

Govorni sistem možganov: vpogled s funkcijskimi slikovnimi metodami

Kristjan Sancin, Blaž Koritnik in Janez Zidar*
Inštitut za klinično nevrofiziologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana

Povzetek: Raziskovanje nevrofiziologije govora je v primerjavi z raziskovanjem nekaterih drugih kognitivnih funkcij oteženo zaradi pomanjkanja ustreznega živalskega modela. Klinična opažanja pri bolnikih s pridobljenimi motnjami govora so kazala na ključno vlogo dveh kortikalnih področij dominantne možganske poloble: posteriornega superiornega dela temporalnega režnja (Wernickejevo področje) pri zaznavanju govora in lateralnega dela frontalnega režnja kot centra za tvorbo govora. Novejše elektrofiziološke in funkcijske slikovne metode kažejo na mnogo kompleksnejšo vlogo omenjenih področij in na vpletenost številnih drugih kortikalnih in subkortikalnih struktur v obdelavo govora. S funkcijskim magnetnoresonančnim (fMR) slikanjem lahko raziskujemo govorni sistem možganov. Pri načrtovanju nekaterih nevrokirurških posegov je potrebno predoperativno določiti govorno dominantno poloblo in tako opredeliti tveganje za poškodbo govornih področij med posegom. Z ustreznimi fMR paradigmi je mogoče na popolnoma neinvaziven način lokalizirati posamezne govorne funkcije in morda nadomestiti nekatere uveljavljene (invazivne) metode. V našem laboratoriju smo nedavno začeli s fMR slikanjem govornih področij pri zdravih preiskovancih in nevroloških bolnikih.

Ključne besede: govor, jezik, slikanje možganov, magnetno resonančno slikanje

Speech system of the brain: Insight via functional imaging methods

Kristjan Sancin, Blaž Koritnik and Janez Zidar
University Medical Center Ljubljana, Neurological Clinic, Institute for Clinical Neurophysiology, Ljubljana, Slovenia

Abstract: The study of neural correlates of language has always lagged behind the study of other aspects of behavior and cognition due to the lack of an animal model. Clinical data led to the idea that language perception is localized in the posterior superior temporal lobe (Wernicke's area) and functions related to speech production are localized in the lateral frontal lobe (Broca's area) of the dominant hemisphere. Recent data from electrophysiological and functional neuroimaging investigations shows that the roles of Wernicke's and Broca's areas are not as clear as they appeared. A variety of cortical and subcortical regions have been found to be critically important for language processing. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) can be used to study language system of the brain. When planning certain neurosurgical interventions, it is important to determine hemispheric language dominance and localization of language functions in order to avoid damaging these areas. Some fMRI language paradigms promise a completely

*Naslov / address: dr. Kristjan Sancin, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija, e-mail: kristjan.sancin@siol.net

noninvasive way of localizing language functions in an individual patient – a possible substitute for the tests currently in use. In our lab, we have recently started to use fMRI for localization of cortical language areas in healthy individuals and in neurological patients.

Key words: speech, language, neuroimaging, magnetic resonance imaging

CC=2520

V tem prispevku bomo pojem govor uporabljali v širšem smislu, kot se zdi, da je v rabi v nevrologiji. Označeval nam bo sistem izraznih sredstev za govorno in pisno ali drugačno sporazumevanje in ne le oblikovanje besed ali stavkov z govornimi organi.

Človeški govor nima prave vzporednice v živalskem svetu. V tem smislu je v primerjavi z možgani, katerih razvoj je mogoče slediti skozi evolucijo živalskih vrst, mnogo bolj edinstven. Prav zaradi pomanjkanja živalskega modela je raziskovanje govora vedno precej zaostajalo za raziskovanjem drugih kognitivnih in vedenjskih funkcij. Večina znanja je bila tako pridobljena s kliničnim opazovanjem motenj govora (afazij) in njihovim povezovanjem z lokalizacijo bolezenskega procesa v možganih. Šele novejša elektrofiziološke in funkcijske slikovne metode omogočajo raziskovanje govornih funkcij nepoškodovanih možganov (Dogil, Ackermann, Grodd, Haider, Kamp, Mayer in dr., 2002). V prispevku se osredotočamo na funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMR) in na uporabnost te metode v raziskovanju govornih funkcij in pri kliničnem delu z nevrološkimi bolniki.

