokset osoittivat suurimmaksi osaksi vähentyntä integriteettiä koeryhmien osallistujilla verrattuna kontrolliryhmiin. Poikkeuksena Misaghin ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa oikean FAT:n FA oli vähäisempää kontrolliryhmällä, kun taas Neefin ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa oikean FAT:n FA osoittautui vähäisemmäksi koeryhmällä.

Integriteettiä MD-arvolla tarkasteltaessa henkilöiden, jotka änkyttävät, tulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat assosiaatoradastoissa vasemmassa (Jossinger ym., 2022; Kronfeld-Duenias ym., 2016b) ja oikeassa (Kronfeld-Duenias ym., 2016b) FAT:ssa. Projektioradastoissa MD-arvo oli suurempi vasemmassa MCP-radastossa (Jossinger ym., 2022). Tilastollisesti merkitsevästi pienempi MD-arvo henkilöillä, jotka änkyttävät, havaittiin puolestaan assosiaatoradastoissa oikeassa ILF:ssa (Kronfeld-Duenias ym., 2018), oikeassa SLF:ssa (Mollaei ym., 2021) sekä vasemmassa IFOF:ssa (Koenraads ym., 2020). Koenraadsin ja kumppaneiden (2020) tutkimuksessa tilastollisesti pienempi MD-arvon eroavaisuus ryhmien välillä vasemmassa IFOF:ssa ei kuitenkaan säilynyt tilastollisesti merkitseväenä monivertailukorjauksen jälkeen.

Aivojen valkean aineen integriteettiä tarkasteltaessa RD-arvolla, havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempia arvoja henkilöillä, jotka änkyttävät, assosiaatoradastoissa AF:n oikeassa anteriorisessa segmentissä (Kronfeld-Duenias ym., 2016a) sekä vasemmassa ja oikeassa FAT:ssa (Kronfeld-Duenias ym., 2016b). RD-arvo oli myös suurempi projektioradastoissa oikeassa *optic radiationissa* ja vasemmassa CP:ssa (Connally ym., 2014). Komissuraaliradastoista RD-arvo oli suurempi *corpus callosumissa* (ei hermifääritietoa) (Connally ym., 2014) ja vasemmassa anteriorisessa *corpus callosumissa (forceps minor)* (Civier ym., 2015). Lisäksi Cykowski ja kumppanit (2010) mittasivat yksittäisten radastojen lisäksi RD-arvojen olleen suurempia henkilöillä, jotka änkyttävät, kahdessa klusterissa: 1. vasen ACR (*centroid*), vasen anteriorinen *corpus callosum (forceps minor)*, vasen SLF (posteriorinen subdivision III) 2. *corpus callosum (body, centroid)*.

Integriteettiä AD-arvoilla tarkasteltaessa tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia havaittiin vain assosiaatoradastoissa. Kronfeld-Duenias ja kumppaneiden (2016a) tutkimuksessa henkilöillä, jotka änkyttävät, havaittiin pienemmät AD-arvot AF:n oikeassa anteriorisessa segmentissä. Tilastollisesti merkitsevästi AD-arvot olivat taas suuremmat vasemmassa (Kronfeld-Duenias ym., 2016b) ja oikeassa (Kronfeld-Duenias ym., 2016b; Missaghi ym., 2018) FAT:ssa.

Taulukko 1.

Tutkittavat, käytetyt aivokuvantamismenetelmät ja tutkimuksen tulokset (tutkimusmittarit, radastot ja päätulokset)

Tekijät ja julkaisu vuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamismenetelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Cai ym. (2014)	PWS: <i>N</i> = 20 (5N/15M) 18–47 v (<i>m</i> = *) Kontrollit: <i>N</i> = 18 (4N/14M) 19–43 v (<i>m</i> = *)	SSI-4	MRI, DWI, TBSS	FA	Oikea cingulum Oikea CST Oikea SLF Vasen CST Vasen forceps minor	Klusterina: Oikea SLF Oikea Cingulum Oikea CST Vasen CST Vasen forceps minor PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .002) ^b
Chang ym. (2008)	PWS: <i>N</i> = 8 (8M) 9–12 v (<i>m</i> = 11) Kontrollit: <i>N</i> = 7 (7M) 9–11 v (<i>m</i> = 10,7)	SS %	MRI, DTI, TBSS	FA	Bilateraalinen CS/PTR Bilateraalinen ILF/ UNC Bilateraalinen SLF Corpus callosum Oikea external capsule Oikea internal capsule (retrolenticular part) Vasen AF (Rolandic operculum) Vasen CST/corticopontine tract Vasen SLF	Vasen AF (Rolandic operculum) PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .012) ^b

Tekijät ja julkaisu vuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Chang ym. (2015)	Kokonaisikäjakauma 3–10 v PWS: <i>N</i> = 47 (19N/28M) * (<i>m</i> = 6,35) Kontrollit: <i>N</i> = 42 (20N/22M) * (<i>m</i> = 6,34)	SSI-4	MRI, DTI, TBSS	FA	Bilateraalinen cingulum Bilateraalinen corpus callosum Bilateraalinen external capsule Bilateraalinen SLF	Corpus callosum PWS < Kontrollit, FA Vasen SLF PWS < Kontrollit, FA
Chow & Chang (2017)	PWS: <i>N</i> = 23 (7N/16M) 3.7–11.6 v (<i>m</i> = 7,8) Kontrollit: <i>N</i> = 43 (22N/21M) 3.7–11.2 v (<i>m</i> = 7,5)	SSI-4	MRI, DTI, TBSS, VBA	FA	Bilateraalinen corpus callosum/ cingulum Bilateraalinen corpus callosum (SMA lähellä) Vasen AF (parietal lobe) Vasen AF (temporal lobe/ ILF) Vasen CP (talamuksen lähellä) Vasen CP (cerebellum)	Vasen AF PWS < Kontrollit, FA Corpus callosum (mid body) PWS < Kontrollit, FA
Civier ym. (2015)	PWS: <i>N</i> = 14 (3N/11M) 19–52 v (<i>m</i> = 32,14) Kontrollit: <i>N</i> = 14 (3N/11M) 19–47 v (<i>m</i> = 31,36)	SSI-3	MRI, DTI, TBSS	FA, RD, AD	Bilateraalinen CST Bilateraalinen ATR Corpus callosum Vasen SLF	Vasen anteriorinen corpus callosum (foceps minor) PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .05) ^a PWS > Kontrollit, RD (<i>p</i> < .0005) ^a

