

# Funkcijsko slikanje možganov

# V NAŠIH GLAVAH JE VEDNO MANJ SKRIVNOSTI

as. mag. Maja Trošt, dr. med., mag. Blaž Koritnik, dr. med.  
SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Ljubljana

Možgani so najbolj dovršen organ živih bitij. Vodijo in nadzorujejo vse naše početje. Od preprostega gibanja do vrhunskih športnih dosežkov, od učenja poštevanke do ljubezenskih razočaranj. Odkar se ljudje zavedamo samih sebe, želimo izvedeti, kako delujejo in kaj se zgodi, ko njihovo delovanje zmoti bolezen ali poškodba.

Proučevanje možganov je tako velik izziv raziskovalcem različnih področij znanosti, včasih pa tudi navdih umetnikom. Že v 17. stoletju pred našim štetjem so Egipčani na papirusih opisali simptome in znake poškodbe možganov. V filmu Posebno poročilo je slovit filmski režiser Steven Spielberg prikazal, kako naj bi leta 2054 v Washingtonu s spremljanjem možganske aktivnosti predvideli dogodke za nekaj minut v prihodnost. Kje pa smo leta 2004? Na več načinov lahko slikamo, kaj v določenem trenutku počno naši možgani.

Prvi koraki v spoznavanju delovanja možganov so bili storjeni z odkrivanjem njihove zgradbe. Po Egipčanom so tudi stari Grki in Rimljani pisali o zgradbi možganov in o tem, kako delujejo. Razcvet, predvsem zaradi proučevanja anatomije, pa je prinesla renesansa, ko so v Evropi dovolili sekcije trupel. Leonardo da Vinci je mojstrsko narisal možgane konec 15. stoletja, v začetku 16. pa so na Nizozemskem natisnili prvo knjigo o anatomiji možganov. Od takrat dalje proučevanje možganov sledi razvoju tehničnih znanosti. Pomembni mejniki v odkrivanju zgradbe so bili razvoj mikroskopa in različnih tehnik barvanja tkivnih preparatov v 17. stoletju, v zadnjem času pa razvoj rentgenske računalniške tomografije in magnetnoresonančnega slikanja.

Raziskovanje zgradbe možganov je bilo uvod v raziskovanje njihovega delovanja, ki se je razvijalo sočasno. Vprašanje, ki ostaja aktualno vse od začetka teh raziskav, je, kje v možganih so centri za določene možganske funkcije in na kakšen način je usklajeno delovanje teh centrov. V prvi polovici 19. stoletja je avstrijski zdravnik in nevroatom Franz Joseph Gall razvil teorijo anatomske osebnosti (frenologija). Verjel je, da so možgani sestavljeni iz veliko centrov, ki imajo jasno ločene naloge. Opisal je centre za veselje in radost, prijateljstvo, materinsko ljubezen, molčečnost, radodarnost... Menil je tudi, da se vsak center veča sorazmerno z njegovo dejavnostjo in da centri, ki so posebej aktivni, povzročijo, da se nad njimi izboči lobanjska kost. O osebnostnih lastnostih ljudi je tako sklepal po obliki njihove lobanje. Nasprotno stališče je zagovarjal Pierre Flourens, ki je trdil, da so celotni možgani odgovorni za vse funkcije. Poškodba enega dela možganov po njegovem prizadene vse funkcije v enaki meri in v sorazmerju z obsežnostjo okvare.

V zadnjih desetletjih je sodelovanje anatomov, embriologov, fiziologov, farmakologov, nevrologov, nevrokirurgov, nevrodiagnostov, psihiatrov in psihologov privedlo do spoznanja, da je resnica nekje med obema opisanimi skrajnostima. Bistveno so k temu spoznanju pripomogli različni načini merjenja možganskih funkcij, v zadnjih letih prav funkcijska slikanja.

