

**AIVOJEN SUBKORTIKAALISTEN RAKENTEIDEN MORFOMETRIAN YHTEYS  
MOTORISEEN SUORITUSKYKYYN CP-VAMMAISILLA LAPSILLA**

Valtteri Huttunen

Biomekaniikan pro gradu -tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2022

Työn ohjaajat: Harri Piitulainen ja Maria Hakonen

## TIIVISTELMÄ

Huttunen, V. 2022. Aivojen subkortikaalisten rakenteiden morfometrian yhteys motoriseen suorituskyykyyn CP-vammaisilla lapsilla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, Biomekaniikan pro gradu -tutkielma, 48 s.

CP-vamma (engl. cerebral palsy) kattaa laajan kirjon kehityksellisiä motorisen toiminnan häiriöitä. Aiheuttajana on yleensä aivoihin kohdistuva vamma tai poikkeama. Oireyhtymä on luonteeltaan pysyvä, mutta non-progressiivinen. Motoristen häiriöiden ohella esiintyy usein sensorisen prosessoinnin, kognition ja kommunikaation heikkenemistä. Aivojen magneettikuvauksella (MRI) havaitaan CP-vammassa usein valkean ja harmaan aineen katoa. Vaurioita ja poikkeamia tavataan aivoissa sekä kortikaalisella että subkortikaalisella tasolla. Sensorimotorisen toiminnan taso on usein CP-vammassa alentunut. Tämän havaintotutkimuksen tarkoituksena oli verrata subkortikaalisten rakenteiden morfometriaa CP-vammaisten lasten (CP-ryhmä) ja neurotyypillisesti kehittyneiden vertaisten (TD-ryhmä) välillä. Lisäksi tutkittiin morfometrian yhteyttä motorista suorituskyykyä ja sensorimotorista integraatiota mittaavien testien tuloksiin.

Tutkimusotoksen muodostivat 31 CP:tä (ikä  $13,3 \pm 2,2$  v) ja 34 TD:tä (ikä  $14,0 \pm 2,4$ ). CP-ryhmässä 18:lla oli hemiplegia ja 13:lla diplegia. Tutkittavien  $T_1$ -painotetut aivojen MRI-kuvat tarkastettiin, käsiteltiin ja segmentoitiin MRI-analyyysiin soveltuvalla kuvankäsittelyohjelmalla (FreeSurfer). Segmentointiprosessissa laskettiin tilavuudet aivorungolle, talamukselle, sekä pikkuaivojen valkealle (PIKKU<sub>WM</sub>) ja harmaalle aineelle (PIKKU<sub>GM</sub>). Lisäksi tarkasteltiin aivojen kokonaistilavuutta (KOKTIL) ja isoainojen valkean aineen tilavuutta (ISO<sub>WM</sub>). Tutkittaville oli tehty useita motorista suorituskyykyä ja sensorimotoriikka mittaavia toiminnallisia testejä. Nine-hole-peg testin (PEG) ja Box & Block Testin (B&B) normalisoiduista tuloksista muodostettiin käsien motorista taitoa kuvaava muuttuja (MOT<sub>taito</sub>). Tutkittavilta arvioitiin sekä stereognosiaa (että kinestesiaa). Seisoma-asennon staattista tasapainoa (STAB<sub>staat</sub>) tarkasteltiin painelevymittauksella, ja kävelyn aikaista dynaamista tasapainokyykyä (STAB<sub>dyn</sub>) inertiaalimitausyksiköillä (IMU).

Tuloksissa ilmeni selkeitä ryhmien välisiä eroja valikoitujen aivorakenteiden tilavuuksissa ( $p \leq 0,001$ – $0,027$ ). Aivojen kokonaistilavuuden kontrollointi vaimensi eroja hieman ( $p \leq 0,001$ – $0,040$ ), mutta kaiken kaikkiaan tilavuudet olivat kuitenkin CP:llä selvästi alhaisemmat kuin TD:llä. Sensorimotorisissa testeissä CP:n tulokset olivat huomattavasti TD:tä heikommät ( $p \leq 0,001$ – $0,006$ ). Pienempi aivorungon tilavuus oli yhteydessä heikompaan käden kinestesiaan ( $r = -0,298$ ;  $p = 0,049$ ). Heikompi MOT<sub>taito</sub> oli yhteydessä pienempään tilavuuteen sekä aivorungossa ( $r = 0,378$ ;  $p = 0,010$ ), että talamuksessa ( $r = 0,386$ ;  $p = 0,016$ ). Usean muuttujan lineaariseen regressiomalliin (MLR) sisällytettiin kontrollimuuttujiksi ikä, sukupuoli ja aivojen kokonaistilavuus. Aivorungon havaittiin ennustavan merkitsevästi ( $\beta = -0,45$ ;  $p = 0,020$ ) kinestesiaa ( $R^2 = 0,37$ ;  $p = 0,001$ ). Pienempi aivorunko ennusti heikompa kinestesiaa. Ryhmien väliset erot rakenteellisissa ja motorisissa muuttujissa vastasivat hypoteeseja ja mukailivat aikaisempaa tutkimustietoa. Aivorunko vaikuttaa keskeiseltä rakenteelta, joka voi selittää CP-vamman sensorimotorisia oireita. Aivorungon tilavuuden yhteys kinestesiaan heijastelee rakenteen tärkeää roolia motorisen suunnittelun ja toteutuksen mahdollistajana.

Asiasanat: cp-vamma, aivot, subkortikaalinen, morfometria, sensoriikka, motorinen suorituskyyky

## ABSTRACT

Huttunen, V. 2022. Morphometry of subcortical brain structures and its association with motor performance in children with cerebral palsy. Faculty of Sport and Health Science, University of Jyväskylä, Master's Thesis in Biomechanics, 48 p.

Cerebral palsy (CP) encompasses a large variety of developmental motor disorders, often caused by an injury or abnormality in the brain. The condition is permanent but non-progressing. In addition to motor impairments, decline in sensory processing, cognition and communication is observed often. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain has been used to detect loss of white and grey matter volumes in CP. Lesions and abnormalities are observed on both cortical and subcortical levels alike. Manual fine motor dexterity, as well as balance and other measures of sensorimotor function are often decreased in CP. The purpose of this observational study was to compare subcortical structural morphometry between children with CP and their typically develop peers (TD). The association of morphometry on measures of motor performance and sensorimotor integration was also investigated.

The study sample consisted of 31 CP ( $13,3 \pm 2,2$  years old) and 34 TD ( $14,0 \pm 2,4$  years old) children. Among the CP group 18 were hemiplegic and 13 were diplegic. T<sub>1</sub>-weighted MRI of the brain was inspected, processed and segmented with an image processing software (FreeSurfer) suited for morphometry analysis. The segmentation yielded volumes for brainstem, thalamus, cerebellar white (PIKKU<sub>WM</sub>) and grey matter (PIKKU<sub>GM</sub>). The total brain volume (KOKTIL) was also examined, in addition to cerebral white matter volume (ISO<sub>WM</sub>). The subjects went through multiple tests assessing sensorimotor performance. Nine hole peg test (PEG) and Box & Block Test (B&B) yielded a variable describing manual motor skill (MOT<sub>taito</sub>). Stereognosia and kinesthesia were assessed. Postural static stability (STAB<sub>staat</sub>) was determined on a force plate. Dynamic stability (STAB<sub>dyn</sub>) during walking was assessed via wearable inertial measurement units (IMU).

Significant group differences were found in the selected brain structures ( $p \leq 0,001-0,027$ ). Controlling for total brain volume attenuated the between groups effect slightly ( $p \leq 0,001-0,040$ ), but overall, the volumes were significantly lower in CP compared to TD. Sensorimotor test scores were significantly lower in CP ( $p \leq 0,001-0,006$ ). Lesser volume of the brainstem was associated with decreased kinesthesia ( $r = -0,298$ ;  $p = 0,049$ ). Lesser MOT<sub>taito</sub> was associated with a greater volume in brainstem ( $r = 0,378$ ;  $p = 0,010$ ) and thalamus ( $r = 0,386$ ;  $p = 0,016$ ). Age, sex, and total brain volume were entered into multiple linear regression (MLR) as control variables. Brainstem ( $\beta = -0,45$ ;  $p = 0,020$ ) predicted kinesthesia significantly ( $R^2 = 0,37$ ;  $p = 0,001$ ). Smaller brainstem volumes predicted decreased kinesthesia. Group differences in both structural and motor variables were in line with the hypotheses. Brainstem seems to be a central structure that could explain the sensorimotor symptoms in CP. The association of brainstem with kinesthesia its vital role in enabling motor planning and execution.

Key words: cerebral palsy, brain, subcortical, morphometry, sensory function, motor performance

## KÄYTETYT LYHENTEET

|                       |  |
|-----------------------|--|
| CP                    | cerebral palsy, CP-vamma, CP-oireyhtymä  |
| TD                    | typically developed, tyypillisesti kehittynyt (kontrolli)                      |
| MRI                   | magnetic resonance imaging, magneettikuvaus                                    |
| SCPE                  | Surveillance of Cerebral Palsy in Europe                                       |
| PVL                   | periventricular leukomalacia, valkean aineen kato aivokammioiden alueella      |
| HP                    | hemiplegia   |
| DP                    | diplegia   |
| IMU                   | inertial measurement unit, inertiaalimittausyksikkö                            |
| GMFCS                 | Gross Motor Function Classification System                                     |
| MACS                  | Manual Ability Classification System   |
| BFMF                  | Bimanual Fine Motor Function   |
| WHO                   | World Health Organization, Maailman terveysjärjestö                            |
| PEG                   | Nine-hole-peg -test  |
| B&B                   | Box & Block test   |
| ANCOVA                | analysis of covariance, kovarianssianalyysi                                    |
| MLR                   | multiple linear regression, usean muuttujan lineaarinen regressio              |
| WM                    | white matter, valkea aine  |
| GM                    | grey matter, harmaa aine   |
| PIKKU <sub>WM</sub>   | pikkuaivojen valkea aine   |
| PIKKU <sub>GM</sub>   | pikkuaivojen harmaa aine   |
| ISO <sub>WM</sub>     | isoaivojen valkea aine   |
| KOKTIL                | aivojen kokonaistilavuus   |
| MOT <sub>taito</sub>  | käden motorisen taidon indeksi (karkea- ja hienomotoristen testien yhdistelmä) |
| STAB <sub>staat</sub> | seisoma-asennon staattinen tasapaino   |
| STAB <sub>dyn</sub>   | kävelyn aikainen dynaaminen tasapaino  |

## SISÄLLYS

### TIIVISTELMÄ

### ABSTRACT

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | JOHDANTO .....   | 1  |
| 2     | CP-VAMMA .....   | 3  |
| 2.1   | CP-vamman oireiden luokittelu .....  | 3  |
| 2.1.1 | Kliiniset neurologiset tunnusmerkit .....                                  | 3  |
| 2.1.2 | Neuroanatominen luokittelu .....   | 6  |
| 2.2   | Riskitekijät ja niiden ajoittuminen .....                                  | 7  |
| 2.3   | Ehkäisy ja hoito.....  | 9  |
| 3     | MOTORISEN SUORITUSKYVYN ARVIOINTI.....                                     | 11 |
| 3.1   | Kokonaisvaltainen motorinen suorituskky.....                               | 11 |
| 3.2   | Käden motoriikan testaaminen.....  | 14 |
| 3.3   | Sensorimotorisen integraation, kinestesian ja tasapainon testaaminen ..... | 14 |
| 4     | AIVOJEN MAGNEETTIKUVAUSLÖYDÖKSET CP-VAMMASSA.....                          | 17 |
| 5     | TUTKIMUKSEN TARKOITUS .....  | 20 |
| 6     | MENETELMÄT.....  | 22 |
| 6.1   | Tutkittavat .....  | 22 |
| 6.2   | Mittaukset ja aineiston keruu .....  | 22 |
| 6.3   | Aineiston analyysit.....   | 24 |
| 7     | TULOKSET.....  | 27 |
| 7.1   | Ryhmien välinen vertailu .....   | 27 |
| 7.2   | Korrelaatioanalyysi ja usean muuttujan lineaarinen regressio .....         | 33 |
| 8     | POHDINTA.....  | 36 |
| 8.1   | Ryhmien väliset erot aivorakenteissa.....                                  | 36 |
| 8.2   | Ryhmien väliset erot sensorimotoriikassa.....                              | 37 |
| 8.3   | Aivorakenteiden ja sensorimotoriikan välinen yhteys .....                  | 38 |
| 8.4   | Tutkimuksen rajoitteet ja tulevaisuuden näkymät.....                       | 40 |
|       | LÄHTEET.....   | 43 |

# 1 JOHDANTO

CP-vamma tai CP-oireyhtymä (engl. cerebral palsy) on yläkäsite laajalle kirjolle liikkumisen ja ryhdin kehityksellisiä häiriöitä, jotka ovat pysyviä ja saavat yleensä alkunsa sikiö- tai imeväisiässä tapahtuneesta aivoihin kohdistuvasta non-progressiivisesta vauriosta tai poikkeamasta. Se on yksi merkittävimmistä motoristen häiriöiden aiheuttajista lapsilla, sillä on arvioitu, että CP-vammaa ilmenee 1,5–3:lla lapsella joka 1000:ta onnistunutta synnytystä kohden (Sadowska ym. 2020). Motorisen toiminnan häiriöiden ohella esiintyy usein myös tuntoaistimuksiin, havaintokykyyn, kognitioon, kommunikaatioon ja käyttäytymiseen liittyviä häiriöitä. Lisäksi epilepsia, sekä tuki- ja liikuntaelimestön ongelmat ovat yleisiä. (Rosenbaum ym. 2007) Toiminnanohjaus niin välittömissä tilanteissa kuin pitkälläkin tähtäimellä on CP-vammassa heikentynyt (Weierink ym. 2013). CP-vamma on siis oireyhtymänä sangen moniselitteinen, ja sen osatekijöitä ja niiden taustamekanismeja on tyypillisesti vaikea erottaa toisistaan selkeästi.

Aivojen rakenteellisella morfometrialla tarkoitetaan niiden muoto-ominaisuuksien, kuten tilavuuden ja paksuuden mittaamista. Aivotutkimuksen saralla magneettikuvantaminen (MRI) on sallinut aivojen rakenteiden tarkastelun jo pitkään. Nykyään automatisoidut kuvankäsittelyprosessit mahdollistavat tarkkojen rakenteellisten parametrien laskemisen MRI-kuvien pohjalta. FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) on valikoima aivojen morfometriseen analyysiin soveltuvia kuvankäsittelytyökaluja, joiden avulla MRI-kuvista voidaan määrittää tilavuuksia ja täten mitata esimerkiksi valkoisen tai harmaan aineen määrää (Dale ym. 1999; Fischl 2002). CP-vamman yhteydessä havaitaan usein subkortikaalisen valkean ja harmaan aineen rakenteiden vaurioita ja tilavuuden alenemaa (Aravamuthan & Waugh 2016; Bodensteiner & Johnson 2006; Krägeloh-Mann & Horber 2007). Tällaisia subkortikaalisia rakenteita ovat muun muassa aivorunko, talamus ja pikkuaivot (Aravamuthan & Waugh 2016; Himmelmann ym. 2017; Krägeloh-Mann 2002; Mu ym 2014).

Motorinen suoritus- ja toimintakyky ovat CP-vamman yhteydessä yleensä heikentyneet merkittävästi (Rosenbaum ym. 2007). Myös sensorisen tiedon prosessointi voi olla CP-vammassa vaimentunut, mikä aiheuttaa vaikeuksia sensorimotorista integraatiota vaativassa toiminnassa (McClelland & Lin 2021). Lisäksi esimerkiksi staattinen ja dynaaminen tasapainokyky ovat CP-vammaisilla usein heikentyneet. (Kenis-Coskun ym. 2016). Erinäisten subkortikaalisten rakenteiden – kuten aivorungon, talamuksen ja pikkuaivojen – tilavuuksien ja motorisen suorituskyvyn luokittelun välillä on havaittu yhteyksiä (Ballester-Plané ym. 2017; Kline ym. 2020).

Tämä yhteys ei kuitenkaan tule aina esiin (Mu ym. 2014), eikä aivojen rakenteen ja motorisen toiminnallisuuden välillä ole vielä pystytty asettamaan suoraa riippuvuussuhdetta (Papadelis ym. 2019). Yksittäisten aivorakenteiden tilavuuksien ja spesifimpien motorisen tai sensorimotorisen suorituskyvyn testien välisestä yhteydestä ei tunnu löytyvän paljoa aikaisempaa tutkimustietoa.

Tämän havaintotutkimuksen tarkoituksena oli selvittää subkortikaalisten aivorakenteiden morfometrisia eroja CP-vammaisten lasten ja neurotyypillisesti kehittyneiden vertaisten välillä. Lisäksi haluttiin selvittää, onko morfometrialla yhteyttä motorista suorituskkyä ja sensorimotorista integraatiota arvioivien testien tuloksiin. Ryhmien välisen vertailun ja korrelaatioanalyysin lisäksi käytettiin lineaarista regressiota tarkastelemaan aivorakenteiden tilavuuksien ynnä muiden taustamuuttujien mahdollista roolia motorisen toiminnan ennustajana.

## 2 CP-VAMMA

CP-vamman taustalla tiedetään vaikuttavan motoristen aivoalueiden ja hermoratojen toiminnallisia tai rakenteellisia vaurioita, mutta sekä vamman oireisto että mekanismit voivat olla hyvinkin monimuotoisia eri yksilöiden välillä (Reid ym. 2011). Oireet kehittyvät varhaislapsuuden aikana vaihtelevalla tahdilla, minkä vuoksi CP-vamman diagnosointi on haastavaa ja vaatii aikaa onnistuakseen varmuudella. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) suosittelema optimaalinen ikä CP-diagnoosin vahvistamiseen on viisi vuotta, koska oireiden laatu ja ajoitus voivat vaihdella paljonkin kehittyvien yksilöiden välillä (Cans ym. 2009). Tässä kappaleessa käsitellään CP-vamman määritelmiä, CP-vammaan liittyviä riskitekijöitä ja niiden ajoitumista, sekä mahdollisia keinoja sen ehkäisyyn ja hoitoon.

### 2.1 CP-vamman oireiden luokittelu

Oireyhtymän luonteen vuoksi on osoittautunut hyvin vaikeaksi laatia yksiselitteistä, spesifiä luetteloa CP-vamman tunnusmerkeistä, minkä vuoksi vamman vakavuutta on pitkälti jouduttu arvioimaan käytännössä vain toimintakykyä tarkastelemalla (Reid ym. 2011). Motoristen toimintojen lisäksi on tarkkailtu muun muassa somatosensorista toiminnallisuutta ja kognition tasoa, sillä oireyhtymän yhteydessä on usein havaittavissa myös ei-motorisia oireita. Näistä muutamia yleisimpiä ovat kognitiivisen suorituskyvyn heikentyminen, epilepsia, tuki- ja liikuntaelimistön epämuodostumat, tunto- ja havaintokyvyn vioittumat, sekä kommunikaatioon liittyvät ongelmat, kuten puheentuoton ja kuulemisen vaikeudet. (Reid ym. 2011; Rosenbaum ym. 2007; Bax ym. 2006) Aivokuvantamismenetelmien kehittymisen myötä CP-vamman tutkimuksessa on päästy tarkastelemaan entistä paremmin myös aivojen rakenteellisia vioittumia (Himmelmann ym. 2017). Seuraavissa osioissa käydään läpi joitakin olennaisimpia käytänteitä, joiden perusteella CP-vammaa voidaan luokitella ja arvioida kliinisessä ympäristössä.

#### 2.1.1 Kliiniset neurologiset tunnusmerkit

CP-vamman kliininen luokittelu on perinteisesti pohjautunut vaurioiden sijaintiin aivoissa, sekä siihen, missä kehon osissa ja kuinka voimakkaina neurologiset häiriöt ilmenevät. Balfin ja Ingramin (1955) esittämä kliininen luokittelusysteemi on edelleen yksi käytetyimmistä CP-



vamman yhteydessä (Sadowska ym. 2020). Alla käydään läpi sen keskeisimmät luokitteluun liittyvät käsitteet.

