

Pauliina Torkko

KESKOSUUDEN VAIKUTUS KIELEN KEHITYKSEEN AIVOJEN
RAKENTEELLISESTA JA TOIMINNALLISESTA NÄKÖKULMASTA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2020

Pauliina Torkko

KESKOSUUDEN VAIKUTUS KIELEN KEHITYKSEEN AIVOJEN
RAKENTEELLISESTA JA TOIMINNALLISESTA NÄKÖKULMASTA

Psykiatrian oppiaine, lääketieteellinen tiedekunta, TY
Syyslukukausi 2020
Vastuhenkilö: Jetro Tuulari

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

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

TORKKO, PAULIINA: Keskosuuden vaikutus kielenkehitykseen aivojen toiminnallisesta näkökulmasta

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 34 s., 11 liites.
Psykiatria
Joulukuu 2020

Tämä syventävien opintojen kirjallinen työ on muodoltaan kirjallisuuskatsaus, ja sen aiheena on keskosuuden vaikutus kielenkehitykseen aivokuvantamisen näkökulmasta. Työn tarkoituksena on tarkastella, miten keskosten kielenkehitys poikkeaa täysiaikaisena syntyneiden normaalista kielenkehityksestä.

Aineisto koostuu PubMed-tietokannasta haetuista artikkeleista, jotka käsittelevät kielenkehitystä ja sisältävät rakenteellista ja/tai toiminnallista magneettikuvantamista hyödyntäviä lähestymistapoja. Katsaukseen hyväksyttiin 12. ikävuoteen mennessä kuvannettuja keskusia tutkineet tutkimukset. Tutkittavilla ei saanut olla sisäänottokriteereinä mitään pitkäaikaissairauksia.

Keskosilla on aivojen rakenteessa ja toiminnallisissa yhteyksissä eroja, jotka näkyvät myös kuvantamisen ohella suoritetuissa neurokognitiivisissa mittauksissa jossakin määrin heikompana suoriutumisena. Rakenteellisesti keskosilla on todettavissa valkean aineen vaurioita, alhaisempia valkean ja harmaan aineen tilavuuksia sekä joillakin alueilla voimakkaampaa aivokuoren laskostumista täysiaikaisiin verrattuna. Keskosilla oli täysiaikaisena syntyneisiin nähden heikentyneitä ja vahvistuneita toiminnallisia yhteyksiä aivopuoliskojen sisällä sekä niiden välillä. Kuitenkin keskosilla, joilla valkea aine oli vaurioton, suoriutuminen kouluiässä näytti yksittäisessä tutkimuksessa olevan täysiaikaisena syntyneiden veroista. Täysiaikaisena syntyneisiin verrattuna keskosilla on siis monenlaisia poikkeavuuksia kaikilta katsauksen näkökannoilta.

Asiasanat: keskosuus, kielenkehitys, MRI, fMRI

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 KESKOSUUS	1
1.2 KIELENKEHITYS	3
1.3 TYÖN TARKOITUS	4
2 METODIT	5
3 TIIVISTELMÄT KATSAUKSEEN VALITUISTA TUTKIMUKSISTA	7
3.1 ANATOMINEN KUVANTAMINEN	7
3.2 DIFFUUSIOKUVANTAMINEN.....	12
3.3 TOIMINNALLINEN KUVANTAMINEN	17
4 POHDINTA	24
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	28
5.1 ANATOMINEN KUVANTAMINEN	28
5.2 DIFFUUSIOKUVANTAMINEN.....	28
5.3 TOIMINNALLINEN KUVANTAMINEN	29
5.4 EHDOTUKSIA AIHEEN TULEVALLE TUTKIMUKSELLE	29
LÄHTEET	31
LIITTEET.....	35
A. KIELITESTIT	35
B. MRI.....	41
C. TAULUKOT	42

1 JOHDANTO

1.1 KESKOSUUS

Keskoseksi määritellään ennen 37. raskausviikkoa syntynyt lapsi. Syntymän ennenaikaisuuden perusteella keskokset voidaan jakaa tarkemmin hieman, kohtalaisen, hyvin ja erittäin ennenaikaisena syntyneisiin. Erittäin ennenaikaisena syntyneet keskokset ovat syntyneet ennen raskausviikkoa 28, hyvin ennenaikaiset keskokset raskausviikoilla 28-32, kohtalaisen ennenaikaiset raskausviikoilla 32-34 ja hieman ennenaikaiset keskokset raskausviikoilla 34-36. Myös syntymäpainot voivat olla täysiaikaisena syntyneitä huomattavasti pienempiä (Mikkola ym. 2009), ja ne luokitellaan alhaiseksi, kohtalaisen alhaiseksi tai erittäin alhaiseksi. Alhaisella syntymäpainolla tarkoitetaan alle 2 500 gramman painoa, kohtalaisen alhainen syntymäpaino tarkoittaa alle 1 500 g:n ja erittäin alhainen syntymäpaino alle 1 000 g:n painoa.

Maailmassa syntyy vuosittain 15 miljoonaa keskosta (WHO). Suomessa keskosten osuus syntyvistä lapsista on 5-6 % (Latva ja Moilanen 2016), kun taas maailmanlaajuisesti osuus vaihtelee 5-18 %:n välillä (WHO). Alhainen sosioekonominen asema altistaa ennenaikaiselle syntymälle, ja suurimmassa riskissä ovat köyhät perheet matalan tulotason maissa; 60 % keskosista syntyy Saharan eteläpuolisessa Afrikassa ja Etelä-Aasiassa (Vogel ym. 2018). Syntyvien keskosten määrä on kasvussa, mutta rikkaissa valtioissa erityisesti kohtalaisen ja erittäin pienipainoisina syntyneiden lasten ja keskosten ennuste on parantunut merkittävästi kehittyneen tehohoidon myötä. Esimerkiksi HYKS:n alueella pienempien, alle 1 000 g:n painoisten keskosten eloonjääminen on parantunut 1970-luvulta vajaat 20 prosenttiyksikköä. (Mikkola ym. 2009)

Ennenaikaisen syntymän aiheuttamat komplikaatiot ovat suurin kuolinsyy alle viisivuotiaille. Kuolleisuuden aste vaihtelee niin ikään maan tulotason mukaan. (WHO) Keskosille tyypillisiä somaattisia komplikaatioita ovat hengitysvaikeus-oireyhtymä, bronkopulmonaarinen dysplasia, intraventrikulaarinen hemorragia, periventrikulaarinen leukomalasia, keskosen retinopatia ja nekrotisoiva enterokoliitti (Mikkola ym. 2009). Lisäksi heikko immuunipuolustus altistaa infektioille, kuten sepsikselle (Korvenranta

2010). Noin miljoonasta keskосуuteen liittyvästä kuolemasta olisi arvioiden mukaan ehkäistävissä kolme neljäsosaa asianmukaisella hoidolla, esimerkiksi syntymää edeltävillä steroidipistoksilla sekä antibiooteilla. Myös edistämällä odottavien äitien terveyttä ravintoneuvonnan ja päihdevalistuksen keinoin voidaan karsia ennenaikaiseen synnytykseen liittyviä riskitekijöitä. (WHO) Suurimpaan osaan ennenaikaisista syntymistä ei ole kuitenkaan yhdistettävissä selkeää riskitekijää (Vogel ym. 2018).

Keskosuuden välittömät komplikaatiot ja pidemmällä aikavälillä ilmenevät ongelmat aiheuttavat taloudellista kuormitusta syntymähetkellä ja viitenä ensimmäisenä elinvuotena. Keskokset tarvitsevat täysiaikaisena syntyneitä enemmän terveydenhuoltopalveluja ja sairaalahoitojaksoja. Pitkäaikaissairauksien seuranta ja hoito muodostavat suurimman osan terveydenhuollon kustannuksista. Pienimmillä keskosilla on suurempi riski sairastua komplikaatioihin ja pitkäaikaissairauksiin. Alhaisempi syntymäikä ja -paino ovat yhteydessä pidempään hoitojaksoon, joka lisää riskiä uusille komplikaatioille ja sairaalajaksoille. Lisäksi se altistaa keskosen epäsuotuisille ympäristötekijöille ja on haitallinen muodostuvalle lapsi-vanhempisuhteelle. (Korvenranta 2010)

Keskosilla esiintyy terveitä, täysiaikaisena syntyneitä lapsia enemmän neurologisia sairauksia, jotka ilmenevät muun muassa oppimisessa, keskittymiskyvyssä ja motoriikassa (Latva ja Moilanen 2016). Ennenaikainen syntymä keskeyttää raskauden viimeisen kolmanneksen, joka on tärkeä ajanjakso aivojen kehitykselle. Tämä aiheuttaa rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia, kuten diffuusin valkean aineen vaurion häiriintyneen myelinisaation, synapsien järjestäytymisen tai poikkeavan aksonien kehityksen seurauksena. Poikkeavan aivojen kehityksen vaikutukset saattavat yltää myös aikuisuuteen, sillä keskosilla on havaittu esimerkiksi huonompaa akateemista suuntautumista ja menestystä (Cooke 2004; Hack ym. 2002). Keskosilla on myös täysiaikaisena syntyneitä väestöä suurempi tarve muulle tuelle, kuten fysio-, puhe- tai toimintaterapialle (Korvenranta 2010). Keskosuuteen liittyvien laaja-alaisten hermostollisten muutosten vuoksi on tärkeää arvioida myös ennenaikaisen syntymän vaikutusta kielelliseen kehitykseen, jonka tiedetään liittyvän oppimiseen (Counsell ym. 2003; Pandit ym. 2013; Briscoe ym. 1998; Foster-Cohen ym. 2007).

1.2 KIELENKEHITYS

Normaali kielenkehitys vastasyntyneisyyskaudelta 12-vuotiaaksi on pitkä ja vaiherikas prosessi, jota määrittävät aivojen rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset. Vauvaiässä kielen kehittyminen käynnistyy jo ennen kuin lapsi osaa puhua. Puolen vuoden ikään mennessä lapsi kykenee vuorovaikutukseen ja äänenkäyttö lisääntyy ja monipuolistuu. Ensimmäisen sanansa lapsi sanoo yleensä 9-12 kuukauden iässä ja kolmen vuoden iässä lapsi puhuu lausein. Leikki-iässä lapsi osaa ilmaista ajatuksiaan ja pohja kirjoitustaidon oppimiselle kehittyy. Kouluiässä mekaaninen lukutaito laajenee ja ymmärrys abstrakteille asioille ja kokonaisuuksille kehittyy. (Ylönen 2019)

Myelinisaatio ja lateralisaatio ovat tärkeitä neuraaliselle kehitykselle. Niiden seurauksena aivoissa erilaistuu toiminnallisia alueita. Myelinisaatio on perusta normaalille aivotoiminnalle ja se kuvastaa lapsuudessa tapahtuvaa valkean aineen kehittymistä. Valkean aineen plastinen muovautuminen alkaa jo sikiöaikana ja jatkuu pitkälle keski-ikään asti (Arshad ym. 2016). Neljän kuukauden iässä (kuvantamisella havaittava) myelinisaatio käynnistyy Wernicken ja Brocan kielialueilla sekä niitä yhdistävällä fasciculus arcuatuksella (AF) (Su ym. 2008). Myelinisaatio on nopeinta syntymästä puolentoista vuoden ikäiseksi (Su ym. 2008) ja se kiihtyy hermoston aktivaation myötä (Bercury ja Macklin 2015). Kahdeksan vuoden iässä myelinisaatioaste on jo hyvin aikuistyyppistä (Su ym. 2008).

Lapsilla on havaittu bilateraalisten, oikealle lateralisoituneiden sekä vasemmalle lateralisoituneiden toiminnallisten alueiden aktivaation ja parempien kielellisten toimintojen yhteyksiä (Nuñez ym. 2011; Deoni ym. 2015). Kielellisestä toiminnosta riippuen lapsilla aktivoituu samoja kielialueita kuin aikuisillakin, mutta aikuisilla aktivoituminen on voimakkaampaa (Moore-Parks ym. 2010). Lapsilla aktivoituvat myös aikuisia enemmän molemmat hemisfäärit, mutta kielialueiden erilaistuessa apualueiden aktivaatio vähenee (Knoll ym. 2012; Nuñez ym. 2011; Skeide ym. 2014). Lapsilla toiminnallinen kehittyminen on jossakin määrin eriytymätöntä, ja vasta myöhemmässä vaiheessa aktivaatiosta tulee tehtäväspesifimpää, mutta jo leikki-iässä semantiikka eli sanojen merkityksen ymmärrys ja syntaksi eli lauseenrakenteiden keskinäisten suhteiden ymmärrys ovat yhteydessä ja tukevat toisiaan kielen kehityksen aikana (Skeide ym. 2014).

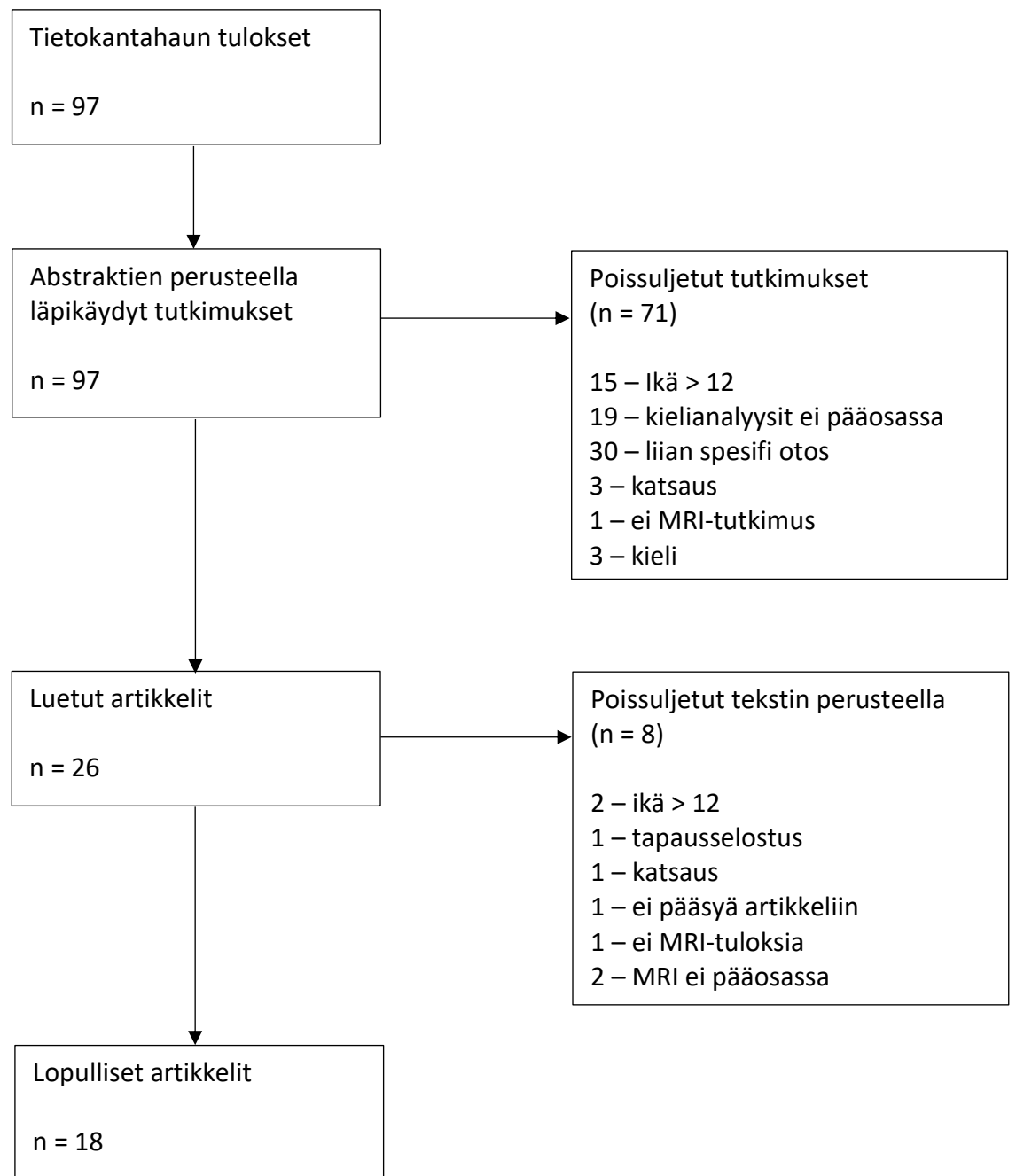
Aikuisilla keskeinen kielialue on bilateraalisesti alempi otsalohkopoimu (gyrus frontalis inferior, IFG). Vasemmalle hemisfäärille lateralisoituminen on tyypillistä kielitoiminnoille, mutta aivopuoliskojen välillä on oleellista yhteistyötä. Brocan alue vasemmalla hemisfäärillä muodostuu kahdesta IFG:n osasta, pars operculariksesta ja pars triangulariksesta. Se vastaa kielentuoton sujuvuudesta, semanttisesta ja fonologisesta eli äänne-erojen merkityksien tiedonkäsittelystä. IFG:n lisäksi ylempi ohimolohkopoimu (gyrus temporalis superior, STG) on tärkeä kielellisessä tiedonkäsittelyssä. Posteriorinen STG muodostaa supramarginaalipoimun (gyrus supramarginalis, SMG) kanssa vasemmalla hemisfäärillä Wernicken alueen, joka on osa laajempaa kielen ymmärtämisen aivoverkostoa. Se yhdistelee muualta saamaansa semanttista tietoa foneettiseen ja muuhun kielen tuottoon liittyvään tietoon ja mahdollistaa merkityksellisen kielen tuoton. Brocan ja Wernicken alueet sekä muut kielialueet yhdistävät ventraalinen ja dorsaalinen reitti, joista ventraalinen kypsyy varhaisemmin, suurilta osin jo pian syntymän jälkeen. Seitsemänvuotiailla ventraalinen reitti alkaa muistuttaa huomattavasti jo aikuistyyppistä. Dorsaalinen reitti on erotettavissa seitsemänvuotiailla, ja se ylettyy aikuistyyppisenä STG:ltä Brocan alueelle. Aikuisena vain dorsaalinen reitti on käytössä. (Brauer ym. 2013)

1.3 TYÖN TARKOITUS

Tämän katsauksen tavoitteena oli selvittää ja koota kirjallisuudesta keskosten kielenkehityksen poikkeavuuksia ja niiden yhteyksiä eri aivoalueisiin. Katsaukseen valittiin rakenteellisia ja toiminnallisia MRI-tutkimuksia siten, että rakenteellisista tutkimuksista on erotettu omaksi kokonaisuudekseen DTI-kuvantaminen. Katsauksessa käsitellään pelkästään ennenaikaisena syntyneitä lapsia, koska alhaisen syntymäpainon lapset voivat olla painostaan huolimatta täysiaikaisia, joilla lääketieteelliset ongelmat ovat erilaisia. Lomittaisuuden vuoksi mukana on kuitenkin myös tutkimuksia, joissa otoksena on keskusia, joista osalla on ikäisekseen alhainen syntymäpaino.