Tekijät ja julkaisuvuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamismenetelmät	Integriteetin mittarit	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Connally ym. (2014)	PWS: <i>N</i> = 29 (8N/21M) 14–42 v (<i>m</i> = 22) Kontrollit: <i>N</i> = 37 (14N/23M) 14–45 v (<i>m</i> = 24)	SSI-3	MRI, dMRI, TBSS	FA, RD	AF Bilateraalinen ACR Bilateraalinen CP Bilateraalinen CST Bilateraalinen forceps major Bilateraalinen optic radiation Bilateraalinen thalamic radiation. Bilateraalinen SLF Corpus callosum (body)	Bilateraalinen AF PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = 0.028) ^b Vasen ACR PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0013) ^b Corpus Callosum PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0005) ^b PWS > Kontrollit, RD (<i>P</i> = .022) ^b Oikea CP PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0036) ^b Vasen CP PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0003) ^b PWS > Kontrollit, RD (<i>p</i> = .016) ^b Oikea forceps major PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0004) ^b Vasen forceps major PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0005) ^b Oikea optic radiation PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0005) ^b PWS > Kontrollit, RD (<i>p</i> = .025) ^b Vasen optic radiation PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0007) ^b Vasen SLF PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .0011) ^b

Tekijät ja julkaisuvuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Cykowski ym. (2010)	PWS: <i>N</i> = 13 (13M) 17–44 v (<i>m</i> = 31) Kontrollit: <i>N</i> = 14 (13M) 15–45 v (<i>m</i> = 30)	SS %	MRI, DWI, DTI, TBSS,	FA, RD, AD,	Corpus callosum (body) Vasen ACR/ forceps minor Vasen forceps minor of corpus callosum Vasen SCR Vasen SLF	Corpus callosum (body) PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .03) ^a Vasen ACR/forceps minor PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .03) ^a Vasen SCR PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .03) ^a Vasen SLF PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .03) ^a Molemmat klusterit: 1. Vasen ACR (centroid), vasen forceps minor of corpus callosum (anterior extension). vasen SLF (posteriorinen subdivision III) 2. Corpus callosum (body, centroid) PWS < Kontrollit, FA PWS > Kontrollit, RD (<i>p</i> ≤ .001) ^a
Johnson ym. (2022)	PWS: <i>N</i> = 41 (15N/26M) 3–11 v (<i>m</i> = 6) Kontrollit: <i>N</i> = 42 (21N/21M) 3–11 v (<i>m</i> = 6)	SSI-4	MRI, dMRI, STT	FA, MD	Bilateraalinen ICP Bilateraalinen SCP Bilateraalinen MCP	Oikea ICP PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .013) ^a

Tekijät ja julkaisuvuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Jossinger ym. (2022)	PWS: <i>N</i> = 13 (8N/5M) * (<i>m</i> = 28) Kontrollit: <i>N</i> = 15 (10N/5M) * (<i>m</i> = 29)	SSI-4	MRI, DWI, STT	FA, MD	Bilateraalinen AF Bilateraalinen CP Bilateraalinen FAT Bilateraalinen ICP Bilateraalinen IFOF Bilateraalinen MCP Bilateraalinen SCP	Vasen AF PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .014) ^a Vasen FAT PWS > Kontrollit, MD (<i>p</i> = .04) ^a Vasen MCP PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .004) ^a PWS > Kontrollit, MD (<i>p</i> = .019) ^a
Jossinger ym. (2021)	PWS: <i>N</i> = 25 (6N/19M) 19–52 v (<i>m</i> = 31) Kontrollit: <i>N</i> = 19 (3N/16M) 19–53 v (<i>m</i> = 33)	SSI-3	MRI, DWI (dMRI), AFQ	FA, MD	Bilateraalinen ICP Bilateraalinen MCP Bilateraalinen SCP	
Kell ym. (2009)	PWS: <i>N</i> = 13 (13M) 18–39 v (<i>m</i> = 27) Kontrollit: <i>N</i> = 13 (13M) 23–44 v (<i>m</i> = 30)	SS %	fMRI, DTI, TBSS	FA	Bilateraalinen Rolandic operculum	

Tekijät ja julkaisuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamismenetelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Koenraads ym. (2020)	PWS: $N = 17$ (1N/16M) * ($m = 10$) Kontrollit: $N = 1833$ (815N/1018M) * ($m = 10$)	Kyselylomake änkytyksen historiasta vanhemmalta	MRI, DTI	MD	Bilateraalinen CST Bilateraalinen cerebellar bundle Bilateraalinen forceps major Bilateraalinen forceps minor Bilateraalinen IFOF Bilateraalinen ILF Bilateraalinen PTR Bilateraalinen SLF Bilateraalinen UNC	Vasen IFOF PWS < Kontrollit, MD ($p = .05$) ^c
Kronfeld-Duenias ym. (2016a)	PWS: $N = 15$ (3N/12M) 19–52 v ($m = 31$) Kontrollit: $N = 19$ (3N/16M) 19–53 v ($m = 33$)	SSI-3	MRI, DWI, DTI	FA, RD, MD, AD	Bilateraalinen AF Bilateraalinen IFOF Bilateraalinen UNC	Oikea AF:n anteriorinen segmentti PWS < Kontrollit, FA ($p < .05$) ^a PWS < Kontrollit, AD ($p = .02$) ^a PWS > Kontrollit, RD ($p = .01$) ^a
Kronfeld-Duenias ym. (2016b)	PWS: $N = 15$ (3N/12M) 19–52 v ($m = 31$) Kontrollit: $N = 19$ (3N/16M) 19–53 v ($m = 33$)	SSI-3	MRI, DWI, DTI	FA, RD, MD, AD	Bilateraalinen CST Bilateraalinen FAT	Oikea FAT PWS > Kontrollit, MD ($p < .005$) ^a PWS > Kontrollit, AD ($p < .005$) ^a PWS > Kontrollit, RD ($p < .005$) ^a Vasen FAT PWS > Kontrollit, MD ($p < .005$) ^a PWS > Kontrollit, AD ($p < .05$) ^a PWS > Kontrollit, RD ($p < .01$) ^a