*Hemiplegia.* Unilateraalinen pareesi eli osittaishalvaus, joka usein ilmenee spastisuutena (lisääntyneenä lihasjäykkyytenä) ja raajojen nivelten kroonisena fleksiona. Nämä vaikutukset korostuvat usein yläraajoissa alaraajoihin verrattuna. Oireet ovat usein vakavammat, jos häiriö kohdistuu dominantin puolen raajaan. On havaittu, että oikean puolen hemiplegiassa esiintyy paljon useammin myös puheen häiriöitä kuin vasemman puolen tapauksessa. Lievässä hemiplegiassa vammautunuttakin kättä voidaan käyttää arjen askareissa itsenäisesti. Keskivaikeilla tapauksilla altistuneen puolen raajaa voidaan käyttää apuna molempia käsiä vaativissa tehtävissä. Vaikeissa tapauksissa raajan käyttö on lähes mahdotonta. (Balf & Ingram 1955; Sadowska ym. 2020)

*Diplegia.* Moleminpuolinen spastinen pareesi, joka ilmenee kahdessa, kolmessa tai neljässä raajassa. Kahden raajan tapauksessa kyseessä ovat yleisimmin alaraajat, jolloin käytetään nimitystä paraplegia. Myös kolmen ja neljän raajan diplegiassa vaikutukset ovat alaraajoissa yleensä vakavammat. Diplegian oireet kehittyvät usein tietyssä järjestyksessä, mutta ajoitus voi vaihdella yksilöiden välillä. Pian syntymän jälkeen on havaittavissa hypotoniaa eli lihasten veltoutta ja liikkuminen on puutteellista. Joitakin viikkoja tai kuukausia myöhemmin alkaa ilmetä dystonisia piirteitä: keho hakeutuu virheasentoihin, liikkeet hidastuvat ja lihastonius voimistuu (tätä yhdistelmää kutsutaan myös hypertonis-hypokineettiseksi). Tästä seuraava vaihe on yleensä kankeus, jossa etenkin ojentavat liikkeet ovat jäykkiä ja refleksiaktiivisuus säilyy tai jopa vaimenee. Toisinaan diplegia ei kehity tästä eteenpäin, mutta useimmiten seuraava ja viimeinen vaihe on spastisuus, jossa ilmenee kroonista fleksiota ja hyperrefleksiaa. Diplegian vakavuutta arvioidaan usein askellusta tarkastelemalla: lievissä tapauksissa askellus on lähinnä jokseenkin kömpelöä. Keskivaikeissa tapauksissa askellus on selvästi heikentynyttä ja juokseminen ei onnistu. Vaikeissa tapauksissa kävely onnistuu ainoastaan tuettuna tai avustettuna. (Balf & Ingram 1955; Cans ym. 2009; Sadowska ym. 2020)

*Tetraplegia.* Tunnettu myös kvadriplegiana; neliraajahalvaus. On toisinaan esitetty keskenään vaihtokelpoisena bilateraalisena hemiplegian kanssa, mutta määritelmässä on kuitenkin ollut eroja tulkitsijasta riippuen (Balf & Ingram 1955). Myös tetraplegian ja neljän raajan diplegian välillä on ymmärrettävästi ilmennyt hämmennystä ja tulkintaeroja (Cans ym. 2009). Tetraplegisessä CP-vammassa kaikki neljä raajaa ovat ainakin osittain halvaantuneet, mutta pareesi on

usein voimakkaampi yläraajoissa (vrt. alaraajojen vakavampi vammautuminen diplegiassa). Kaiken kaikkiaan tetraplegia on CP-tyypeistä vakavin sekä motorisen toiminnan että muiden oheishäiriöiden suhteen. Kognition heikentymistä ja epilepsiaa esiintyy hyvin usein, ja lisäksi esimerkiksi nielemiseen ja puheen tuottamiseen liittyvät vaikeudet ovat yleisiä. Lievissä tapauksissa käsien käyttö onnistuu jotenkuten ja keskivaikeissa tapauksissa jaloissa säilyy jonkinasteinen käytettävyyttä, mutta vaikeassa tetraplegiassa raajoja ei voida käyttää lainkaan, mikä merkitsee lähes täydellistä liikkumattomuutta. (Balf & Ingram 1955; Cans ym. 2009; Sadowska ym. 2020)

*Ataksia.* Ataksialla viitataan liikkeiden karkeuteen ja koordinaation puutteeseen. Ataksisessa CP-vammassa tahdonalaiset liikkeet voivat olla tarpeettoman voimakkaita, epätarkkoja ja rytmiltään haparoivia. Tyypillisesti esiintyy lihasjäykkyyden vähenemistä ja tasapainokyvyn heikentymistä, sekä toisinaan kroonista vapinaa. Oireiden luonteen vuoksi niiden alkuperä yhdistetään usein pikkuaivojen vammaan (Sadowska ym. 2020). Oireet voivat esiintyä symmetrisesti molemmin puolin kehoa tai pääosin unilateraalisesti. Lievä ataksia saattaa näyttäytyä vain kömpelyytenä ja keskivaikeissakin tapauksissa oireet haittaavat tavanomaisia aktiviteetteja melko vähän. Vaikeissa tapauksissa yksilö tarvitsee avustusta käytännössä kaikissa toiminnoissa, lukuun ottamatta hyvin yksinkertaisia arjen askareita. (Balf & Ingram 1955; Cans ym. 2009)

*Dyskinesia.* Dyskineettisessä CP-tyypissä ilmenee nimensä mukaisesti monenlaisia tahdosta riippumattomia liikkeen häiriöitä, jotka on liitetty subkortikaalisten rakenteiden vaurioihin (Sadowska ym. 2020). Sekä raajoissa että vartalossa esiintyy toistuvaa, hallitsematonta liikehdintää sekä lihastonuksen ailahtelua. Dyskinesia on käsitteenä melko laaja, minkä vuoksi dyskineettinen CP-vamma jaotellaan yleensä alaryhmiin. SCPE (2009) suosii tässä tapauksessa jakoa dystoniseen ja koreo-atetoottiseen tyyppiin, mikäli ne ovat tarpeeksi selkeästi erotettavissa toisistaan (rajatapauksissa käytetään ainoastaan termiä dyskinesia) (Cans ym. 2009). Dystonisen CP-vamman vallitsevia piirteitä ovat kehon virheasennot, tahdonalaisten liikkeiden vääristymät sekä tahdosta riippumattomat liikkeet. Kiertävät ja ojentavat liikkeet ovat hitaita ja kehonosat hakeutuvat fleksioon. Lihastonus ailahtelee, mutta on yleisesti ottaen koholla. Koreo-atetoottisessa CP-vammassa ilmenevät pakkoliikkeet vaihtelevat paljon: liikehdintä voi olla joko nopeaa, katkonaista ja nykivää (korea), tai hidasta, vääntelehtivää ja kiemurtelevaa (atetoosi). Dystonista CP-vammaa voi kuvailla myös hypertonis-hypokineettiseksi, ja koreo-atetoottista muotoa hypotonis-hyperkineettiseksi. (Cans ym. 2009; Sadowska ym. 2020; Balf & Ingram 1955)

CP-vamman oireisto ei kuitenkaan aina ole sovitettavissa yhteen tiettyyn yllä esitettyyn kuvaukseen, vaan oireet voivat vaikuttaa yhdistelevän useamman kategorian tuntomerkkejä. Epäselvät tapaukset on suositeltu luokiteltavan hallitsevimman oireen mukaan, kuitenkin ottaen ylös myös oleelliset sekundääriset havainnot (Balf & Ingram 1955; Cans ym. 2009). CP-vamman tarkka diagnosointi ja luokittelu on haastavaa, minkä vuoksi SCPE (2009) on myös ehdottanut käsitteistön typistämistä joiltain osin. Heidän mukaansa termien di- ja tetraplegia käyttö ei ole suositeltavaa, sillä niiden määritelmässä ilmenevät osittaiset päällekkäisyydet voivat herkästi johtaa tulkintavirheisiin. Heidän esittämässään vaihtoehtoisessa menettelyssä di- ja tetraplegian sijaan puhuttaisiin bi- tai unilateraalista spastisuudesta, ja ohessa mainittaisiin erikseen ne raajat tai kehonosat, joissa häiriöt ilmenevät. (Cans ym. 2009)

## 2.1.2 Neuroanatominen luokittelu

CP-vamman yhteydessä havaittavien aivokuvantamislöydösten luokittelemiseksi on myös pyritty laatimaan yhtenäisiä käytänteitä, mutta ainakaan toistaiseksi sellaisia ei liene otettu käyttöön virallisesti. Luokittelun tulisi olla mahdollisimman suoraviivainen ja minimoida tulkitsijasta riippuva vaihtelu, mutta sen täytyisi olla kuitenkin tehtävissä ”paljaalla silmällä”, sillä tarkemmat tilavuusanalyysit eivät liene mielekkäitä diagnosoinnin kannalta. SCPE-työryhmä on ehdottanut aikaisemman kirjallisuuden pohjalta systeemiä, jonka nimeksi tuli MRI Classification System (MRICS; suom. magneettikuvien luokittelujärjestelmä). MRICS luokittelee pääasialliset löydökset kolmeen alaryhmään: epämuodostumat, pääosin valkoisen aineen vauriot ja pääosin harmaan aineen vauriot. Mikäli löydös ei sovi näiden kolmen alle, se jaotellaan sekalaiseksi. Mikäli löydöksiä ei ole, aivokuvat luokitellaan normaaleiksi (mikä ei CP-vamman tapauksessa suinkaan ole mahdotonta). (Himmelman ym. 2017) Alla esitettyssä taulukossa on havainnollistettu MRICS:n luokitteluperiaatteet tiivistetysti.

TAULUKKO 1. Aivokuvalöydösten luokitteluperiaatteet CP-vammassa; MRICS (mukailtu ja suomennettu Himmelman ym. 2017).

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| A. Epämuodostumat                 | A1. Korteksin muodostumisen häiriöt<br>A2. Muut epämuodostumat (esim. pikkuaivojen hypoplasia, corpus callosumin ageneesi)  |
| B. Pääosin valkean aineen vauriot | B1. Periventrikulaarinen leukomalasia (PVL; lievä, kohtalainen)<br>B2. Aivokammion verenvuodon tai verenvuotoinfarktin seuraus<br>B3. Yllä mainittujen yhdistelmä |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| C. Pääosin harmaan aineen vauriot | C1. Tyvitumakkeiden/talamuksen vauriot (lievä, kohtalainen, vakava)<br>C2. Kortiko-subkortikaaliset vauriot<br>C3. Aivovaltimon infarktit |
| D. Sekalaiset                     | Esim. iso- tai pikkuaivojen atrofia, viivästynyt myelinaatio, aivorungon vauriot, ABC-kategorioihin sopimattomat                          |
| E. Normaali                       | Ei poikkeavuuksia   |

## 2.2 Riskitekijät ja niiden ajoittuminen

CP juontaa usein juurensa aivoissa sikiö- tai imeväisiällä tapahtuvaan vaurioon tai kehitykselliseen poikkeamaan. Keskosuus ja matala syntymäpaino ovat merkittäviä CP-vammalle ja motorisille kehityshäiriöille altistavia riskitekijöitä (esim. Bax ym. 2006; Sadowska ym. 2020; Williams ym. 2009). Keskosella tarkoitetaan ennenaikaisesti, ennen 37. raskausviikkoa syntyntä lasta (Käypä hoito -suositus 2018). Keskosuuden ”vakavuus” luokitellaan raskausviikkojen mukaan neljään ryhmään, jotka vaihtelevat hieman ennenaikaisesta syntymästä erittäin ennenaikaiseen syntymään (taulukko 2). Laajassa eurooppalaisessa CP-tutkimuksessa 431 kliinisesti tutkitusta CP-lapsesta miltei puolet (45,2%) oli syntynyt keskosena ja noin joka kymmenes (10,9%) erittäin ennenaikaisena keskosena (Bax ym. 2006). Suomessa vuonna 2016 kaikista 53 453 elävänä syntyneestä lapsesta keskosten osuus oli 5,6%, ja erittäin ennenaikaisten syntymysten osuus 0,2%. Esiintyvyydet eivät ole vaihdelleet Suomessa viime vuosikymmenenä merkittävästi. (Käypä hoito -suositus 2018) Suomessa keskosten osuus vuotuisista syntymistä on ollut yksi pienimmistä Euroopan maiden joukossa (Zeitlin ym. 2013).

TAULUKKO 2. Ennenaikaisen syntymän (keskosuuden) luokittelu raskausviikkojen mukaan (Käypä hoito -suositus 2018).

| Raskausviikko (viikot <sup>+päivät</sup> ) | Syntymän luokittelu       |
|--|---------------------------|
| 34 <sup>+0</sup> –36 <sup>+6</sup>         | hieman ennenaikainen      |
| 32 <sup>+0</sup> –33 <sup>+6</sup>         | kohtalaisen ennenaikainen |
| 28 <sup>+0</sup> –31 <sup>+6</sup>         | hyvin ennenaikainen       |
| alle 28 <sup>+0</sup>                      | erittäin ennenaikainen    |

Raskausaikana keskushermosto on hauraassa, kehittyvässä tilassa, ja täten hyvin altis erinäisille vauriotekijöille (Bax ym. 2006). Keskosuus on kuitenkin motorisille häiriöille altistava tekijä niilläkin ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla, joilla ei todeta CP-vammaa. Keskosilla esiintyy jopa kolmesta neljään kertaa suuremmalla todennäköisyydellä lieviä tai keskivaikeita motorisia häiriöitä keskiväestöön verrattuna (Williams ym. 2009). Keskosen aivoissa on valkoisen aineen kypsymättömyyden vuoksi useita vaurioille erityisen herkkiä alueita. Tätä heijastelee esimerkiksi gliosin puuttuminen, joka usein raportoidaan keskosilla valkoiseen aineeseen liittyvien vaurioiden yhteydessä. Gliosi eli gliasolujen paikallinen kertyminen on tyypillinen keskushermostoon kohdistuvan vamman aikaansaama reaktio, jota ei kuitenkaan yleensä keskoslapsilla tapahdu. (Bodensteiner & Johnsen 2006) Keskosuuden perusteella ei kuitenkaan voitane suoraan päätellä CP-vamman tyyppiä, sillä esimerkiksi dyskineettistä CP-vammaa todetaan enemmän ajallaan syntyneillä kuin keskosilla (Aravamuthan & Waugh 2016).

Raskauden viimeiselle kolmannekselle siirryttäessä aivojen perusrakenne on jo pitkälti muodostunut, ja kehitys alkaa painottua olemassa olevien rakenteiden kasvuun ja erikoistumiseen: aksoneja, dendriittejä sekä synapseja muodostuu lisää, ja tapahtuu myelinisaatiota. Tähän vaiheeseen ajoittuvat aivojen kehityshäiriöt johtavat siis pääsääntöisesti valkoisen aineen vaurioihin, joita CP-vammaisilla usein todetaankin. Motoriselle kehitykselle olennaisia valkoisen aineen rakenteita voi vaurioitua esimerkiksi aivokammioiden verenvuotoon liittyvien komplikaatioiden tai periventrikulaarisen leukomalasian (PVL; kammioiden läheisen valkoisen aineen kato) yhteydessä, joista jälkimmäisen alkuperä on usein hypoksis-iskeeminen. Molempia tavataan CP-lapsilla säännöllisesti. CP-vammalle altistavia harmaan aineen vaurioita puolestaan ajoittuu usein raskauden viimeisen kolmanneksen jälkipuoliskolle. Vaurioita havaitaan sekä aivokuoren että syvempien rakenteiden harmaassa aineessa: motorisella aivokuorella, talamuksessa, aivorungossa, pikkuaivoissa ja pikkuaivoissa. (Himmelman ym. 2017)

Raskaudenaikaiset infektiot vaikuttaisivat olevan hyvin yleinen riskitekijä CP-vamman kannalta: 400:sta kliinisen arvioinnin läpikäyneestä äidistä 39,5%:lla oli ollut infektio raskauden aikana. Etenkin sytomegaloviruksen on arveltu liittyvän CP-vammaan. Infektioiden lisäksi geneettiset ja ravitsemukselliset tekijät voivat vaikuttaa istukan vahingoittumiseen, mikä puolestaan voi altistaa lapsen hypoksis-iskeemisille kohtauksille ja siten valkoisen aineen vaurioille. Aikaisemmin on myös ajateltu, että hoitovirheet synnytyksen yhteydessä edesauttaisivat CP-vamman syntyä, mutta tämän on sittemmin todettu olevan hyvin epätodennäköistä. (Bax ym. 2006; Sadowska ym. 2020).

Sadowskan ym. (2020) katsausartikkelissa CP-vamman riskitekijät jaetaan neljään luokkaan: hedelmöitystä edeltävät, syntymää edeltävät (prenataali), synnytyksen läheisyyteen sijoittuvat (perinataali) ja synnytyksen jälkeinen (neonataali, postnataali). Koska oireyhtymä on moniselitteinen, on mahdollisia riskitekijöitäkin olemassa runsaasti. On kuitenkin arvioitu, että prenataaliset tekijät selittävät jopa 75% CP-tapauksista. Tällaisia tekijöitä ovat edellä mainittujen lisäksi muun muassa kohdunsisäinen hapenpuute, istukan poikkeamat, emättimen verenvuoto, monikkoraskaus ja äidin pitkäaikaissairaudet. (Sadowska ym. 2020)

### 2.3 Ehkäisy ja hoito

Yleisesti ottaen CP-vamma on luonteeltaan pysyvä, mutta keskushermoston plastisuuteen nojautuvia motorisia kuntoutusmenetelmiä on siitä huolimatta yritetty kehittää. Plastisuus on voimakkaimmillaan hermoston kehityksen alkuvaiheilla, minkä vuoksi CP-lasten kuntouttaminen on syytä aloittaa mahdollisimman varhain (Sadowska ym. 2020). CP-vammaisten lasten kävelykyvyn on huomattu paranevan, kun he harjoittelivat kävelyä kehonpainoa kannattelevalla juoksumatolla. Kävelyn nopeus ja kestävyys, sekä somatosensoristen aivoalueiden aktiivisuus kohenivat 6 viikon harjoitusjakson aikana. Tutkimuksen laatijat arvelivat positiivisten muutoksien johtuvan ehyiden hermoverkkojen toiminnan optimoinnista ja aivokuoren uudelleenjärjestelystä. (Kurz ym. 2012)

Novak ym. (2013) kävivät katsausartikkelissaan läpi lupaavalta vaikuttavia CP-vamman hoitomenetelmiä. Suhteellisen vahvan tieteellisen näytön tukemia menetelmiä olivat muun muassa nilkkojen kipsaaminen (kohentaa liikelaajuuksia), bimanuaalinen harjoittelu (parantaa käsien toimintaa etenkin hemiplegiassa), tehtäväkeskeinen motorinen harjoittelu (parantaa suorituskykyä toiminnallisissa aktiviteeteissa) ja selektiivinen dorsaalinen risotomia (tiettyjen hermojuurien poisto leikkauksella; lievittää spastisuutta ja parantaa kävelyn kinematiikkaa). Myös fyysisellä kuntoharjoittelulla oli hyötyjä, mutta ne katosivat nopeasti harjoittelun loputtua. Lisäksi CP-vamman laatu rajoittaa sopivia harjoittelumahdollisuuksia. (Novak ym. 2013)

Botuliinihoito vaikuttaisi olevan yksi lupaava menetelmä spastisen CP-vamman oireiden lievittämiseen. Botuliini vaimentaa lihaskankeutta, minkä ansiosta ryhti ja liikelaaajuudet voivat kohentua, ja kivut vähentyä, jolloin systemaattiseen motoriseen kuntoutukseen on helpompaa osallistua. (Novak ym. 2013; Sadowska ym. 2020) Myös äidin ja syntyvän lapsen geneettisten

tekijöiden kartoittaminen on erittäin tärkeää, jotta CP-vammaa olisi mahdollista ennakoida ja ehkäistä (Bax ym. 2006). Äidille annetun suonensisäisen magnesiumsulfaattihoidon on havaittu vähentävän keskosien CP-vamman riskiä jopa 32%, kun hoito on ajoitettu lähelle (alle 12 h ennen) syntymää ja sitä on jatkettu 12–24 h ajan. Aloitusannoksena on käytetty 4–6 g ja ylläpitoannostelu on ollut 1–2 g/h tutkimuksesta riippuen. Tarkkoja määreitä annostukselle ja hoidon kestolle ei kuitenkaan nykyisen tutkimusnäytön perusteella ole voitu antaa. (Käypä hoito -suositus 2018)

Motorista toimintaa koskevien oireiden lisäksi pyritään myös hoitamaan ja ehkäisemään muita CP-vamman ohessa ilmeneviä häiriöitä, muun muassa puhe- ja psykoterapialla, sekä epilepsiahoidoilla. (Sadowska ym. 2020) CP-vamman hoito on kaiken kaikkiaan haastavaa, eikä kuntoutusmenetelmien toimivuuden suhteen ole saavutettu selkeää konsensusta.

