

Karte možganov

*Blaž Koritnik**

Inštitut za klinično nevrofiziologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana

Povzetek: Kartografija možganov skuša zapleteno delovanje možganov predstaviti na razumljiv in uporaben način. Štirje ključni koraki v kartografiji so: (1) pridobivanje podatkov o zgradbi in funkciji možganov, (2) pretvorba podatkov v skupen referenčni prostor, (3) prikaz in interpretacija rezultatov ter (4) shranjevanje in urejanje v baze podatkov. Z elektrofiziološkimi in funkcijskimi slikovnimi metodami pridobimo informacije o delovanju možganov. Za multisubjektivno, večdimenzionalno in multimodalno kartografijo je potrebno individualne slike pretvoriti, da ustrezajo standardni možganski predlogi. Karte možganov naredimo z uporabo barv, obrisov in drugih slikovnih elementov ter tako prikažemo razlike v presnovni aktivnosti, potencialih električnega polja, gostoti receptorjev in drugih kazalcih strukture in funkcije. Z bazami podatkov urejamo in shranjujemo podatkovne zapise. Karte možganov lahko vzporejamo s kognitivnimi funkcijami in psihološkimi modeli. Tako kartografija možganov omogoča razumevanje organizacijskih principov človeških možganov.

Ključne besede: možgani, kartografija, slikanje možganov

Brain mapping

Blaž Koritnik

University Medical Center Ljubljana, Neurological Clinic, Institute for Clinical Neurophysiology, Ljubljana, Slovenia

Abstract: Cartography of the brain ("brain mapping") aims to represent the complexities of the working brain in an understandable and usable way. There are four crucial steps in brain mapping: (1) acquiring data about brain structure and function, (2) transformation of data into a common reference, (3) visualization and interpretation of results, and (4) databasing and archiving. Electrophysiological and functional imaging methods provide information about function of the human brain. A prerequisite for multisubject, multidimensional and multimodal mapping is transformation of individual images to match a standard brain template. To produce brain maps, color, contours, and other visual cues are used to differentiate metabolic rates, electrical field potentials, receptor densities, and other attributes of structure or function. Databases are used to organize and archive data records. By relating the maps to cognitive functions and psychological models, brain mapping offers a prerequisite for the understanding of organizational principles of the human brain.

Key words: brain, cartography, functional neuroimaging

CC=2520

**Naslov / address: dr. Blaž Koritnik, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija, e-mail: blaz.koritnik@kclj.si*

Z elektrofiziološkimi in funkcijskimi slikovnimi metodami merimo delovanje možganov. Z njihovo uporabo večinoma pridobimo ogromno količino podatkov, katerih pomen je na prvi pogled težko izluščiti. Da se v tej kopici podatkov lahko najdemo, potrebujemo načine za njihovo urejanje in predstavljanje ter za sporočanje in širjenje rezultatov. Kartografija možganov je postopek, katerega namen je prikazati zapleteno delovanje možganov na razumljiv in uporaben način. Zato je primerno orodje pri nevroznanstvenem raziskovanju.

Štirje ključni koraki pri kartografiji možganov so: (1) pridobitev podatkov o zgradbi in delovanju možganov, (2) pretvorba v skupen referenčni prostor, (3) prikaz in interpretacija rezultatov ter (4) urejanje in shranjevanje v baze podatkov ter širjenje znanja o delovanju možganov (Toga in Mazziotta, 1996).

Metode za merjenje zgradbe in delovanja možganov

Za opredelitev zgradbe možganov so bile sprva na voljo le metode, s katerimi so preučevali možgane po smrti. To so histološke tehnike ter cito- in kemoarhitekturne analize možganskega tkiva. Eden prvih pomembnejših prispevkov k kartografiji možganov je Brodmannova delitev področij možganske skorje na podlagi citoarhitekturnih značilnosti na 52 polj (Brodmann, 1909). Delitev na Brodmannova polja se v povezavi s funkcijskimi slikovnimi metodami uporablja še danes. V novejšem času pa uporabljajo kombinacije metod, s katerimi lahko hkrati prikažejo citološke značilnosti ter razporeditev in gostoto različnih receptorjev v skorji (Zilles, Palomero-Gallagher, Grefkes, Scheperjans, Boy, Amunts in dr., 2002). Funkcijsko različni predeli skorje imajo namreč tudi svoje specifične strukturne značilnosti.