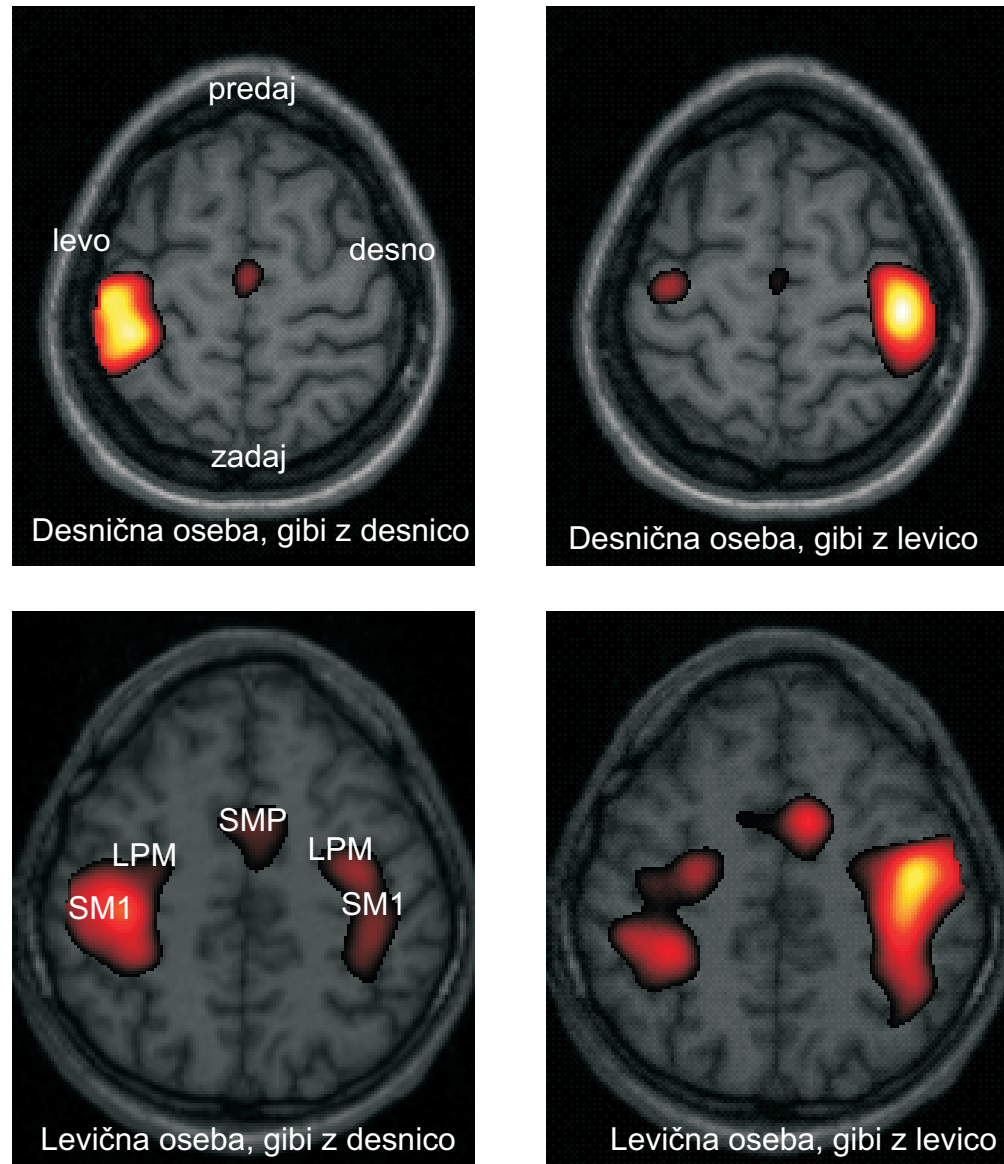
»Merjenje« delovanja možganov so se znanstveniki lotevali na podlagi dveh načel: z merjenjem električne aktivnosti možganske skorje in z merjenjem presnovno-žilnih sprememb, ki so posledica aktivnosti živčnih celic (na primer krvni pretok, presnova glukoze). Prvič so z elektrodami na površini glave merili električno aktivnost možganov konec 19. stoletja. V istem času so ugotovili, da so miselne aktivnosti povezane s povečanjem krvnega pretoka v aktivnem področju možganov. Predvidevali so, da se ob povečanem krvnem pretoku poveča tudi oksidativna presnova glukoze. Šele desetletja kasneje so to povezanost tudi dokazali in postala je podlaga za funkcijska slikanja možganov. Le-ta pa so podlaga za kartografijo možganov raziskovalno smer, ki proučuje in določa, v katerih področjih možganov so lokalizirane različne možganske funkcije.