### 3 MOTORISEN SUORITUSKYVYN ARVIOINTI

CP-vamman oireiden monipuolisuus on johtanut väistämättäkin siihen, että motoristen häiriöiden määrittelyyn liittyvät käytännöt ja tulkinnat ovat vaihdelleet suuresti eri tutkijoiden ja kliinisten ammattilaisten välillä. Tarve yhtenäisille ryhmittelyperusteille on siis ollut ilmeinen, ja niistä onkin laadittu useita erilaisia konsepteja ja versioita ajan saatossa. Alla käydään läpi joitakin yleisiä motorisen suorituskyvyn mittareita, joita CP-vamman yhteydessä käytetään. Näiden työkalujen välillä on eroavaisuuksia useassakin suhteessa, mutta ne kaikki pyrkivät osaltaan kuvaamaan motorisen suorituskyvyn tasoa.

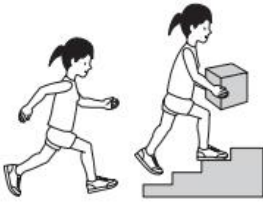
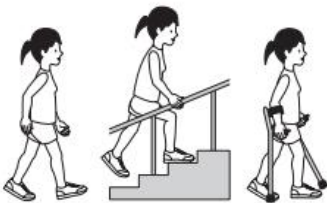
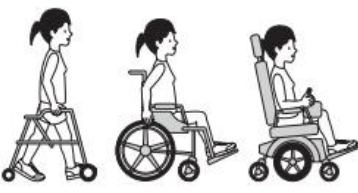
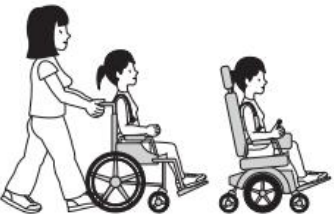

#### 3.1 Kokonaisvaltainen motorinen suorituskyky

*Gross Motor Function Classification System (GMFCS)*. Ensimmäisen yleismaailmalliseen käyttöön hyväksytyyn CP-vamman motorisen luokittelusysteemin voidaan ajatella syntyneen Palisanon ja kumppaneiden toimesta vuonna 1997. Tämän CP-vamman vakavuutta arvioivan järjestelmän nimeksi tuli Gross Motor Function Classification System, joka vapaasti suomennettuna käänntyisi jotakuinkin ”kokonaisvaltaiseksi motorisen toiminnan luokittelujärjestelmäksi”. Alkuperäinen GMFCS sisälsi viisi motorisen toimintakyvyn ja -rajoitteiden perusteella määrittyvää tasoa, jotka vielä erikseen kohdennettiin neljälle eri ikäjoukolle lapsuusajan kehitykseen liittyvien muuttujien huomioimiseksi. (Palisano ym. 1997)

GMFCS on säilyttänyt asemansa yhtenä yleisimmistä ja helppokäyttöisimmistä työkaluista CP-vamman arvioinnissa (Sadowska ym. 2020). Järjestelmän sisältöä on kuitenkin päivitetty vuosien varrella, sillä 2000-luvun vaihteessa CP-vammaa koskeva tutkimustieto karttui huomattavalla tahdilla. Lisäksi GMFCS:n ensimmäinen versio oli laadittu ottamaan huomioon vain lapset 12 ikävuoteen asti. (Reid ym. 2011) Kymmenisen vuotta alkuperäisen GMFCS:n julkaisemisen jälkeen Palisano ja kumppanit laativat laajennetun ja päivitetyn version, joka kantaa nimeä Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised (GMFCS–E&R) (Palisano ym. 2008). Uudessa versiossa muun muassa lisättiin nuorten ikäjoukko (12–18-vuotiaat), sekä mukautettiin toiminnallisuuden arvioinnin ohjeistusta korostamaan ympäristö- ja henkilökohtaisia muuttujia. Myös yksilön toimintakyky ja pystyvyys haluttiin järjestelmän määritelmässä erottaa toisistaan selkeämmin. Toimintakykyä eli sitä, miten yksilö omaehtoisesti toimii ympäristössään, painotetaan uudessa GMFCS:ssä korkeammalle kuin pystyvyyttä, joka



puolestaan mittaa yksilön senhetkistä kyvykkyyttä parhaimmillaan. (Palisano ym. 2008) Näiden muokkausten myötä GMFCS:n sisältöjä onnistuttiin myös yhdenmukaistamaan Kansainvälisen toimintakyvyn, toimintarajoitteiden ja terveyden luokituksen (ICF) kanssa, josta Maailman Terveysjärjestö (WHO) oli aiemmin hyväksynyt päivitetyn version (World Health Organization 2001). Kuvassa 1 on esitetty GMFCS–E&R:n luokat ikävuosille 8–12.

|   |   |
|---|---|
|    | <p><b><u>GMFCS taso I</u></b></p> <p>Nuori kävelee kotona, koulussa, sekä niiden ulkopuolella. Portaiden ja muiden askelmien kiipeäminen onnistuu ilman fyysistä avustusta tai kaidetta. Kokonaisvaltaiset motoriset taidot kuten juoksu ja hyppääminen onnistuvat, mutta nopeus, tasapaino ja koordinaatio on rajoittunutta.</p>                         |
|    | <p><b><u>GMFCS taso II</u></b></p> <p>Nuori kävelee useimmissa tapauksissa, mutta ympäristötekijät ja omat valinnat vaikuttavat liikkumisen vaihtoehtoihin. Liikkumista koulussa tai töissä saatetaan joutua tukemaan välineillä. Portaissa käytetään kaidetta apuna. Kodin ja koulun ulkopuolella saatetaan käyttää pyörätuolia pitempiin matkoihin.</p> |
|  | <p><b><u>GMFCS taso III</u></b></p> <p>Nuori kykenee kävelemään laitteiden avustuksella. Portaita voidaan kävellä valvottuna tai avustettuna. Koulussa käytössä saatetaan olla käsin tai sähköisesti liikuteltava pyörätuoli. Kodin ja koulun ulkopuolella välimatkoja kuljetaan pyörätuoliavustuksella tai sähköisillä laitteilla.</p>                   |
|  | <p><b><u>GMFCS taso IV</u></b></p> <p>Nuori liikkuu pyörätuolilla useimmissa tapauksissa. Siirtymiin tarvitaan 1–2 avustajan läsnäolo. Sisätiloissa lyhyitä matkoja saatetaan kävellä avustetusti, liikkua pyörätuolilla tai kehoa kannattelevien laitteiden avulla. Pyörätuoli on sähköinen tai sitä kuljettaa ulkopuolinen henkilö.</p>                 |
|  | <p><b><u>GMFCS taso V</u></b></p> <p>Nuorta kuljetetaan pyörätuolissa kaikkialle. Pään ja kehon asentojen ylläpitäminen painovoimaa vastaan on rajoittunutta, samoin käsien ja jalkojen liikkeiden kontrolli. Omatoiminen liikkuminen on erittäin rajoittunutta myös avustavan teknologian kanssa.</p>  |

KUVA 1. CP-vamman motoristen oireiden vaikeusasteet 12–18-vuotiailla (mukailtu ja suomennotettu CanChild 2022. Viitattu 20.3.2022. <https://canchild.ca/en/resources/42-gross-motor-function-classification-system-expanded-revised-gmfcs-e-r>)

Vaikka GMFCS nimensä mukaisesti pyrkii arvioimaan kokonaisvaltaista motorista toimintakykyä, painottuu eri tasojen toisistaan erottelu kuitenkin pitkälti istumisen ja kävelyn tarkkailuun. GMFCS-luokittelu vaikuttaisi Palisanon ym. (2018) tekemän tutkimuksen (n=664) perusteella säilyvän suhteellisen stabiilina eri tutkimuskertojen välillä lapsen ikääntyessä. Jonkin verran uudelleenluokittelua kuitenkin tapahtui, mutta se oli yleisempää nuoremmilla, alle 4-vuotiailla lapsilla. CP-vamman toimintakyvyllinen kokonaiskuva ei siis ainakaan suuremmassa mittakaavassa näyttäisi muuttuvan merkittävästi ikävuosien karttuessa. (Palisano ym. 2018)

*Manual Ability Classification System (MACS)*. Kuten yllä mainittiin, GMFCS:n pääpaino on CP-lapsen liikkumisen ja jalkojen toiminnan tarkkailussa, jolloin yläraajojen kuvaus jää jokseenkin vajavaiseksi. Tämän vuoksi on kehitelty erikseen joitakin käsien toimintaan painottuvia menetelmiä, joista MACS on hyvä esimerkki (Eliasson ym. 2006). Tämä luokittelujärjestelmä pyrkii arvioimaan CP-yksilön käsien toimintakykyä tilanteissa, joissa tarvitaan molempia käsiä. Sen tarkoituksena ei kuitenkaan ole arvioida parasta mahdollista suorituskkyä tai edistyksempisiä taitoja, kuten instrumentin soittamista. Sen sijaan MACS keskittyy yksilön kykyyn käyttää käsiään tämän tehdessä ikäryhmälleen oleellisia, jokapäiväisiä arjen asioita, kuten leikkiminen, vaatteiden pukeminen ja ruokailu. GMFCS:n tapaan myös MACS käyttää viisiportaista asteikkoa. Ensimmäisellä tasolla esineiden käsittely on CP-yksilölle helppoa ja se onnistuu itsenäisesti. Korkeintaan nopeutta ja tarkkuutta vaativat liikkeet ovat haastavia, mutta muuten arkisissa tilanteissa ei esiinny rajoitteita. Viidennellä tasolla puolestaan esineiden käsittely ja yksinkertaistenkin toimintojen toteuttaminen on erittäin rajoittunutta, ja ulkopuolista avustusta tarvitaan alituisesti. (Eliasson ym. 2006) MACS-luokittelu vaikuttaisi pysyvän melko pitkälti samana yksilöiden ikääntyessäkin, kuten ilmenee tutkimuksessa, jossa tarkkailtiin 1267 CP-lapsen MACS-arviointeja viiden vuoden aikana (Öhrvall ym. 2014). Yksilön ikääntyessä MACS-luokka vaikuttaisi kuitenkin muuttuvan hieman useammin, kuin GMFCS-luokka (Palisano ym. 2018).

*Bimanual Fine Motor Function (BFMF)*. Toinen käsien motoriikkaan keskittyvä arviointias-teikko on BFMF, joka nimensä mukaisesti painottuu hienomotoristen toimintojen kartoittami- seen. Siinä missä MACS kuvailee käsien yhteistoimintaa, BFMF arvioi CP-lapsen kykyä pu- ristaa, pidellä ja käsitellä esineitä yhdellä kädellä. Myös BFMF:n asteikko on viisiportainen: lievimmän tason tapauksissa toinen käsi toimii käytännössä moitteettomasti, ja toinenkin on vain lievästi rajoittunut hienomotoristen taitojen suhteen. Viidennellä eli vakavimmalla tasolla kumpikin käsi kykenee korkeintaan pitelemään esineitä, jonka seurauksena lapsi on näppäryyttä

vaativien tehtävien suhteen täysin ulkoisen avustuksen varassa. Vaikka BFMF:n ja MACS:n välillä on eroavaisuuksia, niiden on osoitettu korreloivan keskenään hyvin. Niitä voidaankin tarvittaessa käyttää yhdessä toisiaan täydentäen, jolloin CP-lapsen käsien toiminnasta saadaan entistä tarkempi kokonaiskuva. (Elvrum ym. 2016)

### **3.2 Käden motoriikan testaaminen**

*Nine-hole-peg test (PEG)*. Käsien hienomotoriikan ja sorminäppäryyden arvioinnissa on ollut käytössä jo pitkään PEG, joka Mendoza-Sánchezin ym. (2022) mukaan on alun perin esitelty 70-luvulla Kellorin ym. (1971) toimesta. Testissä on standardoitu välineistö, joka koostuu neliskulmaisesta, yhdeksän reikää sisältävästä laatikosta, sekä yhdeksästä tapista. Testiin osallistujan tehtävänä on sovittaa kaikki tapit laatikon reikiin yksitellen, jonka jälkeen tapit tulee myös poimia pois yksi kerrallaan. Testi tehdään vuorotellen kummallekin kädelle. Tarkoituksena on mitata suoritukseen kuluva aika, joten tehtävästä on määrää suoritua mahdollisimman nopeasti. PEG:n tulokset kuvastavat näppäryyden ohella myös käsien toimintaan liittyviä yleisempiä motorisia ja strategisia piirteitä. Testin on tuoreen tutkimustiedon valossa näytetty olevan luotettava sorminäppäryyden mittari myös CP-vamman yhteydessä. (Mendoza-Sánchez ym. 2022)

*Box and Block Test (B&B)*. Toinen manuaalisen karkeamotoriikan kartoittamiseen yleisesti käytetty testi on B&B, jonka esittelivät Mathiowetz ym. (1985). Tämän testin välineisiin kuuluu puinen laatikko, jonka mitat ovat 53,7 x 25,4 x 8,5 cm. Laatikon keskellä on 15,2 cm korkea väliseinä, joka jakaa laatikon kahteen yhtä suureen osastoon. Yhdessä osastossa on 150 kpl puisia 2,5 cm kuutioita, jotka osallistujan on määrä kuljettaa yksi kerrallaan väliseinän yli toiselle puolelle. Osallistujan tavoitteena on kuljettaa onnistuneesti mahdollisimman monta kuutioita 1 min aikana. B&B mittaa luotettavasti käsien hienomotoriikalle olennaisia elementtejä, ja menetelmä vaikuttaisi olevan validi myös CP-vamman tutkimuksessa (Liang ym. 2021).

### **3.3 Sensorimotorisen integraation, kinestesian ja tasapainon testaaminen**

Somatosensorisen ja muun aistipalautteen (näkö, kuulo, jne.) prosessointi ja onnistunut integraatio ovat olennainen osa tarkoituksenmukaista motorista toimintaa. Näkö- ja tasapainoainin lisäksi esimerkiksi kehon eri osien asentojen hahmottaminen ja kosketuspintojen tunnistaminen

ovat tärkeitä sensorisia elementtejä kehon liikuttamisen ja stabiloinnin kannalta. Etenkin dystonisessa CP-vammassa sensorimotorisen integraation on havaittu olevan heikentynyt (McClelland & Lin 2021). Sensorisen prosessoinnin mittaamiseen on kehitetty monenlaisia testejä, mutta niiden joukosta yleiseen käyttöön on selkeästi vakiintunut Sensory Integration and Praxis Tests (SIPT). (Jorquera-Cabrera ym. 2017) Kyseessä on testipatteristo, joka kattaa 17 erikseen pisteytettävää osatestiä, jotka arvioivat eri aistijärjestelmistä tulevan sensorisen tiedon prosessointia (Ayres 1989, Lönnbergin ym. 2018 mukaan). Tässä tutkimuksessa käytettiin stereognosiaa ja kinestesiaa arvioivia SIPT-osatestejä.

*Stereognosia.* Stereognosialla tarkoitetaan kykyä tunnistaa muotoja ihon kosketustunnon ja proprioseptiikan avulla. SIPT-patteristossa stereognosiaa arvioivan testin nimeksi on annettu täten Manual Form Perception. Tässä testissä osallistujan tehtävänä on tunnistaa tiettyjä, ennalta vieraita kappaleita muiden joukosta käsien kosketustunnon avulla. Testi voidaan tehdä joko kosketus- tai visuaalista aistia yhdistellen, tai pelkästään kosketusaistin varassa. Edempänä mainitussa versiossa ("osa 1") osallistuja näkee kuvan siitä kappaleesta, joka hänen on määrä tunnistaa kosketustunnon avulla. Testi tehdään tällöin vuorotellen kummallekin kädelle. Jäljempänä versiossa ("osa 2") sen sijaan käytetään kumpaakin kättä: tarkoituksena on löytää kummallakin samanlainen kappale. Kappaleita tai kappalepareja on useampia, ja testissä mitataan sekä oikein menneiden suoritusten määrää, että niihin kulunutta aikaa. (Ayres 1989, Lönnbergin ym. 2018 mukaan)

*Kinestesia.* Kinestesia tarkoittaa kykyä hahmottaa ja aistia kehon eri osien liikkeitä ja asentoja. SIPT:n kinestesiastestissä osallistuja istuu pöydän ääressä silmät sidottuina ja ojentaa etusormensa pöydän vastapäätä istuvalle testaajalle. Pöydällä on kaavio, johon on piirretty useita lähtö- ja loppupisteitä. Testaaja ohjaa osallistujan sormenpään yhteen lähtöpisteeseen, kuljettaa sen vastaavaan loppupisteeseen, ja sitten takaisin lähtöpisteeseen. Tämän jälkeen osallistuja pyrkii viemään sormensa aloituspisteestä loppupisteeseen itse, ilman avustusta. Testissä mitataan etäisyys todellisen loppupisteen ja osallistujan "arvaaman" loppupisteen välillä. Tämä toistetaan useamman kerran eripituisilla ja -suuntaisilla liikeradoilla, jonka jälkeen kunkin suorituksen virheet lasketaan yhteen ja keskiarvotetaan. (Ayres 1989, Shihin ym. 2018 mukaan)

*Tasapaino.* CP-vamman yhteydessä on havaittu sekä staattisen (Donker ym. 2008; Kenis-Coskun ym. 2016) että dynaamisen (Chakraborty ym. 2020; Kenis-Coskun ym. 2016) tasapainokyvyn heikkenemistä. Staattisen tasapainokyvyn arvioimiseen käytetään usein voimalevyä,

jolla jalkapohjien levyyn kohdistaman voiman perusteella arvioida kehon painopisteen huojuntaa kolmessa ulottuvuudessa. CP-vamman yhteydessä pystyasennon motorinen kontrolli voi usein olla heikentynyt, mikä näyttäytyy voimakkaampana huojuntana kuin neurotyypillisillä verrokeilla. (Donker ym. 2008) Dynaamisen tasapainokyvyn arvioinnissa on perinteisesti käytetty myös voimalevyistä hankittuja kinemaattisia muuttujia, kuten massakeskipisteen tai painopisteen nopeus, siirtymä, niiden välinen kulma, ja niin edelleen (Chakraborty ym. 2020). Hiljattain on kuitenkin siirrytty tutkimaan muitakin menetelmiä, joista lupaavana voidaan mainita puettava inertiaalimittausyksikö (IMU). IMU:t ovat pieniä ja helppokäyttöisiä, mutta kykenevät mittaamaan kehon eri segmenttien liikkumista sangen kattavasti niiden sisältämän kiihtyvyyssanturin, magnetometrin ja gyroskoopin ansiosta. (Iosa ym. 2018) IMU:jen avulla on tutkittu painopisteen huojuntaa ja kävelyn kompleksisuutta, jotka vaikuttaisivat niin ikään olevan korostuneempia CP-vamman omaavilla kuin neurotyypillisillä verrokeilla (Iosa ym. 2012; Iosa ym. 2018; Piitulainen ym. 2021)

#### 4 AIVOJEN MAGNEETTILUVAUSLÖYDÖKSET CP-VAMMASSA

MRI-kuvantamista on hyödynnetty laajalti CP-vamman tutkimuksessa etenkin parina viime vuosikymmenenä, samalla, kun mittausteknologia on ottanut merkittäviä kehitysaskelia ja tullut saavutettavammaksi. CP-vamman luokittelussa (esim. GMFCS) itsessään ei perinteisesti käytetä hyödyksi aivokuvantamismenetelmiä, vaikka oireyhtymän omaavien aivokuvista tehdäänkin hyvin usein epätavallisia löydöksiä: jopa 80–90%:lla CP-lapsista on havaittu neuroanatomisia poikkeavuuksia aivokuvissa (Himmelman ym. 2017; Korzeniewski ym. 2008; Krägeloh-Mann & Horber 2007). Tässä kappaleessa esitellään tiivistetysti FreeSurfer, joka on yksi suosittu aivojen morfometriseen analyysiin ja segmentointiin kehitelty työkalupaketti (Fischl 2012). Lisäksi käydään läpi MRI-tutkimuksissa esille nousseita aivorakenteiden poikkeamia CP-vammassa.

FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) käsittää joukon automatisoituja kuvankäsittelytyökaluja, jotka soveltuvat neuroanatomisten rakenteiden segmentointiin T<sub>1</sub>-painotettujen MRI-kuvien pohjalta (Dale ym. 1999; Fischl ym. 2002). Ohjelmiston avulla voidaan analysoida useita aivojen morfometrisia ominaisuuksia, kuten tilavuutta, valkoisen ja harmaan aineen tiheyttä tai aivokuoren paksuutta ja muotoa, niin kortikaalisella kuin subkortikaalisellakin tasolla (Fischl ym. 2002; Khan ym. 2008). FreeSurfer on ilmainen ja sillä on avoin lähdekoodi, mikä mahdollistaa erilaisten toimintapakettien kehittämisen yhteisölähtöisesti. Saavutettavuutensa ja helppokäyttöisyytensä ansiosta se tarjoaa hyvät puitteet aivokuvien visualisointia, käsittelyä ja analysointia varten. Tiivistetysti ohjelma käsittelee sille laaditun ”pipelinen” pohjalta MRI-kuvat leike leikkeeltä ja luo niistä erinäisten vaiheiden kautta kolmiulotteisen mallin. Reconnall-komennon avulla ohjelma suorittaa automatisoidun prosessijonon, johon kuuluu muun muassa kallon rajaus, anatominen segmentaatio ja rekisteröinti, sekä aivokuoren parsellaatio. (Dale ym. 1999; Fischl ym. 2002) Tämä automatisoitu vaihe perustuu käytännössä monimutkaiselle todennäköisyysalgoritmille, joka vertaa käsiteltävän kuvan vokseleita FreeSurferin tietokantaan, joka on koulutettu kymmenillä manuaalisesti segmentoiduilla ja nimiöidyillä aivokuvilla. Jokainen vokseli voidaan siis luokitella esim. valkoiseksi tai harmaaksi aineeksi, tai aivokammiksi, ja vokseleiden kokonaismäärän kautta saadaan kullekin rakenteelle morfometrinen arvo. (Fischl ym. 2002; Khan ym. 2008) Automatisoidun vaiheen jälkeen mallinnukseen on mahdollista tehdä manuaalisia korjauksia, mikäli jossakin prosessin vaiheessa on ilmennyt epätarkkuuksia. Prosessoidusta datasta voidaan tarkastella muun muassa erinäisten subkortikaalis-

ten aivoalueiden valkoisen ja harmaan aineen tilavuuksia, sekä aivokuoren paksuutta. Muuttujista luodaan kattava tuloste, joka voidaan viedä ohjelman ulkopuolelle tilastollista analyysiä varten.

Pikkuaivojen vaurioita on havaittu CP-vamman yhteydessä paljon, ja niillä on todettu olevan yhteyksiä myös isoaivojen vaurioihin. Pikkuaivojen vammat näyttäisivät vaikuttavan negatiivisesti motorisen toimintakyvyn ohella myös puheen tuottamiseen, sekä pahentavan epilepsiaoireita. Lisäksi muun muassa aivokammioiden sisäistä verenvuotoa sekä siitä usein seuraavaa hydrokefaliaa (tunnettu myös vesipäänä) on havaittu yhtäaikaaisesti pikkuaivojen vaurioiden kanssa ennenaikaisesti syntyneillä CP-lapsilla. (Kitai ym. 2015) Tähän vaikuttanee suurilta osin se, että sekä iso- että pikkuaivojen kehitys on varsin herkässä ja vaurioalttiissa tilassa raskauden jälkipuoliskolla, 20–28 raskausviikon tietämillä (Bodensteiner & Johnsen 2006). Erityisesti pikkuaivojen kehitys on tuolloin hyvin nopeaa, ja niiden tilavuuden onkin huomattu kasvavan huomattavalla nopeudella verrattuna esimerkiksi koko aivojen tai kallonsisäiseen tilavuuteen (Limperopoulos ym. 2005). Vastaavasti hyvin ennenaikaisesti syntyneillä keskosilla on havaittu olevan merkitsevästi pienemmät pikkuaivot, kuin täysiaikaaisesti syntyneillä verrokeilla (Allin ym. 2001). Kuten edellä todettiin, keskosuus on siis varsin oleellinen ja yleinen syy varhaisessa kehitysvaiheessa ilmeneviin häiriöihin. Bodensteiner ja Johnsen (2006) tutkivat 50:n erittäin ennenaikaisesti syntyneen CP-lapsen MRI-kuvia löytääkseen niistä yhdistäviä neuroanatomisia tekijöitä. Yleisin löydös oli jälleen isoaivojen valkoisen aineen väheneminen, jota havaittiin lähes kolmella neljästä tutkittavasta. Toiseksi eniten havaittiin pikkuaivoihin liittyviä poikkeamia, joita oli jopa 32:lla, eli noin 64%:lla tutkittavista.

Syvällä talamuksessa ja tyvitumakkeissa on esiintynyt harmaan aineen vaurioita CP-vamman yhteydessä. Krägeloh-Mann ym. (2002) havaitsivat niiden vakavuudella olevan suoraan verrannollisia yhteyksiä sekä motoriseen että kognitiiviseen toimintakykyyn. Lievän molempipuolisen vaurion omaavilla tutkittavilla huomattiin sekä kognitiivisessa että motorisessa toiminnassa korkeintaan lieviä häiriöitä, kun taas keskivaikeat tai vaikeat vauriot liittyivät merkittävämpään toimintakyvyttömyyteen. Lisäksi etenkin jäljempänä mainitulla joukolla havaittiin selkeää pään koon ja aivojen tilavuuden alenemaa. Tutkimusryhmä arveli näiden morfometristen ja toiminnallisten häiriöiden johtuvan striato-talamo-kortikaalisten hermoverkkojen vioittumisesta. (Krägeloh-Mann ym. 2002) Kaikkiaan talamuksen, aivorungon, pikkuaivojen ja tyvitumakkeiden vauriot nousevat CP-vamman tutkimuksessa esiin toistuvasti (mm. Aravamuthan & Waugh 2016; Himmelmann ym. 2017; Krägeloh-Mann 2002; Mu ym 2014).

Kline ym. (2020) etsivät tutkimuksessaan morfometrisia biomarkkereita ennustamaan motorista kehitystä erittäin ennenaikaisesti syntyneillä keskosilla. He löysivät syntymän aikaan otetuista MRI-kuvista joitakin kortikaalisia ja subkortikaalisia tekijöitä, jotka olivat yhteydessä 22–26 kuukautta syntymän jälkeen tehtyihin motorisiin luokitteluihin. Aivojen kokonaistilavuus, valkoisen aineen tilavuus ja subkortikaalisen harmaan aineen tilavuus olivat suoraan verrannollisia kokonaisvaltaiseen motoriseen suorituskyykyyn. Lisäksi valkea aine ja subkortikaalinen harmaa aine olivat suoraan verrannollisia hienomotoriseen luokitteluun. Subkortikaalisista harmaan aineen rakenteiden joukosta mainittavaa korrelaatiota motoriseen ja hienomotoriseen suorituskyykyyn osoittivat muun muassa aivorunko, pikkuaivot ja talamus. Talamuksen tilavuus korreloi motoristen luokkien kanssa kaikista voimakkaimmin. (Kline ym. 2020) Kyseinen tutkimus ei suoranaisesti käsitellyt CP-vammaa, sillä tutkitut lapset olivat hyvin nuoria, eivätkä tämän vuoksi olleet saaneet CP-diagnoosia ainakaan vielä tutkimushetkellä. Tutkimuksen havainnoilla on kuitenkin selviä yhteneväisyyksiä CP-vamman yhteydessä tavattaviin harmaan ja valkean aineen tunnusmerkkeihin.



## 5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella aivojen kortikaalista- ja etenkin subkortikaalista morfometriaa ja sensorimotorista suorituskkyä CP-vammaisilla lapsilla ja tyypillisesti kehittyneillä verrokeilla. Lisäksi tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, olisiko näiden muuttujien välillä nähtävissä yhteyttä, eli toisin sanoen voisiko tiettyjen aivorakenteiden tilavuus selittää tai ennustaa motorisen toimintakyvyn eroavaisuuksia. Eri aivorakenteiden tilavuuden yhteyttä motoriseen suorituskkyyn ei vielä kukaan tunneta tarkasti (Papadelis ym. 2019), joten lisää tutkimusta kaivataan aiheen saralla. Yksittäisten motoristen aivorakenteiden tilavuuksien ja suorituskkytestien välisestä yhteydestä on varsin vähän tutkimustietoa, vaikka niitä on CP-vamman tiimoilta tutkittu erikseen paljoltikin.

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin seuraavia subkortikaalisia rakenteita: aivorunko, talamus ja pikkuaivot. Nämä rakenteet ovat motorisen toiminnan kannalta olennaisia, ja CP-vamman yhteydessä niissä havaitaan usein valkoisen tai harmaan aineen tilavuuden alenemaa (esim. Aravamathan & Waugh 2016; Himmelmann ym. 2017; Krägeloh-Mann 2007; Krägeloh-Mann 2002). Etenkin ennen aikaisesti syntyneillä CP-lapsilla havaitaan usein koko pään ja isoaivojen (Garne ym. 2008) sekä pikkuaivojen (Allin ym. 2001) tilavuuden alenemaa. CP-vamman on havaittu heikentävän myös suoriutumista useassa motorisen suorituskkyyn osa-alueessa, kuten staattisessa ja dynaamisessa tasapainossa (mm. Donker ym. 2008; Iosa ym. 2012; Kenis-Coskun ym. 2016), sekä käsien hienomotoriikassa (Liang ym. 2021; Mendoza-Sánchez ym. 2022).

*Tutkimuskysymys 1:* Eroavatko aivorungon, talamuksen, sekä pikkuaivojen tilavuudet kontrolli- ja CP-ryhmien välillä?

*Hypoteesi 1:* MRI-kuvien tilavuusanalyysillä on nähtävissä eroavaisuuksia kyseisissä aivorakenteissa CP-vammaisten lasten ja tyypillisesti kehittyneiden ikätovereiden välillä. Keskimäärin tilavuudet ovat CP-tapauksilla pienemmät.

*Perustelu:* CP-vamman taustalla vaikuttavien vaurioiden ja epämuodostumien voi ajatella vaikuttavan hermoston kehittymiseen ja täten sekä valkoisen että harmaan aineen määrään niilläkin alueilla, joilla ei suoranaisesti ole mittavia vaurioita. Hypoteesi myötäilee aikaisempaa tutkimustietoa, kuten ylempänä mainitaan.

Yleisesti ottaen aivojen tilavuuden on havaittu korreloivan positiivisesti aivojen luontaiseen toiminnalliseen aktiivisuuteen (Qing & Gong 2016). Aivotutkimus keskittyy kuitenkin nykyään paljolti hermoverkkoihin ja niiden konnektiivisuuteen (esim. Honey ym. 2010; Ballester-Plané ym. 2017), eikä niinkään yksittäisten aivorakenteiden tilavuuksiin. Näiden verkkojen rakenteen ja niiden valkoisen aineen määrän on CP-vamman yhteydessä havaittu olevan poikkeava, mikä näyttäisi olevan yhteydessä myös motoriseen toimintakykyyn (Ballester-Plané ym. 2017). Toisaalta esim. Mu ym. (2014) eivät löytäneet merkitsevää yhteyttä CP-vammaisilla havaitun valkoisen tai harmaan aineen aleneman ja motorisen suorituskyvyn välillä. Kline ym. (2020) havaitsivat keskosilla merkitseviä yhteyksiä mm. talamuksen, aivorungon ja pikkuaivojen tilavuuden sekä motorisen ja hienomotorisen kehityksen välillä. Heidän otoksensa keskosilla ei kuitenkaan ollut (ainakaan vielä) todettu CP-vammaa, sillä motorisen kehityksen arviointi tehtiin useimmille 22–26 kk iässä.

*Tutkimuskysymys 2:* Onko aivorungon, talamuksen, sekä pikkuaivojen tilavuuksilla yhteyttä motorista suoritus- ja toimintakykyä arvioivien testien tuloksiin?

*Hypoteesi 2:* Kyseisten rakenteiden tilavuudet korreloivat toiminnallisten testien tulosten kanssa. Suuremmat keskiarvoiset tilavuudet ennustavat parempaa suoriutumista testeissä.

*Perustelu:* Suurempi valkoisen ja/tai harmaan aineen tilavuus tarkoittaa käytännössä suurempaa määrää hermosoluja, mikä voisi ennustaa laajempaa ja yhtenäisempää motoristen reittien vuoropuhelua, ja täten parempaa motorista suorituskkyä. Kuten sanottua, aikaisempi tutkimustieto aivorakenteiden ja sensorimotorisen suorituskvyn yhteydestä on ristiriitaista, minkä vuoksi hypoteesi on mielekäs ja sitä on syytä testata.

## 6 MENETELMÄT

Tässä tutkimuksessa käytetty aineisto oli kerätty Helsingin yliopiston ja Aalto-yliopiston toimesta osana laajempaa CP-tutkimukseen liittyvää projektikonaisuutta. Kaikki toiminnalliset testit sekä rakenteellinen 3T-MRI-kuvaukset oli toteutettu Helsingissä Lastenlinnan ja Uuden lastensairaalan tiloissa aikavälillä 3.1.2017–19.6.2019. Aineistoa säilytettiin Aalto-yliopiston palvelimilla, jossa tehtiin myös MRI-kuvien rakenteellinen analyysi. Aineiston käyttöön opinnäytetyötä varten myönnettiin lupa kesään 2022 asti.

### 6.1 Tutkittavat

Tämän tutkimuksen lopullisen aineiston  $N = 65$  (27 miestä, 38 naista). Tutkittavien ikäjakauma oli keskimäärin  $13,6 \pm 2,3$  vuotta. Nuorin tutkittava oli mittaushetkellä 10-vuotias ja vanhin 17-vuotias. Tutkittavat jaettiin CP-diagnoosin perusteella tyypillisesti kehittyneisiin kontrolleihin (TD;  $n = 34$ ; ikä  $14,0 \pm 2,4$  v) ja CP-vamman omaaviin (CP;  $n = 31$ ; ikä  $13,3 \pm 2,2$  v). CP-ryhmässä 18:lla oli hemiplegia (HP) ja 13:lla diplegia (DP).

Suurimmalle osalle CP-tapauksista oli määritetty GMFCS- ja MACS-tasot ( $n = 22$ ). Kummankin arviointiasteikon tapauksessa CP-ryhmä jakautui käytännössä kokonaan ensimmäiselle ja toiselle tasolle: vain kaksi sijoittui MACS-asteikolla 3. tasolle. Kaiken kaikkiaan motorisen toimintakyvyn puutokset olivat CP-otoksella siis siinä määrin lieviä, että lähes kaikki kykenivät omatoimiseen liikkumiseen ja esineiden käsittelemiseen.

### 6.2 Mittaukset ja aineiston keruu

*Aivojen rakenteellinen kuvantaminen.* Pään alueen magneettikuvaus toteutettiin 3T-MRI-laitteella. Tähän tutkimukseen valikoitiin seuraavien aivorakenteiden tilavuudet ( $\text{mm}^3$ ): aivorunko, pikkuaivojen valkea aine (*PIKKU<sub>WM</sub>*), pikkuaivojen harmaa aine (*PIKKU<sub>GM</sub>*), talamus, isoaivojen valkea aine (*ISO<sub>WM</sub>*) ja aivojen kokonaistilavuus (*KOKTIL*). Anatomisesti tarkat, T<sub>1</sub>-painotetut ohuet leikkeet voidaan kuvauksen jälkeen segmentoida automatisoitujen algoritmien avulla jatkoanalyysijä varten (Dale ym. 1999; Khan ym. 2008; Lemieux ym. 1999).

*Käsien motorinen taito.* Tutkittavat tekivät kaksi käsien motorista taitoa arvioivaa testiä: Nine-hole-peg test (PEG) ja Box & Block Test (B&B). PEG:ssä mitattiin aikaa (s), joka tutkittavalta kului tappien sovittamiseen lautaan ja niiden takaisin poimimiseen. Suoritus tehtiin vuorotellen kummallakin kädellä ja tulokset keskiarvotettiin. B&B:ssä mitattiin, kuinka monta palikkaa tutkittava sai yhden minuutin aikana siirrettyä väliseinän yli laatikon toiselle puolelle. Suorite tehtiin ensin dominantilla kädellä ja sitten toisella, jonka jälkeen tuloksista otettiin keskiarvo. Kummankin näppäryystestin tulokset normalisoitiin kaikkien tutkittavien kesken, ja yhdistettiin yhdeksi käsien motorisen taidon indeksiksi:  $MOT_{taito}$ . Tämä muuttuja saa desimaaliarvoja välillä 0–1 sen mukaan, kuinka hyvin tutkittava on suoriutunut näppäryysteisteissä muihin testit tehneisiin tutkittaviin nähden (1 = paras suoritus ja 0 = heikoin suoritus tutkittavajoukossa).

*Stereognosia.* Tutkittavien kykyä tunnistaa kappaleen muoto kosketustunnon perusteella arvioidtiin SIPT-patteriston MFP-testillä. Tässä tutkimuksessa käytettiin testin 2. versiota (tai ”osaa 2”), jossa mitattiin sitä aikaa (s), joka tutkittavalta kului tietyn kappaleparin tunnistamiseen muiden joukosta. Testissä kappaleet eivät olleet näkyvissä, eli tunnistaminen tehtiin yksinomaan haptisen hahmotuskyvyn varassa. Kappalepareja oli yhteensä kymmenen, ja ne tunnistettiin yksi kerrallaan. Suorituksiin kuluneet ajat laskettiin yhteen ja keskiarvotettiin.

*Kinestesia.* Kinestesiaa, eli kykyä hahmottaa ja aistia kehon eri osien liikkeitä ja asentoja, arvioidtiin sokkona toteutetulla tarkkuustestillä. Testissä tutkija ohjasi tutkittavan etusormen pisteestä A pisteeseen B, ja takaisin pisteeseen A. Tutkittavan tehtävänä oli tämän jälkeen siirtää etusormi uudestaan pisteestä A pisteeseen B mahdollisimman tarkasti. Testin tuloksena oli etusormen etäisyys (cm) pisteestä B. Suoritus toistettiin kummallekin kädelle viisi kertaa siten, että jokaisella toistolla sekä liikkeen suunta että pisteiden A ja B välinen etäisyys vaihtelivat. Kaikkien toistojen virheet senttimetreinä laskettiin yhteen ja keskiarvotettiin.

*Tasapaino.* Tutkittavilta mitattiin sekä seisoma-asennon staattista tasapainokykyä ( $STAB_{staat}$ ), että kävelynaikaista dynaamista tasapainoa ( $STAB_{dyn}$ ).  $STAB_{staat}$ :n osalta mitattiin tutkittavan painopisteen keskimääräistä huojuntaa (mm/s) tämän seisoessa plantaaripainelevyllä (Hi-End Footscan®, RSscan, Paal, Belgia), joka keräsi 33 otosta/sekunti. Tutkittava seisoivat levyllä 30 s ajan mahdollisimman aloillaan jalat erillään (noin hartian leveydellä) ja kädet lanteilla. Suoritus tehtiin yhden kerran silmät auki ja kerran silmät kiinni. Silmien ollessa auki tutkittava keskitti katseensa 2 m päässä olevaan merkkiin. Myös silmien ollessa kiinni tutkittava suuntasi kasvonsa merkkiä kohti. Huojunta suoritusten aikana laskettiin yhteen ja keskiarvotettiin.

