

DINAMIČKO OSLIKAVANJE MOŽDANIH FUNKCIJA MAGNETOENCEFALOGRAFIJOM

Selma Supek

Fizički odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

I. STRUKTURA I FUNKCIJA MOZGA - DEKADA MOZGA

Zadnje desetljeće stoljeća i milenija koji uskoro završavaju, i u Americi ali i u Europi, proglašeno je "Dekadom mozga". I to s punim pravom. Naime, fascinantno je da zadnjem desetljeću zahvaljujemo čak 90% onoga što do sada znamo o mozgu, a mnogi se slažu da smo time tek odškrinuli vrata spoznajama koje stoje pred istraživačima u novom mileniju. Stoga ne iznenađuje da je neuroznanost, područje koje se pod tim nazivom pojavljuje tek zadnjih tridesetak godina, jedno od onih koje najbrže raste. Vrlo je važno napomenuti da je područje neuroznosti [1] interdisciplinarno i multidisciplinarno i da je zadnjih godina uočen vrlo značajan porast fizičara u neuro-istraživanjima na svim nivoima organizacije centralnog nervnog sustava ljudi i to od molekule do mozga kao kompleksno organiziranog dinamičkog sustava.

Među brojnim otkrićima koja je donijela "Dekada mozga" koja su npr. razotkrila molekularnu osnovu neuronske plastičnosti i tvari koje pospješuju neuronski rast, koja su vodila razumijevanju mehanizama neuronske smrti i time vodila novim terapijama kod moždanih udara, itd., naročito se ističu, po mnogima, revolucionarne **metode za neinvazivno funkcionalno oslikavanje** [2] koje su omogućile dinamičko praćenje promjena normalnih funkcija mozga, razotkrile moždane sustave odgovorne za pažnju, memoriju, emocije, te različitih patoloških stanja kao što su shizofrenija, ovisnosti o drogama, epilepsija, itd. Naime, već etabliranim metodama za prikaz strukture mozga kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) i atomska magnetska rezonancija (MRI - Magnetic Resonance Imaging), dodan je niz metoda za funkcionalno oslikavanje kao što su **magnetoencefalografija** (MEG), **pozitronska emisijska tomografija** (PET - Positron Emission Tomography) i **funkcionalna magnetska rezonancija** (fMRI - functional Magnetic Resonance Imaging) koje su u desetljeću koje prolazi doživjele nevjerojatan zamah i iz laboratorija uvelike ušle u mnoge kliničke primjene. Dijagnostička vrijednost ovih metoda za funkcionalno oslikavanje će to više rasti što će se uspješnije moći analizirati i interpretirati mnoštvo mjerenih podataka koje one daju u vrlo kratkom vremenu. Osim toga, iako je razvoj samih uređaja (hardwara) za sve ove metode bio jako brz i uspješan, naročito zadnjih godina, daljnji napreci se očekuju [3], a uloga fizičara u obje zadaće je vrlo značajna i to je razlog njihovom rastućem broju u mnogim laboratorijima koji se bave tzv. funkcionalnim oslikavanjem. Istraživanja u neuroznanosti, odnosno u bioznanostima općenito, nezamisliva su danas, a u budućnosti će to biti još i više slučaj, bez istraživača izvrsno educiranih u temeljnim znanostima kao što je fizika. No, nužno je što veće eksponiranje različitim bio

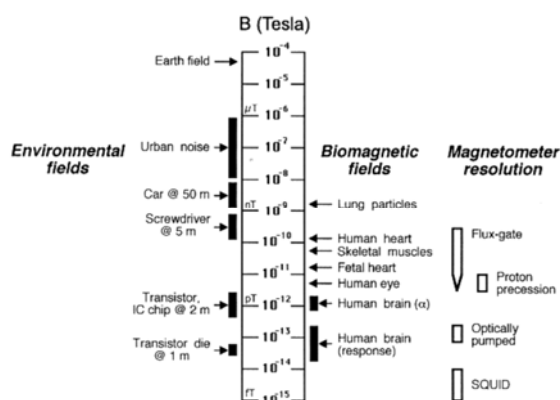
problemima i sustavima i školovanje u interdisciplinarnom okruženju eda bi se olakšao i omogućio učinkovit timski rad bez kojeg biofizička istraživanja nisu moguća.