2 METODIT

Tämän kirjallisuuskatsauksen aineiston hakemiseen käytettiin PubMedia. Lopullinen haku suoritettiin 11.10.2020 hakuterminä "preterm* AND (child* OR children* OR baby* OR babies* OR preschool* OR infant* OR childhood*) AND (language* OR "Language Development"[Mesh] OR "Child Language"[Mesh]) AND (magnetic resonance imaging*)". Suodattimena oli ihmislaji. Hakutulokseksi saatiin 97 artikkelia, joista 71 karsittiin pois abstraktien perusteella. Poissulkemisen syitä olivat tutkittavien yli 12 vuoden ikä, tutkimus ei keskittynyt raportoimaan kielellisiä testejä sekä otosta rajaava sairaus tai hoitotoimenpide. Lisäksi katsaukset, MRI:tä käsittelemättömät tutkimukset sekä tutkimukset, jotka eivät keskittyneet raportoimaan kielellisiä testejä tulivat poissuljetuiksi. 26 artikkelista karsittiin vielä kahdeksan artikkelia (yksi tapauselostus, yksi katsaus ja yksi tutkimus, joka ei ollut saatavilla, yksi tutkimus, jossa MRI:n ja neurokognitiivisten tulosten yhteyttä ei ollut analysoitu, kaksi tutkimusta, joissa tutkittavien ikä oli yli 12 vuotta sekä kaksi tutkimusta, joissa MRI ei ollut ainoa tutkimusmenetelmä). Poissulkukriteerien jälkeen katsaukseen valikoitui 18 tutkimusta (Kuva 1). Valitut artikkelit on julkaistu vuosina 2002-2018. Tutkimusten keskosten kuvantaminen tapahtui sikiöajan ja 12 ikävuoden välillä. Otosten koko vaihteli 13-198:n välillä. Kaikissa tutkimuksissa hakulausekkeen mukaisesti oli kuvantamismenetelmänä MRI.



Kuva 1. Katsauksesta poissuljetut artikkelit vaiheittain.

3 TIIVISTELMÄT KATSAUKSEEN VALITUISTA TUTKIMUKSISTA

3.1 ANATOMINEN KUVANTAMINEN

Deep grey matter growth predicts neurodevelopmental outcomes in very preterm children

Young ym. (2015) tutkivat pitkittäistutkimuksessa neljän vuoden iässä keskosten neurokognitiivisten ominaisuuksien ennustettavuutta kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen aivojen rakenteiden kasvun perusteella. Tutkimukseen 105:stä rekrytoidusta keskosesta saatiin 65 tutkittavan otos (m=35, n=30). He syntyivät keskimäärin raskausviikolla 28,8 1162,5 g:n painoisina. Poissulkukriteerejä olivat tunnetut kromosomaaliset tai vakavat synnynnäiset poikkeavuudet. MRI-artefakti tai MRI:llä todettu anatominen poikkeavuus johtivat analyyseistä poissulkemiseen.

Keskokset kuvannettiin kahden viikon sisällä syntymästä (keskimäärin 30,1 postmenstruaalista viikkoa) sekä täysiaikaisessa iässä (keskimäärin 42 postmenstruaalista viikkoa). Kuvantamisessa käytettiin 1,5 T GE Signa Excite HD - skanneria, jolla saatiin aksiaaliset T1- ja T2-kuvat (vokselikoko 1 x 1 x 1 mm³). Mielenkiintoalueita olivat aivojen syvät harmaan aineen rakenteet häntätumake (nucleus caudatus), aivokuorukka (putamen), linssitumakkeen pallo (globus pallidus) ja näkökukkula (thalamus). 53 tutkittavalle suoritettiin neurokognitiiviset testit neljän vuoden iässä. Yhteensä 45 lapsella oli käytettävissä molemmat MRI-datat ja neurokognitiiviset testitulokset. Älykkyydosamäärän (ÄO) mittaamiseen käytettiin Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence -testiä (WPPSI-III), jonka osatesteistä mitattiin kielellinen ja suoriutumisosan ÄO sekä prosessointinopeus. Reseptiivistä ja ekspressiivistä kieltä, kielen sisältöä ja rakennetta mitattiin testillä Clinical Evaluation of Language Fundamentals – Preschool, Second Edition (CELF-Pre-2). Visuaalimotorista integraatiota mitattiin testillä Beery-Buktenica Test of Visual Motor Integration (VMI). Neurokognitiivisten testien yhteydessä arvioitiin myös äidin kouluttautumisaste.

Kaikkien syvien harmaan aineen rakenteiden, erityisesti häntätumakkeen ja linssitumakkeen pallon, kasvu enteili merkitsevästi VMI:tä kontrolloituna sukupuolella ja syntymäiällä. Lisäksi häntätumake, linssitumakkeen pallo ja äidin koulutusaste yksittäin korreloivat merkitsevästi koko testin ÄO:n ja kielipisteiden kanssa. Kuvantamisiän ja tilavuuksien välillä oli korrelaatio kaikilla mielenkiintoalueilla, häntätumakkeessa, aivokuorukassa ja näkökukkulassa. Syntymäiän ja kasvun välillä havaittiin merkitsevä korrelaatio vain kokonaistilavuudessa. Perinataaliset tekijät, kuten syntymäikä, -paino ja pään ympärysmitta vaikuttivat koko aivojen tilavuuteen muita syviä harmaan aineen rakenteita enemmän.

Atlas-guided quantification of white matter signal abnormalities on term-equivalent age MRI in very preterm infants: Findings predict language and cognitive development at two years of age

He ja Parikh (2013) mallinsivat ikäspesifisesti MRI:tä hyödyntäneessä poikkileikkaustutkimuksessa keskosten valkean aineen häiriöitä (white matter signal abnormalities, WMSA) ja arvioivat niiden kahden vuoden neurokognitiivista ennustavuutta. Tutkittavat keskokset olivat osa todella alhaisen syntymäpainon 50 tutkittavan kohorttitutkimusta. Mallinnus muodostettiin 19 satunnaisen keskosen datasta. Heidän syntymäikänsä oli keskimäärin 25,8 raskausviikkoa ja syntymäpainonsa 724,2 g. Kohorttitutkimuksen keskosista yhdeksän jouduttiin poissulkemaan sairauden tai artefaktin vuoksi tai neurokognitiivisten mittausten epäonnistuttua. Alkuperäisen kohortin poissulkukriteeri oli vakava synnynnäinen kehityshäiriö.

Kuvantamisessa käytettiin Philips 3 T skanneria T2-painotuksella mallinnuksen rakentamiseksi sekä analyysiä varten. Tutkittavia kuvannettiin keskimäärin 38,7 postmenstruaalisen viikon iässä (34,1-43,9). Mielenkiintoalueita olivat subkortikaalinen valkea aine, centrum semiovale sekä anteriorinen ja posteriorinen periventrikulaarinen valkea aine. Kaikille 50 tutkittavalle tehtiin neurokognitiivista kehitystä mittaavasta testistä Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (BSID-III) kahden vuoden iässä kielen ja kognition osatetit. Lopullisten analyysien osalta aineiston kooksi jäi 38/50.

Tutkittavilla oli vaihteleva määrä WMSA:ta. Lievimmissä tapauksissa poikkeava signaali oli peräisin vain frontaaliselta ja/tai okkipitaaliselta periventrikulaariselta valkealta aineelta ja vakavimmillaan jopa kaksi kolmasosaa

aivojen valkeasta aineesta kattavalta alueelta. Suuret WMSA-arvot korreloivat sekä matalien kognitiivisten että kielellisten pisteiden kanssa. Lisäksi centrum semiovalen paikallinen WMSA-tilavuus ennakoitiin vahvimmin BSID-III-tuloksia. Syntymäiällä, sukupuolella ja skannaushetken iällä ei näyttänyt olevan vahvaa riippuvuutta kognition ja kielen pisteisiin. Simuloitaessa ennenaikaisen lapsen aivoilla, WMSA-havainto ja -kvantifointimenetelmällä päästiin vahvasti samankaltaisiin tuloksiin visuaalisten havaintojen kanssa.

Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children

Woodward ym. (2012) tutkivat MRI:tä hyödyntäneessä pitkittäistutkimuksessa keskosten ja täysiaikaisten verrokkien neurokognitiivista kyvykkyyttä neljän ja kuuden vuoden iässä sekä valkean aineen häiriöiden neurokognitiivisten taitojen ennustavuutta. Alkuperäisen kohortin 110:stä keskosesta neljännen ikävuoden datassa oli 104 sekä kuuden vuoden datassa 102 keskosta. Lopullisen aineiston kooksi tuli 106 (keskimäärin syntyneet 27,9 raskausviikolla 1065,6 g:n painoisena, n=52, m=54). Sokeus ja puuttuva MRI-data johtivat poissulkemiseen. Täysiaikaisina ja normaalipainoisina syntyneet verrokkit (n=113, joista n=50, m=59) valittiin sukupuolen, syntymäsairaalan ja -ajan perusteella kahden vuoden iässä. Hyödynnettävissä oleva data saatiin 108/109:lta verrokilta.

Keskokset kuvannettiin täysiaikaisessa, 39-41 viikon PMA:ssa (GE Signa System 1,5 T). Tutkittavat luokiteltiin MRI-kuvissa näkyvien valkean aineen häiriöiden perusteella ryhmiin, ääripäiden ei häiriöitä ja vakavia häiriöitä välille. Noin neljän ja kuuden vuoden korjatussa iässä tutkittavien ÄO, kielenkehitys ja toiminnanohjaukselliset taidot mitattiin. Kognitiiviset taidot testattiin molemmilla kerroilla testillä WPPSI-Revised. Neljän vuoden iässä suoritettiin CELF-Pre, jolla arvioitiin ekspressiivistä ja reseptiivistä kieltä. Kuuden vuoden iässä suoritettiin Woodcock Johnson-III Tests of Achievement (WJ-III), jolla testattiin kouluikäisen lapsen reseptiivistä kielitaitoa. Toiminnanohjausta tutkittiin erilaisten tehtävien, kuten Hanoi tornin suorittamisella.

Keskokset suoriutuivat kaikista testeistä merkitsevästi täysiaikaisena syntyneitä huonommin molempina testausajankohtina. Sekä neljän että kuuden vuoden iässä keskoksilla oli kohonnut riski kognition, kielitaidon ja toiminnanohjauksen

viivästymille. MRI:n osoittamien valkean aineen häiriöiden ja myöhempien kognitiivisten pisteystysten välillä havaittiin lineaarinen korrelaatio neurokognitiivisten tutkimusajankohtien välillä. Keskosilla lisääntyvä valkean aineen häiriö korreloi huonompien pisteiden kanssa. Täysiaikaisena syntyneiden ja sellaisten keskosten välillä, joilla ei havaittu valkean aineen häiriöitä, ei ollut merkitsevää eroa neljän ja kuuden vuoden iässä tehdyissä mittauksissa. Pieni paino syntymäikäen nähden lisäsi riskiä neurokognitiiviselle viivästyneisyydelle kuuden vuoden iässä. Neurokognition kehittymishäiriön riskiä lisäsivät myös alhaisempi perheen sosioekonominen asema, äidin alhainen koulutustausta ja syntyminen yksinhuoltajaäidille. Valkean aineen häiriöt pysyivät merkitsevinä yksittäisinä ennustavina tekijöinä kaikkien muiden, paitsi toiminnanohjauksen kehittymisen viiveen osalta kuuden vuoden iässä.

Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Preterm Birth

Iwata ym. (2012) tutkivat MRI:tä hyödyntäneessä pitkittäistutkimuksessa valkean aineen häiriöiden ja yhdeksän vuoden iässä testattujen neurokognitiivisten taitojen riippuvuutta. Tutkittavat rekrytoitiin keskosten pitkittäistutkimuksesta ja lopulliseksi otokseksi saatiin 76 keskosta (n=30, m= 46), joista 60 suoritti neurokognitiiviset mittaukset. Keskosten syntymäikä oli keskimäärin 28,6 raskausviikkoa ja syntymäpaino keskimäärin 1118 g. Poissulkukriteereitä olivat vakavat kromosomaaliset tai muut synnynnäiset häiriöt, syntymäikä > 32 raskausviikkoa, syntymäpaino \geq 1500 g tai ennen 42 viikon korjattua ikää tekemättä jäänyt MRI.

Tutkittavia kuvannettiin T1- ja T2-painotteisesti sekä FLAIR-sekvenssillä 0.5T Philips Gyroscan NT5 -skannerilla. Viipaleen paksuus oli 6 mm. Tutkittavat olivat kuvantamishetkellä korjatussa täysiaikaisessa iässä. Neurologiset ja neurokognitiiviset tutkimukset suoritettiin yhdeksän vuoden iässä. Neurokognitiivisissa mittauksissa käytettiin testiä Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III), josta laskettiin kielellinen, suoritusosan ja koko testin ÄO. Lisäksi CP-vamman identifioimiseksi arvioitiin lapsen mahdollinen hypertonus, hyperrefleksia, dystonia ja spastisuus. Vanhemmilla tehdyllä kyselyllä selvitettiin mahdollisen erityistuen tarvetta koulussa.

Kohtalaisen matala kielellinen ÄO oli kahdella, suoritusosan ÄO seitsemällä ja koko testin ÄO seitsemällä tutkittavalla ja lievästi alentunut ÄO

vastaavasti 14:llä, 25:llä ja 18:lla. CP-vamma diagnosoitiin kuudella ja 34:n tutkittavan vanhemmat raportoivat erityistuesta koulussa. Tutkittavilla, joilla oli valkean aineen häiriö, oli alentunut kielellinen ja koko testin älykkyydosamäärä sekä enemmän CP-vammaa ja erityisavun tarvetta normaalilöydöksisiin tutkittaviin verrattuna. Harmaan aineen häiriöillä ei havaittu korrelaatioita neurokognitiivisiin mittauksiin.

Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight

Reidy ym. (2013) tutkivat MRI:tä hyödyntäneessä seurantatutkimuksessa keskosten valkean aineen häiriöiden ja kielitaitojen yhteyttä. Keskokset ja verrokkit rekrytoitiin kohorttitutkimuksesta. Keskokset (n=198, joista n=94, m=104) syntyivät keskimäärin 27,4 PMA:ssa, keskimäärin 960 g:n painoisena. Verrokkit (n=70, joista n=35 ja m=35) olivat syntyneet täysiaikaisina. Seurantakäynnit olivat kahden, viiden ja seitsemän vuoden iässä. Tutkittava tuli poissuljetuksi, jos kielitestaus jäi vajaaksi.