STAB<sub>dyn</sub> mitattiin kehon painopisteen vertikaalisena ja horisontaalisena huojuntana 10 x 10 m edestakaisen kävelyn aikana. Painopisteen kiihtyvyyksiä ja asentoa mitattiin tutkittavien alaselkään kiinnitettävien inertiaalianturien (IMU; NGIMU, x-io Technologies Limited, Bristol, UK) avulla (Piitulainen ym. 2021). Kävelyn huojunnan arvona käytettiin RCME:tä (refined composite multiscale entropy), joka käytännössä kuvastaa painopisteen liikkeen epäsäännöllisyyttä tai kompleksisuutta (Ihlen ym. 2016). RCME kasvaa liikkeen entropian lisääntyessä, joten mitä suurempi arvo on, sitä epästabiilimpaa (ts. enemmän kompleksista) kävely on.

### 6.3 Aineiston analyysit

*MRI-kuvien tilavuuden analyysi.* MRI-kuvat käsiteltiin ja analysoitiin FreeSurfer-ohjelmistolla. Automatisoidun tilavuuksien segmentaatioprosessin jälkeen tehtiin manuaalinen laaduntarkistus. Mikäli jokin aiemmin kuvatuista prosessin vaiheista oli jäänyt vaillinaiseksi tai epätarkaksi, virhe korjattiin käsin ja prosessijono ajettiin uudestaan kyseisestä vaiheesta alkaen. Tarkistusten jälkeen valmiit segmentaatioarvot tulostettiin Excel-taulukkoon odottamaan tilastollisia analyysyjä.

*Tilastollinen analyysi.* Aineiston tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-tilasto-ohjelmiston avulla (IBM SPSS Statistics ver. 28, Chicago, IL, USA). Kunkin aivorakenteen kohdalla aivopuoliskohtaiset tilavuudet laskettiin yhteen ja niistä otettiin keskiarvot, joita käytettiin analyyseissä. Aineiston normaalisuutta tarkasteltiin Shapiro-Wilkin testillä ja varianssien yhtäsuuruuksia Levenen testillä. Suurimmalla osalla muuttujista oli perusteltua käyttää parametrisiä testejä, ja vain muutaman kohdalla päädyttiin soveltamaan vastaavia non-parametrisiä testejä. Rakenteellisten ja toiminnallisten muuttujien eroja TD- ja CP-ryhmien välillä tarkasteltiin parametrisellä riippumattomien otosten T-testillä tai non-parametrisella Mann-Whitneyn U-testillä. Aivorungon, pikkuaivojen valkean ja harmaan aineen, isoaivojen valkean aineen, sekä koko aivojen tilavuuden eroja tarkasteltiin riippumattomien otosten t-testillä. Talamuksen tilavuutta vertailtiin ryhmien välillä non-parametrisella Mann-Whitney U -testillä, sillä muuttuja ei noudattanut normaalijakaumaa. Kuusi CP-ryhmän tutkittavaa päädyttiin jättämään talamuksen osalta analyysin ulkopuolelle talamukseen asti ulottuvien vaurioiden vuoksi. Kinestesiaa, dynaamista tasapainoa ja käsien motoriikkaa tutkittiin kahden riippumattoman otoksen t-testillä. Stereognosiatestin ja staattisen tasapainon osalta normaalisuusoletus ei täytynyt, joten analysoinnissa

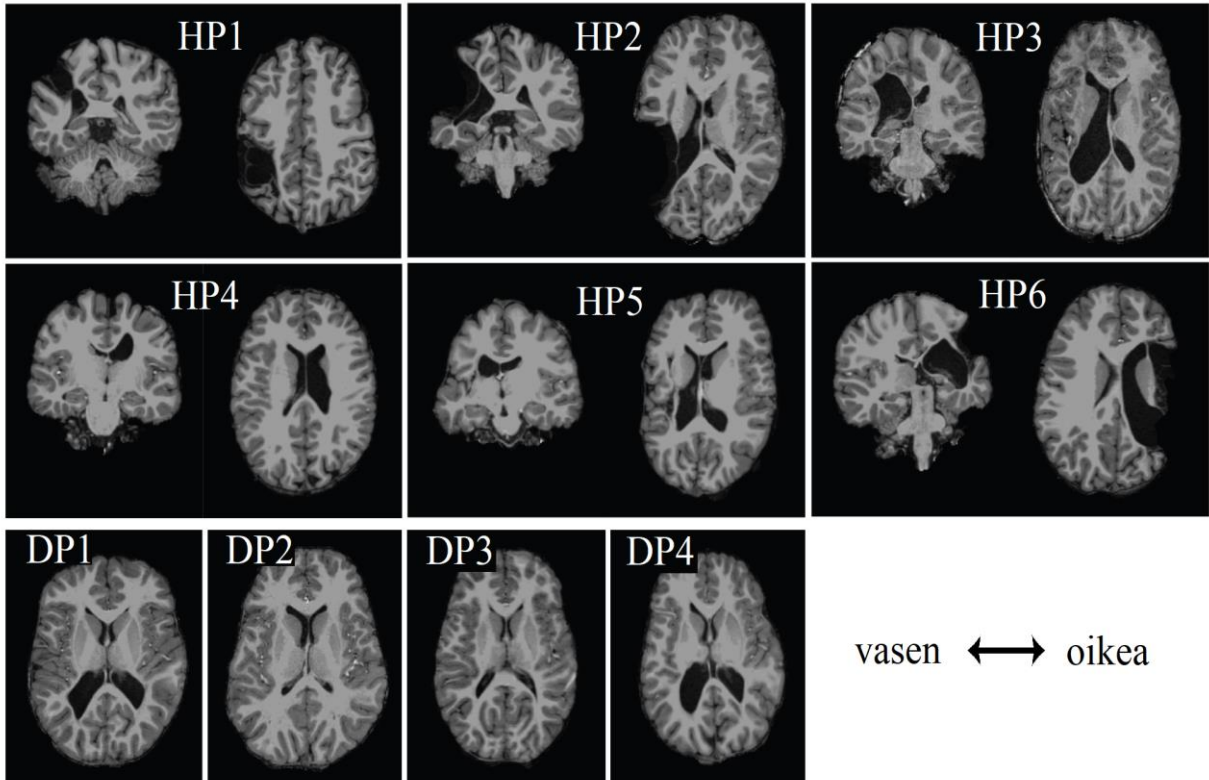
käytettiin Mann-Whitney U -testiä. Stereognosiatestissä yksi äärimmäisen poikkeava havainto (yli kolme kvartiilivälin pituutta) päädyttiin jättämään tilastollisen analyysin ulkopuolelle.

Korrelaatiota tutkittiin sekä ryhmien välillä, että sisällä. Normaalisuusoletukseen perustuen korrelaatiota testattiin joko parametrisella Pearsonin korrelaatiokertoimella tai non-parametrisella Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella. Puuttuvien arvojen suhteen käytettiin paritaista poissulkua: kunkin muuttujaparin kohdalla korrelaatioanalyysiin luettiin mukaan kaikki ne tapaukset, joille molemmat muuttujien arvot olivat saatavilla. Tämän vuoksi  $n$  vaihtelee analyyseissä muuttujaparin mukaan.

Lisäksi muuttujien keskinäisiä riippuvuuksia tarkasteltiin lineaaristen regressiomallien avulla niissä tapauksissa, joissa vaadittavat taustaoletukset täyttyivät (Pernet 2018; Williams ym. 2013). Usean muuttujan lineaarisella regressioanalyysillä (eng. multiple linear regression, MLR) pyrittiin selvittämään sensorimotoristen testien tuloksien riippuvuussuhdetta tiettyjen aivorakenteiden tilavuuksiin, kun kontrolloidaan useampaa taustamuuttujaa (ikä, sukupuoli, aivojen kokonaistilavuus). Lineaarisen regressioanalyysin käyttö edellyttää usean taustaoletuksen täyttymistä, kuten riippuvien ja riippumattomien muuttujien lineaarisuus, heteroskedastisuus, jäännösten normaalijakautuneisuus ja multikollineaarisuuden puuttuminen (Williams ym. 2013). Kaikissa testeissä käytettiin tilastollista merkitsevyytensä  $p = 0,05$ .

Yleinen käytäntö morfometrisessä analyysissä on normalisoida aivorakenteet pään kokoon, kallon sisäiseen tilavuuteen tai aivojen kokonaistilavuuteen, jotta rakenteiden vertailu ryhmien välillä (ja sisälläkin) olisi mielekkäämpää (O'Brien ym. 2011). Tässäkin tutkimuksessa kallon sisäisen kokonaistilavuuden kontrollointi kovariaattina oli mielekäästä, sillä useimpien CP-lasten (etenkin HP) aivoissa ilmeni huomattavia vaurioita (kuva 2). Yllä kuvailtuun menetelyyn soveltuu muun muassa kovarianssianalyysi (ANCOVA), jossa halutun muuttujan vaikutusta muihin kohdemuuttujiin voidaan kontrolloida asettamalla se kovariaatiksi regressiomalliin. ANCOVA siis yhdistelee varianssianalyysiä ja lineaarista regressiota, ja voi täten olla tilastollisesti tehokkaampi väline useampien muuttujien vaikutussuhteiden selvittämiseen. (O'Brien ym. 2011; Pernet 2018) Suuret vauriot vaikuttavat olennaisesti aivolohkojen tilavuuteen ja valkoisen aineen määrään. Myös tutkittavien laajahko ikähaarukka (10–17 ikävuotta) sekä CP itsessään voivat aiheuttaa kokonaistilavuuden vaihtelua (Krägeloh-Mann ym. 2002;

Garne ym. 2008). Tässä tutkimuksessa pään kokonaistilavuudeksi määritettiin suuremman aivolohkon tilavuus kerrottuna kahdella, sillä etenkin HP-tapauksilla pelkkä lohkojen yhteenlasku olisi tuottanut selvästi pienemmän arvon kuin muilla tutkittavilla.



KUVA 2. CP-ryhmän MRI-kuvia horisontaali- ja koronaalitasossa havainnollistamaan valkoisen ja harmaan aineen vaurioita. Vauriotyyppejä nähtävissä esim. infarkti (HP1; HP2; HP6), PVL (DP1; DP4), sekä yhdistelmä mm. hypoksia-iskemiaa ja kallonsisäistä verenvuotoa (HP3). Numerot eivät vastaa todellisia tutkittavien koodeja. HP = hemiplegia, DP = diplegia.

## 7 TULOKSET

Tässä osiossa on esitetty tilastollisten testien tulokset. Testien otoskoko vaihtelee jonkin verran, koska kaikki tutkittavat eivät lopulta päässeet osallistumaan jokaiseen mittaukseen (esim. kaikille toiminnallisiin testeihin osallistuneille ei löydy aivokuvia). Tästä johtuen kunkin tulostaulukon tai kuvan yhteydessä on erikseen mainittu kyseiseen analyysiin sisällytettyjen tutkittavien lukumäärä (n).

### 7.1 Ryhmien välinen vertailu

CP-ryhmällä (n = 27) havaittiin riippumattomien otosten t-testillä merkitseviä eroavaisuuksia useissa aivorakenteissa verrattuna TD-ryhmään (n = 30). Ryhmien keskiarvot ja t-testin tulokset on esitetty taulukossa 3.

TAULUKKO 3. CP- ja TD-ryhmien rakenteellisten muuttujien tunnuslukuja ja t-testin tulokset.

| Muuttuja            | Ryhmä | Tunnuslukuja            |                        | Riippumattomien otosten t-testi |                |                           |                       |
|---------------------|-------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|
|                     |       | KA                      | SD                     | t (55) <sup>1</sup>             | p <sup>2</sup> | CI 95% (mm <sup>3</sup> ) |                       |
|                     |       | (mm <sup>3</sup> )      | (mm <sup>3</sup> )     |                                 |                | Alaraja                   | Yläraja               |
| Aivorunko           | TD    | 20814,13                | 2242,22                |                                 |                |                           |                       |
|                     | CP    | 18308,48                | 2201,32                | 4,249                           | <0,001         | 1323,87                   | 3687,44               |
| PIKKU <sub>WM</sub> | TD    | 15422,47                | 1687,85                |                                 |                |                           |                       |
|                     | CP    | 14250,06                | 1454,38                | 2,794                           | 0,007          | 331,50                    | 2013,32               |
| PIKKU <sub>GM</sub> | TD    | 62545,22                | 5269,88                |                                 |                |                           |                       |
|                     | CP    | 58989,09                | 6509,85                | 2,276                           | 0,027          | 425,58                    | 6686,67               |
| ISO <sub>WM</sub>   | TD    | 228209,22               | 25604,89               |                                 |                |                           |                       |
|                     | CP    | 205242,06               | 25764,84               | 3,371                           | 0,001          | 9314,80                   | 36617,53              |
| KOKTIL              | TD    | 1112,27 cm <sup>3</sup> | 100,99 cm <sup>3</sup> |                                 |                |                           |                       |
|                     | CP    | 1086,75 cm <sup>3</sup> | 100,83 cm <sup>3</sup> | 0,954                           | 0,344          | -28,13 cm <sup>3</sup>    | 79,18 cm <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> T-testeissä vapausasteet df = 55. <sup>2</sup> Kaksisuuntainen p-arvo. KA = keskiarvo; SD = keskihajonta; CI = luottamusväli.



ANCOVA:lla pyrittiin selvittämään, säilyvätkö ryhmien väliset erot aivorakenteiden tilavuuk-  
sissa yhtä voimakkaina, kun analysissä otetaan huomioon aivojen kokonaistilavuus  
(KOKTIL). Tulokset eivät juurikaan muuttuneet kovariaatin lisäämisen seurauksena. Taulu-  
koissa 4A ja 4B on esitetty aivorakenteiden tilavuuden erot TD- ja CP-ryhmien välillä, kun  
KOKTIL:n vaikutusta kontrolloidaan.

TAULUKKO 4A. Aivorakenteiden tunnuslukujen muutos, kun kovariaattina on KOKTIL.

| Muuttuja            | Ryhmä | n  | Korjaamaton           |                        | Korjattu (kovariaattina KOKTIL)      |                                       |
|---------------------|-------|----|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                     |       |    | KA (mm <sup>3</sup> ) | SEM (mm <sup>3</sup> ) | KA <sub>kov</sub> (mm <sup>3</sup> ) | SEM <sub>kov</sub> (mm <sup>3</sup> ) |
| Aivorunko           | TD    | 30 | 20814,13              | 409,372                | 20640,94                             | 312,442                               |
|                     | CP    | 27 | 18308,48              | 423,644                | 18500,91                             | 329,485                               |
| PIKKU <sub>WM</sub> | TD    | 30 | 15422,47              | 308,1573               | 15336,91                             | 261,094                               |
|                     | CP    | 27 | 14250,06              | 279,8951               | 14345,12                             | 275,336                               |
| PIKKU <sub>GM</sub> | TD    | 30 | 62545,22              | 962,1417               | 62545,22                             | 865,547                               |
|                     | CP    | 27 | 58989,09              | 1252,821               | 58989,09                             | 912,761                               |
| Talamus             | TD    | 30 | 7583,83               | 101,0979               | 7542,18                              | 77,346                                |
|                     | CP    | 21 | 6759,07               | 161,9036               | 6818,58                              | 92,537                                |

KA = keskiarvo, SEM = keskivirhe

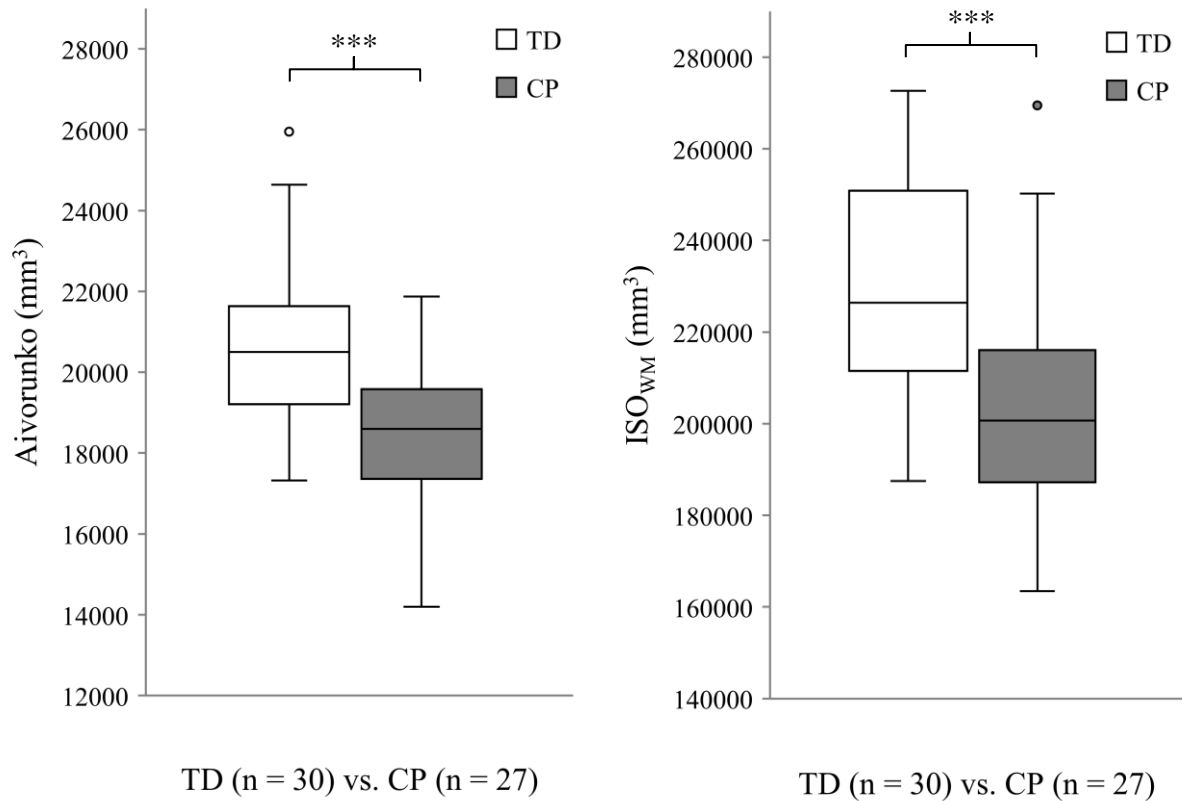
TAULUKKO 4B. CP-tilan vaikutus aivorakenteisiin, kun kovariaattina on KOKTIL.

| Muuttuja            | df | Korjaamaton |          |                       | Korjattu (kovariaattina KOKTIL) |                         |                |                                      |
|---------------------|----|-------------|----------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------------------|
|                     |    | F           | <i>p</i> | <i>R</i> <sup>2</sup> | F <sub>kov</sub>                | <i>p</i> <sub>kov</sub> | $\eta^2_{kov}$ | <i>R</i> <sup>2</sup> <sub>kov</sub> |
| Aivorunko           | 56 | 18,05       | <0,001   | 0,247                 | 22,03                           | <0,001                  | 0,290          | 0,565                                |
| PIKKU <sub>WM</sub> | 56 | 7,81        | 0,007    | 0,124                 | 6,78                            | 0,012                   | 0,111          | 0,303                                |
| PIKKU <sub>GM</sub> | 56 | 5,18        | 0,027    | 0,086                 | 4,41                            | 0,040                   | 0,075          | 0,423                                |
| Talamus             | 50 | 20,69       | <0,001   | 0,297                 | 35,81                           | <0,001                  | 0,427          | 0,697                                |

df = vapausasteet

Kuten taulukoista nähdään, KOKTIL:n kontrollointi vaikutti tuloksiin vain vähän. Kovariaatilla  
haluttiin lähinnä tarkistaa, etteivät aivorakenteiden alkuperäisten t-testien tulokset muutu liikaa  
(mikä viittaisi siihen, että KOKTIL itsessään aiheuttaa suuren osan aivorakenteiden kokoeroista  
ryhmien välillä). Tämän vuoksi tästä eteenpäin aivorakenteita koskevissa tuloksissa ja niitä ha-  
vainnollistavissa kuvissa jatketaan taulukon 3 arvojen käyttöä.