Tekijät ja julkaisu vuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittarit	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Kronfeld-Duenias ym. (2018)	PWS: <i>N</i> = 25 (6N/19M) 19–52 v (<i>m</i> = 31) Kontrollit: <i>N</i> = 19 (3N/16M) 19–53 v (<i>m</i> = 33)	SSI-3	MRI, DTI, AFQ	FA, MD	Bilateraalinen AF (anterior segment) Bilateraalinen ATR Bilateraalinen cingulum (magenta) Bilateraalinen CST Bilateraalinen forceps minor Bilateraalinen IFOF Bilateraalinen ILF Long segment of the AF Bilateraalinen UNC	Forceps minor PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .05) ^c Oikea cingulum PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .05) ^c Oikea ILF PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .05) ^a PWS < Kontrollit, MD (<i>p</i> < .05) ^a
Misaghi ym. (2018)	PWS: <i>N</i> = 11 (11M) 6–10 v (<i>m</i> = 10) Kontrollit: <i>N</i> = 11 (11M) 7–12 v (<i>m</i> = 12)	SSI-3	MRI, DTI	FA, RD, MD, AD	Bilateraalinen AF (anterior, posterior, long) Bilateraalinen FAT Bilateraalinen corpus callosum (body, genu, splenium) Bilateraalinen CST	Oikea FAT PWS > Kontrollit, FA (<i>p</i> = .008) ^a PWS > Kontrollit, AD (<i>p</i> = .017) ^a

Tekijät ja julkaisu vuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittarit	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Mollaei ym. (2021)	PWS: <i>N</i> = 11 (2N/9M) 21–45 v (<i>m</i> = 30) Kontrollit: <i>N</i> = 11 (2N/9M) 21–43 v (<i>m</i> = 32)	SSI-4	MRI, DTI, TBSS	FA, MD, RD, AD	Bilateraalinen SLF Oikea ACR Oikea cingulum Vasen PCR Oikea PTR	Oikea ACR PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,58, <i>d</i> = 1,601) Oikea cingulum PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,00, <i>d</i> = 1,341) Vasen PCR PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 2,95, <i>d</i> = 1,319) Oikea SLF PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,74, <i>d</i> = 1,672) PWS < Kontrollit, MD (<i>t</i> = 3,20) Vasen SLF PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,37, <i>d</i> = 1,507) (Vasen inferior division of lateral occipital cortex) ^d Kuuden yllä mainitun radaston klusterina: PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> < .005) ^b Oikea PTR (sisältäen optic radiation) PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,21, <i>d</i> = 1,435)

Tekijät ja julkaisuosi	Otos-, sukupuoli- ja ikäjakaumat (keskiarvo)	Sujuvuuden mittarit	Integriteettiä kuvaavat aivokuvantamis-menettelmät	Integriteetin mittari	Valkean aineen radastot	Vertailun tulokset (testin tulos, p-arvo, Cohenin <i>d</i>)
Neef ym. (2018)	PWS: <i>N</i> = 31 (15N/16M) 19–63 v (<i>m</i> = 36) Kontrollit: <i>N</i> = 34 (17N/17M) 20–62 v (<i>m</i> = 37)	SSI-4	MRI, DWI, TBSS	FA, MD, RD, AD	Bilateraalinen SLF/AF Oikea FAT Oikea parietaalinen SLF	Vasen SLF/AF PWS < Kontrollit, FA Oikea parietaalinen SLF PWS < Kontrollit, FA Oikea FAT PWS < Kontrollit, FA
Sommer ym. (2002)	PWS: <i>N</i> = 15 (5N/10M) 18–44 v (<i>m</i> = 30,6) Kontrollit: <i>N</i> = 15 (4N/11M) 23–43 v (<i>m</i> = 30)	SS %	MRI, DTI, VBM	FA	Bilateraalinen Rolandic operculum	Vasen Rolandic operculum PWS < Kontrollit, FA (<i>p</i> = .014) ^a
Watkins ym. (2008)	PWS: <i>N</i> = 17 (4N/8M) * (<i>m</i> = 17) Kontrollit: <i>N</i> = 13 (4N/6M) * (<i>m</i> = 18)	SSI-3	MRI, DTI, DWI, TBSS	FA	Oikea CST Oikea MCP Bilateraalinen medial lemniscus Bilateraalinen CP	Oikea CST PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,28) Vasen dorsal pons (medial lemniscus) PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 4,66) Oikea dorsal pons (medial lemniscus) PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 3,55) Oikea MCP PWS < Kontrollit, FA (<i>t</i> = 4,42)

* = Artikkelista puuttuva tieto, ^a = monivertailukorjattu, ^b = ei suoritettu monivertailukorjausta, ^c = p-arvo ei selvinnyt monivertailukorjauksesta, ^d = ei ole valkean aineen radasto, mutta kuuluu tutkimuksessa tarkasteltuun klusteriin

ACR = anterior corona radiata, AD = axial diffusivity, AF = arcuate fasciculus, AFQ = automated fiber quantification, ATR: anterior thalamic radiation, CP = cerebellar peduncle, CS = corticospinal, CST = corticospinal tract, dMRI = diffusion magnetic resonance imaging, DTI = diffusion tensor imaging, DWI = diffusion weighted imaging, FA = fractional isotropy, FAT = frontal aslant tract, ICP = inferior cerebellar peduncle, IFOF = inferior fronto-occipital fasciculus, ILF = inferior longitudinal fasciculus, kontrollit = henkilöt, joilla ei puheen sujuvuutta, MCP = middle cerebellar peduncle, MRI = magnetic resonance imaging, PCR = posterior corona radiata, PTR = posterior thalamic radiation, PWS = people who stuttered (henkilöt, jotka änkyttävät), RD = radial diffusivity, SCP = superior cerebellar peduncle, SCR = superior corona radiata, SLF = superior longitudinal fasciculus, SS % = syllables stuttered (änkytysprosentti), SSI = stuttering severity instrument, STT = streamlines tracking tractography, TBSS = tract-based spatial statistics, UNC = uncinate fasciculus, VBM = voxel-based morphometry

4 POHDINTA

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tyypillisten sujumattomuuksien ja änkytyksen yhteyttä aivojen valkean aineen integriteettiin. Lisäksi tavoitteenamme oli tarkastella sitä, missä radastoissa mahdollisia eroavaisuuksia havaitaan. Katsauksemme ei valikoitunut yhtäkään tyypillisiä sujumattomuuksia käsittelevää tutkimusta, joten tuloksemme käsittävät vain änkytyksen ja valkean aineen integriteetin väliset mittaukset.

