

Kõnekeskuse reorganisatsioon perinataalse insuldi korral: haigusjuhu kirjeldus

Tiiu Tomberg^{1,2}, Anneli Kolk³, Pilvi Ilves², René Randver⁴, Rael Laugesaar³, Kalle Kepler⁵ – ¹TÜ närvikliinik, ²TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus, ³TÜ lastekliinik, ⁴TÜ arstiteaduskond, ⁵TÜ füüsika instituut

Võtmesõnad: funktsionaalne magnetresonantstomograafia, perinataalne insult, kõnekeskus

Artiklis on käsitletud 9aastase lapse haigusjuhtu eesmärgiga tutvustada vasema hemisfääri perinataalse insuldi korral kujunevat ajufunktsioonide reorganisatsiooni. Patsiendil teostati funktsionaalne magnetresonantstomograafia (fMRT) motoorse ja sensoorse kõnekeskuse aktivatsioonitestidega. Mõlemad kõnekeskused lokaliseerusid paremas hemisfääris, kusjuures kliiniliselt lapsel kõnehäiret ei esinenud.

Perinataalsed ajukahjustused võivad põhjustada ajufunktsioonide kompensatoorset kortikaalset reorganisatsiooni (1), mis võib toimuda nii kortikaalsete kui ka subkortikaalsete struktuuride kahjustuse korral (2). Sel juhul võtavad teised ajupiirkonnad üle kahjustunud piirkonna funktsiooni. Sageli täheldatakse funktsiooni üleminekut teise hemisfääri analoogsesse piirkonda. Tavaliselt on kõnefunktsioonid seotud vasema hemisfääriga, tähtsamad keskused on vasema frontaalsagara alumise kääru tagumises osas (motoorne kõne) ja parietotemporaalpiirkonnas (sensoorse kõne süsteem). Kõne-

funktsioonide lokaliseerimise saab täpsemalt uurida funktsionaalse MRT abil, kasutades selleks vastavaid aktivatsiooniteste.

Alljärgnevalt on esitatud perinataalse insuldiga 9aastase lapse haigusjuht eesmärgiga tutvustada fMRT rakendust kõnekeskuste reorganisatsiooni hindamisel.

KLIINILINE TAUST

Laps on sündinud 5. rasedusest, esimesest ajalisest sünnitusest (eelnevalt 4 artefitsiaalset aborti). Antenataalsel sonograafilisel (UH) uuringul diagnoositi parempoolset multitsüstilist neeru koos hüdronefroosiga, ajupatoloogiat ei kirjeldatud. Raseduse ajal oli ema tervis hea, kuid raseduse lõpus tekkis preeklampsia. Laps sündis hüpoksia tõttu (nabaväädi keerdumus) erakorralise keisrilõike teel (Apgari hinded 8/9, sünnikaal 3400 g). Varane adaptatsioon oli häireteta ja laps lubati koju 6. elupäeval.

1 kuu vanuses haigestus laps loiduse, isutuse, febrilise temperatuuri ja intoksikatsiooninähtudega. Diagnoositi urosepsist. Antibakteriaalse ja infusiooniraviga saadi seisundis kiire positiivne dünaamika. Radioloogilise uuringute tulemusel jäi kahtlus mittefunktsioneeriva parema neeru suhtes, vasakul diagnoositi kaksikneeridupleksureeteriga. 1,5kuuselt tehti operatsioon – *nephroureterectomy dextra* –, millest taastus hästi. Teostati ka Ehho-KG, kus leiti hemodünaamiliselt mitteoluline avatud *foramen ovale* läbimõdduga 4 mm. Aju UH-uuringul ilmnes vasakul parietaalpiirkonnas kahekambriiline tsüst, mida tõlgendati intrakraniaalse hemorraagia jääklei-

na. KT-uuringutel leiti vasema hemisfääri kerge atroofia ja parietaalsel arahnoidaaltsüst 3 x 2,5 cm.