Funkcijska slikanja možganov imenujemo slikovne tehnike, s katerimi merimo ter kartografsko predstavimo prostorsko in časovno dimenzijo delovanja možganov. Od tehnik, ki možganske funkcije merijo z merjenjem presnovno-žilnih sprememb, so najpomembnejše enofotonska izsevna računalniška tomografija (SPECT), pozitronska izsevna tomografija (PET) in funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMRI).

Na kaj pravzaprav mislimo, ko govorimo o »delovanju možganov«? Na električne in biološko-kemične procese v možganskem tkivu (presnovo glukoze, krvni pretok, vezavo določenih snovi na membranske receptorje), ki so v aktivnih delih možganov povečani in to povečanje zaznamo s funkcijskimi slikanji. Slikamo oziroma opazujemo lahko dve obliki možganske aktivnosti: mirovno in aktivacijsko. Pri prvi opazujemo aktivnost mirujočih možganov (preiskovanec mirno leži v zatemnjenem prostoru in »ne misli na nič«); pri drugi pa aktivnost možganov, ko ti nekaj počno (preiskovanec med slikanjem na primer bere, računa, premika roko...).

## Ročnost in motorični sistem možganov

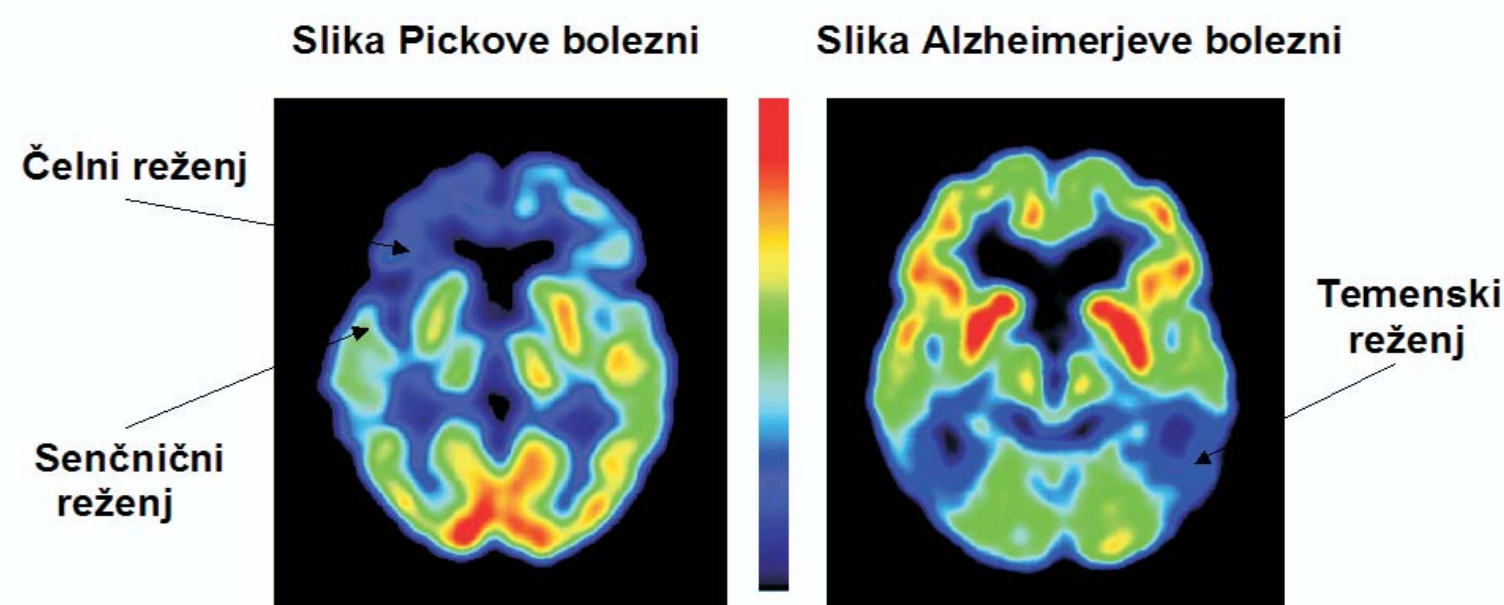
Pri ljudeh je ena roka navadno spretnjša in zato jo prednostno uporabljamo pri opravilih, kot so npr. pisanje, hranjenje ali prijemanje. Pri večini (okoli 90%) je to desnica. S funkcijskimi slikanji so ugotovili, da je aktivnost motoričnega sistema možganov med gibanjem roke pri desničinih in levičnih ljudeh drugačna.