II. MAGNETOENCEFALOGRAFIJA

U predavanjima u ovogodišnjoj *Ljetnoj školi mladih fizičara* upoznat ću vas s jednom od metoda za funkcionalno oslikavanje mozga kojom sam se započela baviti za dugogodišnjeg boravka u Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, USA. To je metoda magnetoencefalografije [4-5] koju često nazivaju **neuromagnetskim tehnikama** vezano uz činjenicu da postoje mnoge metode i pristupi lokaliziranju neuronske aktivnosti iz izmjerenih magnetskih polja. Također, koristi se i naziv **magnetskog oslikavanja izvora** (Magnetic Source Imaging - MSI) budući da izmjerena magnetska polja omogućuju lokaliziranje neuronskih struja koje su generirale mjerljiva polja. Zbog milisekundne vremenske rezolucije koja omogućuje instantno praćenje i najbržih neuronskih promjena metodu zovu i **metodom dinamičkom neurooslikavanja** (Dynamic Neuroimaging Method).

Magnetoencefalografija (MEG) mjeri ekstremno slaba magnetska polja (A.) oko glave koja su proizvedena neuronskom aktivnošću povezanom bilo sa senzornim bilo sa kognitivnim procesiranjem i to na kompletno neinvazivan i nekontaktni način. Budući da se vrlo osjetljivim senzorima, neuromagnetometrima (B.) koji se sastoje od niza zavojnica i SQUIDova (supravodljivih kvatnih interferometara - Superconducting QUantum Interference Device) [5-6] mjere magnetska polja i to u magnetski zasjenjenim sobama (C.), ispitanik nije izložen niti ionizirajućim, ali niti neionizirajućim zračenjima kao ni kemijskim substancama. Prednost je ove metode u usporedbi s drugim postojećim metodama za funkcionalno oslikavanje kao što su PET i fMRI da ima izvrsnu, milisekundnu, vremensku rezoluciju, predstavljajući time direktnu mjeru neuronske aktivnosti. Nasuprot tome, PET i fMRI imaju vremensku rezoluciju reda od čak 40 sekundi, odnosno 2 sekunde, i mjere metaboličke i hemodinamičke promjene vezane za upotrebu različitih metabolita npr. glukoze, promjene oksidiranosti hemoglobina, promjene volumena i toka krvi, dakle, veličine koje su korelirane sa neuronskom aktivnošću, iako nam funkcionalna ovisnost mjerenih metaboličkih veličina i neuronske aktivnosti koju bismo htjeli pratiti nije poznata

A. EVOCIRANA BIOMAGNETSKA POLJA



Tipični evocirani neuronski odgovori izazvani senzornom aktivnošću kao što je gledanje nekog vidnog stimulusa, slušanje tona ili dodir prsta su milijun do sto tisuća milijuna puta slabiji od vanjskog magnetskog šuma (magnetskog polja Zemlje i različitih izvora tzv. civilizacijskog šuma) i iznose svega oko stotinjak femtotesla (fT, odnosno 10^{-15} T). Ili, usporedimo li pak magnetsko polje generirano neuronskom aktivnošću pri senzornom procesiranju vidjet ćemo da je ono čak 13 redova veličina slabije od

uobičajene jakosti statičkog magnetskog polja od 1T kojem je ispitanik izložen pri dobivanju anatomskih MR snimaka.



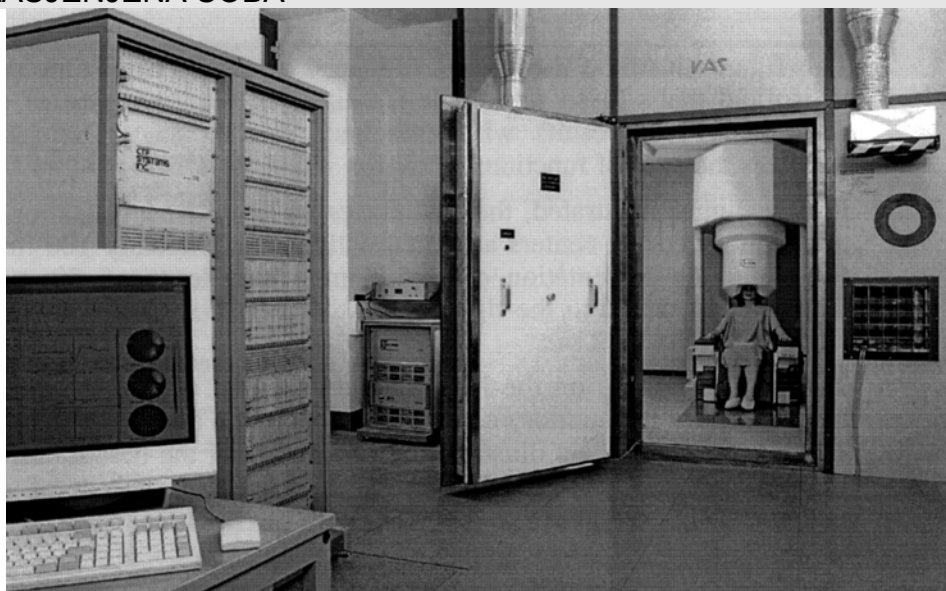
B. NEUROMAGNETOMETRI

Prva mjerenja gradiometrom vezanim na rf-SQUID (jednokanalni neuromagnetometar) napravljena su 1970. godine na MIT.