Nevrofiziološki modeli govora

Pomembna odkritja v zvezi z deli možganov, ki sodelujejo pri posameznih vidikih govora, so bila opravljena na bolnikih s pridobljenimi motnjami govora. Prvo tako odkritje je bilo, da je pri večini bolnikov za govor pomembnejša leva možganska polobla. Posmrtno patoanatomske študije možganov afazičnih bolnikov pa so razkrile, da imata pri nastanku dveh najpogostejših tipov afazij, senzorične in motorične, ključno vlogo dve kortikalni področji dominantne možganske poloble, Wernickejevo področje v posteriornem superiornem delu temporalnega režnja za prvo in Brocovo področje in v lateralnem delu frontalnega režnja za drugo (slika 1; str. 132) (Dronkers, Pinker in Damasio, 2000).

Na podlagi teh izsledkov je nastal tako imenovan Wernicke-Geschwindov model govorne funkcije z naslednjimi predpostavkami: Wernickejevo in Brocovo področje naj bi bila centra za razumevanje (prvo) in tvorbo (drugo) govora. Wernickejevo področje naj bi bilo z Brocovim povezano z enosmernim nitjem (fasciculus arcuatus), obe področji pa naj bi bili povezani s polimodalnimi asociacijskimi področji. Zvočni dražljaji naj bi preko Wernickejeva aktivirali polimodalna področja in na ta način omogočili razpoznavo slišanih besed. Prav tako naj bi se neverbalni pojmi pretvorili v “akustične slike” in se preko Wernickejevega področja prenesli v Brocovo. Ti področji naj bi bili udeleženi

tudi pri pisanju in branju besed (Dronkers in dr., 2000).

Ta model je omogočal klinično uporabno klasifikacijo motenj govora in je nudil osnovo za nadaljnje raziskave. Kasnejše študije nevroloških lezij in uporaba modernih raziskovalnih metod pa so razkrile pomembne pomanjkljivosti Wernicke-Geschwindovega modela. Tako danes menimo, da vlogi Brocovega in Wernickejevega področja nista tako jasni, kot se je včasih zdelo. Fasciculus arcuatus je dvosmerni sistem, ki povezuje več senzoričnih področij skorje s prefrontalnimi in premotoričnimi področji. Ugotovili so, da ima pri procesiranju govora pomembno vlogo še več drugih kortikalnih in subkortikalnih predelov (slika 2; str. 132). Glede na moderno pojmovanje je govorni sistem sestavljen iz treh med seboj povezanih funkcijskih sistemov: 1) implementacijski sistem, ki analizira vhodne verbalne podatke, aktivira konceptualno znanje, zagotavlja primerno slovnično in fonetično zgradbo ter nadzoruje artikulacijo; 2) mediacijski sistem, ki deluje kot posrednik med prvim in tretjim sistemom; ter 3) konceptualni sistem, zbirka področij asociacijske skorje višjega reda, ki podpira konceptualno znanje (Dronkers in dr., 2000; Price, 2000).

Funkcijsko slikanje možganov

Za raziskovanje govora so danes v rabi številne elektrofiziološke in presnovno-žilne funkcijske slikovne metode. Te bodisi zapisujejo ali vplivajo na elektromagnetno aktivnost nevronov (elektro- in magnetoencefalografija, neinvazivno magnetno draženje možganske skorje) ali pa sledijo presnovnim spremembam oz. spremembam lokalnega krvnega pretoka v aktiviranih področjih (pozitronska emisijska tomografija /PET/, enofotonska emisijska računalniška tomografija /SPECT/, funkcijsko magnetnoresonančno slikanje /fMR/ in funkcijska transkraniialna dopplerska ultrasonografija /fTCD/). Pomembna prednost funkcijskih slikovnih metod je, da omogočajo raziskave možganskih funkcij zdravih preiskovancev in tako nudijo vpogled v delovanje nepoškodovanih možganov.