10kuuselst diagnoosis neuroloog parempoolse II–III astme hemipareesi. Logopeedi hinnangul oli lapse kõne-eelne areng eakohane, motoorne areng kulges vähese hilinemisega – laps hakkas kõndima 1 a 4kuuselt. Rääkis vabalt 2aastaselt. Vaimne areng kulges normaalselt. Ema andmetel on laps sünnist saati hoidnud paremat kätt rusikas.

4 a 8 k vanuses teostati MRT-uuring, kus leiti vasema hemisfääri atroofia ja vasemal parietaalsagaras ajukoe porentsefaalne defekt, mida ümbritses hüperintensiivse signaaliga ajukude T2- ja FLAIR-režiimis. Porentsefaalne defekt ulatus ka sügavamatesse struktuuridesse (*capsula externa* piirkonda). Arahnoidaaltsüsti uuringul esile ei tulnud. EEGs leiti fokaalne aeglustumine, enam vasema hemisfääri oimu-kuklapiirkonnas. Epileptilisi avaldusi ei esinenud. Elektrokardiograafia oli patoloogiat.

6aastaselt esines esimest korda kaks kloonilist hoogu algusega paremast käest. Kolmas hoog avaldus epileptilise staatusena. Une- ja ärkveloleku EEG sedastas püsiva hemisfäärilise asümmeeria aeglustumisega vasema hemisfääri kohal, samas oli ka teravaid laineid, enam temporaalaladel. Lapsel diagnoositi sümptomaatilist fokaalset epilepsiat ja alustati antiepileptilist ravi.

Viimane neuroloogi konsultatsioon oli 9aastaselt. Esineb parempoolne kerge hemiparees, hüpesteesia; parema käe motoorne funktsioon on oluliselt häiritud, ei suuda sõrmi sirutada, kasutab vasakut kätt. Kõne on patoloogiat. Laps käib 3. klassis, saab hästi hakkama. Epileptilised hood on kontrolli all. Laps on saanud Botox-ravi paremasse kätte ja jalga ning korduvaid taastusravikuure.

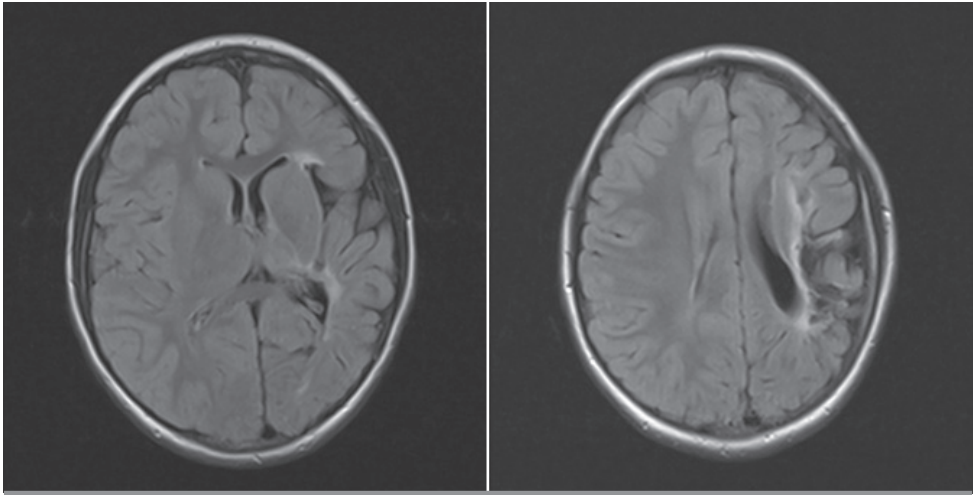
Ajuinsuldi põhjus ei ole teada. Südameuuringud on välistanud südamepatoloogia ning senised vereanalüüsid trombofilia võimalikkuse. Kaks juht-kontrolluuringut on näidanud, et preeklapsia võib olla perinataalse insuldi põhjuseks (3, 4).