Sredinom 80-tih godina pojavili su se višekanalni sustavi koje su zadnjih godina zamijenili sistemi sa stotinama kanala kojima se istovremeno vrše mjerenja na cijeloj površini glave. Slika prikazuje najnoviji 306 kanalni neuromagnetometar u kojem ispitanik može biti bilo u sjedećem bilo u ležećem položaju.

C. MAGNETSKI ZASJENJENA SOBA

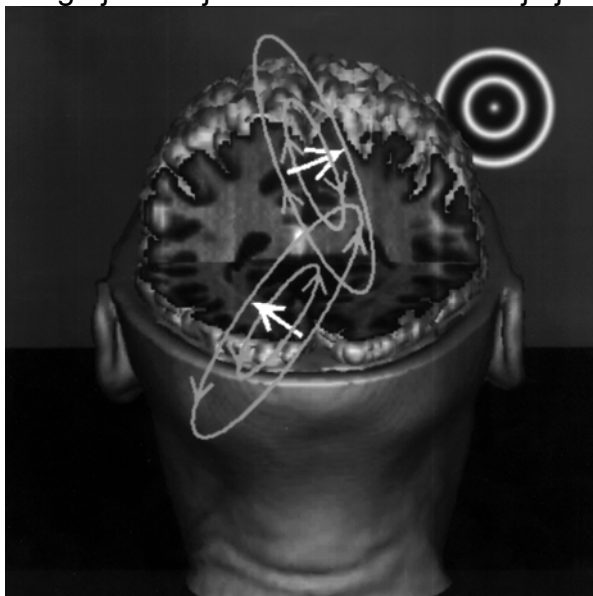
Vrlo učinkovito zasjenjenje na višim frekvencijama se po-stiže relativno tankim pločama dobrih vodiča kao što je aluminij. No, zasje-njenja na niskim frekvencijama uključuju i zasjenjenja od statičkih magnetskih polja zahtijevaju upotrebu materijala vrlo visoke permeabilnosti ($\approx 10^4$)



kao što su m-
metali.

III. BIOMAGNETSKA POLJA SU NEURONSKOG PORIJEKLA

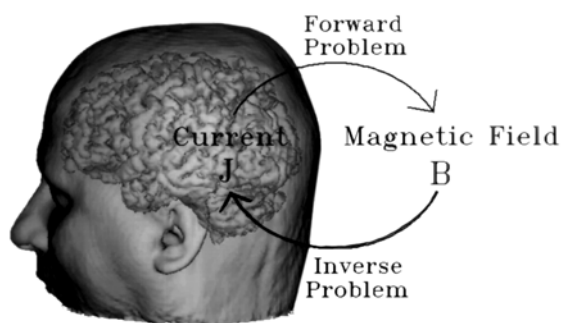
Selektivna propusnost staničnih membrana neuronskih stanica za ione kao što su K^+ , Na^+ , Cl^- te postojanje aktivnih ionskih pumpi vode, u ravnotežnom stanju, održavanju gradijenta koncentracije preko membrane tj. različitom unutarstaničnom i izvanstaničnom ionskom sastavu i potencijalu mirovanja od oko -70 mV. Neuronske stanice se mogu pobuditi npr. električnom stimulacijom i razlikujemo dva tipa neuronske aktivnosti. **Akcijski potencijal** nastaje pri pobudama većim od određenog praga i rezultira naglim promjenama u vodljivosti prvo iona Na^+ , a potom i iona K^+ . Karakteristični val depolarizacije za kojim slijedi repolarizacija širi se duž aksona neuronske stanice kao samopropagirajuća električna pobuda koja se vremenom i udaljenošću ne smanjuje. Za razliku od akcijskog potencijala, **postsinaptički potencijali** nastaju pri komuniciranju među neuronima putem mnogobrojnih sinaptičkih veza koje su uglavnom kemijske iako mogu biti i električne. Kod kemijskih sinapsi dolazi do promjene propusnosti post-sinaptičke membrane za različite ione zbog djelovanja neurotransmitera koje je oslobodila pre-sinaptička membrana.