Kuvantaminen (T1- ja T2-painotus, 1,5 T General Electric) suoritettiin vastasyntyneille. Ensimmäisellä seurantakäynnillä vanhemmat vastasivat kyselyyn perheen rakenteeseen, ensisijaisen huoltajan koulutustaustaan, ensisijaisen elättäjän ammattiin ja työllisyysstatukseen, kotona puhuttuun kieleen ja äidin synnytysikään liittyen. Keskosten ikä oli keskimäärin 7,5 vuotta (6,6-8,3 vuotta) kielitestauksessa. Verrokkien ikä oli 7,6 vuotta (6,8-8,3 vuotta). Keskosilla otoksen koko onnistuneen aineiston osalta oli 193/198. Verrokeilta 70/70:ltä saatiin onnistunut aineisto. Testattavia osa-alueita olivat fonologinen tietoisuus testillä NEPSY-II, semantiikka, pragmatiikka ja kielioppi testillä CELF-4 ja ilmaisu testillä Test of Language Competence (TLC).

Keskokset saivat merkitsevästi alhaisempia pisteitä verrokkeihin verrattuna sekä sosiaalisilla että kielenkehityksen riskitekijöillä kontrolloituna, mutta alle 26 ja yli 26 viikon iässä syntyneiden keskosten välillä ei havaittu eroa testien pisteissä. Keskosilla oli merkitsevästi enemmän valkean aineen häiriöitä. Valkean aineen rakenne ennusti merkitsevästi fonologisen tietoisuuden, semantiikan, kieliopin ja ilmaisun taitoja, muttei pragmatiikkaa eli ymmärrystä kontekstin ja sanan merkityksen suhteesta. Syntymäryhmä ei ennakoanut merkitsevästi fonologista tietoisuutta valkean aineen rakenteen kanssa analysoitaessa. Sekä valkean aineen häiriö että syntymäryhmä olivat merkitseviä ennustavia tekijöitä semantiikalle, kieliopille ja ilmaisulle.

Increased temporal lobe gyrification in preterm children

Kesler ym. (2006) tutkivat alhaisen syntymäpainon keskosten aivojen gyrifikaatiota suhteessa neurokognitiiviseen suoriutumiseen. Tutkittavilta määritettiin gyrifikaatioindeksi (GyI), jonka avulla arvioitiin gyruksen leveys; suurempi arvo kuvastaa aivokuoren voimakkaampaa laskostumista ja kapeampaa gyruksen leveyttä. Keskokset (n=73, joista m=41 ja n=32) olivat syntyneet keskimäärin 28,3 raskausviikon iässä, keskimäärin 966 g:n painoisina. Tutkimuksessa oli mukana myös täysiaikaisia verrokkeja (n=33, joista m=15 ja n=18). Keskokset olivat keskimäärin 7 kk vanhempia.

MRI-data saatiin GE Signa 1,5 T -skannerilla SPGR-sekvenssillä.

Tutkittavat kuvannettiin kahdeksanvuotiaana. Tutkittavien neurokognitio arvioitiin testillä WISC-III, minkä perusteella laskettiin koko testin, kielellisen ja suoriutumiosan ÄO. Kielitaitojen määrittämiseen käytettiin testejä Peabody Individual Achievement Test Revised (PIAT-R) ja Peabody Picture Vocabulary Test Revised (PPVT-R).

Keskosilla kielellisen ja suoriutumiosan ÄO:n keskiarvo oli matalampi täysiaikaisiin verrattuna. Heillä oli merkitsevä negatiivinen korrelaatio sanantunnistuksen ja vasemman temporaalisen GyI:n välillä. Täysiaikaisilla ei havaittu korrelaatioita temporaali-GyI:n ja testien välillä. Keskosilla oli merkitsevästi suurempi GyI bilateraalisesti ohimolohkoissa. Muiden alueiden osalta ryhmienvälistä eroa ei ollut havaittavissa, kuten ei kokonais-GyI:ssäkään. Keskosilla oli merkitsevä negatiivinen korrelaatio vasemman ohimolohkon GyI:n ja vasemman temporaalisen harmaan aineen tilavuuden välillä. Temporaalisella valkealla aineella ei ollut korrelaatiota temporaalisen GyI:n kanssa kummallakaan syntymäryhmällä.

3.2 DIFFUUSIOKUVANTAMINEN

Automatically quantified diffuse excessive high signal intensity on MRI predicts cognitive development in preterm infants

Parikh ym. (2013) tutkivat DTI-tekniikalla toteutetussa seurantalutkimuksessa kohonneita DEHSI-arvoja (diffuse excessive high signal intensity) viivästyneen valkean aineen kypsymisen tai patologisuuden merkkinä. Tutkimukseen osallistui 36/50

keskosta alhaisen syntymäpainon (1000 g tai alle) kohorttitutkimuksesta. Otoksen keskimääräinen syntymä-PMA oli 25,6 viikkoa, syntymäpaino keskimäärin 760,3 g ja sukupuolijakauma n=17, m=19. Poissulkemisen syitä olivat vakava hemorragia tai enkefalomalasia sekä kuvantamiseen liittyvä artefakti.

Tutkittavat kuvannettiin Philips 3T skannerilla täysiaikaista vastaavassa, keskimäärin 38,3 viikon PMA:ssa. T2-data kuvattiin Dual-echo fast-spin-echo -sekvenssillä sekä DTI-data EPI-DTI-sekvenssillä. DEHSI-alueista määritettiin keskimääräisen diffusiivisuuden (mean diffusivity, MD), aksiaalisen diffusiivisuuden (axial diffusivity, AD) ja säteittäisen diffusiivisuuden (radial diffusivity, RD) alueellinen keskiarvo, varianssi sekä kokonaisarvo. Tutkittavat luokiteltiin DEHSI-tilavuuksien mukaisesti kolmeen ryhmään. DEHSI:n analysointi keskittyi centrum semiovalen alueelle, jossa häiritseviä risteäviä radastoja on vähän ja jossa vaikutukset näkyvät hyvin valkeassa aineessa. Korjatussa 18-22 kuukauden iässä tutkittavat suorittivat testistä BSID-III kognition ja kielen osatetit.

Tutkittavista 22 %:lla oli alhainen tulos BSID-III-kokonaistestistä ja 47 %:lla kielitestistä. Alhaisemmat pisteet korreloivat merkitsevästi kahden vuoden iässä korkeampien DEHSI-tilavuuksien sekä MD:n, AD:n ja RD:n kokonaisarvojen kanssa. Korkeimman DEHSI-tilavuusryhmän tutkittavat saivat 19-24 pistettä alhaisempia tuloksia lievään DEHSI-tilavuusryhmään verrattuna. Merkitseviä korrelaatioita ei havaittu syntymäiän, sukupuolen, äidin koulutuksen, kallon UÄ:n osoittaman valkean aineen vaurion, epänormaalin rakenteellisen MRI:n tai postmenstruaalisen MRI-iän ja DEHSI-tilavuuden tai kielimittausten välillä. Centrum semiovalen DEHSI-tilavuudet näyttivät ennakoivan patologisuutta, epänormaaleja BSID-III-tuloksia, kahden vuoden iässä objektiivisesti mitattuna.

Language ability in preterm children is associated with arcuate fasciculi microstructure at term

Salvan ym. (2017) tutkivat seurantatutkimuksessa DTI-menetelmällä keskosten täysiaikaista syntymähetkeä vastaavan iän valkean aineen mikrorakenteen sekä kahden vuoden iän kielellisten taitojen välistä riippuvuutta. Keskosia oli yhteensä 43 (n=18, m=25), ja he olivat syntyneet keskimäärin raskausviikolla 30 ja painoivat keskimäärin 1205 g. Keskosilla ei ollut fokaalisia poikkeavuuksia MRI:ssä.

MRI-tutkimus suoritettiin Philips Achieva 3T -skannerilla keskimäärin 42. postmenstruaalisella viikolla (39-46), jonka jälkeen tutkittavia seurattiin 22 kuukauteen asti. Tutkittavista kerättiin DTI-data (vokselikoko $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) sekä anatominen T1-painotteinen (vokselikoko $0.82 \times 0.82 \times 0.8 \text{ mm}^3$) ja T2-painotteinen (vokselikoko $0.86 \times 0.86 \times 1 \text{ mm}^3$) data. Mielenkiintoalueita olivat Brocan ja Wernicken alueet. Neurokognition mittaamiseen käytettiin BSID-III -testiä.

Kuvantamisiän ja kokonaiskielipisteiden välillä ei ollut merkitsevää korrelaatiota, mutta syntymäiän ja kokonaiskielipisteiden välillä havaittiin merkitsevää lähenevä positiivinen korrelaatio. Sosioekonomisen statuksen ja kielipisteiden välillä oli merkitsevä korrelaatio. Ennenaikaisempi syntymä korreloi merkitsevästi vasemman AF:n matalamman fraktionaalisen anisotropian (FA) kanssa. Lisäksi FA ja kielitestitulokset korreloivat merkitsevästi, mikä viittasi siihen, että kahden vuoden ikään mennessä kielellisesti paremmin kehittyneillä lapsilla oli korkeampi FA täysiaikaisessa iässä. AF:n mikrorakenteen lateralisaation asteen ja kahden vuoden iässä todetun kielisuoriutumisen välillä ei havaittu yhteyttä, vaan AF:n FA:n symmetrisyydellä näytti olevan yhteys parempaan kognitiiviseen ja kielelliseen suoriutumiseen kahden vuoden iässä. Fasciculus longitudinalis superiorin (SLF) suurempi FA liittyi merkitsevästi parempiin kognitiivisiin taitoihin.

Longitudinal Study of White Matter Development and Outcomes in Children Born Very Preterm

Young ym. (2017) tutkivat DTI:tä hyödyntäneessä pitkittäistutkimuksessa keskosten valkean aineen radastojen kehittymistä sekä sen linkittymistä neurokognitiiviseen suoriutumiseen. Keskokset (n=105) olivat syntyneet keskimäärin raskausviikolla 28,5 (sukupuolijakauma m=55 ja n=50). Kromosomaaliset ja vakavat synnynnäiset häiriöt olivat aihe tutkimuksesta poissulkemiselle.

Tutkittavat kuvannettiin kaksi viikkoa syntymästä, täysiaikaisessa sekä kahden ja neljän vuoden iässä. Kolmena ensimmäisenä ajankohtana käytettiin 1.5T GE -skanneria ja viimeisenä ajankohtana 3T Siemensiä. T1-painotteiseen dataan käytettiin 3D-SPGR-sekvenssiä, lukuun ottamatta viimeistä ajankohtaa, jolloin käytettiin MPRAGE-sekvenssiä. T2-painotteisen datan keräämiseen käytettiin sekvenssiä 2D-FRFSE. DTI-resoluutiot olivat $0.8 \times 0.8 \times 1.6 \text{ mm}^3$; $0.88 \times 0.88 \times 1.6 \text{ mm}^3$; $1.44 \times 1.44 \times 2.3 \text{ mm}^3$ ja $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. T1-painotteisen datan resoluutiot olivat $0.5 \times 0.5 \times 1 \text{ mm}^3$;

0.6 x 0.6 x 1 mm³; 1.44 x 1.44 x 2.3 mm³ ja 1 x 1 x 1 mm³ ja T2-painotteisen datan 0.5 x 0.5 x 1 mm³; 0.63 x 0.63 x 1 mm³; 1.1 x 1.1 x 1.5 mm³ ja 1.2 x 1.2 x 1.2 mm³.

Otoksien koot onnistuneen MRI-datan osalta neljänä kuvantamisajankohtana olivat 75, 39, 18 ja 29. Mielenkiintoalueita olivat 12 valkean aineen radastoa: aivokurkiainen (corpus callosum), sisäkotelon (capsula interna) limbus anterior, limbus posterior ja pars retrolentiformis, anteriorinen, superiorinen ja posteriorinen sepelviuhka (corona radiata), ulkokotelo (capsula externa), radiatio thalami posterior, SLF, fasciculus occipitofrontalis superior ja inferior. Neurokognitiiviset testaukset suoritettiin neljän vuoden iässä. ÄO:n mittaamiseen käytettiin testiä WPPSI-III, josta määritettiin kielellinen ÄO, suoritusosan ÄO ja koko testin ÄO. Reseptiivistä ja ekspressiivistä kieltä arvioitiin testillä CELF-Pre-2. Visuaalimotorisen integraation arviointiin käytettiin testiä VMI.

Neurokognitiivisista mittauksista tutkittavat suoriutuivat huonompaa motoriikkaa lukuun ottamatta keskivertotasoa vastaavasti. Matalampien koko testin ÄO:n ja kielipisteiden kanssa korreloivat hidas MD:n muutos keskos- ja täysiaikaisessa iässä sisä- ja ulkokotelon vasemmanpuoleisilla alueilla sekä suurempi AD:n alenema vasemmalla radiatio thalami posteriorilla. Lisäksi RD:n hitaampaan kasvuun liittyvä muutos sisä- ja ulkokotelon vasemmanpuoleisilla alueilla korreloi matalan koko testin ÄO:n kanssa. Muissa radastoissa, paitsi aivokurkiuaisessa, oli syntymän ja täysiaikaisen iän välissä bilateraalisesti merkitsevästi kasvanut FA ja madaltuneet MD, RD ja AD. Suurimmat muutokset DTI-arvoissa ilmenivät täysiaikaisen ja kahden vuoden iän välillä. Silloin FA:n kehitys oli aivokurkiuaisessa muita radastoja merkitsevästi nopeampaa. Ennenaikaisen syntymäiän ja täysiaikaisuuden välillä havaittiin FA:n nousu sekä MD:n, RD:n ja AD:n lasku. Kahden ja neljän vuoden välillä muutosnopeudet diffuusioarvoissa tasaantuivat.

White matter properties associated with pre-reading skills in 6-year-old children born preterm and at term

Dodson ym. (2018) tutkivat DTI-menetelmällä toteutetussa poikkileikkaustutkimuksessa keskosten valkean aineen FA:n ja kielellisten taitojen yhteyttä. Kaikki tutkittavat olivat edeltävästi osana pitkittäistutkimusta. Keskokset (n=54) olivat syntyneet keskimäärin raskausviikolla 29,4 ja painoivat keskimäärin 1325 g. Täysiaikaisten verrokkien (n=50) syntymäpaino oli normaali, $\geq 2\ 500$ g. Keskosten

otoskoko lopullisissa analyysissä oli 36 ja verrokkien 43. Poissulkukriteerejä olivat hyödyntämättömissä oleva MRI-data tai vajaa kielitestausta.

T1-painotteinen anatominen data (vokselikoko 0,9 x 0,9 x 0,9 mm³) ja DTI-data (vokselikoko 0,9379 x 0,9376 x 2mm³) kerättiin kuuden vuoden iässä (keskimäärin 6,2 v) 3T Discovery MR750 -skannerilla. Fonologiselle tietoisuudelle tutkimuksen mielenkiintoalueita olivat vasen AF sekä vasen SLF. FA:n merkitystä ekspressiivisessä ja reseptiivisessä kielitaidossa tutkittiin mielenkiintoalueilla vasen SLF ja oikea fasciculus uncinatus (UF). Fonologisen tietoisuuden arviointiin käytettiin testiä Comprehensive Test of Phonological Processing (CTOPP) ja reseptiivisen sekä ekspressiivisen kielitaidon arviointiin testiä CELF. Ei-kielellinen ÄO arvioitiin testillä Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI).

Iän ja painon lisäksi keskosilla oli merkitsevästi alhaisempi sosioekonominen asema. Analyysit kontrolloitiin sosioekonomisella asemalla, sukupuolella ja ei-kielellisellä ÄO:lla. Syntymäryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa fonologisessa tietoisuudessa, joskin keskoset saivat keskimäärin alhaisempia pisteitä. Myös ei-kielellisen ÄO:n sekä reseptiivisen ja ekspressiivisen kielitaidon pisteet olivat merkitsevästi alhaisemmat keskosilla. Koko aineistossa sekä molemmilla syntymäryhmillä, vasemman AF:n keskimääräinen FA korreloi positiivisesti fonologisen tietoisuuden kanssa. Täysiaikaisilla oikean UF:n FA osoittautui merkitseväksi kielitaitoa selittäväksi tekijäksi. Vasen SFL ei korreloinut kummallakaan syntymäryhmällä merkitsevästi fonologisen tietoisuuden eikä kielitaidon kanssa.