Änkytyksen tiedetään vaikuttavan kokonaisvaltaisesti yksilön psykososiaaliseen hyvinvointiin (esim. Bernard ym., 2022; Blumgart ym., 2010; Briley ym., 2021; Craig ym., 2009; Koedoot ym., 2011), joten änkytyksen neuraalisten taustamekanismien selvittäminen on merkityksellistä. Katsauksemme antaa viitteitä siitä, että änkytyksellä on yhteys vähäisempään aivojen valkean aineen integriteettiin. Lisäksi tutkimuksemme tuloksista saimme alustavaa näyttöä radastojen integriteetin eroavaisista ominaisuuksista eri DTI:n parametreillä mitattaessa. Systemaattinen kirjallisuuskatsauksemme on samassa linjassa aiempien katsauksien kanssa siitä, että aivojen valkean aineen integriteetillä on yhteys änkytykseen (Etchell ym., 2018; Matsuhashi ym., 2023). Aiempien tutkimusten mukaisesti tuloksemme vahvistavat näyttöä siitä, että vähäisempi integriteetti on yhteydessä änkytykseen. Tuloksistamme käy ilmi, että integriteetti on vähentynyt erityisesti FA-arvoa tarkasteltaessa, kun taas muita integriteetin parametreja tutkiessa havaitaan toisen suuntaisia eroavaisuuksia.

4.1 Tulosten tulkinta

Lähes kaikissa tutkimuksissa (19) oli tutkittu integriteettiä FA-arvon avulla. Tutkimuksemme tuloksista käy ilmi, että aivojen valkean aineen integriteetti FA-arvoa tarkasteltaessa on vähäisempi henkilöillä, jotka änkyttävät, usealla eri radastolla. FA oli pääosin tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää henkilöillä, jotka änkyttävät niin assosiaatio-, komissuraali kuin projektioradastoissa. Tutkituista radastoista vähentynyt integriteettiä havaitsimme eniten assosiaatoradastoissa. Ristiriitaisena tuloksena oli kuitenkin FA-arvo, joka oli poikkeuksellisesti suurempi FAT:ssa henkilöillä, jotka änkyttävät (Misaghi ym., 2018), kun toisessa tutkimuksessa (Neef ym., 2018) ero samalla alueella oli merkitsevästi toisen suuntainen. Katsauksessamme nousi erityisesti esille kolme radastoa, AF, SLF ja *corpus callosum*, joissa oli havaittu merkitsevästi vähentynyt FA:ata. Vähäisempi FA voi kertoa myeliinin vaurioitumisesta, suuremmasta aksonin halkaisijasta, vähäisemmästä aksonin

pakkaustiheydestä (engl. *axonal packing density*) tai lisääntyneestä kalvon läpäisevyydestä (Solowij ym., 2017).

Muiden DTI:n parametrien (MD, RD, AD) osalta tilastollisesti merkitseviä tuloksia oli puolestaan määrällisesti vähemmän, joten niiden näyttö heikompa. MD:n osalta tulokset eivät olleet yhdenmukaisia. MD-arvon havaittiin olleen tilastollisesti merkitsevästi vähäisempää henkilöillä, jotka änkyttävät (Kronfeld-Duenias ym., 2018; Koenraads ym., 2020; Mollaei ym., 2021). Toisen suuntaisena tuloksena havaittiin myös tilastollisesti merkitsevästi korkeampia MD-arvoja (Jossinger ym., 2022, Kronfeld-Duenias ym., 2016b). Vähäisempi MD voi kertoa korkeammasta integriteetistä, kun taas suurempi MD viestii heikentyneestä eheydestä (Solowij ym., 2017).

Tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempia RD-arvoja henkilöillä, jotka änkyttävät, useassa eri radastossa (Kronfeld-Duenias ym., 2016a; Kronfeld-Duenias ym., 2016b; Connally ym., 2014; Civier ym., 2015, Cykowski ym., 2010), mikä voi olla merkki myeliinin vähentymisestä tai alentuneesta aksonin pakkaustiheydestä (Solowij ym., 2017). Saman suuntaiset tulokset suuremmista RD-arvoista voisivat siis kertoa änkytykseen liittyvistä valkean aineen integriteetin eroista ja näin tukea saatuja FA-arvon tuloksia.

Katsauksessamme AD-arvoa tarkasteltiin seitsemässä artikkelissa, mutta tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia ryhmien välillä havaittiin vain kahdessa radastossa: FAT:ssa ja AF:n oikeassa anteriorisessa segmentissä (Kronfeld-Duenias ym., 2016a; Kronfeld-Duenias ym., 2016b; Misaghi ym., 2018). AD-arvon tilastollisesti merkitsevät tulokset olivat erisuuntaisia kahdessa eri radastossa, sillä Kronfeld-Duenias ja kumppanit (2016a) havaitsivat AD-arvon olleen vähäisempää henkilöillä, jotka änkyttävät, AF:ssa, kun taas Kronfeld-Duenias (2016b) ja Misaghi kumppaneineen (2018) havaitsivat sen olleen suurempaa FAT:ssa. Vähentynyt AD voi kertoa pienemmästä aksonin halkaisijasta tai vähäisemmästä aksonien yhdensuuntaisuudesta. Lisäksi vähäisempää AD-arvoa voidaan havaita aksonaalisten vaurioiden yhteydessä (Solowij ym., 2017).

Tutkimuksemme tarkasteli valkean aineen integriteetin yhteyttä änkytykseen kattavasti huomioiden kaikki DTI:n parametrit. Tutkittuja radastoja oli useita, joten saimme laajan kokonaiskuvan integriteetin yhteydestä änkytykseen. Tuloksistamme käy ilmi, että artikkelien väliset tulokset ovat pääosin yhteneväisiä. Toisaalta tuloksissa havaittiin muutamia ristiriitaisuuksia integriteetin suunnassa ja tutkimuksissa tutkittujen radastojen välillä. Samoja

radastoja tutkineissa tutkimuksissa ei johdonmukaisesti havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia.