Nastala električna promjena širi se pasivno dendritom i staničnim tijelom i vremenski i u prostoru opada. Za postsinaptičke potencijale, koji mogu biti pobudni i inhibitorni, ne postoji nikakav prag. Oni traju oko 100 ms u usporedbi s vrlo kratkotrajnim akcijskim potencijalima od svega 2-3 ms. Postsinaptički potencijali su pogodni za prenošenje informacija samo preko kratkih udaljenosti stoga što brzo trnu.

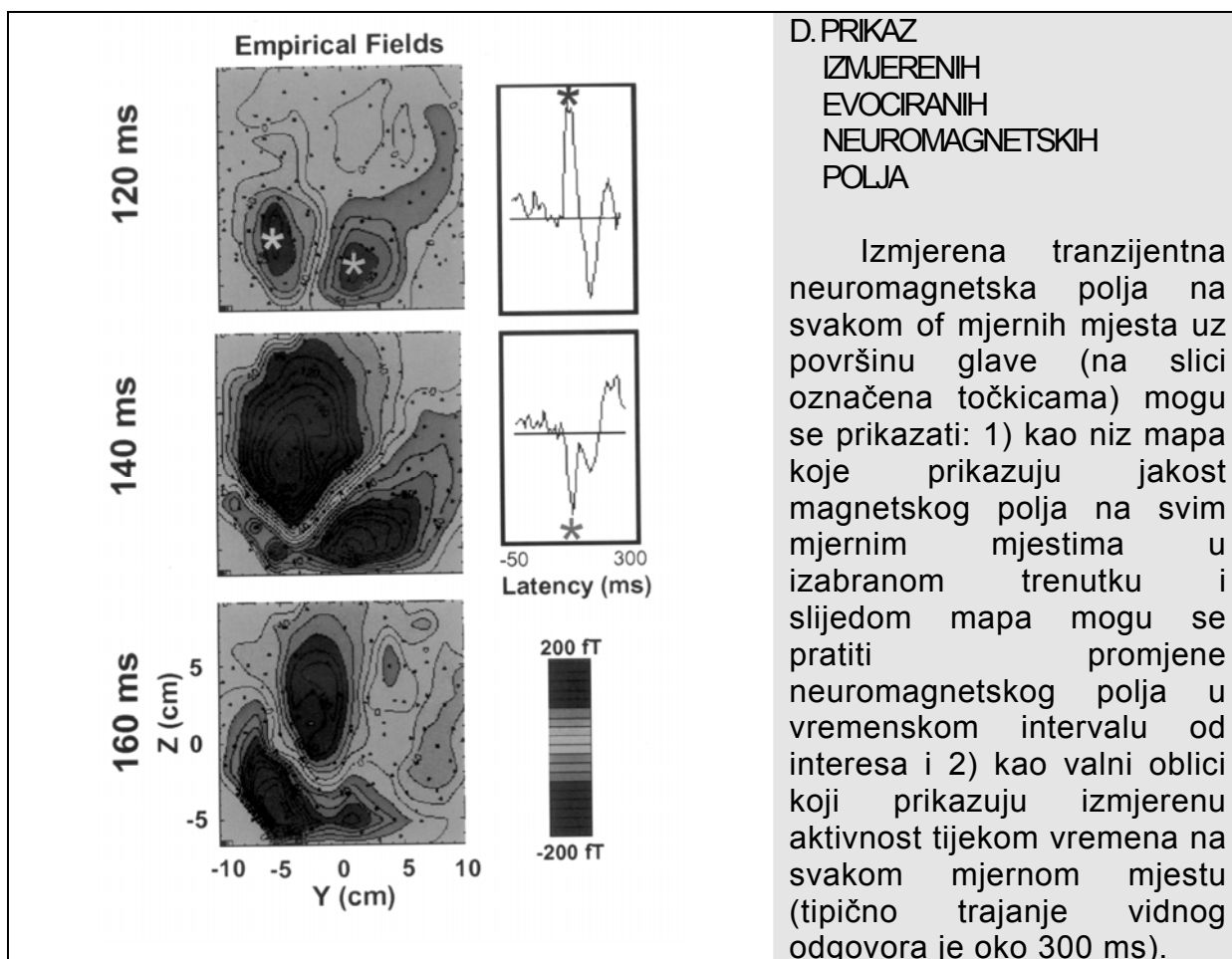
Procjena jakosti magnetskog polja generiranog interneuronskom strujom uzrokovanom post-sinaptičkom aktivnosti jedne jedine neuronske stanice iznosi samo 0.002 fT. **Stoga, izmjerena vidna evocirana magnetska polja od oko 200 fT predstavljaju sinkroniziranu aktivnost više od 100 000 neuronskih stanica.** Dakle, ekstrakranijalno izmjerena polja nose informaciju o populaciji neurona, a ne o pojedinačnim stanicama [5].