Presnovno-žilne funkcijske slikovne metode temeljijo na prikazu področij lokalno povečanega krvnega pretoka. PET in SPECT temeljita na uporabi radioaktivnih izotopov, medtem ko pri fMR in fTCD to ni potrebno. Avtoregulacijski mehanizmi uravnavanja krvnega pretoka z njegovim povečanjem povzročijo povečan dotok kisika v tista področjih, kjer je to zaradi aktivacije nevronov potrebno. Tako v teh področjih pride do trenutnega presežka oksihemoglobina, saj dotok kisika preseže njegovo presnovno porabo. Z magnetnoresonančnim slikanjem je mogoče zaradi razlik v magnetnih lastnostihoksi- in deoksihemoglobina ta področja prikazati kot področja ojačanja signala. Ta t.i. učinek BOLD (blood oxygenation level dependent) je fiziološka osnova za fMR.

Opisane slikovne metode, zlasti fMR, odlikuje dobra prostorska ločljivost, njihova slabost pa je slaba časovna ločljivost – presnovne spremembe so namreč zaznavne nekaj sekund po dejanski aktivnosti nevronov (Koritnik in Knific, 2001; Papanicolaou

in Billingsley, 2003). Električni aktivnosti nevronov je mogoče z dobro časovno ločljivostjo slediti z elektrofiziološkimi metodami. V tem smislu se podatki, dobljeni z enim in drugimi metodami, medsebojno dopolnjujejo.

Neinvazivnost magnetnoresonančnega slikanja in uporaba primernih raziskovalnih paradigem omogočata zelo natančno in uspešno raziskovanje kognitivnih funkcij. Specifičnost teh metod temelji na principu odštevanja – iskanju razlik v aktivaciji med izvajanjem dane in kontrolne naloge, ki mora biti skrbno izbrana. Raziskovanje govora pa je dolgo veljalo za tehnično zahtevno: govorjenje vključuje gibanje glave, ustnic, jezika, žrela in grla, ti gibi pa povzročajo spremembe prostornine votlin v okolici možganov. Žal so te slikovne metode precej podvržene nastanku artefaktov zaradi premikov glave in sprememb prostornin. Napredki v tehniki fMR slikanja – večja jakost magnetnega polja in boljše razumevanje časovnih odvisnosti učinka BOLD – so omogočili razvoj raziskovalne paradigme z dogodki povezanega (event-related) fMR slikanja, ki omogoča tudi boljše raziskovanje govora. Zaradi zakasnitve povečanja pretoka je mogoče spremljati presnovne spremembe v možganih po končani vokalizaciji. Ta metoda privzema, da je odgovor v smislu povečanega pretoka neposredna posledica nekega (izoliranega) dražljaja in tako omogoča dokaj natančno raziskovanje različnih vidikov govora (zaznava, branje, vokalizacija) (Dogil in dr., 2002). Večina raziskav govornih funkcij, predvsem v kontekstu kliničnih preiskav, ne vključuje dejanskega govora (vokalizacije), temveč se uporablja notranji (namišljeni oz. tihi) govor.