4.2 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Vaikka tutkimus valkean aineen integriteetin ja änkytyksen yhteydestä on lisääntynyt viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana, on systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tuloksien yhteen kokoaminen tärkeää tuloksien luotettavuuden varmistamiseksi. Tutkimuksen toteuttaminen systemaattisena katsauksena lisää sen reliabiliteettia, koska artikkelit valittiin useista logopedian ja lähitieteiden tietokannoista tarkkaan määrättyjen sisään- ja poissulkukriteerien avulla. Artikkelien valinta otsikoiden ja abstraktien perusteella tehtiin sokkoutetusti, mikä lisää katsauksemme luotettavuutta sekä kriteerien yhdenmukaisuutta.

Tietokantahauilla saavutimme 20 kriteerit täyttävää artikkelia, mikä on määrällisesti hyvä otos aiheesta, jota on vasta viime vuosikymmeninä alettu tutkia yhä enemmän. Oskoot tutkimuksissa vaihteli 15:sta ja 1850:een välillä kuitenkin kokonaistutkittavien määrän ollessa suurehko ($N = 2641$). Pääosin yksittäisissä tutkimuksissa änkyttävien henkilöiden ryhmien ja kontrolliryhmien oskoot olivat samansuuruiset. Suurimman oskoon tutkimuksessa (Koenraads ym., 2020), oskokoko ei kuitenkaan ollut tasainen tutkittavien ryhmien välillä, kun änkyttävien henkilöiden ryhmään kuului vain 17 osallistujaa. Tutkimuksissa änkyttävien henkilöiden ryhmissä oskoot olivat melko pieniä ($N = 8-47$), joten se vaikuttaa katsauksemme luotettavuuteen. Lisäksi tulee huomioida se mahdollisuus, että kahdessa tutkimuksessa (Kronfeld-Duenias ym., 2016a; Kronfeld-Duenias ym., 2016b) osallistujat saattoivat olla samoja, jolloin tutkittavien kokonaismäärä voi todellisuudessa olla pienempi.

Katsauksemme artikkelit hyödynsivät ryhmävertailua, eikä änkytystä tutkittu jatkuvana muuttujana. Tutkimuksissa tarkasteltiin integriteetin eri parametrien eroavaisuuksia henkilöiden, jotka änkyttävät, ja sujuvasti puhuvien välillä. Änkytyksen todentamiseksi valtaosassa tutkimuksissa oli käytetty objektiivista SSI-arviointimenetelmää sekä muita kliinisessä työssä käytettyjä menetelmiä (änkytysprosentti, kysely änkytyksen historiasta). Kontrolliryhmän osallistujien puheen sujuvuus oli varmistettu tutkimuksissa eri tavoin, mutta pääosin kyselylomakkeilla ja haastatteluilla. Näiden seulovien keinojen käyttäminen kertoo kielellisten taitojen, tässä tapauksessa puheen sujuvuuden, riittävästä tutkimuksesta. Toisaalta eroavaisten puheen sujuvuutta mittaavien menetelmien käyttäminen sekä änkytyksen

vaikeusasteen vaihtelu sekä tutkimusten sisällä että niiden välillä voi vaikuttaa tulosten yhdenmukaisuuteen.

Vaikka katsauksemme tutkittavien ikäjakauma on laaja, heikkoutena on se, ettei lasten osalta saada tarpeeksi tietoa valkean aineen integriteetin ja änkytyksen yhteydestä. Iän tiedetään vaikuttavan integriteettiin (Yeatman ym., 2014), minkä takia tutkimusta änkytyksen ja valkean aineen integriteetin yhteydestä tarvitaan lasten osalta lisää. Toisaalta katsaukseen valikoiduissa tutkimuksissa henkilöille, jotka änkyttävät, oli pyritty löytämään iältään ja sukupuoleltaan vertaiset kontrolliryhmän sujuvasti puhuvat henkilöt. Tämä huomioutuna iän vaikutus integriteettiin ei enää vaikuta tutkimusten sisällä havaittuihin eroavaisuuksiin. Ryhmien väliset ominaisuuksien yhtäläisyydet lisäävät tulosten luotettavuutta integriteettiä tutkittaessa.

Mollaein ja kumppaneiden (2021) tutkimuksessa integriteetin parametrien tilastollisen merkitsevyyden lisäksi he ilmoittavat tuloksissaan eroavaisuuksien efektikokoja, joiden avulla saadaan lisää tietoa efektin voimakkuudesta. Heidän tilastollisesti merkitsevien tulosten pienin efektikoko oli $d = 1,319$, jolloin efektin vaikuttavuuksia voidaan pitää suurina, kun Cohenin (1992) mukaan d :n ollessa yli 0.8, efektikoko on suuri. Toisaalta muissa tutkimuksissa ei mainittu p-arvon lisäksi efektikokoja, mikä olisi lisännyt katsauksemme tulosten vaikuttavuutta.

Efektikokojen lisäksi tutkimusten tilastollista merkitsevyyttä oli varmistettu suorittamalla monivertailukorjauksia, joilla vähennetään tyypin I virhemahdollisuutta, eli sitä, että havaitaan ero, jota ei todellisuudessa ole. Monivertailukorjauksia oli käytetty yhteensä 11 tutkimuksessa. Niitä ei ollut kuitenkaan käytetty yhdeksässä tutkimuksessa, joten niiden osalta tilastollisesti merkitsevä tulos voi olla vääristynyt. Kronfeld-Duenias (2018) ja Koenraads (2020) kumppaneineen havaitsivat monivertailukorjauksen vaikuttaneen p-arvon tilastolliseen merkitsevyyteen. Heidän tutkimuksissaan tilastollisesti merkitsevät erot eivät säilyneet merkitsevinä monivertailukorjauksen jälkeen, joten monivertailukorjaamattomia tuloksia tulee tarkastella kriittisesti.