V zadnji tretjini prejšnjega stoletja so z razvojem radioloških tehnik nastale možnosti za opazovanje zgradbe možganov pri živih preiskovancih (pri zdravih in pri bolnikih). Računalniška tomografija (CT) z uporabo rentgenskih žarkov in računalniško rekonstrukcijo na podlagi različne prepustnosti tkiv za žarke prikaže dvodimenzionalno zgradbo možganov. Zelo uporabna je predvsem pri kliničnem delu, saj na dostopen in enostaven način prikaže različne okvare možganov (tumorji, krvavitve). Novejša metoda je magnetnoresonančno slikanje (MR), ki deluje na principu jedrske magnetne resonance. Uporablja neškodljiva stacionarna magnetna polja in radiofrekvenčna elektromagnetna valovanja, na podlagi katerih določa predvsem razlike v vsebnosti protonov v tkivih (slika 1; str. 134).

Difuzijsko tenzorsko slikanje (DTI) se uporablja za prikaz prog bele možganovine, ki predstavljajo povezave med posameznimi področji možganske skorje ter med skorjo in subkortikalnimi strukturami. Deluje na magnetnoresonančnem principu z ugotavljanjem orientacije in velikosti difuzije molekul vode v posameznih prostorskih elementih (Conturo, Lori, Cull, Akbudak, Snyder, Shimony in dr., 1999). Difuzija je namreč večja v smeri poteka živčnih vlaken. Na vokslih temelječa morfometrija (voxel-based morphometry, VBM) je statistična metoda za izračun in prikaz majhnih področnih

prostorninskih sprememb sive in bele možganovine pri skupinah preiskovancev (Ashburner in Friston, 2000). Vhodni podatki so strukturne magnetnoresonančne slike možganov.

Strukturne informacije so lahko podlaga za prikaz in interpretacijo funkcijskih rezultatov, zaradi povezanosti strukturne in funkcijske zgradbe možganov pa so lahko tudi same po sebi pokazatelj delovanja možganov.

S funkcijskimi metodami merimo delovanje možganov v času in prostoru. Pomembne lastnosti teh metod so časovna in prostorska ločljivost, ponovljivost, dostopnost in invazivnost. Ločimo dve vrsti: elektrofiziološke in presnovno-žilne metode. Elektrofiziološke temeljijo na neposrednem merjenju električne aktivnosti nevronov. Njihova prednost je dobra časovna ločljivost velikostnega reda milisekund, slabšo pa imajo prostorsko ločljivost. Glavne metode so elektroencefalografija (EEG), merjenje izvajljenih odzivov (evoked response potentials, ERP), magnetoencefalografija (MEG) in neinvazivno magnetno draženje možganske skorje (transkranijska magnetna stimulacija, TMS). Ker za merjenje električne aktivnosti uporabljamo večje število elektrod, razporejenih na skalpu, lahko amplitudne in frekvenčne značilnosti signala prikažemo v obliki prostorskih in časovnih kart (slika 2; str. 135). S TMS lahko določamo funkcije možganske skorje z magnetnim motenjem fiziološke aktivnosti živčnih celic (Pascual-Leone, Walsh in Rothwell, 2000). Metoda prikaže tista področja, ki so za določeno možgansko funkcijo nujno potrebna. Zato se lahko uporablja v kombinaciji z ostalimi tehnikami, ki pokažejo vsa aktivirana področja med določeno možgansko dejavnostjo.

Presnovno-žilne metode merijo aktivnost nevronov posredno prek presnovnih in žilnih sprememb v možganih. Odlikuje jih dobra prostorska ločljivost (nekaj milimetrov), časovna ločljivost pa je zaradi počasnejših presnovno-žilnih sprememb nekaj sekund. Najpomembnejše metode so enofotonska emisijska tomografija (SPECT), pozitronska emisijska tomografija (PET) in funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMR). Pri prvih dveh v kri vbrizgamo različne radioaktivne označevalce (radioaktivni izotopi, vezani na biološko aktivne kemične spojine), ki se nato razporedijo v možganih in oddajajo žarke gama (SPECT) ali pozitrone (PET). Le-te zaznavamo in računalniško rekonstruiramo njihovo razporeditev. Tako lahko merimo presnovo glukoze v možganih, krvni pretok in prostornino, porabo kisika, pa tudi sintezo nevrotransmiterjev in vezavo na receptorje (Frackowiak in Friston, 1994). Pri fMR nastane signal zaradi razlike med magnetnimi lastnostmioksi- in deoksihemoglobina. V presnovno aktivnih področjih možganov se dostava kisika poveča bolj kot poraba, zato sta razmerje med vsebnostjo oksigeniranega in deoksigiranega hemoglobina (ter s tem tudi magnetnoresonančni signal) večja kot v neaktivnih področjih (Bullmore in Suckling, 2001). Po statistični obdelavi fMR slik z metodo statistične parametrične kartografije (Friston, 1997) na strukturni sliki prikažemo področja aktivacije (slika 3; str. 134).