Na prečnih prerezhih funkcijskih magnetnoresonančnih slik možganov so barvno označena motorična področja, ki se aktivirajo med gibi prstov rok. Primarna senzomotorična skorja (SM1) nadzoruje osnovne lastnosti gibov (hitrost, smer, sila) predvsem nasprotni strani telesa; lateralno premotorično (LPM) in suplementarno motorično (SMP) področje sodelujeta pri načrtovanju gibov ter pri izvajanju zaporedij gibov in zapletenih gibov, pomembna sta tudi za usklajevanje gibov med obema rokama. Vidimo, da so pri desničnem preiskovancu motorična področja aktivirana bolj lateralizirano kot pri levičnem. Pomen tega ni jasen. Lahko gre za prirojeno ali pridobljeno lastnost motoričnega sistema, ki desničnim omogoča, da so z desnico spretnjši.

## Demenca

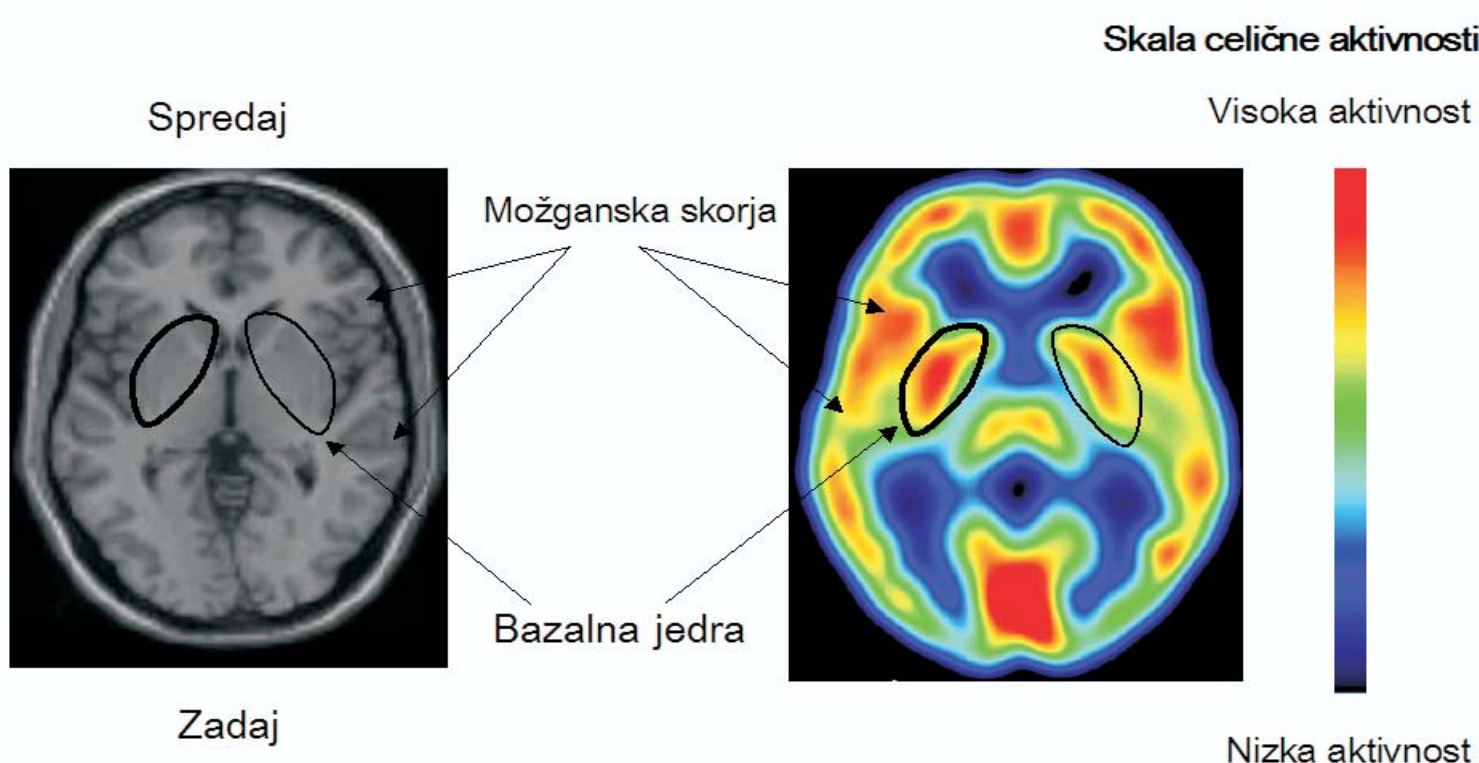
Demenca pomeni bolezen možganov, ki se kaže z okvaro več miselnih funkcij. Najpogosteje so prizadeti spomin, mišljenje, orientacija v času in prostoru, vedenje, govor. Poznamo več tipov demence, ki se ločijo med seboj glede na klinično sliko, oziroma glede na del možganske skorje, ki je najbolj prizadet. Najpogostejša vrsta demence je Alzheimerjeva bolezen, ki je posledica izumiranja živčnih celic v možganski skorji, najbolj izrazito v temenskem režnju. Bolnikom z Alzheimerjevo boleznijo peša spomin, izgubljajo prostorsko orientacijo in se vse težje koncentrirajo. Bolj redka oblika demence je tako imenovana Pickova bolezen. Pri tej bolezni najhitreje izumirajo živčne celice v čelnem in temenskem možganskem režnju. Bolniki s Pickovo boleznijo se najprej osebnostno spremenijo. Postanejo čustveno otopeli, včasih hiperaktivni, včasih pa apatični in zaprti vase. S časom se pridružijo tudi motnje govora in drugih miselnih funkcij.



Na levi sliki je prečni prerez možganov bolnika s Pickovo boleznijo slikan s PET in [<sup>18</sup>F]-deoksi-glukoza. Aktivnost možganske skorje je zmanjšana v čelnih in senčnih režnjih. Na desni sliki je prečni prerez možganov bolnika z Alzheimerjevo boleznijo. Aktivnost možganske skorje je najprej zmanjšana v temenskih režnjih.