White matter microstructure is associated with language in children born very preterm

Mürner-Lavanchy ym. (2018) vertailivat DTI-menetelmää hyödyntäneessä poikkileikkaustutkimuksessa kohtalaisen ennenaikaisena syntyneiden ja/tai pienipainoisten keskosten ja täysiaikaisten verrokkien valkean aineen mikrorakenteen suhdetta kielitaitoon. Keskosten syntymäryhmä oli osana kohorttitutkimusta. Tutkimushetki oli seitsemännen vuoden kontrolli (keskosten keskimääräinen ikä tutkimushetkellä 7,5 v ja verrokkien 7,6 v). Keskokset olivat syntyneet ennen 30. raskausviikkoa (keskiarvo 28 viikkoa) ja he painoivat syntyessään alle 1 250 g (keskiarvo 955 g). Täysiaikaisten verrokkien syntymäpaino oli normaali, $\geq 2 500$ g. Lopullisen aineiston koko keskosten osalta oli 145 (n=74, m=71) ja verrokkiryhmässä

33 (n=17, n=16). Mikäli tutkittavalla oli perinnöllinen tai hankittu kehityshäiriö, kuvantamisdata jäi vajaaksi, tai siinä oli liiallista artefaktia, hänet poissuljettiin tutkimuksesta.

MRI-data kerättiin noin seitsemän vuoden iässä 159:ltä keskoselta ja 36:lta verrokilta. Kuvantamiseen käytettiin Siemens Magnetom Trio 3T:tä. Mielenkiintoalueita olivat koko valkean aineen radasto sekä erityisesti AF. AF:n valkeaa ainetta analysoitiin traktografia-menetelmällä ja koko aivojen valkean aineen radastoja Tract-Based Spatial Statistics -menetelmällä. Keskosten osalta TBSS-analyysin aineiston koko oli 145/159 ja traktografia-analyysin koko 143/159. Verrokkien aineiston koko oli 33 molemmissa analyysissä. Seitsemän vuoden iässä semanttinen prosessointi ja kielioppi arvioitiin CELF-4:n osatesteillä ja fonologinen tietoisuus NEPSY-II:n osatestillä. Lisäksi analysoitiin kotona puhutun englannin (joko äidinkielenä, toisena kielenä tai ei ollenkaan), vanhempien koulutustason, iän, sukupuolen, pään liikkeen tai vakavan aivopoikkeaman vaikutusta tuloksiin.

Kielitesteissä havaittiin keskosilla merkitsevästi huonompi semantiikka, kielioppi ja fonologinen tietoisuus. Kehittyneempää semantiikkaa ennustivat molemmilla syntymäryhmillä korkea FA ja aksonitiheys sekä matala AD, RD ja MD AF:ssä ja muissa valkean aineen radastoissa. Kielioppiosaamista ennustivat korkea FA ja matala AD molemmilla ryhmillä. Kielioppiosaamisen ja fonologisen tietoisuuden kanssa korreloivat positiivisesti korkea FA ja matala AD, RD ja MD. Sekundaariset, mm. iällä ja sukupuolella kontrolloidut analyysit eivät paljastaneet huomattavia eroja syntymäryhmien välillä vastaten primaarianalyysien tuloksia. Sekä TBSS- että traktografia-analyysien perusteella ennenaikaisena syntyneiden lasten heikompi kielellinen suoriutuminen liittyi siis aivojen valkean aineen epäkypsään mikrorakenteen organisaatioon.

3.3 TOIMINNALLINEN KUVANTAMINEN

Maturation of preterm newborn brains: a fMRI-DTI study of auditory processing of linguistic stimuli and white matter development

Baldoli ym. (2015) tutkivat fMRI- ja DTI-tekniikoilla toteutetussa pitkittäistutkimuksessa keskosten kieleen liittyvien valkean aineen radastojen kehitystä.

29 tutkittavan keskosien keskimääräinen PMA oli 29 viikkoa ja kuusi päivää (n=13, m=16). Tutkimuksen verrokkeja oli 26 (n=14, m=12). Poissulun aiheita olivat synnynnäiset infektiot, synnynnäiset epämuodostumat, fokaaliset aivojen parenkymyleesiot, hydrokefalus, synnynnäiset aivomalformaatiot, metaboliset häiriöt, intraventrikulaarinen hemorragia ja muut MRI:ssä näkyvät poikkeavuudet.

Tutkimuksessa käytettiin Philips Intera 3 Tesla -skanneria T1-painotuksella anatomisiin MRI-kuviin, T2-painotuksella leesioiden ja poikkeavuuksien paikantamiseksi sekä 3D T2-painotuksella (vokselikoko 0.625 x 0.750 x 1 mm³) dataprosessointia varten. DTI-data kerättiin SE-diffuusio-EPI-sekvenssillä. fMRI-analyyseissä aineiston koko joka kuvantamisajankohtana oli keskosilla 17 sekä täysiaikaisilla 15. DTI-analyyseissä aineistot olivat kooltaan kuusi tutkittavaa. Ensimmäinen kuvantamisajankohta oli 29-34 viikon PMA (Pre1), toinen 38-41 viikon PMA (Pre2) sekä kolmas 44-45 viikon PMA (Pre3). Verrokot kuvannettiin kaksi tai kolme päivää syntymän jälkeen. Datasta muodostettiin kaksi mallinnusta vastaamaan aivojen kypsymistä ennenaikaisesta iästä täysiaikaisen lapsen aivoiksi. Neurokognition arviointiin käytettiin Griffiths Mental Development Scales -testiä (GMDS) keskosilla kuuden kuukauden korjatussa iässä sekä verrokeilla kuuden kuukauden iässä. Testillä mitattiin mm. lokomotorista ja sosiaalista kehitystä, kuuloa ja kieltä, käsi-silmäkoordinaatiota sekä suoriutumista.

Keskokset saivat normaalin rajoissa olevia, mutta verrokkeja merkitsevästi alhaisempia pisteitä lähes kaikista osatesteistä. Testipisteet korreloivat positiivisesti täysiaikaisessa iässä (Pre2) bilateraalisen posteriorisen STG:n ja SMG:n aktivaation kanssa. Pre3-kuvantamishetkellä positiivisesti korreloiva aktivaatio oli siirtynyt alempaan ja keskimmäiseen ohimolohkopoimuun (gyrus temporalis inferior ja medius) ja STG:n aktivaatio korreloi negatiivisesti. Verrokeilla ei ollut vastaavia korrelaatioita. BOLD-signaalivaste kielistimulukselle lisääntyi kronologisesti ja aktivaatioalue laajeni ennenaikaisessa iässä vasemmalta STG:ltä ja SMG:ltä täysiaikaiseen ikään mennessä vasempainotteisesti bilateraaliseksi ja laajemmin kielialueille. Aktivaatio oli Pre3-hetkellä vastaava, mutta vasempainotteisesti STG:lle ja SMG:lle rajoittuva ja hieman vasemmalle lateralisoitunut. FA:n havaittiin lisääntyvän etenkin Pre1 ja Pre2 välisenä aikana. Verrokeilla bilateraalisesti ja perifeerisesti FA oli täysiaikaisessa iässä olevia keskosia (Pre2) suurempaa. Pre3-hetkellä pienissä rykelmissä FA oli verrokkeja suurempi, muttei millään alueella pienempi.

Weak functional connectivity in the human fetal brain prior to preterm birth

Thomason ym. (2017) tutkivat lepotilan fMRI:tä hyödyntäneessä tutkimuksessa keskosena ja täysiaikaisena syntyvien sikiöiden aivojen konnektiivisuutta. Puolilla tutkimukseen osallistuneista äideistä oli suuri riski ennenaikaiselle synnytykselle. Lopullisen aineiston kooksi saatiin 14 keskosta ja 18 täysiaikaista tutkittavaa. Keskosten ikä syntymähetkellä oli keskimäärin 32,4 raskausviikkoa ja verrokeilla 38,8 raskausviikkoa. Sikiön kasvun hidastuminen (IUGR) johti tutkimuksesta poissulkemiseen.

Keskossikiöiden ikä kuvantamishetkillä oli keskimäärin 29,6 raskausviikkoa ja verrokkien 30,3 raskausviikkoa. Kuvantamisessa käytettiin Siemens Verio 3T -skanneria T1-painotteisen, T2-painotteisen anatomisen sekä toiminnallisen lepotilan EPI BOLD ja SWI-datan keräämiseksi.

Analyyseissä ei löytynyt riippuvuutta sukupuolen, äidin synnytystä edeltäneen stressin ja sosioekonomisen statuksen ja ennen syntymää mitatun toiminnallisen konnektiivisuuden välillä. Täysiaikaisena syntyneillä oli tulevan Brocan alueen vieressä alue, jolla oli keskosia suurempaa konnektiivisuutta. Keskosilla ei havaittu millään alueella täysiaikaisia suurempaa konnektiivisuutta. Vanhemmillä keskosilla konnektiivisuus oli nuorempia keskosia enemmän normaalin kaltaista. Keskosista aikaisemmin raskaudenaikaisen kuvantamisen jälkeen syntyneillä havaittiin alentunut konnektiivisuus oikean hemisfäärin tulevien kielialueiden homologeille verrattuna myöhemmin kuvantamisen jälkeen syntyneihin.

Adaptive mechanisms of developing brain: Cerebral lateralization in the prematurely-born

Kwon ym. (2015) tutkivat fMRI-tekniikalla toteutetussa poikkileikkaustutkimuksessa raskausajan toisella ja kolmannella kolmanneksella tapahtuvaa kielen lateralisaatiota ja aivokuoren organisaatiota. Tutkittavat olivat terveitä vastasyntyneitä, jotka kuuluivat joko keskosten tai täysiaikaisena syntyneiden verrokkien ryhmään. Keskosten (n=26, joista m=8, n=18) syntymäikä oli keskimäärin 27 viikon PMA sekä skannaushetken PMA 39,6 viikkoa. Syntymäpaino oli keskimäärin 970 g. Verrokkien (n=25, joista m=15, n=10) PMA oli keskimäärin 42,3 viikkoa skannaushetkellä. Poissulkukriteereitä olivat synnynäiset infektiot ja epämuodostumat, kromosomihäiriöt, epilepsia,

intraventrikulaarinen hemorragia, periventrikulaarinen leukomalasia tai MRI:llä havaitut fokaaliset poikkeavuudet.

Otoksen koko onnistuneiden MRI-kuvien osalta oli keskosilla 26/30 ja täysiaikaisilla 25/32. T1-painotuksella muodostettiin anatomiset 2D-kuvat sekä 3D-kuvat Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo -sekvenssillä (MPRAGE) 3T Siemens TIM Triolla tai Veriolla. Datasta määritettiin ch-ICD-arvo (cross-hemisphere intrinsic connectivity distribution) mittaamaan lateralisaatiota. Keskosten ja verrokkiryhmän välinen konnektiivisuuden vertailu korjattiin sukupuolen, skannaushetken PMA:n, kuvauslaitteen, aivojen kokonaistilavuuden ja liikehdinnän suhteen. Mielenkiintoalueita olivat Brocan ja Wernicken alueet, Brodmannin alueet 39 ja 40, aivosaareke (insula) ja lateraalinen temporaalinen aivokuori.

Keskosilla oli alentunut aivojen kokonaistilavuus. Kielialueiden lateralisaatio oli lisäksi merkittävästi alentunut Brocan ja Wernicken alueilla, aivosaarekkeessa, lateraalisesti temporaalisella aivokuorella ja osalla alueista BA39 ja BA40. Keskosilla ei havaittu korrelaatiota PMA:n ja konnektiivisuuden välillä. Suurin ryhmien välinen ero mielenkiintoalueanalyysissä konnektiivisuuden lateralisaatiossa oli alentunut konnektiivisuus Wernicken alueelta sen oikealle homologille. Sen sijaan konnektiivisuus oli Wernicken alueen ja BA39:n välillä lisääntynyt. Oikealta BA39:lta mitattuna keskosilla oli paikallisesti alentunut konnektiivisuus sekä suurempi kontralateraalinen konnektiivisuus verrokkeihin nähden.

Language network function in young children born very preterm

Choi ym. (2018) tutkivat poikkileikkaustutkimuksessa lepotilan fMRI -tekniikalla kohtalaisen enneaikaisena syntyneiden keskosten kieliverkoston toiminnallista konnektiivisuutta. Keskosryhmän (n=31, joista n=19, m=12) tutkittavat olivat syntyneet ennen raskausviikkoa 32 (keskiarvo 28,3 viikkoa) ja heidän ikänsä oli keskimäärin 4,2 vuotta tutkimushetkellä. Täysiaikaisena syntyneet verrokkit (n=23, joista n=10, m=13) olivat muutaman kuukauden vanhempia (keskiarvo 4,5 vuotta), joten ikä oli kontrolloitu kaikissa analyyseissä sukupuolen ja raskauden keston lisäksi. Molemmissa ryhmissä aikaisempi neurologinen tai neurokehityksellinen häiriö, $\ddot{A}O \leq 70$ sekä kieleen tai näköön liittyvä tutkimuksen kulkuun vaikuttava häiriö johtivat poissulkuun. Lisäksi kuvantamisen aikaiset häiriöt olivat aihe poissulkuun.

Tutkimuksessa käytettiin Siemens Trio 3T -skanneria. T1-painotteisen anatomisen datan vokselikoko oli $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ja BOLD-EPI sekvenssillä kerätyn fMRI-datan vokselikoko $3,5 \times 3,5 \times 3,5 \text{ mm}^3$. Aineiston koko onnistuneiden MRI-kuvien osalta oli 31 alkuperäisestä 41 keskosen otoksesta. Aivokuva-analyysissä jokaisella tutkittavalla Brocan ja Wernicken alueet sekä niiden homologit oikealla aivopuoliskolla muodostivat mielenkiintoalueet. Lasten neurokognitiivisten taitojen, kuten kielellisen ÄO:n sekä ekspressiivisen ja reseptiivisen kielitaidon arviointiin hyödynnettiin valikoituja osatestejä testeistä WPPSI-III, CELF-Pre-2 ja VMI ÄO:n, kielitaitojen ja visuaalimotorisen integraation määrittämiseksi.

Keskokset suoriutuivat testeistä verrokkeja merkitsevästi matalammin pistein. Kielipisteet korreloivat molemmilla syntymäryhmillä positiivisesti Brocan alueen homologin konnektiivisuuden kanssa. Kielellinen ÄO ei korreloinut millään alueella havaittujen ryhmienvälisen konnektiivisuuserojen kanssa. Vain Brocan alueelta syntymäryhmien välillä ei löydetty konnektiivisuuseroja. Keskosilla havaittiin alentunutta konnektiivisuutta Brocan homologilta ja Wernicken alueelta bilateraalisesti muun muassa SMG:hen ja superiorisiin parietaalilohkoihin sekä vasempaan posterioriseen pihtipoimuun (cortex cingularis). Myös Wernicken homologin konnektiivisuus oli kontralateraalisesti alentunut vasempaan SMG:hen, superioriseen päälaenlohkoon, posterioriseen pihtipoimuun ja etukiilaan (precuneus).

Delayed development of neural language organization in very preterm born children

Mürner-Lavanchy ym. (2014) vertailivat fMRI-tekniikalla toteutetussa poikkileikkaustutkimuksessa keskosten ja täysiaikaisten verrokkien kielialueiden organisaatiota ja lateralisaatiota. Otoksen ikähaitari oli seitsemästä kahteentoista vuotta. Kumpikin syntymäryhmä jaettiin iän perusteella tertiileihin, joista nuorimmat ja vanhimmat sisällytettiin analyysiin. Keskokset (n=56, joista m=28, n=28) olivat syntyneet ennen raskausviikkoa 32, keskimäärin viikolla 30. Heidän syntymäpainonsa oli keskimäärin 1276,2 g. Täysiaikaisten verrokkien (n=38) sukupuolijakauma oli 19/19. Poissulkukriteerejä olivat graduksen III tai IV periventrikulaarinen leukomalasia, synnynnäinen aivovaurio, gradusta I vakavampi hemorragia, krooninen sairaus, laaja-alainen kehityshäiriö ja kognitiivisissa testeissä ÄO < 85.

Kuvauksissa käytettiin Magnetom Verio 3T:tä, anatomisiin kuviin T1-painotteista 3D-MPRAGE-sekvenssiä (vokselikoko 1 x 1 x 1 mm³) ja funktionaalisiin kuviin T2-painotteista EPI-sekvenssiä. Mielenkiintoalueita olivat frontaaliset ja temporaaliset kielialueet bilateraalisesti. Keskokset ja verrokkit suorittivat neurokognitiiviset testit kielen, oppimisen, muistin, tarkkaavaisuuden, toiminnanohjauksen ja visuospatiaalisen prosessoinnin osa-alueilla. Tutkimuksessa käytetyt testit olivat WISC-IV ja Ein Leseverständnistest für Erst- bis Sechsklässler (ELFE 1-6).