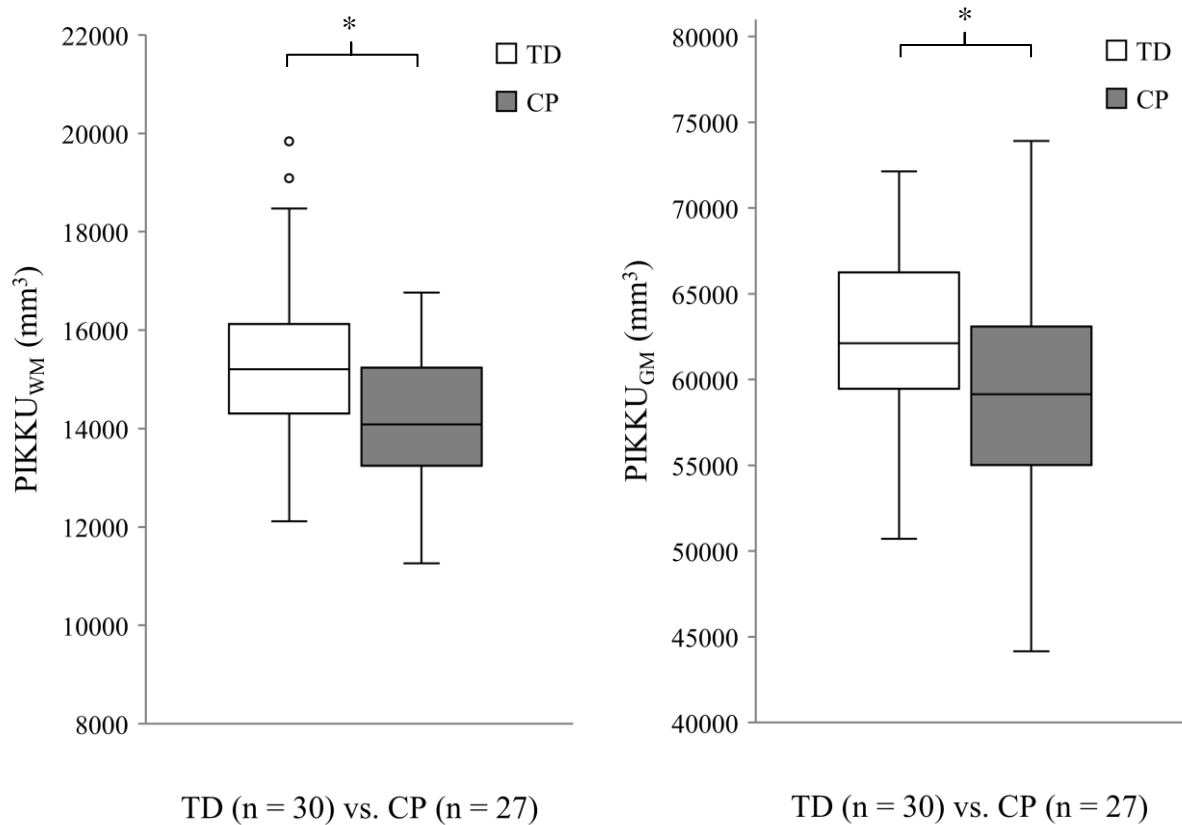
CP-ryhmällä havaittiin huomattavasti matalampia tilavuuksia aivorungossa [ $t(55) = 4,249$ ;  $p < 0,001$ ] ja isoaivojen valkeassa aineessa [ $t(55) = 3,371$ ;  $p = 0,001$ ], kuin tyypillisesti kehittyneillä verrokeilla. Tämä on havainnollistettu graafisesti kuvassa 3.



KUVA 3. Aivojen rakenteiden eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä. Vasen: aivorunko,  $p < 0,001$  (\*\*\*). Oikea: Isoaivojen valkea aine (ISO<sub>WM</sub>),  $p = 0,001$  (\*\*\*).

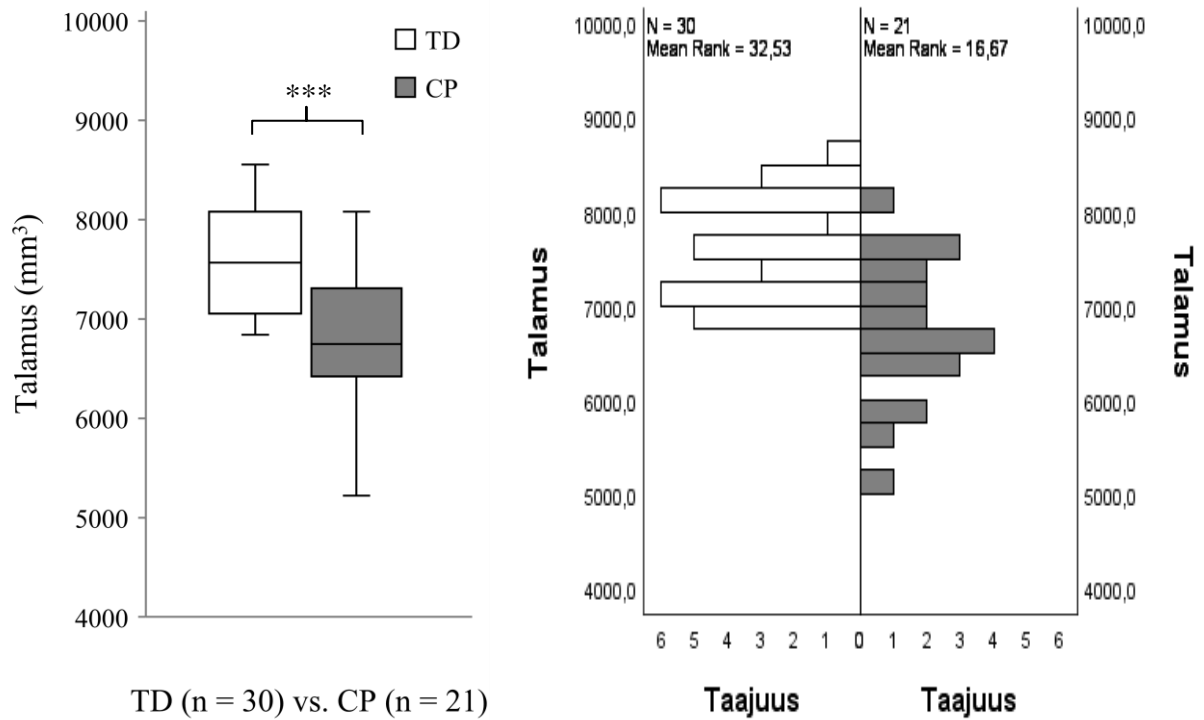
Myös pikkuaivojen valkeassa aineessa [ $t(55) = 2,794$ ;  $p = 0,007$ ] ja harmaassa aineessa [ $t(55) = 2,276$ ;  $p = 0,027$ ] ryhmien keskiarvot poikkesivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi. Nämä tulokset on esitetty kuvassa 4.

Aivojen kokonaistilavuudessa ei käynyt ilmi eroja ryhmien välillä [ $t(55) = 0,954$ ;  $p = 0,344$ ]. On kuitenkin muistettava, että tässä tutkimuksessa aivojen kokonaistilavuuden arvo (KOKTIL) määritettiin kertomalla suuremman aivolohkon tilavuus kahdella. Menettelyn tarkoituksena oli jättää aivojen tilavuuden arvioinnin ulkopuolelle paikalliset vammat tai vauriot, kuten valkoisen ja harmaan aineen vauriot. Näin ollen KOKTIL kuvaisi enemmän mahdollisia ikään ja hermoston kehitykseen perustuvia eroja, kuin yksittäisen vamman vaikutuksia.



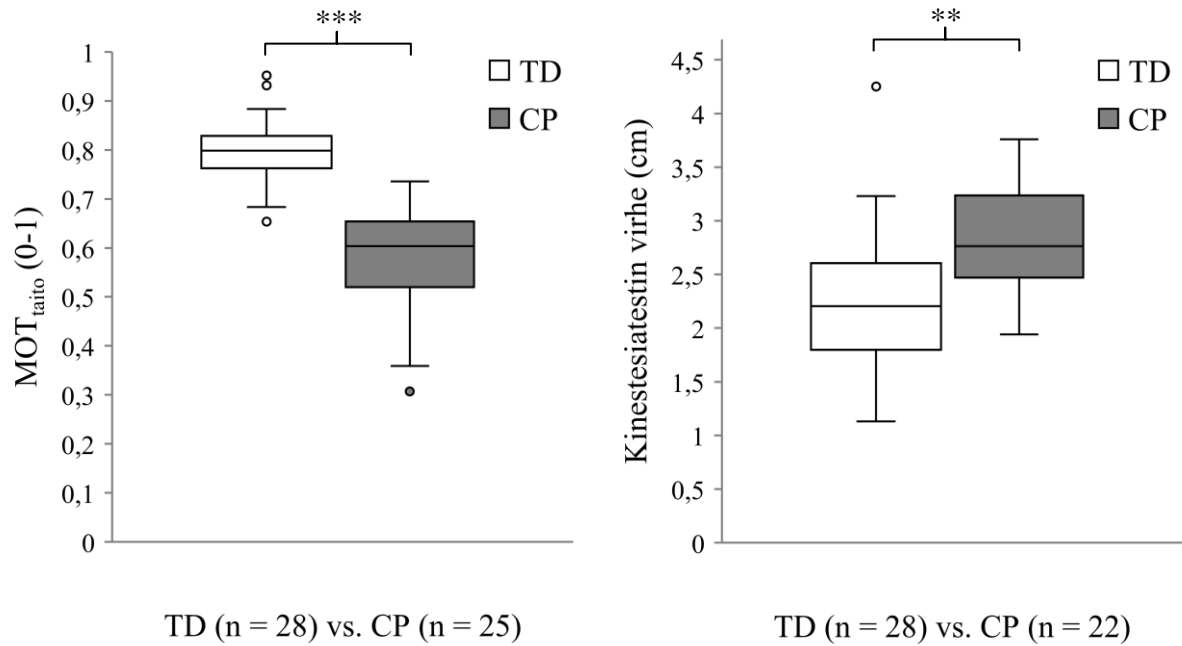
KUVA 4. Aivojen rakenteiden eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä. *Vasen:* pikkuaivojen valkea aine (PIKKU<sub>WM</sub>),  $p = 0,012$  (\*). *Oikea:* pikkuaivojen harmaa aine (PIKKU<sub>GM</sub>),  $p = 0,040$  (\*).

Talamuksen tilavuuden järjestyslukujen keskiarvo oli TD-ryhmällä 32,53 ja järjestyslukujen summa 976,00. CP-ryhmällä vastaavat lukemat olivat 16,67 ja 350,00. Talamuksen tilavuudessa oli täten tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä ( $Z = -3,751$ ;  $p < 0,001$ ). Kuvassa 5 on havainnollistettu ryhmien väliset erot talamuksen tilavuudessa ruutu- ja janakaaviolla, sekä Mann Whitney U -testin järjestyslukukertyminä.



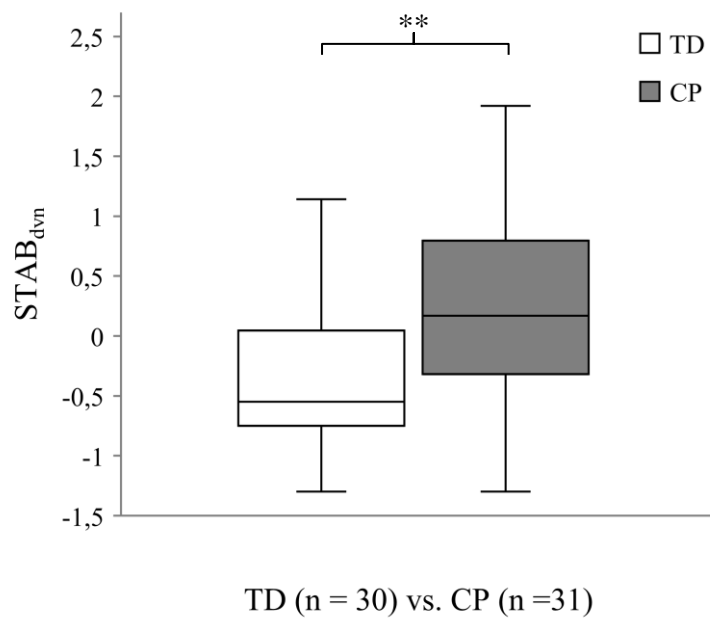
KUVA 5. Talamuksen tilavuuden eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä. Vasen: ruutu- ja janakaavio,  $p < 0,001$  (\*\*\*). Oikea: Mann Whitney U -testin järjestyslukujen kertymät.

Myös sensorimotoristen testien osalta ryhmien välisessä vertailussa nousi esiin merkitseviä eroja. Käsien taidon indeksi poikkesi merkitsevästi kontrolliryhmän ( $n = 28$ ) ja CP-ryhmän ( $n = 25$ ) välillä ( $t = 8,219$ ;  $p < 0,001$ ). TD-ryhmällä pisteiden keskiarvo oli  $0,797 (\pm 0,073)$  ja CP-ryhmällä  $0,579 (\pm 0,114)$ . Myös kinestesiastestin pisteissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero kontrolliryhmän ( $n = 28$ ) ja CP-ryhmän ( $n = 22$ ) välillä ( $t = -2,905$ ;  $p = 0,006$ ). TD-ryhmän keskiarvo oli  $2,300 (\pm 0,677)$  ja CP-ryhmän  $2,810 (\pm 0,527)$ . Näiden muuttujien väliset erot on esitetty graafisesti kuvassa 6.



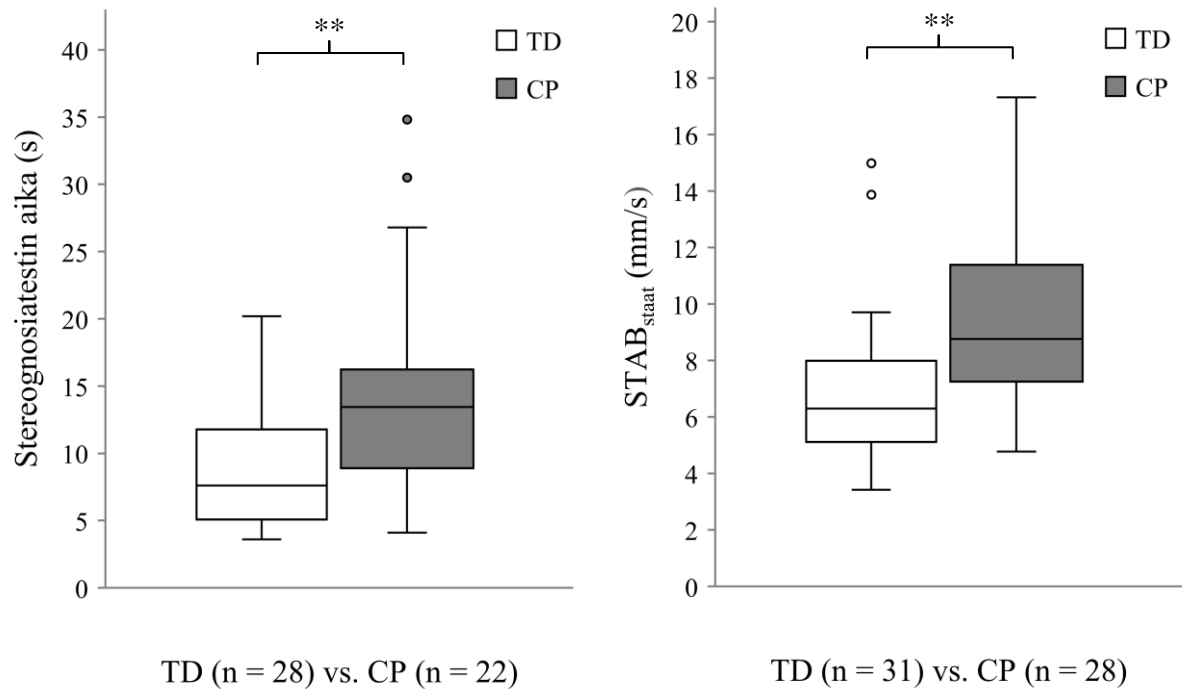
KUVA 6. Sensorimotoristen testien eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä. Vasen: käsien taidon indeksi ( $MOT_{taito}$ ),  $p < 0,001$  (\*\*\*). Oikea: kinestesia,  $p = 0,006$  (\*\*).

Dynaamisen tasapainotehtävän tulokset poikkesivat merkitsevästi TD-ryhmän ( $n = 30$ ) ja CP-ryhmän ( $n = 31$ ) välillä ( $t = -3,673$ ;  $p = 0,001$ ). TD-ryhmän keskiarvo oli  $-0,382 (\pm 0,611)$  ja CP-ryhmän  $0,295 (\pm 0,811)$  (kuva 7.)



KUVA 7. Dynaamisen tasapainokyvyn eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä,  $p = 0,001$  (\*\*).

TD-ryhmän ( $n = 28$ ) järjestyslukujen keskiarvo oli 19,89 ja summa 557,00. CP-ryhmällä ( $n = 22$ ) vastaavat lukemat olivat 32,64 ja 718,00. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $Z = -3,237$ ;  $p = 0,002$ ). Staattisen tasapainon osalta TD-ryhmän ( $n = 31$ ) järjestyslukujen keskiarvo oli 22,65 ja summa 702,00, kun taas CP-ryhmän ( $n = 28$ ) vastaavat tulokset olivat 38,14 ja 1068,00. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ( $Z = -3,461$ ;  $p = 0,001$ ). Nämä tulokset on esitetty kuvassa 8.

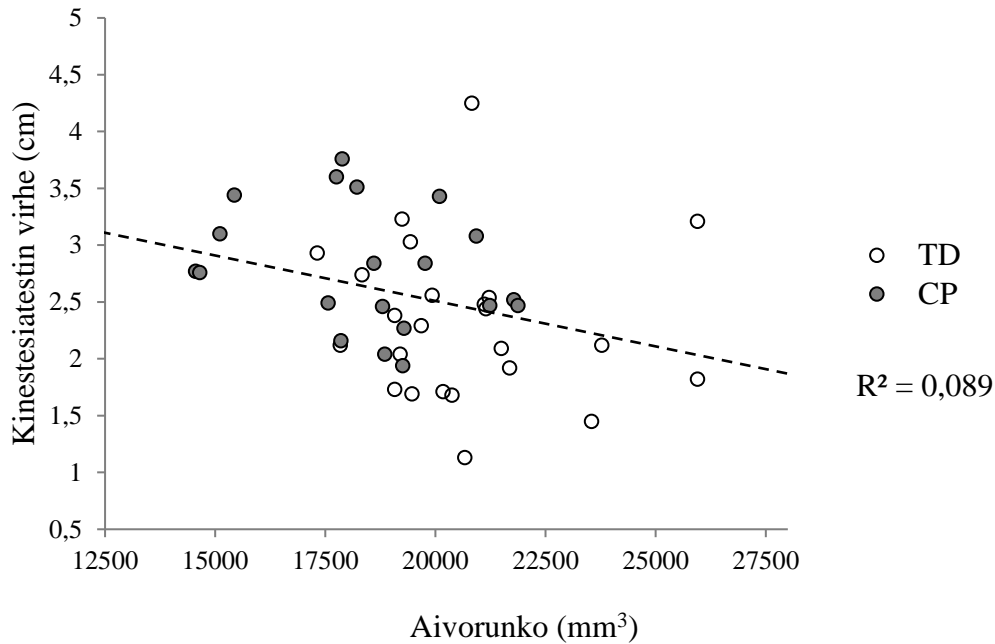


KUVA 8. Sensorimotoristen testien eroavaisuudet TD-kontrolliryhmän ja CP-ryhmän välillä. Vasen: kappaleentunnistuksen keskimääräinen aika,  $p = 0,002$  (\*\*). Oikea: staattisen tasapainoilun aikainen huojuminen,  $p = 0,001$  (\*\*).