Klinična uporabnost

Funkcijsko magnetnoresonančno slikanje je klinično uporabno zaradi dobre ločljivosti in neinvazivnosti. Ena glavnih možnosti uporabe je določanje govorne dominantnosti možganskih polobel (Rutten, Ramsey, van Rijen, Alpherts in van Veelen, 2002). Pri desničnih ljudeh je govorno dominantna skoraj vedno leva polobla, medtem ko je pri levičnih v 25 % dominantna desna ali obe polobli. Pri načrtovanju nekaterih nevrokirurških posegov, kot je kirurško zdravljenje trdovratnih epilepsij ali odstranitev možganskih tumorjev, je potrebno določiti poloblo, ki je dominantna za govorne funkcije. Tako se lahko med operacijo izognemo poškodovanju funkcijsko pomembnih področij oziroma pretehtamo možnost posledic v smislu motenj govora. Danes se za to uporabljata invazivni test Wada ali/in električno draženje možganske skorje (draženje med operacijo razgaljene možganske skorje z električnim tokom nizke jakosti). Test Wada vključuje preizkušanje govorne funkcije po intraarterijski (s transfemoralno arterijsko katetrizacijo karotidne arterije) aplikaciji anestetika (amobarbitala ali metoheksitala). Tako je omogočeno testiranje neanestezirane poloble. Pomanjkljivosti testa Wada so invazivnost, odvisnost rezultatov od anatomije znotrajmožganskega arterijskega sistema in nepredvidljivost individualnega odziva na anestetik, kakor tudi vpliv stresne situacije na preiskovanca in relativno kratek čas (10-15 minut), ki je na voljo za testiranje (Nagata, Uchimura, Hirakawa in Kuratsu, 2001).

Slikanje s fMR omogoča natančnejšo lokalizacijo govornih funkcij. Specifičnost in zanesljivost rezultatov, in s tem napovedna vrednost preiskave, so odvisne od izbire govornih nalog in od ustrezne obdelave podatkov. Za najprimernejšo posamezno nalogo se je izkazalo tiho tvorjenje glagolov (Benson, FitzGerald, LeSueur, Kennedy, Kwong, Buchbinder in dr., 1999) (slika 3; str. 133). Pri tej nalogi preiskovancu prikazujemo samostalnike, na podlagi katerih mora tvoriti pomensko ustrezajoče glagole (npr. pes – laja). Še zanesljivejša pa je metoda, če uporabljamo kombinacijo več govornih nalog, npr. tiha tvorba glagolov, test besedne fluentnosti (pri slednjem mora preiskovanec v določenem času tvoriti čim večje število besed, ki se začnejo na dano črko), imenovanje predmetov na sliki in test razumevanja stavkov (Rutten in dr., 2002).

Razprava

Referenčna metoda za določanje govorne polobelne dominantnosti je test Wada. Dominantnost, ugotovljena z metodo Wada, je lahko levostranska, mešana (bilateralna) ali desnostranska. Pri testiranju govornih funkcij s fMR s pomočjo statistične obdelave dobljenih podatkov določimo lateralizacijo v obliki indeksa lateralizacije, ki lahko zavzema poljubno vrednost med dvema skrajnostma (popolno levo- oziroma desnostransko dominantnostjo). Postavlja se vprašanje, ali je lateralizacija govornih funkcij zvezna ali diskretna spremenljivka (Rutten in dr., 2002). Rezultati testiranja govorne dominancje s fMR pri bolnikih z levo- oziroma desnostransko dominantnostjo (ugotovljeno pri testiranju z metodo Wada) kažejo visoko ujemanje z uveljavljenimi metodami (med 91 in 95 %). Pri preiskovancih z mešano dominanco je skladnost med metodama nižja (66 %) (Rutten in dr., 2002; Sabbah, Chassoux, Leveque, Landre, Baudoin-Chial, Devaux in dr., 2003). Ujemanje rezultatov fMR s testom Wada je odvisno od izbire metode in načina primerjanja rezultatov. Najboljše rezultate je mogoče dobiti s kombinacijo več govornih nalog, saj se med različnimi nalogami vzorci aktivacije govornih področij razlikujejo. Področja možganov, ki se aktivirajo vseh (ali pri večini) nalog, pa so ključnega pomena za govor (Benson in dr., 1999; Nagata in dr., 2001; Rutten in dr., 2002.). Nekatere študije kažejo tudi veliko ujemanje med rezultati električnega draženja možganske skorje in funkcijskega slikanja (predvsem PET) (Rutten in dr., 2002).