## [<sup>18</sup>F]-deoksi-glukoza

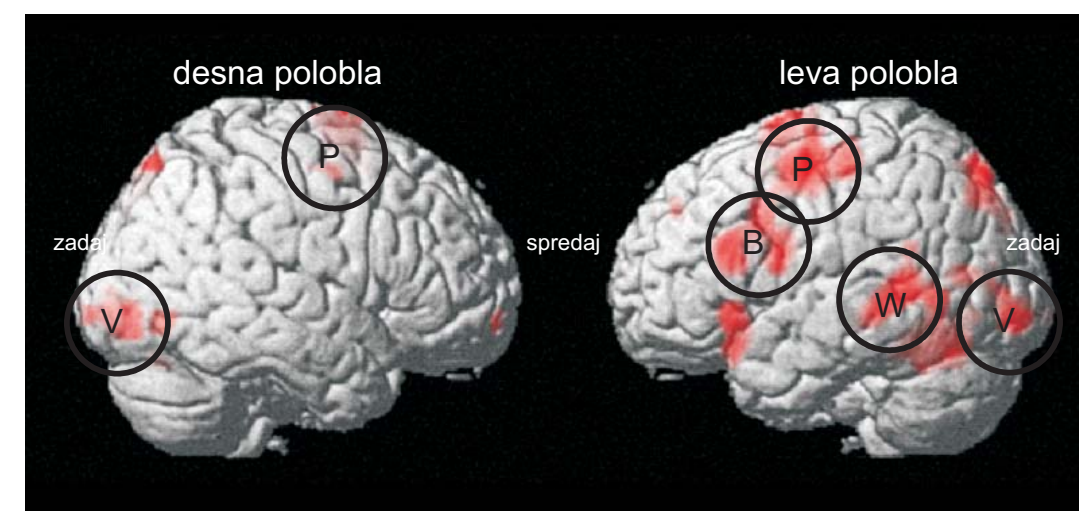
Revolucionarno odkritje ameriškega zdravnika Louisa Sokoloffa, spojina 2-deoksiglukoza, je prvič omogočilo neposredno slikanje celične aktivnosti. Možganske celice dobivajo energijo za svoje delovanje s presnovo glukoze. Bolj ko so aktivne, več glukoze potrebujejo. 2-deoksiglukoza je analog glukoze, ki, enako kot glukoza, vstopi v aktivno celico. Zaradi malenkost drugačne kemične strukture se 2-deoksiglukoza v celicah ne more do konca razgraditi ampak ostane ujeta v aktivni celici. Sokoloffovi sodelavci so v molekulo 2-deoksiglukoze vezali radioaktiven izotop [<sup>18</sup>F] (pozitronski sevalec) in s tem omogočili uporabo [<sup>18</sup>F]-deoksi-glukoze za slikanje aktivnosti celic v živih organizmih. Aktivnejše celice zaradi višje koncentracije [<sup>18</sup>F]-deoksi-glukoze bolj sevajo, kar zaznamo z gama kamero. Z računalniško obdelavo dobimo dvodimenzionalno sliko možganske aktivnosti.



Na levi sliki je prečni prerez skozi sredino normalnih možganov slikan s magnetnoresonančno tomografijo. Prikazana je struktura možganske tkiva. Na desni sliki je enak prerez slikan s PET in [<sup>18</sup>F]-deoksi-glukoza. V normalnih možganih so presnovno najbolj aktivni predeli možganske skorje in nekaterih jeter globlje v možganovini. Obkrožena so bazalna jedra in označeni predeli možganske skorje.

## Asimetrija možganskih polobel

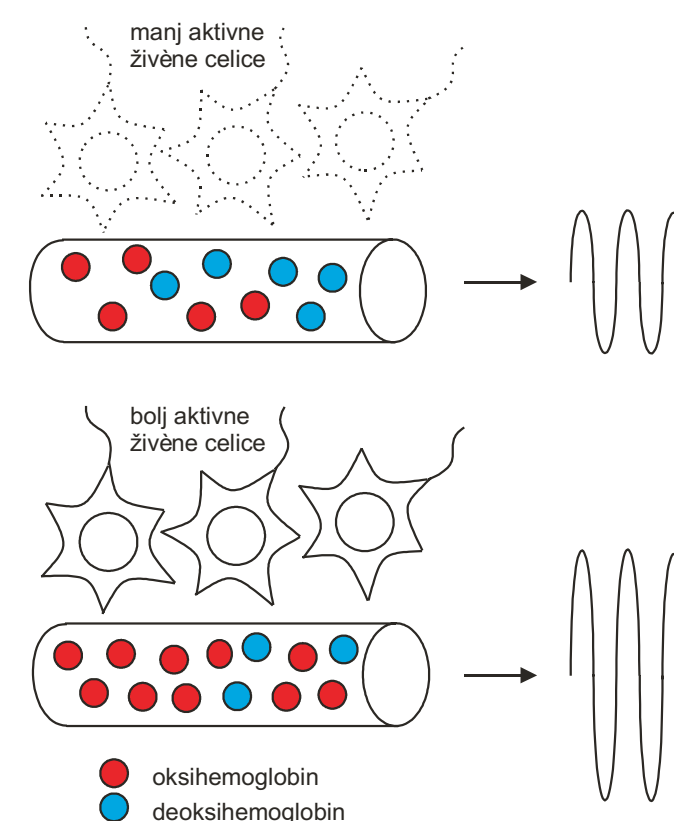
Človeški možgani so tako glede strukture kot glede delovanja asimetrični. Višje živčne dejavnosti (kot na primer govor, vidno-prostorska orientacija, pozornost, prepoznavanje obrazov) so neenakomerno razporejene med desno in levo možgansko poloblo. Pri večini zdravih ljudi se področja, pomembna za tvorbo in razumevanje govora, nahajajo v levi možganski polobli. Brocovo področje v čelnem režnju (B) sodeluje pri tvorbi govora, Wernickejevo (W) področje v senčnem režnju pa pri razumevanju.