## 7.2 Korrelaatioanalyysi ja usean muuttujan lineaarinen regressio

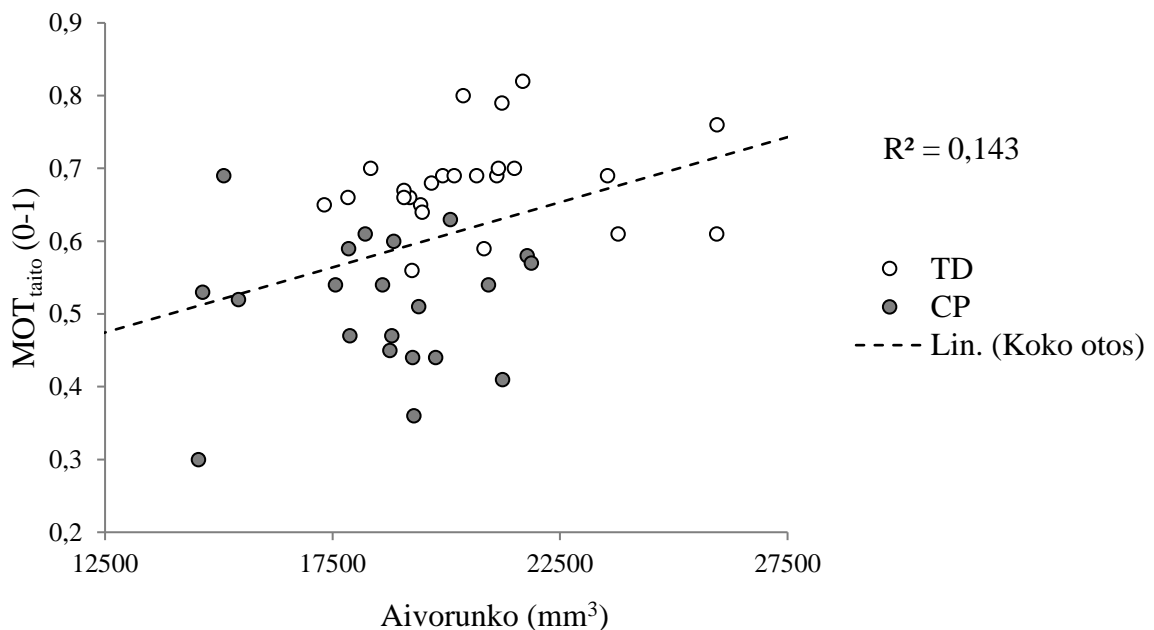
Koko otoksen tasolla aivorakenteet korreloivat positiivisesti toistensa ja aivojen kokonaistilavuuden kanssa. Yhtä lailla sensorimotoristen testien suhteen muuttujien keskinäinen korrelaatio oli huomattavaa. Aivorakenteiden tilavuuksien ja sensorimotoristen testien tulosten välillä merkityksellistä korrelaatiota oli kuitenkin suhteellisen vähän. Kinestesian ja aivorungon tilavuuden välillä havaittiin Pearsonin korrelaatioanalyysillä merkitsevä lineaarinen riippuvuussuhde

[ $r(42) = -0,298$ ;  $R^2 = 0,089$ ;  $p = 0,049$ ]. Mitä suurempi virhe testissä oli raajan havaitun ja oikean asennon välillä, sitä pienempi oli aivorungon tilavuus (kuva 9).

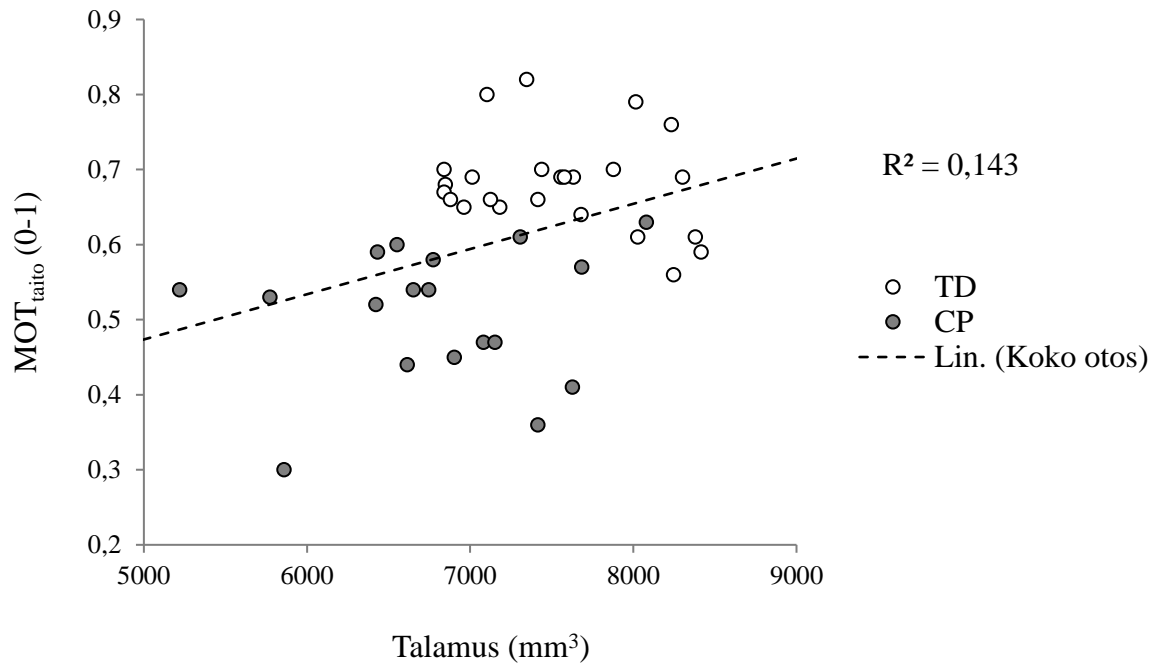


KUVA 9. Kinesiestian ja aivorungon tilavuuden korrelaatio (Pearson),  $p = 0,049$  (\*).

Käsien taitoindexin havaittiin korreloivan sekä aivorungon [ $r(43) = 0,378$ ;  $R^2 = 0,143$ ;  $p = 0,010$ ], että talamuksen tilavuuteen [ $\rho(40) = 0,386$ ;  $R^2 = 0,143$ ;  $p = 0,016$ ]. Käsien taitotestien tulokset olivat siis sitä korkeammat, mitä suurempi oli aivorungon tilavuus (kuva 10). Myös talamuksen tilavuus oli suurempi käsien taitotestissä paremmin suoriutuneilla (kuva 11).



KUVA 10. Käsien taitoindexin ja aivorungon tilavuuden korrelaatio (Pearson),  $p = 0,010$  (\*).



KUVA 11. Käsien taitoindeksin ja talamuksen tilavuuden korrelaatio (Spearman),  $p = 0,016$  (\*).

MLR:n tuloksista havaittiin, että aivorungon tilavuuden ja taustamuuttujat sisältämä regressiomalli selitti 31,0% kinestesiastestin varianssista [ $R^2 = 0,37$ ;  $F(4,39) = 5,84$ ;  $p = 0,001$ ]. Aivorungon tilavuus ( $\beta = -0,45$ ;  $p = 0,020$ ) ennusti kinestesiastestin tuloksia merkitsevästi, kun otettiin huomioon ikä, sukupuoli ja aivojen kokonaistilavuus. Myös sukupuoli ennakoiki kinestesiastestin tuloksia merkitsevästi ( $\beta = -0,44$ ;  $p = 0,007$ ). Merkitsevää vaikutusta ei havaittu iän ( $\beta = -0,25$ ;  $p = 0,092$ ) tai aivojen kokonaistilavuuden ( $\beta = 0,04$ ;  $p = 0,183$ ) osalta.



## 8 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin aivojen subkortikaalisten rakenteiden morfometrisia eroja CP-vammaisten lasten ja tyypillisesti kehittyneiden verrokkien välillä. Lisäksi tutkittiin subkortikaalisten aivorakenteiden morfometriian ja sensorimotorisen suorituskyvyn välistä yhteyttä.

### 8.1 Ryhmien väliset erot aivorakenteissa

Tutkimuksessa havaittiin aivorungon, talamuksen, sekä pikkuaivojen harmaan ja valkean aineen tilavuuksien olevan tilastollisesti merkitsevästi matalampia CP-vammassa tyypillisesti kehittyneisiin verrokkeihin nähden. Tämä havainto vaimeni hieman, kun KOKTIL asetettiin kovariaatiksi ANCOVA:ssa, minkä voidaan olettaa johtuvan suurelta osin siitä, että tutkittavat olivat eri ikäisiä (10–17 v.). Käytännössä tämä tarkoittaa, että aivojen kokonaistilavuus selitti vain pienen osan aivorakenteissa havaituista, huomattavista eroista ryhmien välillä. Toisin sanoen ANCOVA siis ikään kuin vahvistaa T-testin tuloksia toteamalla, että rakenteiden tilavuudet eivät eroa ainoastaan sen takia, että KOKTIL eroaa, vaan syyt ovat suurelta osin muualla.

CP-ryhmän alhaisemmat aivorakenteiden tilavuudet olivat hypoteesien mukainen tulos, jota myös aikaisempi tutkimustieto tukee.  $ISO_{WM}$  sisällytettiin tutkimukseen lähinnä kuvaamaan vaurioiden kokoa, sillä suurella osalla CP-ryhmän tutkittavista vauriot keskittyivät isoaivojen ja aivokammioiden läheiseen valkeaan aineeseen. Vaikka muissa valikoiduissa aivorakenteissa ei itsessään ollut mittavia vaurioita, varhaisen neuraalisen kehityksen aikana on voinut tapahtua häiriöitä tai epämuodostumia, joiden vaikutuksesta rakenteet ovat jääneet pienemmiksi kuin TD:llä. Aivorakenteiden tilavuus heijastelee valkoisen ja harmaan aineen määrää, ja täten ainakin jollain tasolla hermosolujen määrää, minkä voisi ajatella olevan motorisen suorituskyvyn kannalta keskeinen suure. Esimerkiksi harmaan aineen paksuuden on havaittu olevan yhteydessä voimakkaampiin herätevasteisiin aivokuvantamistutkimuksissa (Trevarrow ym. 2021). Ilmeisesti kuitenkin aivoalueiden koon sekä valkoisen ja harmaan aineen intensiteetin ohella aivoalueiden välinen toiminnallinen konnektiivisuus on merkittävä tekijä aivojen toiminnan kannalta (Ballester-Plané ym. 2017; Papadelis ym. 2019).

## 8.2 Ryhmien väliset erot sensorimotoriikassa

Sensorimotorisen suorituskyvyn testeissä havainnot mukailivat oletuksia. CP-ryhmän tulokset olivat heikommät TD:hen nähden käsien motorisessa taidossa, kinestesiassa, stereognosiassa, kuin staattisessa ja dynaamisessa tasapainossa. Myös motoristen testien tulokset olivat kuitenkin aikaisemman tutkimustiedon valossa odotettavissa. Vaikka lähes kaikille CP-ryhmän tutkittaville motorisen toimintakyvyn luokitteluaste (GMFCS ja/tai MACS) oli suhteellisen lievä, kaikissa motorisissa testeissä havaittiin selkeitä eroja CP- ja TD-ryhmien välillä.

CP-ryhmän heikompi suoriutuminen sensorimotorisissa testeissä voi selittyä morfometristen seikkojen lisäksi esimerkiksi rajoittuneen motorisen suunnittelun ja toiminnanohjauksen kautta. Yläraajojen motorisen toiminnan suunnittelu voi CP-vammaisilla olla heikentynyt niin voimantuottoon kuin käden asentoonkin liittyen: toispuoleisen CP-vamman tapauksessa ”huonomman” puolen kädellä voiman optimointi on usein vajavaista, kun taas kappaleiden käsittelyssä käsien asennon suunnittelu on heikentynyttä puolieroista riippumatta (Martinie ym. 2021). Lisäksi toiminnanohjauksen (Weierink ym. 2013) ja kognitiivisten kykyjen (Rosenbaum ym. 2007) voivat vaikeuttaa tehtävänannon ymmärtämistä ja tarkoituksenmukaisen motorisen toiminnan toteuttamista.

CP-vamman yhteydessä somatosensorisen aivojen aktiivisuuden on huomattu olevan usein vähentynyttä. Tämä ilmenee muun muassa ns. ”hypergatingina”, jolla tarkoitetaan parittaispulsssi-stimulaatiossa (PPS) ilmenevää jälkimmäisen stimuluksen merkittävää vaimentamista. Hypergatingin ajatellaan heijastelevan lisääntyneitä kortikaalista inhibitiota. (Kurz ym. 2018) Lisäksi CP-vammaisilla on havaittu kortikospinaaliradan herkistymistä (Hodapp ym. 2007). Trevarrow ym. (2021) pohtivat tämän lisääntyneen kortikaalisen inhibition ja laskevien ratojen herkistymisen aiheuttavan vaikeuksia sensorisen tiedon prosessoinnissa ja integroinnissa. Tämä voisi osaltaan selittää tässäkin tutkimuksessa havaittua sensorimotorisen suorituskyvyn heikentymistä CP-vammaisilla verrattuna TD:hen. Tiettyjen aivoalueiden tilavuudet eivät itsessään selittäneet sensorimotorista toimintaa (aivorunkoa lukuun ottamatta), mutta kortikaaliset inhibitoriset tekijät sekä spinaalisen tason tekijät ovat voineet vaikuttaa sensorisen tiedon integrointiin ja täten testissä pärjäämiseen. Liikkumisen vaivalloisuuden vuoksi kävelyyn keskittyminen voi CP-lapsilla olla kognitiivisesti kuormittavaa ja täten vaatia ylimääräisiä kortikaalisia voimavaroja, Piitulainen ym. (2021) ehdottavat.

### 8.3 Aivorakenteiden ja sensorimotoriikan välinen yhteys

Aivorungon tilavuus oli rakenteellisista muuttujista selkeimmin yhteydessä motorisen toiminnan mittareihin. Sen havaittiin paitsi korreloivan  $MOT_{\text{taito}}$ :n kanssa, myös selittävän kinestesian tuloksia tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Havainto on sikäli uskottava, että aivorungon tiedetään olevan tärkeä integratiivinen väliasema selkäytimen ja supraspinaalisten motoristen keskusten välillä (Ruder ym. 2021). Kuten talamuksenkin, myös aivorungon tilavuuden on havaittu korreloivan hienomotorisen suorituskyvyn kanssa (Kline ym. 2020). Mielenkiintoisia havaintoja tehtiin myös Findlaterin ym. (2018) tutkimuksessa. Siinä huomattiin, että aivoinfarktin aikaansaama akuutti vaurio aivorungon alueella oli yhteydessä kinestesian häiriöihin 67%:lla tutkittavista ( $n = 12$ ). Kinestesiakyky kuitenkin palautui suurimmalla osalla ennalleen puolen vuoden aikana. (Findlater ym. 2018) Ruder ym. (2021) havaitsivat äskettäin aivorungon osallistuvan myös kompleksisempiin eturaajan taitoa vaativiin liikkeisiin hiirillä. Aivorungon roolin on yleensä mielletty liittyvän enemmän koko vartalon liikuttamiseen, kuin tarkempaa koordinaatiota vaativiin tehtäviin, mutta viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, ettei aihe ole niin yksiselitteinen. (Ruder ym. 2021) Myös tämä tutkimus viittaisi aivorungon tilavuuden vaikuttavan monimutkaisempaan näppäryyttä ja sensorimotorista integraatiota vaativaan toimintaan.

Talamuksen tilavuuden ja käsien motorisen taidon välillä oli korrelaatiota siten, että matalampi talamuksen tilavuus oli yhteydessä heikompaan käsien motoriikkaan. Havainnot ovat uskottavia, sillä talamuksella on keskeinen rooli liikkeen tuottamisessa. Talamuksen kautta kulkee useita motorisia reittejä, kuten pikkuaivo-talamo-kortikaaliset ja striato-talamo-kortikaaliset hermoverkot, joiden vioittuminen on yhteydessä motorisen toiminnan alenemiseen (Dacre ym. 2021; Krägeloh-Mann ym. 2002). Talamuksen tilavuuden on myös huomattu korreloivan voimakkaasti hienomotorisen suorituskyvyn kehitykseen myös puolivuotiailla lapsilla, joilla ei ainakaan vielä tutkimushetkellä ollut todettu CP-vammaa (Kline ym. 2020). Talamuksen ja motorisen suorituskyvyn yhteydestä löytyy siis aiempiakin havaintoja, joita tämän tutkimuksen tulokset tukevat.

On sikäli mielenkiintoista, että tässä tutkimuksessa juuri talamuksen tilavuudella oli yhteyttä käsien motoriikkaan ja pikkuaivojen tilavuudella ei, vaikka molemmat rakenteet ovat osa samoja hermoverkkoja. Tämä voisi viitata talamuksen roolin olevan suurempi pikkuaivoihin nähden kyseisessä motorisessa tehtävässä, tai kenties kyseisen hermoverkon konnektiivisuus on

heikentynyt. Hermoverkkojen rakenteen ja konnektiivisuuden yhteyttä motoriseen suorituskyyntä on tutkittu, ja tulokset ovat olleet osin ristiriitaisia (Ballester-Planeé ym. 2017; Mu ym. 2014), mutta toisaalta niissä on usein käytetty motorisen toiminnan mittareina kliinisiä arviointiasteikkoja (GMFCS tai MACS), jotka ovat lopulta melko karkeita ja lähinnä yleispäteviä. Tässä tutkimuksessa sen sijaan tarkasteltiin yksittäisiä aivorakenteita ja spesifimpejä motorisen toiminnan eri osa-alueiden testejä.

Staattisen tai dynaamisen tasapainokyvyn ja aivorakenteiden tilavuuksien välillä ei esiintynyt merkitsevää yhteyttä. Aikaisemmissa tutkimuksissa kuitenkin esimerkiksi pikkuaivojen valkean aineen alentunut yhtenäisyys on liitetty vahvasti heikompaan tasapainoon, kun taas ainakin talamuksen ja tyvitumakkeiden harmaan aineen tilavuus ovat olleet yhteydessä parempaan tasapainoon (Surgent ym. 2019). Surgent ym. (2019) kuitenkin huomauttavat, että nykyisen ymmärryksen mukaan tasapaino on koko aivojen laajuinen ilmiö, eikä yksittäisiä aivorakenteita voida eritellä kaikista merkittävämmäksi tasapainon kannalta. Nämä ajatukset vastaavat tämän tutkimuksen tuloksia, sillä yksittäiset rakenteet eivät vaikuttaneet olevan yhteydessä tasapainokykyyn. Lisäksi on hyvä ottaa huomioon, että CP-vammassa tasapainon häiriöt voivat heijastella myös spinaalisen tason tekijöitä. Hodapp ym. (2007) havaitsivat pohjelihasten H-refleksiä tutkimalla, että normaalisti ikääntymisen yhteydessä tapahtuvaa kävelyn toonisten refleksien vaimenemista ei havaittu CP-vammaisilla lapsilla. He pohtivat havainnon liittyvän selkäytimen välineuronien kehitykselliseen häiriöön tai vaurioista johtuvaan supraspinaalisen kontrollin heikkenemiseen. Tasapainoon liittyvät häiriöt ovat siis monisyisiä, ja yksittäisiä tekijöitä on täten vaikeaa arvioida. Tässä tutkimuksessa havaittu CP-vammaisten heikentynyt tasapainokyky saattaa liittyä sellaisiin rakenteisiin, jotka eivät sisällyneet tähän tutkimukseen, tai esimerkiksi laajempien hermoverkkojen tai spinaalisen tason poikkeamiin.

Tähän tutkimukseen osallistuneilla CP-vammaisilla oli laajoja valkean ja harmaan aineen vaurioita, joten rakenteiden välisten yhteyksien ja hermoverkkojen eri osien vaurioituminen voi hyvinkin olla mahdollista. Toisaalta on mielenkiintoista, kuinka yksittäisillä tapauksilla suurelta osin aivojen vauriot eivät välttämättä johtaneet heikkoon suoriutumiseen sensorimotorisissa testeissä. Esimerkiksi kuvassa 2 HP3:lla on nähtävissä suurehko vaurio, mutta tämän sensorimotoristen testien tulokset ovat suhteellisen hyvät verrokkeihinkin nähden, lukuun ottamatta käsien motorista taitoa. Eräällä DP:llä (ei sisällytetty kuvaan 2) puolestaan ei ollut nähtävissä huomattavia rakenteellisia vaurioita, mutta motorinen suorituskyyntä oli heikentynyt etenkin tasapainotestien osalta huomattavasti. Nämä huomiot tutkimuksen tulosten ohella heijastelevat

CP-vamman heterogeenistä luonnetta, sekä aivojen ja keskushermoston plastisuutta, joka mahdollistaa hermoverkkojen ja motorisen toiminnan adaptoitumisen merkittävienkin rakenteellisten vaurioiden läsnä ollessa.