Keskokset suoriutuivat kognitiivisista testeistä normaalin rajoissa, mutta merkitsevästi verrokkeja huonommin. Nuorimmilla keskosilla havaittiin laajempia bilateraalisia frontotemporaalisia aktivaatioalueita ja suurempia aktivaatiorykelmiä kuin nuorimmilla verrokeilla, joilla aktivaatio oli pääosin vasemmanpuoleista. Vanhemmilla keskosilla ja verrokeilla aktivaatio oli samankaltaista vasemman hemisfäärin frontotemporaalisilla kielialueilla. LI:ssä, jolla vertailtiin hemisfäärien välistä aktivaatioasymmetriaa, ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta keskosten syntymäryhmässä ikä korreloi positiivisesti temporaalisen LI:n kanssa. Keskosilla sanojen lukeminen korreloi temporaalisen LI:n kanssa. Kielialueiden epänormaali bilateraalinen organisaatio näyttää siis pysyvän pidempään keskosilla, mutta kieliverkoston toiminnalliset erot näyttävät tasoittuvan ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla iän kanssa.

A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children

Peterson ym. (2002) vertasivat fMRI:llä toteutetussa tutkimuksessa keskosten ja täysiaikaisten verrokkien välillä fonologisen ja semanttisen prosessoinnin aikaansaamaa aivoaktivaatiota. Keskosten (n=26) ja verrokkien (n=13) lisäksi tutkimukseen osallistui neljä tervettä aikuista, joiden avulla arvioitiin täysiaikaisten lasten tehtäväpohjaisen aktivaation vertailukelpoisuutta täysiaikaisena syntyneisiin aikuisiin.

Kuvantamishetkellä keskosten korjattu ikä oli keskimäärin 8,6 vuotta (syntymä keskimäärin raskausviikolla 28,8 999 g:n painoisena). Verrokkien ikä oli 7-9 vuotta, keskimäärin 8,7 vuotta. MRI-artefaktit johtivat tutkimuksesta poissulkemiseen.

Onnistuneen aineiston koko kuvantamisen osalta oli keskosilla 23 (n=9, m=14) ja verrokeilla 11 (n=6, m=5). fMRI:tä varten käytettiin GE Signa 1,5 T -

skanneria kenttäkaiku-EPI-sekvenssillä sekä T1-painotuksella anatomisten kuvien saamiseksi. 96 kuukauden korjatussa iässä tutkittavien ÄO mitattiin testillä WISC-III.

Verrokeilla havaittiin kaikilla mielenkiintoalueilla enemmän deaktivaatiota fonologisen kuin semanttisen tehtävän yhteydessä päinvastaisesti keskosiin verrattuna. Keskosilla deaktivoituivat semanttisen prosessoinnin aikana prefrontaalisten kuorikerrosten alueet, jotka deaktivoituivat verrokeilla fonologisessa prosessoinnissa. Verrokkien aktivaatiomalli oli verrattavissa terveisiin aikuisiin. Vain keskosilla kielellisen ymmärryksen ÄO korreloi merkitsevästi Wernicken alueen (BA22, 37 ja 39), BA6:n, 8:n ja 21:n sekä sensorimotorisen aivokuoren semantiikan aikaisen aktivaation kanssa.

Alterations in neural connectivity in preterm children at school age

Gozzo ym. (2010) tutkivat fMRI-tekniikalla toteutetussa pitkittäistutkimuksessa hypoteesia Wernicken alueen ja muiden kielialueiden välisistä konnektiivisuuseroista keskosilla ja täysiaikaisesti syntyneillä. Keskoset (n=54, joista n=26, m=28) rekrytoitiin seurantatutkimuksesta. He olivat syntyneet keskimäärin raskausviikolla 28,2, keskimäärin 977 g:n painoisena. Täysiaikaisena syntyneitä verrokkeja oli 24 (n= 13, n=11). Artefaktit MRI:ssä ja periventrikulaarinen leukomalasia johtivat poissulkemiseen.

Alun perin 194:stä sopivasta tutkittavasta valittiin satunnaisesti 92 kuvannettavaksi ja lopulta saatiin 54 tutkittavan hyödynnettävissä oleva aineisto. Kuvantamisikä oli keskosilla keskimäärin 9,2 ja täysiaikaisilla 8,7 vuotta. fMRI-data kerättiin GE Signa LX:llä käyttäen BOLD EPI -sekvenssiä ja T1-painotusta. Wernicken alue oli viitealueena. Mielenkiintoalueita oli yhteensä 11: bilateraalisesti Brocan alue (BA44 ja 45), bilateraalisesti BA47, bilateraalisen BA21:n posteriorisym.ueet, bilateraalisten BA40:n ja 39:n inferiorisym.ueet, Wernicken homologi ja oikea posteriorinen BA22. Kahdeksan vuoden iässä molempien syntymäryhmien tutkittavat osallistuivat neurokognitiivisiin mittauksiin. He suorittivat ÄO:ta arvioivan testin WISC-III, sanavarastoa mittaavan testin PPVT-R ja osatestit Reading Recognition, Reading Comprehension ja Mathematics testistä PIAT-R.

Keskoset saivat neurokognitiivisista mittauksista merkitsevästi alhaisempia pisteitä. Syntymäryhmällä tai kätisyydellä ei havaittu merkitsevää korrelaatiota konnektiivisuuseroihin, kun analyysit kontrolloitiin ennenaikaisuuteen

liittyvillä riskitekijöillä, kuten sukupuoli, syntymäpainolla, indometasiinialtistuksella ja äidin koulutuksella. Keskosilla havaittiin verrokkeihin nähden merkitsevästi erilaista konnektiivisuutta ipsi- ja kontralateraalisesti, etenkin lisääntynyttä konnektiivisuutta Wernicken alueelta kontralateraalisesti SMG:hen sekä Brocan homologiin. Lisäksi keskosilla oli lisääntynyt konnektiivisuus saman puolen SMG:lle.

4 POHDINTA

Anatomisia MRI-tutkimuksia löydettiin kuusi kappaletta. Niistä viidessä otoksen koko oli 65-198. Pienin otoskoko oli 38 (He ja Parikh 2013). Verrokkeja oli vain kahdessa tutkimuksessa ja vain yksi tutkimus oli poikkileikkaustutkimus (Kesler ym. 2006). Keskosten keskimääräiset syntymäpainot olivat viidessä tutkimuksessa välillä 960-1118 g. Yhdessä tutkimuksessa (He ja Parikh 2013) keskimääräinen syntymäpaino oli vain 750,8 g. Keskosten keskimääräinen syntymäviikko oli kaikissa tutkimuksissa välillä 25,5-28,8. Neljässä tutkimuksessa tutkittavia oli kuvannettu viimeistään 42 raskausviikon iässä ja kahdessa tutkimuksessa he olivat keskimäärin seitsemän- ja kahdeksanvuotiaita. Yhdessäkin rakenteellisessa tutkimuksessa ei ollut tutkittu keskosta ensimmäisten elinvuosien aikana. Neljä tutkimusta käsitteli valkean aineen häiriöitä. Kaikissa tutkimuksissa oli hyödynnetty neurokognitiivisia testejä, joista eniten käytetty oli Clinical Evaluation on Language Fundamentals yhteensä kolmessa tutkimuksessa. Myös testejä Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence ja Wechsler Intelligence Scale of Children käytettiin kahdessa tutkimuksessa. Erilaisia testejä oli anatomisissa tutkimuksissa yhteensä kymmenen, mikä osaltaan vaikeuttaa tutkimustulosten yleistämistä.

Young ym. 2015 tutkivat keskosilla harmaan aineen tilavuuden kehitystä vauvaiässä. Sen havaittiin kasvavan mielenkiintoalueilla syntymähetkestä täysiaikaiseen ikään mennessä, ja yksittäisten harmaan aineen alueiden kasvu korreloi positiivisesti kielimittauksien kanssa. Neljässä (He ja Parikh 2013; Iwata ym. 2012; Reidy ym. 2013; Woodward ym. 2012) tutkimuksessa keskosilla raportoitiin valkean aineen häiriöitä, jotka korreloivat heikompien kielimittauksien tulosten kanssa. Yhdessä tutkimuksessa (Kesler ym. 2006) keskosilla löydettiin temporaalisesti voimakkaampaa laskostumista verrokkeihin nähden, mikä korreloi huonomman kielisuoriutumisen kanssa. Neljässä

tutkimuksessa (He ja Parikh 2013; Iwata ym. 2012; Woodward ym. 2012; Young ym. 2015) poissulkukriteerinä oli keskosen sairaus, minkä johdosta tutkimustulokset eivät ole suoraan yleistettävissä.

Diffuusiokuvantamista hyödyntäneitä tutkimuksia löydettiin viisi kappaletta, joista kolmessa otoksen koko oli 36-40. Lopuissa kahdessa tutkimuksessa otokset olivat kooltaan 105 (Young ym. 2017) ja 145 (Mürner-Lavanchy ym. 2018). Verrokkeja oli yhteensä kahdessa tutkimuksessa. Kolme tutkimusta olivat pitkittäistutkimuksia. Yhdessä tutkimuksessa ei ollut ilmoitettu keskosten syntymäpainoa (Young ym. 2017) ja muissa tutkimuksissa keskimääräiset syntymäpainot olivat välillä 760,3-1325g. Yhdessä tutkimuksessa (Parikh ym. 2013) keskimääräinen syntymäaika oli muita alhaisempi, 25,6 raskausviikkoa. Lopuissa tutkimuksissa keskimääräiset syntymäviikot olivat 28-30. Kolmessa tutkimuksessa kuvantaminen oli suoritettu 30,3-42,1 postmenstruaalisen viikon iässä ja näistä tutkimuksista kahdessa oli useampi kuvantamisajankohta, jotka ylettyivät vähintään toiseen ikävuoteen asti (Salvan ym. 2017; Young ym. 2017). Yhdessä näistä tutkimuksista viimeinen kuvantaminen tapahtui neljän vuoden iässä (Young ym. 2017). Kahdessa muussa tutkimuksessa kuvantamisiät olivat keskimäärin kuusi (Dodson ym. 2018) ja seitsemän ja puoli vuotta (Mürner-Lavanchy ym. 2018). Tutkimukset olivat siis jakautuneet melko hyvin, anatomisia ja toiminnallisen kuvantamisen tutkimuksia paremmin katsauksen ikähaarukalle. Kolmessa tutkimuksessa mielenkiintoalueina olivat Brocan ja Wernicken alueet tai niitä yhdistävä valkean aineen radasto. Kaikissa tutkimuksissa oli hyödynnetty neurokognitiivisia testejä. Kolmessa tutkimuksessa ja eniten käytetty testi oli Clinical Evaluation on Language Fundamentals. Kaiken kaikkiaan diffuusiotutkimuksissa hyödynnettiin kahdeksaa eri neurokognitiivista testiä.

Poikkeavan valkean aineen signaalin havaittiin korreloivan keskosilla negatiivisesti kielimittauspisteiden kanssa kahden vuoden iässä (Parikh ym. 2013). AF:n FA korreloi positiivisesti kielitestien kanssa sekä vasemman AF:n matala FA korreloi ennenaikaisemman syntymän sekä alhaisempien kielitestitulosten kanssa (Dodson ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2018; Salvan ym. 2017). Keskosilla havaittiin nopein muutos diffusiivisuusarvoissa täysiaikaisen ja kahden vuoden iän välillä. Matalampien kielimittauspisteiden kanssa korreloivat kehityksen aikana hidas MD:n sekä suuri AD:n aleneminen. (Young ym. 2017). Lisäksi keskosilla raportoitiin verrokkeja matalampia

kielitestien tuloksia (Dodson ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2018; Parikh ym. 2013; Salvan ym. 2017).

Toiminnallisen kuvantamisen tutkimuksia löydettiin yhteensä seitsemän. Suurin otoskoko oli 56 (Mürner-Lavanchy ym. 2014) ja pienin 14 (Thomason ym. 2017). Kaikissa tutkimuksissa oli täysiaikaisia verrokkeja. Neljä tutkimuksista olivat poikkileikkaustutkimuksia. Keskosten keskimääräinen syntymäaika oli tutkimuksissa 27-30 raskausviikkoa. Keskosten kuvantamisajankohta kahdessa tutkimuksessa oli 29-39 raskausviikkoa, ja yhdessä tutkimuksessa (Thomason ym. 2017) oli kuvannettu sikiöitä raskausviikolla 29. Neljän muun tutkimuksen tutkittavat olivat kuvantamishetkellä 4-12-vuotiaita. Yhdessäkin tutkimuksessa ei ollut kuvannettu keskosia muutaman ensimmäisen elinvuoden aikana. Viidessä tutkimuksessa mitattiin toiminnallisia yhteyksiä, konnektiivisuutta. Vain yhdessä tutkimuksessa ei ollut ilmoitettu mielenkiintoaluetta (Peterson ym. 2002) ja lopuissa tutkimuksissa keskeiset kielialueet olivat mielenkiintoalueita. Yhdessä tutkimuksessa oli fMRI:n lisäksi hyödynnetty DTI-tekniikkaa (Baldoli ym. 2015). Kahdessa tutkimuksessa ei ollut käytetty neurokognitiivisia testejä. Eniten käytetty testi oli Wechsler Intelligence Scale of Children, jota oli käytetty kolmessa tutkimuksessa. Yhteensä tutkimuksissa oli käytetty yhdeksää eri testiä, mikä hankaloittaa tulosten yleistettävyyttä.

Keskosilla kielimittauksista suoriutuminen oli verrokkeja huonompaa (Baldoli ym. 2015; Choi ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2014). Tutkimuksissa raportoitiin verrokeista poikkeavasta toiminnallisesta konnektiivisuudesta eri ikäisillä keskosilla jo sikiöajasta lähtien (Choi ym. 2018; Gozzo ym. 2010; Kwon ym. 2015; Thomason ym. 2017). Yhdessä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu korrelaatioita keskosten ja verrokkien välisille konnektiivisuuseroille ja kielimittauksille (Choi ym. 2018). Vasteena kielistimuluksille keskosten aktivaatio- ja deaktivaatiokuviot poikkesivat verrokeista (Mürner-Lavanchy ym. 2014; Peterson ym. 2002), mutta vanhempien keskosten ryhmässä aktivaatiokuvio ei enää poikennut verrokeista (Mürner-Lavanchy ym. 2014). Aktivaatioalueiden havaittiin yhdessä tutkimuksessa ensimmäisten elinviikkojen aikana lisääntyvän ja laajenevan vasenpainotteisesti bilateraalisiksi (Baldoli ym. 2015).

Vaikka katsauksen perusteella voidaankin todeta merkittäviä eroja keskosten ja täysiaikaisena syntyneiden välillä, yllättävästikin joissakin tutkimuksissa kahden

syntymäryhmän väliset erot olivat huomattavan pieniä tai ne eivät näkyneet kielisuoriutumisessa (Choi ym. 2018; Kesler ym. 2006; Mürner-Lavanchy ym. 2014) ja useassa tutkimuksessa keskosten selvästi verrokkeja heikompi kielisuoriutuminen oli kuitenkin normaalilla pistevälillä (Baldoli ym. 2015; Mürner-Lavanchy ym. 2014; Young ym. 2017). Mikäli keskosten aivorakenne oli oleellisesti terveen, täysiaikaisena syntyneen kaltainen, hänen voitiin olettaa pärjäävän kouluikässä tavalliseen tapaan (Woodward ym. 2012). Tämä yksittäinen tutkimustulos viittaa, miten tärkeitä ehkäisevä tuki ja interventiot onnistuessaan voisivat olla.

On tutkittu, että äidin matala kouluttautumistaso on riskitekijä ennenaikaiselle syntymälle sekä pienipainoisuudelle (Ruiz ym. 2015). Myös tässä katsauksessa sosioekonominen asema ilmeni monissa tutkimuksissa jopa kielimittauksiin merkitsevästi vaikuttavana tekijänä (Woodward ym. 2012; Young ym. 2015; Salvan ym. 2017). Katsaus ei ollut tämän suhteen kuitenkaan täysin ristiriidaton. Yhdessä tutkimuksessa ei löytynyt merkitsevää korrelaatiota äidin koulutuksen ja valkean aineen signaalipoikkeavuuksien tai kielimittaustulosten välillä (Parikh ym. 2013).

Katsauksen ikähaarukka edustaa kattavasti lapsuuden kasvun ja kehityksen vuosia, mutta etenkin taaperoikäisten lasten osalta tutkimuksia löytyi vähän. Lisäksi monessa tutkimuksessa sairaimmat keskokset suljettiin pois, joten tutkimustulokset eivät edusta, eivätkä ole yleistettävissä koko keskosten muodostamaan väestöön. Vain viidessä tutkimuksessa 18:sta (Dodson ym. 2018; Kesler ym. 2006; Peterson ym. 2002; Reidy ym. 2013; Salvan ym. 2017) ei ollut mainittu patologisia prosesseja poissulkemisen kriteereinä. On kuitenkin ymmärrettävää, että tutkimusmenetelmät vaativat tutkittavilta riittävästi kooperaatiokykyä, joka voi sairauden vuoksi olla alentunut. Siitäkin huolimatta olisi tärkeää, että tutkimustyön hyöty kohdistuisi ja olisi yleistettävissä myös sairaimpiin yksilöihin.