Lisäksi katsauksemme heikkoutena on se, ettemme saaneet koottua tutkimusta valkean aineen integriteetin yhteydestä tyypillisiin sujumattomuuksiin. Aiheesta ei löytynyt tutkimuksia hakulausekkeemme avulla hyödynnetyistä tietokannoista, joten tyypillisten sujumattomuuksien ja integriteetin yhteyttä onkin tärkeä jatkossa tutkia. Hakulausekkeen lisäksi myös sisäänotto- ja poissulkukriteerit ovat voineet sulkea ulos artikkeleita, joissa tyypillisten sujumattomuuksien ja valkean aineen radastojen integriteetin yhteyttä oli tutkittu.

4.2 Johtopäätökset ja tulevaisuuden tutkimus

Katsauksemme tarjosi tärkeää yhteen kokoavaa tietoa aivojen valkean aineen integriteetin yhteydestä änkytykseen tarkasteltaessa änkyttävien henkilöiden sekä tyypillisesti puhuvien henkilöiden aivojen rakennetta. Lisäksi katsauksemme kokosi tietoa radastoista, joissa integriteetin eroja havaitaan. Tulostemme perusteella voidaan olettaa, että valkean aineen integriteetin väheneminen on yhteydessä änkytyksen esiintymiseen, mutta tarkempaa tietoa tarvitaan radastoista ja niiden integriteetin ominaisuuksista.

Funktionaaliseen kuvantamiseen keskittyneessä tutkimuksessa änkytys on yhdistetty oikean aivopuoliskon yliaktivaatioon, kun taas vasemman aivopuoliskon aktivaation on havaittu olevan vähäisempää (Chang ym., 2019). Tässä katsauksessa henkilöillä, jotka änkyttävät, ei kuitenkaan havaittu hemisfäärieroja radastoissa, joissa integriteetti oli vähentynyt. Vähäisempi integriteetti henkilöillä, jotka änkyttävät, kertoo aksonien välisestä tiedonsiirron häiriintymisestä aivoissa. Tiedonsiirron hidastuminen, aksonien vähäisemmän myelinisaation eheyden takia, muovaa aivojen toiminnallisuutta. Koska monet valkean aineen radastot osallistuvat puheen tuoton eri vaiheisiin (Särkämö & Sihvonen, 2019, s. 43–44), voisi siis ajatella, että vähäisempi radastojen integriteetti vaikuttaa tiedon tehokkaaseen välittymiseen aivoissa ja siten änkytyksen syntymekanismiin.

Katsauksen tulosten perusteella emme kuitenkaan voi tehdä johtopäätöstä siitä, että onko vähäisempi integriteetti yhteydessä änkytyksen syntymekanismiin vai onko se puheen sujumattomuuden seurausta. Lisää tutkimusta tarvitaan tulevaisuudessa koe- ja kontrolliasetelman lisäksi pitkittäistutkimuksista, joissa änkytystä tai tyypillisiä sujumattomuuksia käsitellään jatkuvana muuttujana. Tämän avulla voidaan selvittää mahdollista syy-seuraussuhdetta valkean aineen radastojen integriteetin muutoksille. Pitkittäistutkimuksissa tulisi kuitenkin huomioida iän vaikutus integriteettiin muutoksiin.

Lisäksi tulevaisuuden tutkimuksen olisi hyvä suuntautua tarkastelemaan lasten, jotka änkyttävät, aivojen valkean aineen integriteetin eroavaisia ominaisuuksia, sillä tutkimusta on tehty enemmän aikuisista, jotka änkyttävät. Jatkossa tutkimusta tarvitaan myös änkytyksen vaikeusasteen ja valkean aineen integriteetin yhteyden selvittämiseksi. Tyypillisten sujumattomuuksien yhteydestä aivojen rakenteellisiin eroihin ei vielä ole tutkimustietoa, ja koska ne ovat osa jokaisen ihmisen puhetta, tulisi niitä tarkastella tulevaisuuden tutkimuksissa.

Olisi myös mielekästä saada tutkimustietoa siitä, onko änkytyksen ja tyypillisten sujumattomuuksien neuraalisessa perustassa samankaltaisuuksia.

Lähteet

* = Katsaukseen sisällytetyt artikkelit

- Adams, M. R. (1990). The demands and capacities model I: Theoretical elaborations. *Journal of fluency disorders*, 55, 135–141. [https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/0094-730X\(90\)90014-J](https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/0094-730X(90)90014-J)
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (1993). Definitions of Communication Disorders and Variations. <https://www.asha.org/policy/rp1993-00208/>
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). (ei pvm.). Fluency Disorders. Viitattu 28.3.2024. https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/fluency-disorders/#collapse_3
- Baliyan, V., Das, C. J., Sharma, R. & Gupta, A. K. (2016). Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World journal of radiology*, 8(9), 785–798. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.4329/wjr.v8.i9.785>
- Beal, D. S., Gracco, V. L., Brettschneider, J., Kroll, R. M. & De Nil, L. F. (2013). A voxel-based morphometry (VBM) analysis of regional grey and white matter volume abnormalities within the speech production network of children who stutter. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(8), 2151–2161. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.cortex.2012.08.013>
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: exploring the brain* (Enhanced fourth edition.). Jones & Bartlett Learning.
- Bernard, R., Hofslundsengen, H. & Frazier Norbury, C. (2022). Anxiety and Depression Symptoms in Children and Adolescents Who Stutter: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 65(2), 624–644. https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/2021_JSLHR-21-00236
- Blumgart, E., Tran, Y. & Craig, A. (2010). Social anxiety disorder in adults who stutter. *Depression and anxiety*, 27(7), 687–692. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1002/da.20657>