FUNKTSIONAALSE MRT-UURINGU METOODIKA

Kõnekeskuste uurimiseks kasutati kahte paradigmat (5, 6). Motoorse kõnekeskuse aktivatsiooniks kasutati sõnatuletustesti, kus patsiendile öeldakse auditoorse süsteemi vahendusel nimisõnu ja patsient tuletab sellele sobiva funktsiooni (nn nimisõna-verbi test), nt rong – sõidab; lind – lendab. Sensorset kõnesüsteemi aktiveeriti lausete semantilise mõistmise testiga, kus patsiendile esitatakse lühilauseid ning patsient otsustab ja annab käeliigutusega märku, kas lause on õige või vale, nt lind lendab – õige, laev lendab – vale. Õigete-valede lausete suhe oli 7 : 1. Testiplokid vaheldusid mittepareetilise käe motoorse testiga (sõrmede järjestikune vastandamine pöidlale). Eraldi uuriti pareetilise käe motoorset funktsiooni. Stiimulite ning seeriade arv ja latentsiajad kooskõlastati magnetomograafi mõõtetsükliga. Testid sooritati vaikselt, mõtteliselt, et vältida liigutusartefakte. Last instrueeriti eelnevalt põhjalikult ja tehti proovitestid uuringul mittekasutatud sõnade ja lausetega. Lapsevanemalt võeti uuringuks informeeritud nõusolek.

Patsiendile teostati esmalt MRT-uuring peast, kasutadeseadet Magnetom Symphony (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) 1,5 T väljatugevusega. Aksiaalsed kujutised saadi FLAIR-režiimis ja seejärel anatoomilised T1-kaalutud 3mõõtmelised (3D) kujutised (176 külgnevat sagitaalset kihti, andmehõivemaatriks 224 × 256, vokli suurus 1 × 1 × 1 mm³). Funktsionaalsete kujutiste andmehõivel kasutati EPI-sekvents (TR = 4030 ms; TE = 50 ms; 36 aksiaalset kihti paksusega 3 mm; siirdhäirete vähendamiseks kihtide vahekaugus 0,75 mm; andmehõivemaatriks 64 × 64; vokli suurus 3 × 3 × 3,75 mm³), kattes kogu uuritava aju-piirkonna, sealhulgas väikeaju.

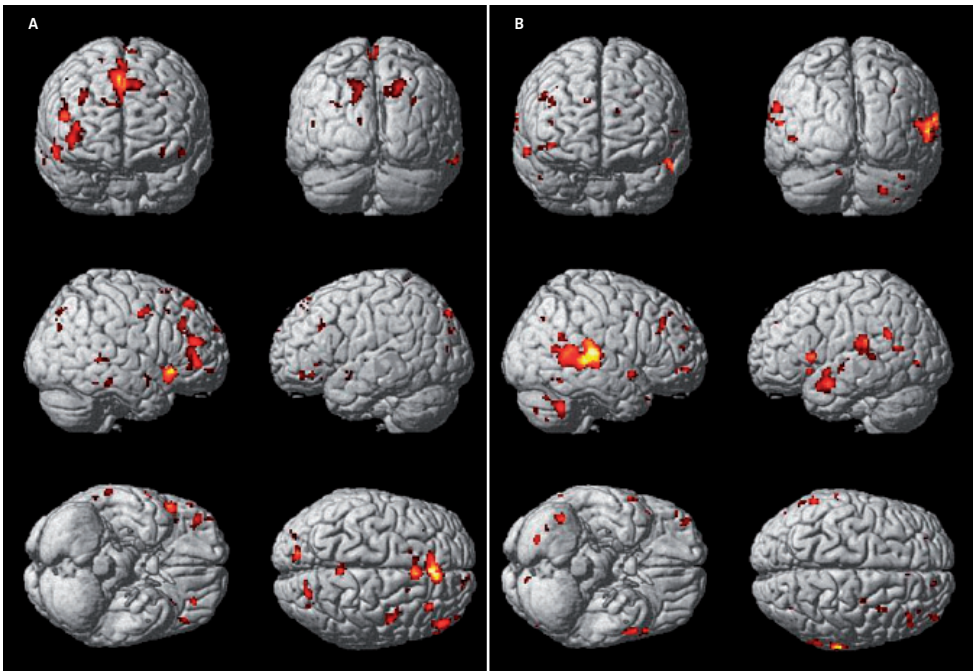
fMRT-uuringute esmased tulemused kuvati MRT-skanneri süsteemse tarkvara Syngo MR A30 (Siemens Medical Systems) abil. Täpsem andmetöötlus ja kvantitatiivne statistiline analüüs teostati tarkvara SPM8