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

5.1 ANATOMINEN KUVANTAMINEN

Kaikkien neljän valkean aineen rakennetta tutkineen anatomisten tutkimusten tulokset kertovat johdonmukaisesti siitä, että keskosuus aiheuttaa valkean aineen häiriöitä, jotka korreloivat testeihin perustuvan neurokognitiivisen kyvykkyyden kanssa (He ja Parikh 2013; Woodward ym. 2012; Iwata ym. 2012; Reidy ym. 2014). Valkean aineen häiriön lisäksi myös syntymäryhmä ennusti joissakin tutkimuksissa neurokognitiivista suoriutumista (Reidy ym. 2013). Valkean aineen osalta terveet keskoset pärjäsivät täysiaikaisena syntyneiden lailla kouluikää lähestyttäessä (Woodward ym. 2012). Myös harmaan aineen tilavuuden kasvu näytti enteilevän parempaa kognitiivista suoriutumista (Young ym. 2015), mutta toisessa tutkimuksessa harmaan aineen häiriöillä ei huomattu yhteyttä neurokognitiivisiin mittauksiin (Iwata ym. 2012). Yksi tutkimus löysi keskosilla lisäksi voimakkaampaa vasemmanpuoleista temporaalista aivokuoren laskostumista, mikä korreloi heikomman kielisuoriutumisen kanssa (Kesler ym. 2006). Neurokognitiivisten mittausten tulokset itsenäisesti olivat keskosilla täysiaikaisena syntyneitä heikompia (Woodward ym. 2012; Kesler ym. 2006; Reidy ym. 2013). Perinataalisista tekijöistä etenkin pienen painon havaittiin vaikuttavan neurokognitiiviseen kyvykkyyteen (Woodward ym. 2012) ja yhden tutkimuksen perusteella aivojen kokonaistilavuuteen (Young ym. 2015). Äidin koulutusaste ja muut sosioekonomiset tekijät olivat riskitekijöitä neurokognitiiviselle viivästymiselle (Young ym. 2015; Woodward ym. 2012).

5.2 DIFFUUSIOKUVANTAMINEN

Alhaisemmat kielimittauspisteet näyttivät korreloivan poikkeavien signaali- ja diffuusiolöydösten kanssa sekä signaalipoikkeavuuksien vakavuusasteen havaittiin vaikuttavan kielitesteistä suoriutumiseen (Parikh ym. 2013). Tutkimustulokset osoittivat myös melko yhtenevästi keskosten saavan täysiaikaisena syntyneitä alhaisempia tuloksia neurokognitiivisista mittauksista (Dodson ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2018). Yhdessä tutkimuksessa rakenteellisten tai valkean aineen vaurioiden ei havaittu korreloivan signalointipoikkeavuuksien tai kielimittauksen kanssa, poiketen anatomisten tutkimusten löydöksistä (Parikh ym. 2013). Valkean aineen radastojen

FA:n ja kielisuoriutumisen välillä havaittiin korrelaatioita (Salvan ym. 2017; Dodson ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2018). Lisäksi keskosen iän osoitettiin tutkimuksen perusteella korreloivan positiivisesti rakenteiden FA:n kanssa (Salvan ym. 2017). Diffuusiosuureiden muutosten nopeudella oli korrelaatioita neurokognitiivisten tulosten kanssa (Young ym. 2017). Yhteneviä korrelaatioita todettiin sekä keskosilla että täysiaikaisten syntymäryhmällä (Dodson ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2018). Sosioekonomista asemaa koskien tulokset olivat hieman epä johdonmukaisia. Yhdessä tutkimuksessa saatiin näyttöä keskosten alhaisemmasta sosioekonomisesta asemasta (Dodson ym. 2018), toisessa sen havaittiin vaikuttavan neurokognition tuloksiin (Salvan ym. 2017), ja kolmannessa äidin koulutuksen, tutkimuksissa usein käytetyn sosioekonomisen aseman mittarin, ei havaittu vaikuttavan kielimitoituksiin tai valkean aineen signaalipoikkeavuuksien ilmenemiseen (Parikh ym. 2013).

5.3 TOIMINNALLINEN KUVANTAMINEN

Lähes yhtenevästi tutkimuksissa keskoset saivat verrokkeja alhaisempia pisteitä neurokognitiivisista mittauksista (Baldoli ym. 2015; Choi ym. 2018; Mürner-Lavanchy ym. 2014; Gozzo ym. 2010). Keskosilla ilmeni sekä heikentyneitä että vahvistuneita inter- ja intrahemisfäärisiä konnektiivisuuseroja verrokkeihin nähden (Choi ym. 2018; Gozzo ym. 2010; Kwon ym. 2015; Thomason ym. 2017). Monessa tutkimuksessa havaittiin kielipisteytyksen ja kielialueiden sekä niiden homologien toiminnallisen yhteyksien välisiä korrelaatioita (Baldoli ym. 2015; Choi ym. 2018; Peterson ym. 2002). Kaikki havainnot eivät olleet täysin johdonmukaisia. Mitatuilla kielen osa-alueilla tuli esille eroja aivojen aktivaatiokuvioissa konnektiivisuuden vahvuuden lisäksi (Peterson ym. 2002; Mürner-Lavanchy ym. 2014). Lateralisaatiohavainnoissa ilmeni vaihtelua syntymäryhmien ja tutkimusten välillä (Mürner-Lavanchy ym. 2014; Kwon ym. 2015).

5.4 EHDOTUKSIA AIHEEN TULEVALLE TUTKIMUKSELLE

Keskosten aivojen kehityksen saralta tarvitaan vielä lisää tutkimustietoa. Katsauksen perusteella keskosten ensimmäisten elinvuosien ajalle keskittyvää tutkimusta tarvittaisiin enemmän, jotta saataisiin lisää tietoa keskosten varhaisesta aivojen

kehityksestä ja aikaisia interventioita kielenkehityksen näkökulmasta voitaisiin kehittää, toteuttaa paremmin ja kohdistaa jo raskausaikaan. Katsaukseen mukaan otettujen tutkimusten perusteella sisäänottokriteerit tutkimuksiin ovat melko tiukkoja, jolloin tutkimustuloksia ei voi yleistää suoraan sairaampaan keskosväestöön. Siispä tutkimuksiin tarvittaisiin todellista keskosväestöä edustavampia otoksia. Koska erityisesti toiminnallisen kuvantamisen pitkittäistutkimukset vaikuttivat olevan aliedustettuina katsauksessa, keskosten aivojen toiminnallista kehitystä tutkivia töitä tarvittaisiin lisää. Samanaikainen rakenteellisen MRI:n ja DTI:n hyödyntäminen toisi lisäarvoa toiminnallisuutta käsitteleviin tutkimuksiin. Laadullisesti tutkimustulosten yleistämistä ja vertailtavuutta tulevaisuudessa helpottaisi neurokognitiivisten testien yhdenmukaisempi käyttö. Edellytyksenä tälle olisi tarvittaessa neurokognitiivisten testien saatavuuden parantaminen eri kielille.

LÄHTEET

- Arshad, M., Stanley, J. A., & Raz, N. (2016). Adult age differences in subcortical myelin content are consistent with protracted myelination and unrelated to diffusion tensor imaging indices. *NeuroImage*, *143*, 26–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.047>
- Baldoli, C., Scola, E., Della Rosa, P. A., Pontesilli, S., Longaretti, R., Poloniato, A., Scotti, R., Blasi, V., Cirillo, S., Iadanza, A., Rovelli, R., Barera, G., & Scifo, P. (2015). Maturation of preterm newborn brains: a fMRI–DTI study of auditory processing of linguistic stimuli and white matter development. *Brain Structure and Function*, *220*(6), 3733–3751. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0887-5>
- Bercury, K. K., & Macklin, W. B. (2015). Dynamics and mechanisms of CNS myelination. *Developmental Cell*, *32*(4), 447–458. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.016>
- Biologiset riskitekijät - Duodecim Oppiportti*. (n.d.). Retrieved July 4, 2020, from https://www.oppoportti.fi/op/ljn00301/do?p_haku=keskosuus#q=keskosuus
- Brauer, J., Anwander, A., Perani, D., & Friederici, A. D. (2013). Dorsal and ventral pathways in language development. *Brain and Language*, *127*(2), 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.03.001>
- Briscoe, J., Gathercole, S. E., & Marlow, N. (1998). Short-term memory and language outcomes after extreme prematurity at birth. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *41*(3), 654–666. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4103.654>
- Choi, E. J., Vandewouw, M. M., Young, J. M., & Taylor, M. J. (2018). Language network function in young children born very preterm. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*(December), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00512>
- Cooke, R. W. I. (2004). Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(3), 201–206. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.030197>
- Counsell, S. J., Rutherford, M. A., Cowan, F. M., & Edwards, A. D. (2003). Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *88*(4). <https://doi.org/10.1136/fn.88.4.f269>
- Deoni, S. C. L., Dean, D. C., Remer, J., Dirks, H., & O’Muircheartaigh, J. (2015). Cortical maturation and myelination in healthy toddlers and young children. *NeuroImage*, *115*, 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.058>
- Dodson, C. K., Travis, K. E., Borchers, L. R., Marchman, V. A., Ben-Shachar, M., & Feldman, H. M. (2018). White matter properties associated with pre-reading skills in 6-year-old children born preterm and at term. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *60*(7), 695–702. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13783>
- Foster-Cohen, S., Edgin, J. O., Champion, P. R., & Woodward, L. J. (2007). Early delayed language development in very preterm infants: Evidence from the MacArthur-Bates CDI. *Journal of Child Language*, *34*(3), 655–675. <https://doi.org/10.1017/S0305000907008070>
- Gozzo, Y., Vohr, B., Lacadie, C., Hampson, M., Ph, D., Katz, K. H., Maller-kesselman, J., Schneider, K. C., Bradley, S., Rajeevan, N., Ph, D., Makuch, R. W., Ph, D., Todd, R., Ph, D., & Ment, L. R. (2010). *age*. *48*(2), 458–463. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.046>. Alterations

- Hack, M., Flannery, D. J., Schluchter, M., Cartar, L., Borawski, E., & Klein, N. (2002). Outcomes in Young Adulthood for Very-Low-Birth-Weight Infants. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 57(6), 342–344. <https://doi.org/10.1097/00006254-200206000-00010>
- He, L., & Parikh, N. A. (2013). Atlas-guided quantification of white matter signal abnormalities on term-equivalent age MRI in very preterm infants: Findings predict language and cognitive development at two years of age. *PLoS ONE*, 8(12), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085475>
- Hoda Badr, Cindy L. Carmack, Deborah A. Kashy, Massimo Cristofanilli, and T. A. R. (2011). Parikh ym.. 2013. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Iwata, S., Nakamura, T., Hizume, E., Kihara, H., Takashima, S., Matsuishi, T., & Iwata, O. (2012). Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth. *Pediatrics*, 129(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1735>
- Keskosesta aikuiseksi*. (n.d.). Retrieved August 31, 2020, from <https://www.duodecimlehti.fi/duo98132>
- Kesler, S. R., Vohr, B., Schneider, K. C., Katz, K. H., Makuch, R. W., Reiss, A. L., & Ment, L. R. (2006). Increased temporal lobe gyrification in preterm children. *Neuropsychologia*, 44(3), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.015>
- Knoll, L. J., Obleser, J., Schipke, C. S., Friederici, A. D., & Brauer, J. (2012). Left prefrontal cortex activation during sentence comprehension covaries with grammatical knowledge in children. *NeuroImage*, 62(1), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.014>
- Korvenranta, E. (2010). Very preterm infants in finland – Use of health care services and economic consequences during the first five years of life. In *Department of Pediatrics, Turku University Hospital, University of Turku: Vol. PhD*.
- Kwon, Soo Hyun, Scheinost, Dustin, Lacadie, C. (2015). Neuroimage. Author manuscript. *Neuroimage*, 1(108), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.032>.Adaptive
- Manuscript, A. (2014). *NIH Public Access*. 162(4), 719–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.017>.Impaired
- Moore-Parks, E. N., Burns, E. L., Bazzill, R., Levy, S., Posada, V., & Müller, R. A. (2010). An fMRI study of sentence-embedded lexical-semantic decision in children and adults. *Brain and Language*, 114(2), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.03.009>
- Mürner-Lavanchy, I. M., Kelly, C. E., Reidy, N., Doyle, L. W., Lee, K. J., Inder, T., Thompson, D. K., Morgan, A. T., & Anderson, P. J. (2018). White matter microstructure is associated with language in children born very preterm. *NeuroImage: Clinical*, 20(August), 808–822. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.020>
- Mürner-Lavanchy, I., Steinlin, M., Kiefer, C., Weisstanner, C., Ritter, B. C., Perrig, W., & Everts, R. (2014). Delayed development of neural language organization in very preterm born children. *Developmental Neuropsychology*, 39(7), 529–542. <https://doi.org/10.1080/87565641.2014.959173>
- Nuñez, S. C., Dapretto, M., Katzir, T., Starr, A., Bramen, J., Kan, E., Bookheimer, S., & Sowell, E. R. (2011). fMRI of syntactic processing in typically developing children: Structural correlates in the inferior frontal gyrus. *Developmental*

- Cognitive Neuroscience*, 1(3), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.02.004>
- Pandit, A. S., Ball, G., Edwards, A. D., & Counsell, S. J. (2013). Diffusion magnetic resonance imaging in preterm brain injury. *Neuroradiology*, 55(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1242-x>
- Parikh, N. A., He, L., Bonfante-Mejia, E., Hochhauser, L., Wilder, P. E., Burson, K., & Kaur, S. (2013). Automatically quantified diffuse excessive high signal intensity on mri predicts cognitive development in preterm infants. *Pediatric Neurology*, 49(6), 424–430. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.026>
- Peterson, B. S., Vohr, B., Kane, M. J., Whalen, D. H., Schneider, K. C., Katz, K. H., Zhang, H., Duncan, C. C., Makuch, R., Gore, J. C., & Ment, L. R. (2002). A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics*, 110(6 I), 1153–1162. <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1153>
- Preterm birth*. (n.d.). Retrieved July 4, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Reidy, N., Morgan, A., Thompson, D. K., Inder, T. E., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2013). Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight. *Journal of Pediatrics*, 162(4), 719–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.017>
- Ruiz, M., Goldblatt, P., Morrison, J., Kukla, L., Švancara, J., Riitta-Järvelin, M., Taanila, A., Saurel-Cubizolles, M. J., Lioret, S., Bakoula, C., Veltsista, A., Porta, D., Forastiere, F., van Eijsden, M., Vrijkotte, T. G. M., Eggesbø, M., White, R. A., Barros, H., Correia, S., ... Pikhart, H. (2015). Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: A DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69(9), 826–833. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-205387>
- Salvan, P., Tournier, J. D., Batalle, D., Falconer, S., Chew, A., Kennea, N., Aljabar, P., Dehaene-Lambertz, G., Arichi, T., Edwards, A. D., & Counsell, S. J. (2017). Language ability in preterm children is associated with arcuate fasciculi microstructure at term. *Human Brain Mapping*, 38(8), 3836–3847. <https://doi.org/10.1002/hbm.23632>
- Skeide, M. A., Brauer, J., & Friederici, A. D. (2014). Syntax gradually segregates from semantics in the developing brain. *NeuroImage*, 100, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.080>
- Su, P., Kuan, C. C., Kaga, K., Sano, M., & Mima, K. (2008). Myelination progression in language-correlated regions in brain of normal children determined by quantitative MRI assessment. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 72(12), 1751–1763. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.05.017>
- Thomason, M. E., Scheinost, D., Manning, J. H., Grove, L. E., Hect, J., Marshall, N., Hernandez-Andrade, E., Berman, S., Pappas, A., Yeo, L., Hassan, S. S., Constable, R. T., Ment, L. R., & Romero, R. (2017). Weak functional connectivity in the human fetal brain prior to preterm birth. *Scientific Reports*, 7(June 2016), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep39286>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>

- Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Bora, S., & Inder, T. E. (2012). Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051879>
- Ylönen, K. (2019). *Krista Ylönen LAPSEN AIVOJEN TOIMINNALLINEN KEHITYS KIELENKEHITYKSEN NÄKÖKULMASTA* Syventävien opintojen kirjallinen työ.
- Young, J. M., Morgan, B. R., Whyte, H. E. A., Lee, W., Lou Smith, M., Raybaud, C., Shroff, M. M., Sled, J. G., & Taylor, M. J. (2017). Longitudinal study of white matter development and outcomes in children born very preterm. *Cerebral Cortex*, 27(8), 4094–4105. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw221>
- Young, J. M., Powell, T. L., Morgan, B. R., Card, D., Lee, W., Smith, M. Lou, Sled, J. G., & Taylor, M. J. (2015). Deep grey matter growth predicts neurodevelopmental outcomes in very preterm children. *NeuroImage*, 111, 360–368. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.030>

LIITTEET

A. KIELITESTIT

Clinical Evaluation on Language Fundamentals 4 ja Preschool 2 (CELF-4 – ja Pre-II)

CELF-4-testi on vuonna 2006 julkaistu testi, joka tarkoitettu kielihäiriöiden tunnistamiseen sekä niiden tyyppin ja laajuuden selvittämiseen viisi- ja kuusivuotiailla lapsilla. CELF-4 arvioi lapsen kieltä neljän osa-alueen näkökulmasta: morfologia ja syntaksi, semantiikka, pragmatiikka ja fonologinen tietoisuus.