Pri bolnikih z epilepsijo so opazili večjo pogostnost atipične dominancje. Bradzil, Zakopcan, Kuba, Fanfrdlova in Rektor (2003) so ugotovili večji odklik od popolne levostranske dominancje pri bolnikih z epileptičnimi žarišči v levem senčničnem režnju (23,1 %) kot pri tistih z žarišči v desni polobli (0 %). Vzrok za to naj bi bila zgodnja reorganizacija govornih področij zaradi prizadetosti primarnih področij, saj je razlika povezana tudi s starostjo bolnikov v času prvih napadov. Podobne prilagoditve možganske skorje bi utegnile deloma razložiti tudi popravljanje govornih funkcij po poškodbah možganov ali možganski kapi. Tako je ena od možnosti klinične uporabe fMR tudi spremljanje afazičnih bolnikov med rehabilitacijo (Wise, 2003).

Zaključek

Funkcijsko magnetnoresonančno slikanje je zaradi svoje dobre prostorske ločljivosti, možnosti uporabe mnogih raziskovalnih paradig in možnosti opravljanja raziskav na zdravih preiskovancih zelo primerna metoda za raziskovanje govornih funkcij. Ker je popolnoma neinvazivna, je potencialno tudi zelo uporabna pri kliničnem delu z nevrološkimi pacienti. Pričakovati je, da bo v naslednjih letih v večji meri nadomestila bolj invazivne metode.

Literatura

- Benson, R.R., FitzGerald, D.B., LeSueur, L.L., Kennedy, D.N., Kwong, K.K., Buchbinder, B.R., Davis, T.L., Weisskoff, R.M., Talavage, T.M., Logan, W.J., Cosgrove, G.R., Belliveau, J.W. in Rosen, B.R. (1999). Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*, 52, 798-809.
- Brázdil, M., Zákopčan, J., Kuba, R., Fanfrdlová, Z. in Rektor, I. (2003). Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy & Behaviour*, Aug;4(4), 414-419.
- Dogil, G., Ackermann, H., Grodd, W., Haider, H., Kamp, H., Mayer, J., Riecker, A. in Wildgruber, D. (2002). The speaking brain: a tutorial introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax. *Journal of Neurolinguistics*, 15, 59-90.
- Dronkers, N.F., Pinker, S. in Damasio, A. (2000). Language and the aphasias. V E.R. Kandel, J.H. Schwartz in T.M. Jessel (ur.), *Principles of Neural Science* (str. 1169-1185). New York: McGraw-Hill.
- Koritnik, B. in Knific, J. (2001). Funkcijsko magnetnoresonančno slikanje [Functional magnetic resonance imaging]. V D.B. Vodušek, G. Repovš (ur.), *Informacijska družba IS'01. Kognitivna nevroznanost IS'01. Zbornik B 4. mednarodne multi-konference; 2001 okt 22-26; Ljubljana* (str. 23-26). Ljubljana: Inštitut Jožef Stefan.
- Nagata, S.I., Uchimura, K., Hirakawa, W. in Kuratsu, J.I. (2001). Method for quantitatively evaluating the lateralization of linguistic function using functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 22, 985-991.
- Papanicolaou, A.C. in Billingsley, R.L. (2003). Functional neuroimaging contributions to neurolinguistics. *Journal of Neurolinguistics*, 16, 251-254.
- Price, C.J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197, 335-359.
- Rutten, G.J., Ramsey, N.F., van Rijen, P.C., Alpherts, W.C. in van Veelen, C.W. (2002). FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*, 17, 447-460.
- Sabbah, P., Chassoux, B., Leveque, C., Landre, E., Baudoin-Chial, S., Devaux, B., Mann, M., Godon-Hardy, S., Nioche, C., Adt-Ameur, A., Sarrazin, J.L., Chodkiewicz, J.P. in Cordoliani, Y.S. (2003). Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage*, 18, 460-467.
- Wise, R.J. (2003). Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and inferences from animal studies. *British Medical Bulletin*, 65, 95-119.

Sprejeto/Accepted: 22.12.2003