Pri optičnem slikanju zaznavamo intrinzične spremembe v odboju svetlobe od možganske skorje, povezane z možgansko aktivnostjo (Pouratian, Sheth, Martin in Toga, 2003). S funkcijsko transkranijsko doplersko ultrasonografijo (fTCD) lahko

spremljamo spremembe parametrov krvnega pretoka v večjih znotrajlobanjskih žilah med izvajanjem miselnih nalog (Duschek in Schandry, 2003). Z magnetnoresonančno spektroskopijo (MRS) opravimo spektralno analizo vsebnosti specifičnih spojin v izbrani prostornini možganov in tako sklepamo o presnovnem stanju tkiva (Koren, 2002).

Pretvorba v skupni referenčni prostor

Možgani posameznikov se med seboj razlikujejo po velikosti in obliki. Da bi lahko med seboj primerjali rezultate funkcijskih študij, pridobljene z različnimi metodami in na različnih preiskovancih, moramo vse »izmerjene« možgane med seboj nekako poravnati in prilagoditi – normalizirati. Podatke o individualnih možganih pretvorimo tako, da se prostorsko ujemajo s standardno možgansko predlogo. Pri tem uporabljamo linearne (translacije, rotacije, povečave/pomanjšave, perspektiva) in nelinearne pretvorbe (Friston, Ashburner, Poline, Frith, Heather in Frackowiak, 1995). Z uporabo koordinatnega sistema lahko vsak del tako normaliziranih možganov tudi opišemo s pripadajočimi koordinatami. Stereotaktični koordinatni sistem, ki sta ga vpeljala Talairach in Tournoux (1988) za pomoč pri nevrokirurških operacijah, temelji na možganih določene 60-letne ženske. Zaradi tega ni najbolj primeren, kljub temu pa se v funkcijskih študijah zelo pogosto uporablja. Predloga povprečnih možganov, ki so jo na podlagi 305 individualnih možganov pripravili v Montrealskem nevrološkem inštitutu, je boljša alternativa (Evans, Marrett, Neelin, Collins, Worsley, Dai in dr., 1992). Oba sistema za koordinatno izhodišče uporabljata sprednjo komisuro, vodoravna koordinatna os pa je vzporedna z navidezno daljico, ki povezuje sprednjo in zadnjo možgansko komisuro. Dejavniki, ki prispevajo k visoki stopnji strukturne in funkcijske variabilnosti možganov, so številni, npr. ročnost, spol, starost, etnična pripadnost. Možnost, ki se zdi za standardizacijo še najbolj primerna, je uporaba verjetnostnih možganskih atlasov. Tako lahko za vsak del možganov določimo, s kakšno verjetnostjo pripada določeni anatomski strukturi (Mazziotta, Toga, Evans, Fox in Lancaster, 1995). Z opisanimi postopki pa ne moremo popolnoma odpraviti interindividualnih razlik v lokaciji področij za posamezne možganske funkcije, saj le-ta večinoma (razen primarnih področij možganske skorje) niso dobro zamejena z jasnimi makroskopskimi strukturnimi mejniki (Brett, Johnsrude in Owen, 2002).

Prikaz in interpretacija rezultatov

Z uporabo zgoraj opisanih metod dobimo veliko količino podatkov. V začetni fazi to niso slike, temveč »suhoparne« številske vrednosti, ki opisujejo krvni pretok, presovno stopnjo, električne potenciale, gostoto receptorjev in druge lastnosti možganov. Zato moramo te podatke obdelati in prikazati na enostaven in razumljiv način (slike 1, 2 in 3). Pri oblikovanju kart možganov se za prikaz strukture in delovanja možganov uporabljajo barve, obrisi in drugi slikovni elementi. Glede na ločljivost posameznih

metod s kartami prikazujemo podatke v različnih prostorskih in časovnih območjih. Za boljšo lokalizacijo funkcijskih sprememb le-te pogosto predstavimo na strukturni sliki možganov (Toga in Mazziotta, 1996).