Na funkcijski magnetnoresonančni sliki vidimo področja možganov, ki so se aktivirala med tem, ko je preiskovanec tvoril glagole, ki so pomensko ustrezali samostalnemu, prikazanemu na zaslonu pred njim (npr. ko je videl samostalniček »vrata«, je tvoril glagol »odpreti«). Tako smo ugotovili, v katerih delih možganov potekajo procesi branja, tvorbe in izgovarjanja besed. Aktivna področja so rdeče obarvana. Vidimo, da je večina aktiviranih področij (Brocovo in Wernickejevo) v levi polobli. V obeh poloblah se je aktivirala vidna skorja v zatilnem režnju (V), ker je preiskovanec med slikanjem gledal zaslon, in premotorična skorja v čelnem režnju (P), v kateri najbrž nastaja zasnova za gib, potreben za izgovarjanje besed.

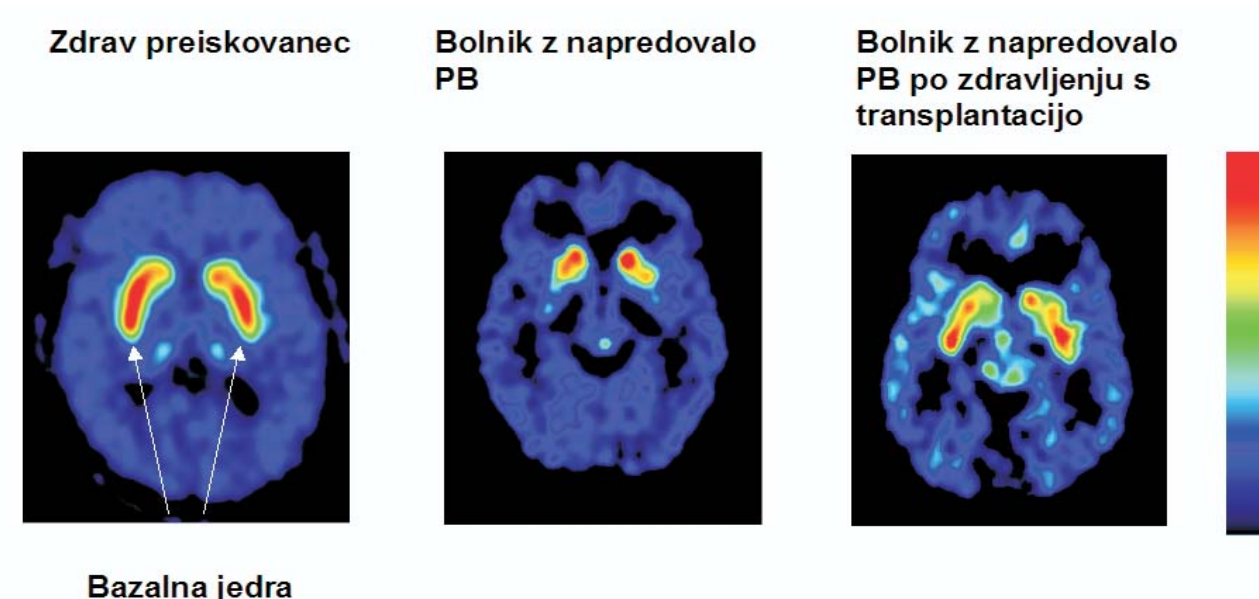
## Signal BOLD

Ob povečani aktivnosti potrebujejo živčne celice več glukoze in kisika. Področni krvni pretok v možganih se zato poveča. Poveča se celo za večjo stopnjo kot se poveča poraba kisika. Zato je v bolj aktivnih predelih vsebnost hemoglobina z vezanim kisikom (oksihemoglobina) večja kot v neaktivnih predelih, kljub temu da je v aktivnih delih povečana tudi poraba kisika. Deoksihemoglobin zaradi paramagnetnih lastnosti povzroča motnje področnega magnetnega polja in ker ga je v aktivnih predelih manj, je magnetnoresonančni signal aktivnih delov možganov večji.



## Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen (PB) je bolezen gibanja, ki se kaže s tresenjem, mišično okorelostjo in upočasnjenostjo. Motnje povzročajo pomanjkanje živčnega prenašalca dopamina v bazalnih jedrih. Bazalna jedra so sicer odgovorna za normalno gibanje. Pomanjkanje dopamina v bazalnih jedrih lahko prikažemo s slikanjem s PET in radioindikatorjem [<sup>18</sup>F]-dopa. [<sup>18</sup>F]-dopa se nabere v bazalnih jedrih, kjer pri zdravih ljudeh poteka živahna presnova dopamina. Pri