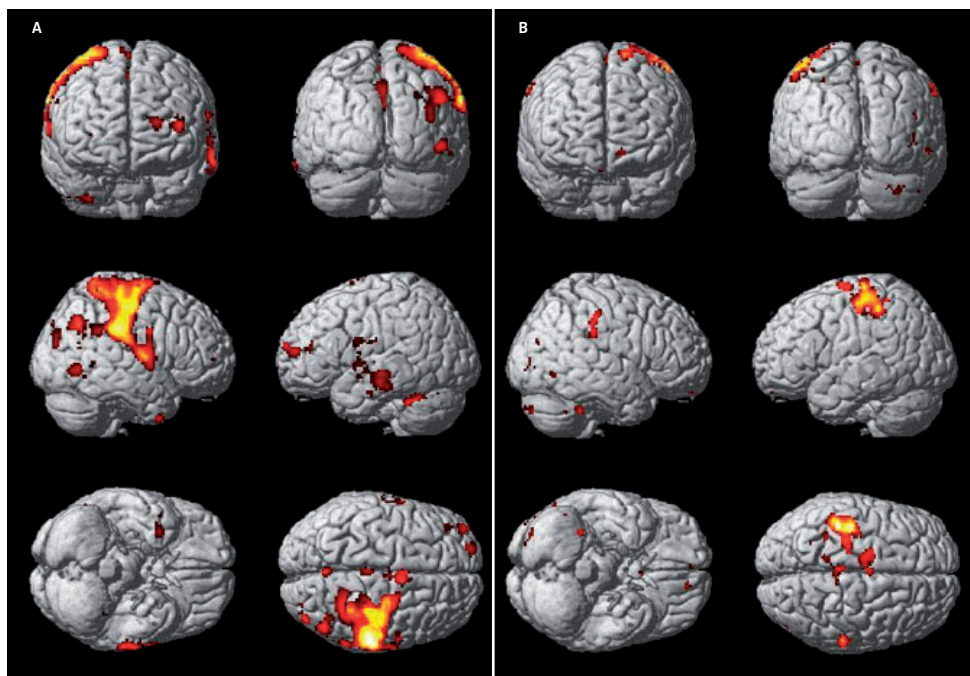
Joonis 1. MRT-uuring peast FLAIR-režiimis. Esineb vasema hemisfääri atroofia ja porentsefaalne defekt fronto-temporo-parietaalpiirkonnas perifokaalse gliosisiga.

(Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, London, UK) abil, mis toimib Matlabi (Mathworks, Natick, MA, USA) baasil. Andmete eeltötlusel kujutised joondati, normeeriti ja siluti, kasutades SPM algoritme ja aju templaat-

kujutist. Statistiline analüüs teostati GLM-mudeli (*General Linear Model*) (7) põhjal, kasutades plokkdisaini konvolutsioonis hemodünaamilise reaktsiooni funktsiooniga. Tulemuste esitamisel võeti vea tõenäosusläveks $p < 0,01$.



Joonis 2. Funktsionaalne MRT: A – Broca keskus ja abistavad keskused aktiveerunud paremal frontaal-sagaras; B – Wernicke keskus aktiveerunud paremal oimusagaras, vähene aktivatsioon vasemal.



Joonis 3. Funktsionaalne MRT: A – motoorse keskuse aktivatsioon vasema, B – parema (pareetilise) käega (selgitus tekstis).