Testin rakenne on neliosainen, ja se voidaan suorittaa laajuudeltaan tarpeita vastaavana. Ensimmäisessä vaiheessa testataan yleistä kieliosaamista ja arvioidaan, onko lapsen tapauksessa kyse kielen kehityksen viiveestä tai muusta ongelmasta. Seuraavassa tasossa selvitetään ongelman luonnetta, sekä tutkittavan kielellisiä heikkouksia ja vahvuuksia. Kolmannessa tasossa arvioidaan klinisiä taitoja ja käytöstä häiriön taustalla. Viimeisessä vaiheessa tarkastellaan lapsen kieltä ja kommunikaatiota luokkahuonetyöskentelyssä sekä häiriön vaikutusta niihin.

CELF-Preschool 2 -testi on vuonna 2006 julkaistu, 3–6-vuotiaiden kielihäiriöiden tunnistamiseen kehitetty testi. Se mittaa reseptiivistä ja ekspressiivistä kieltä ja on CELF-4-testin tavoin neliosainen.

Lasten neuropsykologinen tutkimus (NEPSY-II)

NEPSY-II on vuonna 2008 julkaistu neuropsykologinen testipatteristo 3–16-vuotiaille lapsille. NEPSY-II:lla voidaan selvittää lapsen neuropsykologista toimintakykyä ja sen häiriöitä, heikkouksia ja vahvuuksia kvantitatiivisesti ja kvalitatiivisesti. Tulosten perusteella voidaan arvioida ja suunnitella mahdollisia jatkotutkimuksia ja kuntoutustoimenpiteitä.

Testi ohjelmoidaan yksilöllisesti sopivan laajuiseksi yhdistelemällä osa-alueita, joita ovat muisti ja oppiminen, sensorimotoriset toiminnot, sosiaalinen havaitseminen, visuospatiaalinen prosessointi, tarkkaavuus ja toiminnanohjaus sekä kieli. Sillä voidaan muodostaa yleiskatsaus lapsen neuropsykologisesta tilasta tai

syvemmin perehtyä johonkin diagnostiseen ongelmaan. Kattavimmassa arviossa suoritetaan tarvittaessa kaikki testipatteriston testit.

Wechsler Intelligence Scale of Children (WISC-III ja -IV), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III), Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI-II) ja Wechsler Nonverbal Scale of Ability (WNV)

WISC-III on vuonna 1991 julkaistu testi, jolla mitataan yleistä älykkyyttä kouluikäisillä, 6–16-vuotiailla lapsilla. Se koostuu kymmenestä osatestistä, joiden perusteella lasketaan koko testin älykkyydosamäärä. Viisi osatesteistä muodostavat kielellisen älykkyydosamäärän ja loput viisi suoritusosan älykkyydosamäärän. Saatujen pisteiden hajonta kertoo lapsen heikkouksista ja vahvuuksista. Testissä on lisäksi neljä muuta osatestiä.

WISC-IV on julkaistu vuonna 2003. Siinä on viisitoista osatestiä, joista viisi ovat uusia: kuvakäsitteet, kirjainnumerosarjat, matriisipäätteleminen, visuaalinen tarkkaavuus ja sanapäätteleminen. Viidestätoista osatestistä kymmenen on perusosatestejä ja loput viisi lisäosatestejä. Lisäosatestit laajentavat käsitystä lapsen kognition kehityksestä ja tarvittaessa niitä voidaan suorittaa perusosatestien sijaan. WISC-IV:ssä lasketaan ainoastaan koko testin älykkyydosamäärä. Testissä on myös neljä lisäindeksipistemäärää, kielellinen päätteleminen, visuaalinen päätteleminen, työmuisti ja prosessointinopeus. Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV) on vuonna 2007 julkaistu saksankielinen versio WISC-IV:stä.

WPPSI-III on tarkoitettu iältään 2 v 6 kk – 7 v 3 kk lasten kognitiivisten taitojen arviointiin. Testissä on kaksi osaa, joista valitaan toinen lapsen iän mukaisesti. Osatestit muodostavat kielellisen, suoritusosan ja koko testin älykkyydosamäärän. Lisäosatesteillä voidaan määrittää laajempi kuva lapsen kognitiivisesta tilasta. Niitä ovat molemmilla ikäryhmillä yleinen kieli-indeksi ja vanhemmilla prosessointinopeus. Perusosatestit ovat ensisijaisesti älykkyydosamäärän laskemista varten, mutta tarvittaessa niitä voidaan korvata lisäosatesteillä.

WASI-II on julkaistu vuonna 2011, ja sitä voidaan käyttää 6–90-vuotiaiden kognitiivisten taitojen ja älykkyyden arviointiin. Se voidaan suorittaa joko kahden tai neljän osatestin patterina. Osatestejä ovat sanavarasto, samankaltaisuudet, kuutiotehtävät ja matriisipäätteleminen. WASI-II on suunniteltu yhteensopivaksi WISC-IV:n ja WAIS-IV:n (Wechsler Adult Intelligence Scale) kanssa.

WNV on julkaistu vuonna 2006 ja tarkoitettu tilanteisiin, jossa englanninkielisessä testaustilanteessa testattavan äidinkieli ei ole englanti. WNV on tarkoitettu 4–21-vuotiaille lapsille ja nuorille ja se voidaan suorittaa joko kahden tai neljän osatestin patterina. Osatestejä ovat matriisit, kokoamistehtävät, merkkikoe, tunnistaminen, spatiaalinen sarja ja kuvien järjestäminen.

Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI)

VMI on visuaalimotorisia taitoja mittaava testi aikuisille ja yli kaksivuotiaille lapsille, joilla on oppimis-, neuropsykologisia tai käytöshäiriöitä. Viimeisin, kuudes painos, on julkaistu 2010. Testi voidaan suorittaa lyhyenä tai täysimittaisena versiona. VMI on kulttuurillisesti ei-sidonnainen, sillä se perustuu geometrisiin kuvioihin. Lyhyen tai täysimittaisen perusosan suorittamisen jälkeen voidaan tulosten osoittaman tarpeen mukaisesti tutkia vielä visuaalista hahmottamista ja motorista koordinaatiota tarvittaessa erikseen. Testin tarkoituksena on pystyä ohjaamaan testin suorittaneet mahdollisiin jatkotutkimuksiin ja arvioida interventioiden vaikutusta. Lisäksi sitä voidaan käyttää tutkimustyökaluna. Aikuisilla testi toimii lisäksi ikääntyvän väestön neurologisten häiriöiden havaitsemiseksi.

The Comprehensive Test of Phonological Processing (CTOPP)

CTOPP on vuonna 1999 julkaistu testi fonologisen prosessoinnin häiriöiden, heikkouksien ja vahvuuksien arvioimiseen 5–24-vuotiaille. Osatesteillä määritetään, miten yksilön fonologinen tietoisuus, fonologinen muisti ja nopea nimeäminen ovat kehittyneet omaan ikätasoon nähden. Puutteet yhdessä tai useammassa fonologisen prosessoinnin osatekijässä saattavat vaikeuttaa tai viivästyttää lukemisen oppimista. CTOPP:n avulla voidaan löytää henkilöt, jotka hyötyisivät interventioista. Testi sopii myös aikaisempien interventioiden tehokkuuden arviointiin. CTOPP soveltuu myös tutkimusvälineeksi. Osatestit ovat elisio, sanojen kokoaminen, äänen yhdistäminen, numeroiden muistaminen, merkityksettömien sanojen toistaminen, nopea värien nimeäminen, nopea numeroiden nimeäminen, nopea kirjainten nimeäminen, nopea esineiden nimeäminen, merkityksettömien sanojen kokoaminen, äänteiden kääntäminen, sanojen segmentointi ja merkityksettömien sanojen segmentointi.

Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-4) ja Expressive Vocabulary Test (EVT-2)

PPVT-4 on vuonna 2007 julkaistu reseptiivistä kielitaitoa mittaava testi. Se on tarkoitettu aikuisille ja lapsille iästä 2 v 6 kk ylöspäin. Testin suorittaminen ei vaadi luku- tai kirjoitustaitoa, sillä se perustuu kuvien tunnistamiseen. PPVT-4 on tarkoitettu reseptiivisen kielen hallitsemisen arvioimiseen ja tunnistamaan vamman tai sairauden aiheuttama häiriö. Rinnakkaisia testausarjoja on kaksi kehityksen seuraamiseksi ilman oppimisvaikutusta tai pitkittäistutkimusten työkaluksi. Yhdessä ekspressiivistä kieltä mittaavan testin EVT-2:n kanssa tehtynä voidaan myös selvittää tutkittavan heikkouksia ja vahvuuksia ekspressiivisen ja reseptiivisen kielitaidon komponenttien välillä.

EVT-2 suoritetaan PPVT-4:n tavoin kuvatauluja käyttämällä. Sillä testataan ekspressiivistä sanavarastoa ja sanojen löytämistä. Tutkittavan tehtävä on nimetä kuvan esine tai asia. Myös EVT-2 soveltuu kaikille 2 v 6 kk -ikäisistä ylöspäin. Testi toimii seulontatutkimuksena kliinisiin ja kouluympäristön tarpeisiin, kielen oppimisen seurannassa sekä oikean intervention löytämisessä. Myös EVT-2:ssa on kaksi rinnakkaista sarjaa pitkittäisen kehityksen arviointiin.

Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III)

BSID-III on vuonna 2006 julkaistu neurosykologinen testi, joka on tarkoitettu 1–42 kk:n ikäisten lasten kehitysviivästymien seulontaan. Testissä on viisi osa-aluetta. Ne ovat kognitiivinen, kielellinen (reseptiivinen ja ekspressiivinen kieli), motorinen (hieno- ja karkeamotoriikka), sosioemotionaalinen ja adaptiivisen käyttäytymisen asteikko. Kaksi asteikoista, sosioemotionaalinen ja adaptiivinen käyttäytyminen, muodostuvat kotona vanhemman täyttämästä arviointilomakkeesta. Vanhemman tai muun hoitajan läsnäolo on tärkeää myös testin suorittamisen aikana mahdollisimman luotettavan tuloksen saamiseksi. BSID-III on mahdollista suorittaa joustavasti tehtävien järjestystä muuttamalla ja esitysnopeutta vaihtelemalla vastaamaan pienen lapsen erityistarpeita. Tulosten avulla saadaan kuva lapsen kyvyistä, heikkouksista ja vahvuuksista ja voidaan suunnitella mahdollisia interventioita, jos kehitystasossa käy ilmi jotain poikkeavaa ja lisäselvittelyä vaativaa.

Ein Leseverständnistest für Erst- bis Sechsklässler (ELFE 1-6)

ELFE 1-6 on peruskoulun 1–6-luokkalaisille tarkoitettu saksankielinen luetun ymmärtämisen ja lukemisen sujuvuuden testi. Se on julkaistu 2006 paperisena ja tietokoneella suoritettavana versiona. Paperiversio soveltuu luokassa suoritettavaksi yhteiseksi testiksi apuvälineeksi opettajalle tunnistamaan lapset, joilla on erityistarpeita oppimisessa ja jotka voidaan ohjata eteenpäin jatkointerventioihin. ELFE 1-6 painottaa luetun ymmärtämisen oivaltamista, eikä niinkään oikeinkirjoitusta tai lausumistaitoa. Se muodostuu eri tasoista, jotka testaavat lukemisstrategiaa ja kykyä ymmärtää lauseita ja tekstejä. Tasot ovat sananymmärrys, lukunopeus (vain koneversiossa), lauseenymmärrys ja tekstinymmärrys.

Griffiths Mental Development Scales-Extended Revised (GMDS-R)

GMDS-R on korkeintaan kahdeksanvuotiaiden lasten neuropsykologisen kehityksen asteen mittaamiseen tarkoitettu testi. Se on julkaistu vuonna 2006. GMDS-R mittaa heikkouksia ja vahvuuksia, ja sitä voidaan hyödyntää aikaisen interventio-ohjelman tarpeen löytämiseksi. Asteikkoja on kuusi: liikkumiseen liittyvä asteikko, jossa arvioidaan karkeaa motoriikkaa; omakohtaista ja sosiaalista toimintaa, kuten itsenäisyyttä ja muiden lasten kanssa tapahtuvaa interaktiota arvioiva asteikko; kuulemista ja reseptiivistä sekä ekspressiivistä kieltä arvioiva asteikko; silmä-käsikoordinaatioita ja hienomotoriikkaa arvioiva asteikko; suoritusta mittaava asteikko, jossa arvioidaan tehtävistä selviämistä ja visuospatiaalisia taitoja, kuten suorittamisen nopeutta ja tarkkuutta, sekä 2-8-vuotiaille tarkoitettu käytännön päättelykykyä arvioiva asteikko, jossa tehtävät liittyvät yksinkertaisten matemaattisten ja moraalisten ongelmien käsitteiden ymmärtämiseen.

Test of Language Competence (TLC)

TLC on kognitiivisia, erityisesti ekspressiivisiä ja reseptiivisiä kielellisiä taitoja mittaava, vuonna 1985 julkaistu testi. Sen tarkoituksena on tunnistaa yksilöt, joilla on vaikeuksia tai viiveitä kielenkehityksessä, semantiikassa, syntaksissa tai pragmatiikassa. TLC jakautuu kahteen tasoon, joista lapsen iän mukaisesti suoritetaan toinen. Molemmissa on sama, neljän osatestin rakenne. Ensimmäisessä osatestissä arvioidaan sanaston ja/tai rakenteen perusteella monitulkintaisten lauseiden ymmärtämistä ja kykyä muodostaa eri tulkintoja. Toinen osatesti arvioi syy-seuraussuhteiden ja

tapahtumaketjujen ymmärtämistä kuullun perusteella. Kolmannessa osatestissä testataan kykyä tuottaa tarkoituksenmukaista puhetta. Neljännessä ja viimeisessä osatestissä arvioidaan kuvaannollisen kielen hallintaa. Täydentävänä testinä vanhemmalle ikäluokalle voidaan toteuttaa sanaparien muistamisen osatesti. Testi voidaan suorittaa myös kahden osatestin laajuisena.

Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA)

ITPA on vuonna 1968 julkaistu psykolingvistinen testi 4 v 6 kk – 12 v -ikäisille lapsille. Se on normitettu suomalaislapsille vuonna 1974. ITPA mittaa kielen kehitykseen tarvittavia ja oppimiseen perustuvia kognitiivisia toimintoja ja taitoja. Testistä saatujen pisteiden avulla määritetään lapsen psykolingvistinen kehitysikä. ITPA koostuu 12 osiosta, jotka mittaavat tulkintaa ja automaattisia toimintoja. Tulokinnan taso käsittää kolme prosessia: vastaanotto prosessi, assosiointiprosessi ja ilmaisuprosessi. Vastaanotto prosessilla tarkoitetaan sitä, että lapsi ymmärtää kuullun tai nähdyn merkityksen ja osaa vastata siitä esitettyihin kysymyksiin. Assosiointiprosessissa lapsi yhdistelee, järjestää ja käsittelee havaittuja merkityksiä. Ilmaisuprosessissa lapsi tuo ajatuksensa esille käsittein, liikkein ja elein. Automaattiset toiminnot mittaavat lapsen kykyä toistaa tai täydentää hänelle esitettyjä yksinkertaisia ärsykeitä. Ensimmäiset kymmenen osatestiä, nähdyn ymmärtäminen, kuullun ymmärtäminen, visuaalinen sarjamuisti, visuaalinen järjestyminen, auditiivinen sarjamuisti, puheilmaisuus, kielipillinen täydentäminen, kuvien täydentäminen, auditiivinen järjestyminen ja eleilmaisuus muodostavat perusosion.

Peabody Individual Achievement Test – Revised (PIAT-R)

PIAT-R on vuonna 1989 julkaistu 5–19-vuotiaiden akateemisia kykyjä mittaava testi. Se tuo esille yksilölliset heikkoudet, vahvuudet ja ongelmat kognitiivisissa taidoissa, oppimisessa, kommunikaatiossa ja puheessa. Testi koostuu kuudesta osatestistä, joita ovat yleistieto, sanan tunnistaminen, luetun ymmärtäminen, matematiikka, oikeinkirjoitus ja kirjallinen ilmaisuus. Testin perusteella muodostetaan yhteensä yhdeksän pisteytystä, kaikista osatesteistä saadaan oma pisteytys. Lukemisen pisteytys muodostuu sanan tunnistamisesta ja luetun ymmärtämisestä, kirjoitetun kielen pisteytys muodostuu oikeinkirjoituksesta sekä kirjallisesta ilmaisusta. Koko testistä muodostetaan lopuksi kokonaispisteytys.