bolnikih s PB je presnova dopamina v bazalnih jedrih pomembno zmanjšana. PB lahko dolga leta uspešno zdravimo z zdravili. Razvijajo pa se tudi kirurški načini zdravljenja. Eden od eksperimentalnih načinov zdravljenja je transplantacija embrionalnih dopaminergičnih celic v področje bazalnih jeter bolnika.



Na levi sliki je prečni prerez skozi možgane slikan s PET in radioligandom [<sup>18</sup>F]-dopa pri zdravem preiskovancu. V sredini je enaka slika pri bolniku z napredovalo PB. Aktivnost je najbolj zmanjšana v zadnjem delu bazalnih jeter. Na desni je slika bolnika s PB, ki so mu v področje bazalnih jeter transplahirali embrionalne dopaminergične celice. Vidimo ponovno povečano vezavo radioliganda [<sup>18</sup>F]-dope v bazalnih jedrih, kar pomeni, da transplahirane celice živijo in proizvajajo dopamin.

## Zgodovina funkcijskih slikovnih metod

- 1875 prvi posnetek možganske električne aktivnosti (Richard Caton)
- 1881 odkritje povečanja področnega krvnega pretoka v možganih med miselno aktivnostjo (Angelo Mosso)
- 1895 odkritje rentgenskih žarkov (Wilhelm Conrad Röntgen)
- 1929 začetek elektroencefalografije (Hans Berger)
- 1936 odkritje magnetne lastnosti hemoglobina (Linus Pauling)
- 1946 odkritje jedrske magnetne resonance (Felix Bloch, Edward Purcell) Nobelova nagrada 1952
- 1968 prva gama kamera
- 1971 prvi aparat za računalniško tomografijo (Godfrey Hounsfield, Alan Cormack) Nobelova nagrada 1979
- 1973 predlog magnetnoresonančnega slikanja (Paul Lauterbur) Nobelova nagrada 2003
- 1974 prvi aparat za PET
- 1977 odkritje 2-deoksi-glukoze (Louis Sokoloff)
- 1977 prvi aparat za magnetnoresonančno slikanje
- 1977 odkritje učinka BOLD /od oksigenacije krvi odvisev oz. »Blood Oxygenation Level Dependent«/ (Siege Ogawa)
- 1992 funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (Kenneth Kwong, Siege Ogawa)