#### **8.4 Tutkimuksen rajoitteet ja tulevaisuuden näkymät**

Tutkimusasetelman rajoitteiksi voitaneen mainita ainakin otoskoon rajallisuus ja mittausdatan puuttuminen. Kokonaisuudessaan tutkimukseen lukeutui 65 lasta, joista 34 oli TD ja 31 CP. Aivokuvat saatiin melkein kaikilta (57 kpl), mutta motoristen toiminnan testien tuloksia puuttui useammalta. Tästä johtuen korrelaatioanalyysissä n oli pudonnut jo lähemmäs 40:ää. Ryhmien väliseen vertailuun ja yksinkertaiseen korrelaatioon tällainen otos on toki kelvollinen. Tässä tapauksessa otoskoko rajoitti myös MLR:ään sisällytettävien muuttujien lukumäärää, sillä jokaista malliin lisättävää selittävää muuttujaa kohden olisi hyvä olla lähemmäs 15 tapausta. Muun muassa tämän vuoksi MLR:ään ei syötetty selittäviksi muuttujiksi kerrallaan kaikkia aivorakenteita sekä taustamuuttujia. Toinen seikka, joka rajasi MLR:ää oli aivorakenteiden voimakas multikollinearisuus. Tällä tarkoitetaan tilastollisessa viitekehyksessä liian voimakasta selittävien muuttujien keskinäistä korrelaatiota, joka aiheuttaa koeffisienttien epävakautta ja täten haittaa koko mallin paikkansapitävyyttä (Williams ym. 2013). Tämän olisi kenties pystynyt kiertämään hyödyntämällä joitakin monimutkaisempia tilastollisia menetelmiä. Toisaalta MLR:n testaaminen yhdellä rakennemuuttujalla ja kolmella taustamuuttujalla osoittautui myös mielenkiintoiseksi tavaksi tarkastella aivojen tilavuuksien ja motorisen suorituskyvyn yhteyttä. Iän, sukupuolen ja KOKTIL-kontrollointi tällä tavoin vastaa periaatteessa useamman kovariaatin ANCOVA:a; testissä katsotaan, kuinka paljon rakennemuuttuja selittää toiminnallisen muuttujan vaihtelua, kun taustamuuttujien vaikutus on nolla. Tämän tutkimuksen tutkimuskysymyksien kannalta ei ollut tarpeen arvioida taustamuuttujien itsensä vaikutuksia aivojen rakenteisiin tai motorisiin testeihin CP-vammassa, joten se jätettiin tulevien tutkimuksien selvittäväksi.

Poikkeavien havaintojen (outlier) määrä oli myös suhteellisen korkea, ja saattoi hyvinkin vaikuttaa tuloksien tarkkuuteen. On vaikeaa arvioida, milloin outlier on todellinen havainto, ja milloin peräisin tutkittavasta, tutkijasta tai mittausvälineistä johtuvasta mittausvirheestä. Tällaisen aineiston kohdalla mikä tahansa näistä vaihtoehdoista on mahdollinen. Potilasaineistoissa äärimmäiset arvot liitetään usein tutkittavan mitattavissa olevaan konditioon tai muihin

olennaisiin aiempiin tietoihin. Tässä tutkimuksessa tosin useammassa muuttujassa esiintyi outlieriteita TD-ryhmälläkin. Aivojen rakenteiden kohdalla tämä todennäköisesti selittyy yksinkertaisesti yksilökohtaisella vaihtelulla, mutta toki mittausvirheetkin ovat mahdollisia. Motoristen testien osalta moni asia on voinut vaikuttaa outliereihin, kuten tehtävän ohjeistuksen ymmärtäminen, motorisen liikkeen tuttuus, motivaatio tai yksilökohtainen motorisen kyvykkyyden vaihtelu.

CP-ryhmän jako edelleen HP:ksi ja DP:ksi ryhmien välistä vertailua varten päätettiin jättää tekemättä preliminääristen tilastoajojen perusteella. Ensinnäkin vaikka niistä kummassakin oli nähtävissä eroavaisuuksia TD:hen verrattuna, HP:n ja DP:n välillä ei havaittu lainkaan tilastollisesti merkitseviä eroja. Toisekseen ryhmäkoot olisivat pienentyneet entisestään ja olleet epätasapainossa. Näin ollen kaikki analyysit tehtiin lopulta TD vs. CP-asetelmassa. Tulevaisuudessa voisi toki olla mielenkiintoista laajentaa nykyistä tutkimusasetelmaa koskemaan myös CP-vamman eri alaluokkia.

Tulevaisuudessa aivorungon ja talamuksen roolia CP-vamman ja sensorimotorisen suorituskyvyn kannalta lienee syytä tutkia lisää. Ei-vauriollisia tekijöitä niiden tilavuuden kadon taustalla on syytä selvittää. Lisäksi tarkasteluun voisi ottaa mukaan myös muita olennaisia motorisia rakenteita, kuten tyvitumakkeet ja corpus callosum. Tässä tutkimuksessa tyvitumakkeiden segmentaatiot todettiin sen verran epävakaisiksi, että ne päätettiin jättää analyysin ulkopuolelle. Lisäksi tulevaisuudessa olisi kenties mahdollista analysoida tarkasti aivorakenteiden hienompaa rakennetta, kuten aivorungon tai tyvitumakkeiden osia. FreeSurfer ynnä muut työkalut pystyvätkin tähän jo ainakin jossain määrin, mutta rakenteellisen analyysin tarkkuus vaikuttaisi heikenevän kohderakenteen koon pienentyessä (Makowski ym. 2018), ainakin toistaiseksi.

## **8.5 Johtopäätökset**

Tämän tutkimuksen tulokset vahvistivat aiempaa tutkimustietoa CP-vammaan liittyen. Sekä aivorakenteiden tilavuudet, että sensorimotoriikka olivat CP-lapsilla selkeästi alentuneet verrokiryhmään nähden. Havainnot mukailevat pitkälti aiempia käsityksiä, vaikka eriäviäkin tutkimustuloksia on löydetty. Yksittäisten aivorakenteiden ja sensorimotorisen suorituskyvyn välinen yhteys on aiemman tutkimustiedon valossa moniselitteinen, eikä selkeitä johtopäätöksiä

ole voitu muodostaa. Tässä tutkimuksessa talamus ja aivorunko nousivat esille käsien motoriseen taitoon ja kinestesiaan liittyvinä korrelaateina. Etenkin aivorungon osuus oli mielenkiintoinen, sillä sen havaittiin selittävän kinestesiakykyä merkitsevästi silloinkin, kun huomioon otettiin useampia taustamuuttujia. Nämä havainnot tarjoavat uusia näkökulmia CP-vamman sensorimotoristen oireiden ja niiden taustatekijöiden tutkimukseen tulevaisuudessa.

## LÄHTEET

- Allin M., Matsumoto H., Santhouse A. M., Nosarti C., AlAsady M. H. S., Stewart A. L., Rifkin L. & Murray R.M. (2001). Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 124 (1), 60–66.
- Aravamuthan B. R. & Waugh J. L. (2016). Localization of basal ganglia and thalamic damage in dyskinetic cerebral palsy. *Pediatric Neurology* 54, 11–21.
- Balf C. L. & Ingram T. T. S. (1955). Problems in the classification of cerebral palsy in childhood. *British Medical Journal* 2 (4923), 163–166.
- Ballester-Plané J., Schmidt R., Laporta-Hoyos O., Junque C., Vázquez É., Delgado I., Zubiaurre-Elorza L., Macaya A., Póo P., Toro E., de Reus M. A., van den Heuvel M. P. & Pueyo R. (2017). Whole-brain structural connectivity in dyskinetic cerebral palsy and its association with motor cognitive function. *Human Brain Mapping* 38, 4594–4612.
- Bax M., Tydeman C. & Flodmark O. (2006). Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European cerebral palsy study. *Journal of the American Medical Association* 296 (13), 1602–1608.
- Bodensteiner J. B. & Johnsen S. D. (2006). Magnetic resonance imaging (MRI) findings in children surviving extremely premature delivery and extremely low birthweight with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 21 (9), 743–747.
- CanChild. (2022). Gross Motor Function Classification System–Expanded & Revised. Verkkosivu. Viitattu 20.3.2022. <https://canchild.ca/en/resources/42-gross-motor-function-classification-system-expanded-revised-gmfcs-e-r>
- Cans C., Dolk H., Platt M. J., Colver A., Prasauskiene A. & Krägeloh-Mann I. (2009). Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49 (s109), 35–38.
- Chakraborty S., Nandy A. & Kesar T. M. (2020). Gait deficits and dynamic stability in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Biomechanics* 71, 11–23.
- Dacre J., Colligan M., Clarke T., Ammer J. J., Schiemann J., Chamosa-Pino V., Claudi F., Harston J. A., Eleftheriou C., Pakan J. M. P, Huang C-C., Hantman A. W., Rochefort N. L. & Duguid I. (2021). A cerebellar-thalamocortical pathway drives behavioral context-dependent movement initiation. *Neuron* 109 (14), 2326–2338.
- Dale A. M., Fischl B. & Sereno M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9 (2), 179–194.



- Donker S. F., Ledebt A., Roerdink M., Savelsbergh G. J. P. & Beek P. J. (2008). Children with cerebral palsy exhibit greater and more regular postural sway than typically developing children. *Experimental Brain Research* 184 (3), 363–370.
- Eliasson A-C., Krumlinde-Sundholm L., Rösblad B., Beckung E., Öhrvall A-M. & Rosenbaum P. (2006). The manual ability classification system (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine & Child Neurology* 48 (7), 549–554.
- Elvrum A-K. G., Andersen G. L., Himmelmann K., Beckung E., Öhrvall A-M., Lydersen S. & Vik T. (2016). Bimanual fine motor function (BFMF) classification in children with cerebral palsy: aspects of construct and content validity. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 36 (1), 1–16.
- Ennenäikainen synnytys. Käypä hoito -suositus 2018. (2018). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 21.3.2022. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Findlater S. E., Hawe R. L., Semrau J. A., Kenzie J. M., Yu A. Y., Scott S. H. & Dukelow S. P. (2018). Lesion locations associated with persistent proprioceptive impairment in the upper limbs after stroke. *NeuroImage: Clinical* 20, 955–971.
- Fischl B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage* 62 (2) 774–781.
- Fischl B., Salat D. H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B. & Dale A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355.
- Himmelmann K., Horber V., De La Cruz J., Horridge K., Mejaski-Bosnjak V., Hollody K. & Krägeloh-Mann I. (2017). MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Developmental Medicine & Child Neurology* 59 (1), 57–64.
- Hodapp M., Klisch C., Mall V., Vry J., Berger W. & Faist M. (2007). Modulation of soleus H-reflexes during gait in children with cerebral palsy. *Journal of Neurophysiology* 98 (6), 3263–3268.
- Iosa M., Marro T., Paolucci S. & Morelli D. (2012). Stability and harmony of gait in children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities* 33 (1), 129–135.
- Iosa M., de Sanctis M., Summa A., Bergamini E., Morelli D. & Vannozzi G. (2018). Usefulness of magnetoinertial wearable devices in neurorehabilitation of children with cerebral palsy. *Applied Bionics and Biomechanics*, 5405680.

- Jorquera-Cabrera S., Romero-Ayuso D. M., Rodriguez-Gil G. & Triviño-Juárez J-M. (2017). Assessment of sensory processing characteristics in children between 3 and 11 years old: a systematic review. *Frontiers in Pediatrics* 5, 57.
- Kenis-Coskun O., Giray E., Eren B., Ozkok O. & Karadag-Saygi E. (2016). Evaluation of postural stability in children with hemiplegic cerebral palsy. *The Journal of Physical Therapy Science* 28 (5), 1398–1402.
- Khan A. R., Wang L. & Beg M. F. (2008). Freesurfer-initiated fully-automated subcortical segmentation in MRI using large deformation diffeomorphic metric mapping. *NeuroImage* 14 (3), 735–746.
- Kitai Y., Hirai S., Ohmura K., Ogura K. & Arai H. (2015). Cerebellar injury in preterm children with cerebral palsy after intraventricular hemorrhage: prevalence and relationship to functional outcomes. *Brain and Development* 37 (8), 758–763.
- Kline J. E., Illapani V. S. P., He L. & Parikh N. A. (2020). Automated brain morphometric biomarkers from MRI at term predict motor development in very preterm infants. *NeuroImage: Clinical* 28, 102475.
- Korzeniewski S. J., Birbeck G., DeLano M. C., Potchen M. J. & Paneth N. (2008). A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *Journal of Child Neurology* 23 (2), 216–227.
- Koziol L. F., Budding D., Andreasen N., D'Arrigo S., Bulgheroni S., Imamizu H., Ito M., Manto M., Marvel C., Parker K., Pezzulo G., Ramnani N., Riva D., Schmahmann J., Vandervert L. & Yamazaki T. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 13 (1), 151–177.
- Kurz M. J., Wiesman A. I., Coolidge N. M. & Wilson T. W. (2018). Children with cerebral palsy hyper-gate somatosensory stimulations of the foot. *Cerebral Cortex* 28 (7), 2431–2438.
- Kurz M. J., Wilson T. W., Corr B. & Volkman K. G. (2012). Neuromagnetic activity of the somatosensory cortices associated with body weight-supported treadmill training in children with cerebral palsy. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 36 (4), 166–172.
- Krägeloh-Mann I., Helber A., Mader I., Staudt M., Wolff M., Groenendaal F. & DeVries L. (2002). Bilateral lesions of thalamus and basal ganglia: origin and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 44 (7), 477–484.
- Krägeloh-Mann I. & Horber V. (2007). The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49 (2), 144–151.

- Liang K-J., Chen H-L., Shieh J-Y. & Wang T-N. (2021). Measurement properties of the box and block test in children with unilateral cerebral palsy. *Scientific Reports* 11 (1), 20955.
- Limperopoulos C., Soul J. S., Gauvreau K., Huppi P. S., Warfield S. K., Bassan H., Robertson R. L., Volpe J. J. & du Plessis A. J. (2005). Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 115 (3), 688–695.
- Lemieux L., Hagemann G., Krakow K. & Woermann F. G. (1999). Fast, accurate, and reproducible automatic segmentation of the brain in T<sub>1</sub>-weighted volume MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine* 42, 127–135.
- Lönnberg P., Niutanen U., Parham L. D., Wolford E., Andersson S., Metsäranta M. & Lano A. (2018). Sensory-motor performance in seven-year-old children born extremely preterm. *Early Human Development* 120, 10–16.
- Makowski C., Béland S., Kostopoulos P., Bhagwat N., Devenyi G. A., Malla A. K., Joobar R., Lepage M. & Chakravarty M. M. (2018). Evaluating accuracy of striatal, pallidal, and thalamic segmentation methods: comparing automated approaches to manual delineation. *NeuroImage* 170, 182–198.
- Martinie O., Mercier C., Gordon A. M. & Robert M. T. (2021). Upper limb motor planning in individuals with cerebral palsy aged between 3 and 21 years old: a systematic review. *Brain Sciences* 11 (7); 920
- Mathiowetz V., Federman S. & Wiemer D. (1985). Box and block test of manual dexterity: norms for 6–19 year olds. *Canadian Journal of Occupational Therapy* 52 (5), 241–245.
- McClelland V. M. & Lin J-P. (2021). Sensorimotor integration in childhood dystonia and dystonic cerebral palsy – a developmental perspective. *Frontiers in Neurology* 12, 668081.
- Mendoza-Sánchez S., Molina-Rueda F., Florencio L. L., Carratalá-Tejada M. & Cuesta-Gómez A. (2022). Reliability and agreement of the nine hole peg test in patients with unilateral spastic cerebral palsy. *European Journal of Pediatrics* 181 (6), 2283–2290.
- Novak I., McIntyre S., Morgan C., Campbell L., Dark L., Morton N., Stumbles E., Wilson S-A. & Goldsmith S. (2013). A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Developmental Medicine & Child Neurology* 55 (10), 885–910.
- Papadelis C., Ahtam B., Feldman H. A., Al-Hilani M., Tamilia E., Nimec D., Snyder B., Ellen-Grant P. & Im K. (2019). Altered white matter connectivity associated intergyral brain disorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Neuroscience* 399, 146–160.

- Papadelis C., Ahtam B., Nazarova M., Nimec D., Snyder B., Ellen-Grant P. & Okada Y. (2014). Cortical somatosensory reorganization in children with spastic cerebral palsy: a multimodal neuroimaging study. *Frontiers in Human Neuroscience* 725 (8).
- Palisano R., Avery L., Gorter J. W., Galuppi B. & Westcott-McCoy S. (2018). Stability of the gross motor function classification system, manual ability classification system, and communication function classification system. *Developmental Medicine & Child Neurology* 60 (10), 1026–1032.
- Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E. & Galuppi B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 39 (4), 214–223.
- Palisano R. J., Rosenbaum P., Bartlett D. & Livingston M. H. (2008). Content validity of the expanded and revised gross motor function classification system. *Developmental Medicine & Child Neurology* 50 (10), 744–750.
- Pernet C. R. (2018). The general linear model: theory and practicalities in brain morphometric analyses. Teoksessa: G. Spalletta, F. Piras & T. Gili (toim.) *Brain Morphometry. Neuromethods* 136. New York, NY: Humana Press, 75–85.
- Piitulainen H., Kulmala J-P., Mäenpää H. & Rantalainen T. (2021). The gait is less stable in children with cerebral palsy in normal and dual-task gait compared to typically developed peers. *Journal of Biomechanics* 117, 110244.
- Reid S. M., Carlin J. B. & Reddihough D. S. (2011). Using the gross motor function classification system to describe patterns of motor severity in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 53 (11), 1007–1012.
- Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M. & Bax M. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy, April 2006. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49, 8–14.
- Ruder L., Schina R., Kanodia H., Valencia-Garcia S., Pivetta C. & Arber S. (2021). A functional map for diverse forelimb actions within brainstem circuitry. *Nature* 590 (7846), 445–450.
- Sadowska M., Sarecka-Hujar B. & Kopyta I. (2020). Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 16, 1505–1518.
- Shih H-N., Tsai W-H., Chang S-H., Lin C-Y., Hong R-B. & Hwang Y-S. (2018). Chinese handwriting performance in preterm children in grade 2. *PLoS One* 13 (6), e0199355.

- Surgent O. J., Dadalko O. I., Pickett K. A. & Travers B. G. (2019). Balance and the brain: a review of structural brain correlates of postural balance training in humans. *Gait & Posture* 71, 245–252.
- Trevarrow M. P., Lew B. J., Hoffman R. M., Taylor B. K., Wilson T. W. & Kurz M. J. (2021). Altered somatosensory cortical activity is associated with cortical thickness in adults with cerebral palsy: multimodal evidence from MEG/sMRI. *Cerebral Cortex* 32 (6), 1286–1294.
- Trevarrow M. P., Kleinsmith J., Taylor B. K., Wilson T. W. & Kurz M. J. (2020). The somatosensory cortical activity in individuals with cerebral palsy displays an aberrant developmental trajectory. *The Journal of Physiology* 599 (4), 1281–1289.
- Weierink L., Vermeulen R. J. & Boyd R. N. (2013) Brain structure and executive functions in children with cerebral palsy: a systematic review. *Research in Developmental Disabilities* 34 (5), 1678–1688.
- Williams J., Lee K. J. & Anderson P. J. (2009). Prevalence of motor-skill impairment in preterm children who do not develop cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 52 (3), 232–237.
- Williams M. N., Grajales C. A. G & Kurkiewicz, D. (2013). Assumptions of multiple regression: correcting two misconceptions. *Practical Assessment, Research, and Evaluation* 18 (1).
- World Health Organization. (2001). International classification of functioning, disability and health. Verkkosivu. Viitattu 20.3.2022. <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>
- Zeitlin J., Szamotulska K., Drewniak N., Mohangoo A. D., Chalmers J., Sakkeus L., Irgens L., Gatt M., Gissler M. & Blondel B. (2013). Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120 (11), 1356–1365.
- Öhrvall A-M., Krumlinde-Sundholm L. & Eliasson A-C. (2014). The stability of the manual ability classification system over time. *Developmental Medicine & Child Neurology* 56 (2), 185–189.