UURINGUTE TULEMUSED

MRT-uuringul ilmnas vasemas hemisfääris insuldijärgne porentsefaalne kahjustuskolle fronto-temporo-parietaalpiirkonnas nii kortikaalsel kui ka subkortikaalsel, ulatudes ka *capsula externa* piirkonda (vt jn 1). Esineb T2-hüperintensiivse signaaliga ala perifokaalsel porentsefaalse defekti ümber ja talamuses, mis viitab gliosile. Vasemal on külgvatsake ja kortikaalsed liikvoriruumid laienenud, aju maht vähenenud – vasema hemisfääri atroofia. Leid on võrreldav 4 a 8 k vanuses teostatud MRT-uuringu leiuga.

fMRT-uuringu tulemused on esitatud aju 3D-templaatkujutistel joonistel 2 ja 3. Nii motoorse kui ka sensoorse kõnetesti tulemusel ilmnas kõnekeskuste aktivatsioon parema hemisfääri vastavates keskustes. Tõenäosuslääve $p < 0,01$ juures motoorse kõnekeskuse aktivatsiooni vasemas hemisfääris esile ei tulnud (vt jn 2); sensoorse kõnekeskuse aktivatsioonil oli väike aktivatsiooniala ka vasemas oimusagaras.

Vasema (mittepareetilise) käe motoorse testi tulemusel ilmnas laialdane aktivatsioo-

niala parema hemisfääri tsentraalkäärude piirkonnas nii motoorses kui propriotseptiivses keskuses, lisaks sellele aktiveerus ka abistav keskus frontomediaalsel. Parema (pareetilise) käe motoorse testi ajal aktiveerus käe motoorne keskus vasemal pretsentraalkäärude piirkonnas, kusjuures aktivatsiooniala oli võrreldes vastaspoolega oluliselt väiksem. Ka siin aktiveerus abistav motoorne keskus frontomediaalsel (vt jn 3).

ARUTELU

TÜ Kliinikumis on rohkem kui aasta kliiniliselt kasutusel olnud funktsionaalne MRT, mis on mitteinvasiivne radioloogiline meetod ja võimaldab uurida ning lokaliseerida erinevaid ajufunktsioone. Sensomotoorsete funktsioonide ja kõne lokaliseerimine ajus on paljudes keskustes kasutusel neurokirurgiliste haigete ravi planeerimisel ja teostamisel (8). Arvatakse, et edaspidi hakkab fMRT järjest suuremat rolli mängima ka haiguste diagnostikas ja ravivõimaluste hindamisel ajukahjustuse järel.

Hemipareesidega laste uurimine on näidanud, et nende kognitiivne areng erineb tervete laste arengust nii ajalise kulu kui ka funktsioonide küpsemise poolest (9). Plastilisuse tõttu on ajal omadus osaliselt oma võimeid taastada. Üldlevinud kontseptsiooni kohaselt kontrollitakse enamikul paremakäelistel ja osal vasakukäelistel kõnet eeskätt vasema hemisfääri poolt, kuid kõnes osalevad mitmed teised ajupiirkonnad mõlemast hemisfäärist (10). Tervel vastündinul puudub esialgu kõne pertseptsiooni ja ekspresiooni hemisfäärne dominantsus (11), mis hakkab kujunema alles 3. elukuust. Kõnekeskus on vasakusse ajupoolkerasse lateraliseerunud 5. eluaastaks (12). Imselt on kõnekeskuse reorganisatsiooni kujunemine erinev vastündinul, kellel pole kõnekeskuse lateraliseerumise tekkinud (vanuses kuni 3 kuud) võrreldes lastega, kellel lateraliseerumine on tekkinud, kuid pole veel välja kujunenud (3 kuud kuni 5 aastat), või lastega, kellel kõnekeskus on välja arenenud (üle 5 aasta vanused) (13).