Woodcock Johnson-III Test of Achievement (WJ-III-ACH)

WJ-III-ACH mittaa spesifisesti akateemista suoritusta ja suullista kielitaitoa. Se on julkaistu vuonna 2001 ja tarkoitettu 5–95-vuotiaille. WJ-III-ACH koostuu viidestä osatestistä: lukeminen ja kirjoittaminen, matematiikka, käsittäminen ja tieto, auditiivinen prosessointi ja pitkäaikainen muisti. WJ-III-ACH voidaan suorittaa joko standardimittaisena tai pidennettynä versiona.

B. MRI

T1- ja T2-painotus

T1-painotus MR-kuvauksessa perustuu kudoksen perusominaisuuteen, T1-aikaan eli pitkittaiseen relaksaatioon. T1-aika kuluu, kun ulkoisella radiotaajuuspulssilla (RF) korkeammalle energiatasolle viritettyjen vetyionien nettomagnetisoituma palautuu ulkoisen magneettikentän suuntaiseksi. T1-painotteisissa MR-kuvissa lyhyempien T1-aikojen kudoksista saadaan voimakkaampi signaali ja se näkyy kirkkaana, kuten valkoisena näkyvä rasva. Veden palautumisaika on sen sijaan hitaampi ja se näkyy kuvissa tummana. T2-painotteisessa kuvauksessa nettomagnetisaation poikittaiskomponentti syntyy, kun ulkoisessa magneettikentässä tasapainoasemassa olevat vetyionit poikkeutetaan sopivaa taajuutta olevalla RF-pulssilla. T2-aika kuvaa poikittaisen magnetisaation häviämistä eli poikittaista relaksaatiota vetyionin presession palautuessa ulkoisen magneettikentän suuntaiseksi. Kuten T1, myös T2 on kudokselle tyypillinen ominaisuus, joka johtuu suurelta osin siitä, minkälaisessa molekyyllissä vetyatomi sijaitsee. T1- ja T2-relaksaatiot aiheuttavat mitattavan signaalin, joista muodostetaan kuva työasemaan. Muunneltaessa parametreja saadaan vaihdettua painotusta muun muassa T1:n ja T2:n välillä.

T1-painotusta käytetään tavallisesti anatomisten kuvien saamiseksi, koska sillä on hyvä kudosten erottelukyky ja patologiset muutokset näkyvät vaurioituneen kudoksen pidentyneen pitkittäisen relaksaatioajan vuoksi. Ne erottuvat siis normaalia kudosta tummempana. Vesi ja aivoselkäydinneste näkyvät mustina ja rasva valkoisena. Aivokudoksesta harmaa aine näkyy harmaana ja valkea aine hyperintensiivisenä harmaaseen aineeseen nähden eli vaaleampana. T2-painotteisessa kuvassa neste ja rasva ovat valkoisia. Patologiset muutokset näkyvät myös muuta kudosta vaaleampana ja aivomuutokset saadaan selkeästi esille. T2-painotuksella

voidaan käyttää FLAIR-sekvenssiä (Fluid Attenuated Inversion Recovery), joka häivyttää nesteen signaalin, jolloin patologisten muutosten erotuskyky paranee.

DTI

Diffuusiotensorikuvaus (DTI, diffusion tensor imaging) perustuu vesimolekyylien satunnaiseen liikkumiseen eli diffuusiointumiseen kudoksessa, kudosten rajapinnoilla sekä kudosten välillä. DTI-tekniikan avulla voidaan määrittää valkean aineen aksonaalinen organisatio anisotropista diffuusiota hyödyntämällä. Anisotropinen diffuusio tarkoittaa molekyylien pyrkimystä liikkua tiettyyn suuntaan, esimerkiksi aksonin myötäisesti. Isotropisessa diffuusiossa liike kohdistuu symmetrisesti kaikkiin suuntiin. DTI-kuvauksessa määritettäviä suureita diffuusion suunnan selvittämiseksi ovat fraktionaalinen anisotropia (FA, fractional anisotropy), keskimääräinen diffusiivisuus (MD, mean diffusivity), aksiaalinen diffusiivisuus (AD, axial diffusivity) ja radiaalinen diffusiivisuus (RD, radial diffusivity). Fraktionaalinen anisotropia vaihtelee arvojen nolla ja yksi välillä, ja nolla tarkoittaa isotrooppista ja yksi anisotrooppista diffuusiota. Mitä lähempänä FA:n arvo on yhtä, sitä yhdensuuntaisempaa diffuusio on, esimerkiksi valkean aineen radastossa. Keskimääräinen diffusiivisuus kuvaa keskimääräistä veden diffuusion suuruutta aivokudoksessa. Suuremmat arvot tarkoittavat isotrooppisempaa diffuusiota. Aksiaalinen diffusiivisuus tarkoittaa pääasiallisen diffuusion akselin suuntaisen diffuusion määrää ja radiaalinen vastaavasti sitä kohtisuoran vektorin suuruutta. Diffuusiotensorikuvausta voidaan käyttää valkean aineen mikrorakenteen radastojen ja poikkeavuuksien, kuten inflammaation, ödeeman ja tuumoreiden tutkimiseen.

C. TAULUKOT

Tutkimus	N program	N verkkoit	Tutkimusasetelmä	Syntymäpäin	Syntymäviikk	Kuvaritamisikä	Modalliteetti	Tiedot	Resoluutio	Viipale	Outcome metrics	ROI	Kognitiiviset testit	Päätulokset
Young et al. 2015	65 (n=35, n=30)		Pitkittäis	1162,5 (263,5-28,84)	(1,78)	30,14 viikkoa; 42 viikkoa	T1 ja T2	1,5 T	1x1x1 mm3		tilavuus	kokonaistilavuus ja putzmen, globus pallidus, caudatus ja talamus	WPPSI-III, CELF Pre-2, VMI	Aivot kasvivat ennenaikaisen iän ja korjaus täysikäisen iän välisenä aikana lineaarisesti
Heet Parkh, 2013	38		Pitkittäis	750,8 (143,1)-35,5	(1,6)	38,7 PMA	T2		2 mm	white matter signal abnormalities (WMSA)	subkortikaalinen WM, ainteriorinen ja posteriorinen periventrikulaarinen WM sekä centrum semiovale	BSID-III	Suurat WMSA-arvot korrodioivat sekä matalien kognitiivisten etä kielellisten pisteiden kanssa.	
Woodward et al. 2012	106 ja 109		Pitkittäis	1065,9 (312,6-27,9)	(2,3)	39-41 raskausviikkoa	T2	1,5 T			valkean aineen häiriöt	valkeaa aine	WPPSI-R, CELF-WI-III	Valkean aineen häiriöiden ykävöudellä yhteys mitattujen kognition osa-alueiden viivästysriskiin. Keskosten, joilla ei valkean aineen häiriötä, ja täysikäisesti syntyneiden välillä ei merkittävää eroa. Yleisesti keskosilla suuremmat riskit viivästymiseen (älykyys, kielen kehitys ja toiminnanohjaus)
Iwata et al. 2012	76 (n=46, n=30)		Pitkittäis	1118 g		28,6-42 vk PMA	T1		6 mm		valkean aineen häiriöt, DEHSI	WISC-III	Valkean aineen häiriöt ennustivat huonompaa suoritustusta neurokognitiivisista testeistä. Harmaan aineen häiriöillä ei havaittu vastaavaa yhteyttä.	
							T2		6 mm					
							FLAIR		6 mm					
Reidy et al., 2013	198 (n=94, n=104)	70 (35/35)	Pitkittäis	960 g (222)	27,4 (1,9)	7 vuotta	T1 ja T2	1,5 T			valkeaa aine	valkeaa aine	NEPSY-II, CELF-4, Test of Language Competence	Keskosilla huonompaa suoritustusta kaikista mitatuista kielen osa-alueista, mihin liittyy myös täysikäisenä syntyneitä enemmän valkean aineen häiriötä.
Kessler et al., 2005	73 (n=32, n=41)	33 (n=18, n=15)	Pitkittäis	966 (168) g	28,3 +/- 1,9	8,5 vuotta	T1 (?)	1,5 T	1,2 mm		gyrfikaatioindeksi	Temporaalilohkot	WISC-III, PPVT-R, PIAT-R	Temporaalialueella ryhmien välinen ero gyrfikaatiossa, joka korreloi vasemmanla puolella harmaan aineen voivymien kanssa ennenaikaisesti syntyneillä.

Taulukko 1. Tiivistelmä katsauksen rakenteellisista tutkimuksista.

Tutkimus	Noretern	Nverrokti	Tutkimusasetelma	Syntymäpaiko	Syntymäviikko	Kuvantamistekniikka	Modalliteetti	Taljat	Resoluutio	Viipale	Outcome m. ROI	Kognitiiviset testit	Päätulokset
Parikh et al., 2013	36 (n=19, n=17)		Pikkittäis	760,3 (145,6)	25,6 (1,5)	38,3 PMA	DTI	3,0 T	Z mm	MD, AD, RD, DEHSI	centrum semiovale	BSID-III	DEHSI-volyymin ja kielimittauksen välillä korrelaatio, kuten myös kielimittauksen ja kokonais-MDN, -AD:n ja -RD:n välillä DEHSI-alueilla
Sälven et al., 2017	43 (n=25, n=18)		Pikkittäis	1205 g (645-1990)	30 (24-33)	42,12 PMA viikkos>22 kk	DTI	3,0 T	2x2x2 mm3	FA	Broca ja Wernicke	BSID-III	Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että täysikäisuuden alkaneen oikean ja vasemman fasciculus arcuatus rakente vaikuttaa lapsen myöhempiin kielelliseen osaamiseen.
Young et al., 2017	105 (n=55, n=50)		Pikkittäis		28,6 PMA, 42,29 v. PMA, 2 v, 4 v	n, 30,29 v. n, 30,29 v. PMA, 42,29 v. DTI	DTI	1,5T, 1,5T, 1,5T ja 3T	0,8 x 0,8 x 0,88 x 1,6: 1,44 x 1,44 x 2,3 ja 2 x 2 x 2	FA, AD, MD, RD	corpus callosum, capsula internan anterottinen ja posterottinen haara, capsula internan retroientrikulaarinen osa, corona radiata anterior, superior ja posterior, capsula externa, radiatio thalamus posterior, fasciculus longitudinalis superior, fasciculus occipitofrontalis superior ja inferior	WPPSI-III, CELF-Pre-2, Beery VMI	Suurin muutos DTI-suureissa täysikäisen iän ja kahden vuoden iän välillä. 2 ja 4 vuoden välillä selkeää taantuma kehityksen nopeudessa. Hitaampi muutos MD:ssä ja RD:ssä vasemman puolen capsula internassa ja eterssissä korreloi huonomman älyllisen ja kielellisen suorituksen kanssa.
Dodson et al., 2018	36 (n=23, n=13)	43 (n=16, n=27)	Poikkileikkaus	1325 +/- 461 g	29,4 v +/- 2,4	6 vuotta	DTI	3,0 T	0,973x0,9 375x2 mm3	FA	Fasciculus arcuatus, fasciculus longitudinalis superior, fasciculus uncinatus	CELF-4, Core Language composite score, WASI II, Comprehensive Test of Phonological Processing	Ae-L:n ja SLF:n F:n ja fonologisen tiedotisuuden välinen assosiaatio saman aineen molemmilla ryhmillä sekä myöskin SLF:n F:n ja keskeisen kielitaidon välinen yhteys. UF-R:n keskimmäisessä F:n ja keskeisen kielitaidon yhteyteen vaikuttanut syntymäryhmä
Murner-Lavanchy et al., 2018	145 (n=74, n=71)	33 (n=17, n=16)	Poikkileikkaus	995 (1011)	28 (10)	7,5 (0,3) vuotta; 7,6 (0,2)	DTI	3,0 T	1,7x1,7x1,7 mm3; 2,5x2,3x2,3 mm3	FA, AD, MD, RD, aksonein suunta ja tiheys	fasciculus arcuatus	CELF-4, NEPSY-II	Välkeän aineen epäkypsä mtkorakemne yhteydessä heikompaan kielisuorutukseen keskosi

Taulukko 2. Tiivistelmä katsauksen diffuusiotutkimuksista.

Tutkimus	N verroin	N verokiti	Tutkimusasetelma	Syntyväpaine	Syntyväviikk	Kuvantamistekniikka	Modaali	Testit	Resoluutio	Vilpale	Outcome metrics	ROI	Kognitiiviset testit	Päättyökset
Baldoli et al., 2014	29 (n=16, n=13)	26 (n=12, n=14)	pitkittäis		29 + 6 pv:ää ajanjaksona	29-45 PMA kolmena ajanjaksona	EPH	3.0 T	2,8x2,8x3mm ³	4mm	BOLD-signaali, FA	SMG, STG, IF-G, temporo-okkipitaalikort eks. talamus	Griffiths Mental Development Scales	Kielialueiden progressiivisesti muuttuva aktivaatioalue keskiosilla, ensin vasemmanpuoleinen, josta muuttuu bilateraaliseksi, jonka jälkeen asymmetrisesti lateraalisuutta vasemmalle. Korjuttu lähtäen keskiosilla hitaammin kehittyvä kuin täysikäisillä. FA lisääntynyt myös valkeassa aineessa progressiivisesti keskiosilla.
Thomsson et al., 2017	14	27 (n=12, n=14)	pitkittäis		29.5 p 30.3 raskausviikk	29.5 p 30.3 raskausviikk (sikiötia)	EPH BOLD	3.0 T		4mm	pre-kielialueet	Brocan ja Wernickin alueet sekä niiden homologit	WISC-III, CELF	Nuoremilla keskiosilla vanhempiä keskiosia heikompaan konnektivisuutta, vanhemmilla keskiosilla arvot lähempänä täysikäisiä verkkoja
Kwon et al., 2015	26 (n=8, n=18)	28 (n=12, n=14)	Poikkeiliekkaus	970 +/- 280 g	27 +/- 1.5	39.6 (PT) ja 42.3	T1 ja MPRAGE	3.0 T		4mm (T1) ja 1 mm	Brocan ja Wernickin alueet sekä niiden homologit	WISC-III, CELF	Keskiosilla vasemmanpuoleinen alentunut konnektivisuus ja lateraalisuus kielialueilla sekä suurempi kontralateraalinen konnektivisuus alueella BA39. E-konnektivuuksia lateraalisuuden ja ennenaikaisuuden asteen välillä.	
Choi et al., 2018	31 (n=12, n=19)	29 (n=12, n=14)	Poikkeiliekkaus	28.3 +/- 1.7	4 vuotta		T1	3.0 T	1x1x1 mm ³		toiminnallinen konnektivisuus	WISC-III, CELF	Alentunut konnektivisuus Brocan homologia, Wernickin alueella ja Wernickin homologia keskiosilla sekä intra- että interhemisfäärisesti	
Gorzo et al., 2009	54 (n=26, n=28)	30 (n=12, n=14)	Poikkeiliekkaus	977 (169.5) g	28.2 (1.9)	8 vuotta	BOLD-EPH				toiminnallinen konnektivisuus	WISC-III, PPVT-R, PIAT-R	Isänsyntyneet konnektivisuus ipsi- ja kontralateraalisesti Wernickin alueella keskiosilla	
Peterson et al., 2002	23 (n=9, n=14)	31 (n=12, n=14)	pitkittäis	999 (181.3) g	28.8 (1.7)	8 vuotta	T1	1.5 T		7mm, 1.2 mm	toiminnallinen aktivaatio	WISC-III	Eri aivoalueiden aktivaatio semanttisessa ja fonologisessa prosessoinnissa kuin täysikäisillä: verbaalisen AQ:n ja semanttisen prosessoinnin aktivaatioalueita positiivinen korrelaatio	
Mulner-Lavandy et al., 2014	56 (50/50)	32 (n=12, n=14)	Poikkeiliekkaus	1276.2 g	30.0 (2.4)	7-12 v	T1	3.0 T	1 mm		lateraalisuudenkehä, fronto-temporaaliset kielialueet	WISC-IV ja ELFE	Keskiosilla bilateraalinen organisaatio säilyi pidempään. Kieliverkostot näytivät muodostuvan täysikäisten kieliverkostojen kaltaiseksi lapsilla myöhemmällä iällä.	

Taulukko 3. Tiivistelmä katsauksen toiminnallisen kuvantamisen tutkimuksista.