Pri t.i. aktivacijskih funkcijskih slikovnih metodah (predvsem PET in fMR) opazujemo, kako se spreminjajo merjeni parametri, če preiskovanec izvaja določeno eksperimentalno nalogo v primerjavi s kontrolnim stanjem. Le-to je lahko stanje počitka, ki so ga poimenovali tudi naključne epizodične tihe misli (r.e.s.t. – random episodic silent thoughts) in s tem poudarili, da možgani ne morejo popolnoma “počivati”. S skrbno izbranim kontrolnim stanjem pa lahko v poskusu bolje izluščimo posamezne kognitivne procese. Ta princip se imenuje kognitivno odštevanje; predpostavljajo, da gre razlika v možganski aktivnosti med eksperimentalnim in kontrolnim stanjem na račun preiskovanega procesa. Za veljavnost takšnega sklepanja morata biti izpolnjeni dve predpostavki: čista insercija (izvajanje dodatnega kognitivnega procesa ne vpliva na izvajanje ostalih procesov) in linearnost pretvorbe aktivnosti živčevja v merjeni signal (D’Esposito, 2000). Novejši metodološki pristop je t.i. z dogodki povezana (event-related) eksperimentalna zasnova. Pri tem s statističnim modelom predvidimo, kako naj bi se med potekom poskusa (npr. pri prikazu dražljajev, odgovoru preiskovanca) spreminjala merjena količina in nato iščemo tista področja možganov, v katerih je do takšnih sprememb res prišlo. Pri fMR moramo upoštevati, da se merjeni signal spreminja z zakasnitvijo glede na aktivnost živčnih celic (t.i. funkcija hemodinamskega odziva). Vrh doseže približno 5 sekund kasneje kot živčna aktivnost, nato pa se po približno 15 sekundah vrne na izhodiščno vrednost (slika 4; str. 135) (Bullmore in Suckling, 2001).

Pri interpretaciji rezultatov funkcijskega slikanja zdravih preiskovancev moramo upoštevati, da se le-ta razlikuje od študij bolnikov z različnimi okvarami možganov. Pri slednjih namreč okvara povzroči moteno funkcijo in iz tega lahko sklepamo, da je prizadeto področje nujno za normalno delovanje določenega procesa. S funkcijskim slikanjem tega ne moremo dokazati, saj izvemo le, da je aktivnost določenega predela povezana s preiskovanim kognitivnim procesom, ne pa ali je tudi nujno potrebna (D’Esposito, 2000). Od ostalih funkcijskih metod se razlikuje TMS, s katero lahko ustvarimočasne lokalizirane motnje v delovanju možganov in tako oponašamo prave možganske lezije (Pascual-Leone in dr., 2000).

Z omrežno analizo lahko določamo funkcijske odnose med različnimi aktiviranimi možganskimi področji. Kovariance stopenj aktivacije med področji predstavljajo t.i. funkcijsko povezanost (functional connectivity). S t.i. efektivno povezanostjo (effective connectivity) pa ugotavljamo neposredne medsebojne vplive, npr. z upoštevanjem anatomskih povezav (Nyberg in McIntosh, 2001).

Urejanje in skladiščenje podatkov

Velika količina podatkov, nestandardizirani pristopi pri uporabi funkcijskih slikovnih metod in različni načini prikaza rezultatov so razlogi za nastanek interaktivnih baz podatkov. Z njihovo pomočjo lahko urejamo in shranjujemo rezultate, omogočajo pa