Esitatud haigusjuhu näitel saab demonstreerida kõnekeskuse reorganisatsiooni paremasse hemisfääri perinataalse insuldi tagajärjel tekkinud vasema hemisfääri kahjustuse korral. Kuna alla 3 kuu vanustel lastel pole

kõnekeskused veel välja kujunenud ja vasem hemisfäär oli kahjustatud, siis seostus lapse kõne areng algusest peale parema hemisfääri ja kliiniliselt kõnehäiret ei kujunenud (laps rääkis vabalt kahe aasta vanuselt). Sellest erinevalt oli motoorne funktsioon kahjustatud ja parempoolse hemipareesi tõttu kasutas laps peamiselt vasakut kätt. fMRT-uuring viitas paremas hemisfääris motoorse ja proprioceptiivse keskuse hüperaktiivsusele, mida peetakse düsfunktsionaalseks, kusjuures vasemal oli aktiivsiooniala suhteliselt tagasihoidlik. Sellega on kooskõlas lapse neuropsühholoogiline uuring NEPSY-testiga 4 ja 6 a vanuses, mis näitas kõnefunktsioonide osas eakohast sooritust, ainult juhiste mõistmine oli kergelt häiritud; seevastu ruumitaju osas esines püsiv defitsiit, mis viitab parema hemisfääri kompensatoorsele "ülekoormusele".

Kognitiivsete ning mootorsete keskuste lokaliseerimise muutused kahjustuse eri faasides peegeldavad taastumise dünaamilist protsessi fokaalse ajukahjustuse järel. Funktsionaalsed MRT-uuringud saavad kaasa aidata neurorehabilitatsiooni programmide koostamisele ajukahjustusega patsientidele.

Tiiu.tomborg@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Briellmann RS, Abbott DF, Caffisch U, et al. Brain reorganization in cerebral palsy: a high-field functional MRI study. *Neuropediatrics* 2002;33(3):162–5.
- Staudt M, Lidzba K, Grodd W, et al. Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *NeuroImage* 2002;16:954–67.
- Wu YW, March WM, Croen LA, et al. Perinatal stroke in children with motor impairment: A population-based study. *Pediatrics* 2004;114:612–9.
- Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723–9.
- Ramsey NF, Sommer IEC, Rutten GJ, Kahn RS. Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance of language functions in individual subjects. *NeuroImage* 2001;13:719–33.
- Engström M, Ragnehed M, Lundberg P, et al. Paradigm design of sensory-motor and language tests in clinical fMRI. *Neurophysiologie clinique* 2004;34:267–77.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189–210.
- Hirsch J, Ruge MI, Kim KHS, et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 2000;47:711–22.
- Kolk A, Beilmann A, Tomberg T, et al. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain Dev* 2001;23:88–96.
- Saur D, Lange R, Baumertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006;129:1371–84.
- Ressel V, Wilke M, Lidzba K, et al. Increases in language lateralization in normal children as using magnetencephalography. *Brain Lang* 2008 Febr (Epub).
- Ahmad Z, Balsamo LM, Sachs BC, et al. Auditory comprehension of language in young children: neural networks identified with fMRI. *Neurology* 2003;60:1598–605.
- Jacola LM, Schapiro MB, Schmithorst VJ, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals atypical language organization in children following perinatal left middle cerebral artery stroke. *Neuropediatrics* 2006;37:46–52.

SUMMARY

Reorganization of language function following perinatal stroke: a case study

The present article focuses on the clinical case of a 9-year-old child to introduce the functional reorganization of the brain after perinatal stroke in the left hemisphere. Clinically, the child had right-sided hemiparesis and treatable focal epileptic seizures. The child had no speech deficit or other cognitive disorders. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed atrophy of the left hemisphere and porencephaly in the fronto-temporo-parietal region as the consequences of

perinatal stroke. Functional MRI was performed in junction with sensory-motor activation tests. Two paradigms were used for brain activation: a noun-verb task and a task of semantic comprehension. The fMRI data were statistically analysed applying the software SPM8. Both speech centres localized in the right hemisphere, yet no speech defect had been diagnosed earlier. The study revealed cortical reorganization of language function following perinatal stroke.