- Briley, P. M., Gerlach, H. & Jacobs, M. M. (2021). Relationships between stuttering, depression, and suicidal ideation in young adults: Accounting for gender differences. *Journal of fluency disorders*, 67, 105820. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2020.105820>
- *Cai, S., Tourville, J. A., Beal, D. S., Perkell, J. S., Guenther, F. H. & Ghosh, S. S. (2014). Diffusion imaging of cerebral white matter in persons who stutter: evidence for network-level anomalies. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 54. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.3389/fnhum.2014.00054>
- *Chang, S. E., Erickson, K. I., Ambrose, N. G., Hasegawa-Johnson, M. A. & Ludlow, C. L. (2008). Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage*, 39(3), 1333–1344. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.neuroimage.2007.09.067>
- Chang, S. E., Garnett, E. O., Etchell, A. & Chow, H. M. (2019). Functional and Neuroanatomical Bases of Developmental Stuttering: Current Insights. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 25(6), 566–582. <https://doi.org/10.1177/1073858418803594>
- Chang, S. E., Kenney, M. K., Loucks, T. M. & Ludlow, C. L. (2009). Brain activation abnormalities during speech and non-speech in stuttering speakers. *NeuroImage*, 46(1), 201–212. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.neuroimage.2009.01.066>
- *Chang, S. E., Zhu, D. C., Choo, A. L. & Angstadt, M. (2015). White matter neuroanatomical differences in young children who stutter. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 3), 694–711. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1093/brain/awu400>
- *Chow, H. M. & Chang, S. E. (2017). White matter developmental trajectories associated with persistence and recovery of childhood stuttering. *Human brain mapping*, 38(7), 3345–3359. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1002/hbm.23590>
- Chow, H. M., Garnett, E. O., Koenraads, S. P. C. & Chang, S. E. (2023). Brain developmental trajectories associated with childhood stuttering persistence and recovery. *Developmental cognitive neuroscience*, 60, 101224. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.dcn.2023.101224>

- *Civier, O., Kronfeld-Duenias, V., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R. & Ben-Shachar, M. (2015). Reduced fractional anisotropy in the anterior corpus callosum is associated with reduced speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain and language*, 143, 20–31. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.bandl.2015.01.012>
- Coleman, C. (2013). *How can you tell if childhood stuttering is the real deal?* American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). <https://leader.pubs.asha.org/doi/10.1044/how-can-you-tell-if-childhood-stuttering-is-the-real-deal/full/>
- *Connally, E. L., Ward, D., Howell, P. & Watkins, K. E. (2014). Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain and language*, 131, 25–35. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.bandl.2013.05.013>
- Craig, A., Blumgart, E. & Tran, Y. (2009). The impact of stuttering on the quality of life in adults who stutter. *Journal of fluency disorders*, 34(2), 61–71. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2009.05.002>
- Craig, A., Hancock, K., Tran, Y., Craig, M. & Peters, K. (2002). Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 45(6), 1097–1105. [https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/1092-4388\(2002/088\)](https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/1092-4388(2002/088))
- *Cykowski, M. D., Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C. & Robin, D. A. (2010). A study of the reproducibility and etiology of diffusion anisotropy differences in developmental stuttering: A potential role for impaired myelination. *NeuroImage*, 52(4), 1495–1504. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.neuroimage.2010.05.011>
- Etchell, A. C., Civier, O., Ballard, K. J. & Sowman, P. F. (2018). A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. *Journal of fluency disorders*, 55, 6–45. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2017.03.007>
- Felsenfeld, S., Kirk, K. M., Zhu, G., Statham, D. J., Neale, M. C. & Martin, N. G. (2000). A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behavior genetics*, 30(5), 359–366. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1023/a:1002765620208>

- Frigerio-Domingues, C. & Drayna, D. (2017). Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Molecular genetics & genomic medicine*, 5(2), 95–102. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1002/mgg3.276>
- Grider, M. H., Belcea, C. Q., Covington, B. P., Reddy, V. & Sharma, S. (2023). Neuroanatomy, Nodes of Ranvier. *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Guitar, B. (2019). Stuttering: an integrated approach to its nature and treatment (Fifth edition.). Wolters Kluwer.
- Hiltunen, J., Seppä, M. & Hari, R. (2007). Diffuusiotensorikuvaus hermoratojen tutkimuksessa. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 123(15), 1851–8. <https://www.duodecimlehti.fi/duo96651>
- *Johnson, C. A., Liu, Y., Waller, N. & Chang, S. E. (2022). Tract profiles of the cerebellar peduncles in children who stutter. *Brain structure & function*, 227(5), 1773–1787. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1007/s00429-022-02471-4>
- *Jossinger, S., Sares, A., Zislis, A., Sury, D., Gracco, V. & Ben-Shachar, M. (2022). White matter correlates of sensorimotor synchronization in persistent developmental stuttering. *Journal of communication disorders*, 95, 106169. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jcomdis.2021.106169>
- *Jossinger, S., Kronfeld-Duenias, V., Zislis, A., Amir, O. & Ben-Shachar, M. (2021). Speech rate association with cerebellar white-matter diffusivity in adults with persistent developmental stuttering. *Brain structure & function*, 226(3), 801–816. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1007/s00429-020-02210-7>
- Kang, C., Riazuddin, S., Mundorff, J., Krasnewich, D., Friedman, P., Mullikin, J. C. & Drayna, D. (2010). Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *The New England journal of medicine*, 362(8), 677–685. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1056/NEJMoa0902630>
- Karimi, H., O'Brian, S., Onslow, M. & Jones, M. (2014). Absolute and relative reliability of percentage of syllables stuttered and severity rating scales. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 57(4), 1284–1295. https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/2014_JSLHR-S-13-0106

- *Kell, C. A., Neumann, K., von Kriegstein, K., Posenenske, C., von Gudenberg, A. W., Euler, H. & Giraud, A. L. (2009). How the brain repairs stuttering. *Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 10), 2747–2760. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1093/brain/awp185>
- Koedoot, C., Bouwmans, C., Franken, M. C. & Stolk, E. (2011). Quality of life in adults who stutter. *Journal of communication disorders*, 44(4), 429–443. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jcomdis.2011.02.002>
- *Koenraads, S. P. C., van der Schroeff, M. P., van Ingen, G., Lamballais, S., Tiemeier, H., Baatenburg de Jong, R. J., White, T., Franken, M. C. & Muetzel, R. L. (2020). Structural brain differences in pre-adolescents who persist in and recover from stuttering. *NeuroImage. Clinical*, 27, 102334. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.nicl.2020.102334>
- *Kronfeld-Duenias, V., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R., Civier, O. & Ben-Shachar, M. (2016a). Dorsal and ventral language pathways in persistent developmental stuttering. *Cortex: a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 81, 79–92. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.cortex.2016.04.001>
- *Kronfeld-Duenias, V., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R., Civier, O. & Ben-Shachar, M. (2016b). The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain structure & function*, 221(1), 365–381. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1007/s00429-014-0912-8>
- *Kronfeld-Duenias, V., Civier, O., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R. & Ben-Shachar, M. (2018). White matter pathways in persistent developmental stuttering: Lessons from tractography. *Journal of fluency disorders*, 55, 68–83. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2017.09.002>
- Loucks, T., Kraft, S. J., Choo, A. L., Sharma, H. & Ambrose, N. G. (2011). Functional brain activation differences in stuttering identified with a rapid fMRI sequence. *Journal of fluency disorders*, 36(4), 302–307. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2011.04.004>
- Ludo, M., Guenther, F. H., Gracco, V., L., Ghosh, S., S. & Wallace, M., E. (2004). Unstable or insufficiently activated internal models and feedback-biased motor control as sources

of dysfluency: A theoretical model of stuttering. *Contemporary Issues Communication Science Disorders*. 31, 105–22. <https://doi.org/10.1044/cicsd.31.S.105>