tudi učinkovite in obširne (pogosto na internetu temelječe) poizvedbe. Združenje ICBM (International Consortium for Brain Mapping) od leta 1992 izdeluje štiridimenzionalen verjetnostni atlas in referenčni sistem človeških možganov (Mazziotta, Toga, Evans, Fox, Lancaster, Zilles in dr., 2001). Zbrali so strukturne in funkcijske slikovne podatke o možganih več kot 7000 zdravih prostovoljcev. To je prvi poskus tako velikega obsega, da bi pridobili pomemben vpogled v zgradbo in delovanje zdravih možganov. Functional Magnetic Resonance Imaging Data Center od leta 1999 vodi mehanizem za shranjevanje osnovnih slikovnih fMR podatkov, uporabljenih v različnih objavljenih študijah, s katerimi bi olajšali izmenjavo rezultatov med raziskovalci in omogočili tudi meta-analitični pristop (Van Horn, Grethe, Kostelec, Woodward, Aslam, Rus in dr., 2001). Podobno deluje tudi baza Neurogenerator, v kateri pa se shranjujejo podatki, pridobljeni z različnimi strukturnimi in funkcijskimi slikovnimi metodami (Roland, Svensson, Lindeberg, Risch, Baumann, Dehmel in dr., 2001). Z združevanjem le-teh lahko ustvarjamo nove baze podatkov, prilagojene potrebam uporabnikov. Brainmap je bibliografska baza, v kateri lahko interaktivno iščemo članke, ki ustrezajo določenim pogojem v zvezi z referenco, lokalizacijo, metodo in aktivacijsko nalogo (Fox in Lancaster, 2002),

Zaključek

S kartografijo možganov skušamo narediti korak k boljšemu razumevanju zgradbe in delovanja možganov. Primerjava kart s kognitivnimi funkcijami in psihološkimi modeli omogoča podlago za razumevanje organizacijskih principov človeških možganov.

Literatura

- Ashburner, J. in Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.
- Brett, M., Johnsrude, I.S. in Owen, A.M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 243-249.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende lokalisationslehre des grosshirnrinde in ihren principien dargestellt auf grund des zellenbaues*. Leipzig: Barth.
- Bullmore, E.T. in Suckling, J. (2001). Functional magnetic resonance imaging. *International Review of Psychiatry*, 13, 24-33.
- Conturo, T.E., Lori, N.F., Cull, T.S., Akbudak, E., Snyder, A.Z., Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Burton, H. in Raichle, M.E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 96, 10422-10427.
- D'Esposito, M. (2000). Functional neuroimaging of cognition. *Semin Neurol*, 20, 487-498.
- Duschek, S. in Schandry, R. (2003). Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology*, 40, 436-454.

- Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E. in Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*, 1, 43-53.
- Fox, P.T. in Lancaster, J.L. (2002). Mapping context and content: the BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 319-321.
- Frackowiak, R.S. in Friston, K.J. (1994). Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography – a new neuroanatomical technique. *Journal of Anatomy*, 184, 211-225.
- Friston, K.J. (1997). Analysing brain images: principles and overview. V R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C.D. Frith CD, R.J. Dolan in J.C. Mazziotta JC (ur.), *Human Brain Function* (str. 25-41). San Diego: Academic Press.
- Friston, K.J., Ashburner, J., Poline, J.B., Frith, C.D., Heather, J.D. in Frackowiak, R.S.J. (1995). Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping*, 2, 165-189.
- Koren, A. (2002). Magnetic resonance spectroscopy: an overview of the method and its application in clinical neuroradiology. *Radiology and Oncology*, 36, 95-102.
- Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P. in Lancaster, J. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *Neuroimage*, 2, 89-101.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R. in Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356, 1293-1322.
- Nyberg, L. in McIntosh, A.R. (2001). Functional neuroimaging: network analyses. V R. Cabeza in A. Kingstone (ur.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (str. 49-72). Cambridge: Massachusetts Institute of Technology.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V. in Rothwell J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience - virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 232-237.
- Pouratian, N., Sheth, S.A., Martin, N.A. in Toga, A.W. (2003). Shedding light on brain mapping: advances in human optical imaging. *Trends in Neuroscience*, 26, 277-282.
- Roland, P., Svensson, G., Lindeberg, T., Risch, T., Baumann, P., Dehmel, A., Frederiksson, J., Halldorson, H., Forsberg, L., Young, J. in Zilles, K. (2001). A database generator for human brain imaging. *Trends in Neurosciences*, 24, 562-564.
- Talairach, J. in Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Toga, A.W. in Mazziotta, J.C. (1996). Introduction to cartography of the brain. V A.W. Toga in J.C. Mazziotta (ur.), *Brain mapping: the methods* (str. 3-25). San Diego: Academic Press.
- Van Horn, J.D., Grethe, J.S., Kostelec, P., Woodward, J.B., Aslam, J.A., Rus, D., Rockmore, D. in Gazzaniga, M.S. (2001). The Functional Magnetic Resonance Imaging Data Center (fMRIDC): the challenges and rewards of large-scale databasing of neuroimaging studies. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B*,

Biological sciences, 356, 1323-1339.

Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K. in Schleicher, A. (2002). Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 587-599.