Matsuhashi, K., Itahashi, T., Aoki, R. & Hashimoto, R. I. (2023). Meta-analysis of structural integrity of white matter and functional connectivity in developmental stuttering. *Brain research bulletin*, 205, 110827. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110827>

*Misaghi, E., Zhang, Z., Gracco, V. L., De Nil, L. F. & Beal, D. S. (2018). White matter tractography of the neural network for speech-motor control in children who stutter. *Neuroscience letters*, 668, 37–42. <https://doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.neulet.2018.01.009>

Mercadante, A. A. & Tadi, P. (2023). Neuroanatomy, Gray Matter. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553239/>

Middlebrooks, E. H., Yagmurlu, K., Szaflarski, J. P., Rahman, M. & Bozkurt, B. (2017). A contemporary framework of language processing in the human brain in the context of preoperative and intraoperative language mapping. *Neuroradiology*, 59(1), 69–87. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1772-0>

*Mollaei, F., Mersov, A., Woodbury, M., Jobst, C., Cheyne, D. & De Nil, L. (2021). White matter microstructural differences underlying beta oscillations during speech in adults who stutter. *Brain and language*, 215, 104921. <https://doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.bandl.2021.104921>

*Neef, N. E., Anwender, A., Bütfering, C., Schmidt-Samoa, C., Friederici, A. D., Paulus, W. & Sommer, M. (2018). Structural connectivity of right frontal hyperactive areas scales with stuttering severity. *Brain: a journal of neurology*, 141(1), 191–204. <https://doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1093/brain/awx316>

Nozais, V., Theaud, G., Descoteaux, M., Thiebaut de Schotten, M. & Petit, L. (2023). Improved Functionnectome by dissociating the contributions of white matter fiber classes to functional activation. *Brain structure & function*, 228(9), 2165–2177. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02714-y>

- O'Donnell, L. J. & Westin, C. F. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 185–96. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>
- Op de Beeck, H. & Nakatani, C. (2019). *Introduction to human neuroimaging*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316847916>
- Prasse, J. E. & Kikano, G. E. (2008). Stuttering: An Overview. *American Family Physician*, 77(9), 1271-1276. <https://www.proquest.com/scholarly-journals/stuttering-overview/docview/234154736/se-2>
- Riley, G. D. (1972). A stuttering severity instrument for children and adults. *The Journal of speech and hearing disorders*, 37(3), 314–322. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/jshd.3703.314>
- Sander, R. W. & Osborne, C. A. (2019). Stuttering: Understanding and Treating a Common Disability. *American family physician*, 100(9), 556–560.
- Schmahmann, J. D., Smith, E. E., Eichler, F. S. & Filley, C. M. (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 266–309. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.017>
- Shugart, Y. Y., Mundorff, J., Kilshaw, J., Doheny, K., Doan, B., Wanyee, J., Green, E. D. & Drayna, D. (2004). Results of a genome-wide linkage scan for stuttering. *American journal of medical genetics. Part A*, 124A(2), 133–135. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1002/ajmg.a.20347>
- Smith, A. & Weber, C. (2017). How Stuttering Develops: The Multifactorial Dynamic Pathways Theory. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 60(9), 2483–2505. https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1044/2017_JSLHR-S-16-0343
- Solowij, N., Zalesky, A., Lorenzetti, V. & Yücel, M. (2017). Chronic cannabis use and axonal fiber connectivity. Teoksessa V. R. Preedy (toim.). *Handbook of cannabis and related pathologies: Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment.*, 391–400. Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00046-6>

- *Sommer, M., Koch, M. A., Paulus, W., Weiller, C. & Büchel, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet (London, England)*, 360(9330), 380–383. [https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/S0140-6736\(02\)09610-1](https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/S0140-6736(02)09610-1)
- Starkweather, C. W. & Gottwald, S. R. (1990). The demands and capacities model II: Clinical applications. *Journal of fluency disorders*, 15, 143–157. [https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/0094-730X\(90\)90015-K](https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/0094-730X(90)90015-K)
- Stejskal, E. O. & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *Chemical Physics*. 42(1): 288–292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- Suresh, R., Ambrose, N., Roe, C., Pluzhnikov, A., Wittke-Thompson, J. K., Ng, M. C., Wu, X., Cook, E. H., Lundstrom, C., Garsten, M., Ezrati, R., Yairi, E. & Cox, N. J. (2006). New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. *American journal of human genetics*, 78(4), 554–563. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1086/501370>
- Särkämö, T. & Sihvonen, A. J. (2019). Aivojen keskeisimmät rakenteet kognitiivisissa ja psyykkisissä toiminnoissa. Teoksessa M. Jehkonen, T. Saunamäki, L. Hokkanen (toim.), *Kliininen neuropsykologia*. Kustannus Oy Duedecim
- *Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S. & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 1), 50–59. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1093/brain/awm241>
- Waxman, S. T. (2024). Clinical Neuroanatomy (30th edition.). *McGraw-Hill Medical*. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3408§ionid=283598714>
- Yang, A. C., Tsai, S. J., Liu, M. E., Huang, C. C. & Lin, C. P. (2016). The Association of Aging with White Matter Integrity and Functional Connectivity Hubs. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 143. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00143>
- Yairi, E. & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of fluency disorders*, 38(2), 66–87. <https://doi-org.ezproxy.utu.fi/10.1016/j.jfludis.2012.11.002>

Yeatman, J. D., Wandell, B. A. & Mezer, A. A. (2014). Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nature communications*, 5, 4932. <https://doi.org/10.1038/ncomms5932>