IV. PROSTORNO VREMENSKO LOKALIZIRANJE NEURONSKE AKTIVNOSTI



Izmjerena magnetska polja (D) omogućuju ne samo direktno praćenje neuronske aktivnosti nego i prostorno vremensko lokaliziranje (E) neuronskih struja koje su uzrokovale ekstrakranijalno polje. No, lokaliziranje strujnih izvora zahtijeva rješenje tzv. *inverznog biomagnetskog problema*, tj. **računanje gustoće struje iz izmjerenog magnetskog polja**. Rješenje tog problema je nejednoznačno jer postoji više strujnih izvora koji mogu proizvesti isto magnetsko polje izvan glave (volumnog vodiča).

Kako ne postoji jednoznačno rješenje, aproksimativno rješenje je moguće korištenjem: 1) pretpostavki o neuronskim izvorima (konstrukcijom modela neuronskih izvora); 2) aproksimacija glave kao volumnog vodiča i 3) statističkih metoda. Naime, iako postoji više strujnih izvora koji mogu generirati isto vanjsko magnetsko polje, *Biot-Savarov zakon* omogućuje **jednoznačno izračunavanje magnetskog polja za danu raspodjelu gustoće struje**. To predstavlja tzv. *problem unaprijed* (forward problem).

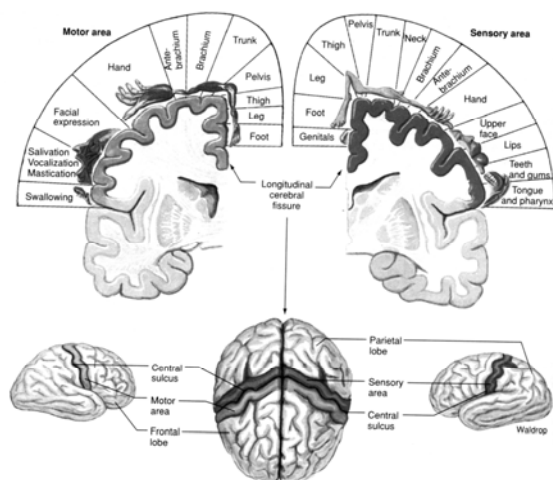


Izmjerena tranzijentna neuromagnetska polja na svakom od mjernih mjesta uz površinu glave (na slici označena točkicama) mogu se prikazati: 1) kao niz mapa koje prikazuju jakost magnetskog polja na svim mjernim mjestima u izabranom trenutku i slijedom mapa mogu se pratiti promjene neuromagnetskog polja u vremenskom intervalu od interesa i 2) kao valni oblici koji prikazuju izmjerenu aktivnost tijekom vremena na svakom mjernom mjestu (tipično trajanje vidnog odgovora je oko 300 ms).

Usklađivanjem dakle, izmjerenog polja sa poljem koje je izračunato za dani pretpostavljeni model strujnog izvora u volumnom vodiču kojim je aproksimirana glava, mogu se izračunati parametri koji najbolje opisuju mjereno polje i daju minimalnu razliku između izmjerenog i modelskog polja. Naročito kada su modeli izvora kompliciraniji tj. kada je za njihov opis potrebno više parametara, potrebno je koristiti što učinkovitije, tzv. globalne minimizatore. Naime, funkcija koja opisuje mjeru slaganja između izmjerenog i modelskog polja postaje sve kompleksnija i ima sve više tzv. lokalnih minimuma i nije jednostavno naći optimalne parametre strujnih izvora.

Budući da su dobivena rješenja inverznog problema zapravo aproksimativna rješenja koja su dobra onoliko koliko su dobre pretpostavke ugrađene u modele strujnih izvora nužno je što detaljnije evaluiranje i modelskih pretpostavaka i rezultata prostorno-vremenskog lokaliziranja. Stoga se za svaki model trebaju provesti detaljne analize koje se najčešće vrše numeričkim simulacijama, no koriste se i fizičko modeliranje, ali ponekad i invazivne potvrde na animalnim modelima.

E. LOKALIZABILNOST MOŽDANIH FUNKCIJA - PRETPOSTAVKE OD PRIJE - EKSPERIMENTALNE POTVRDE DANAS

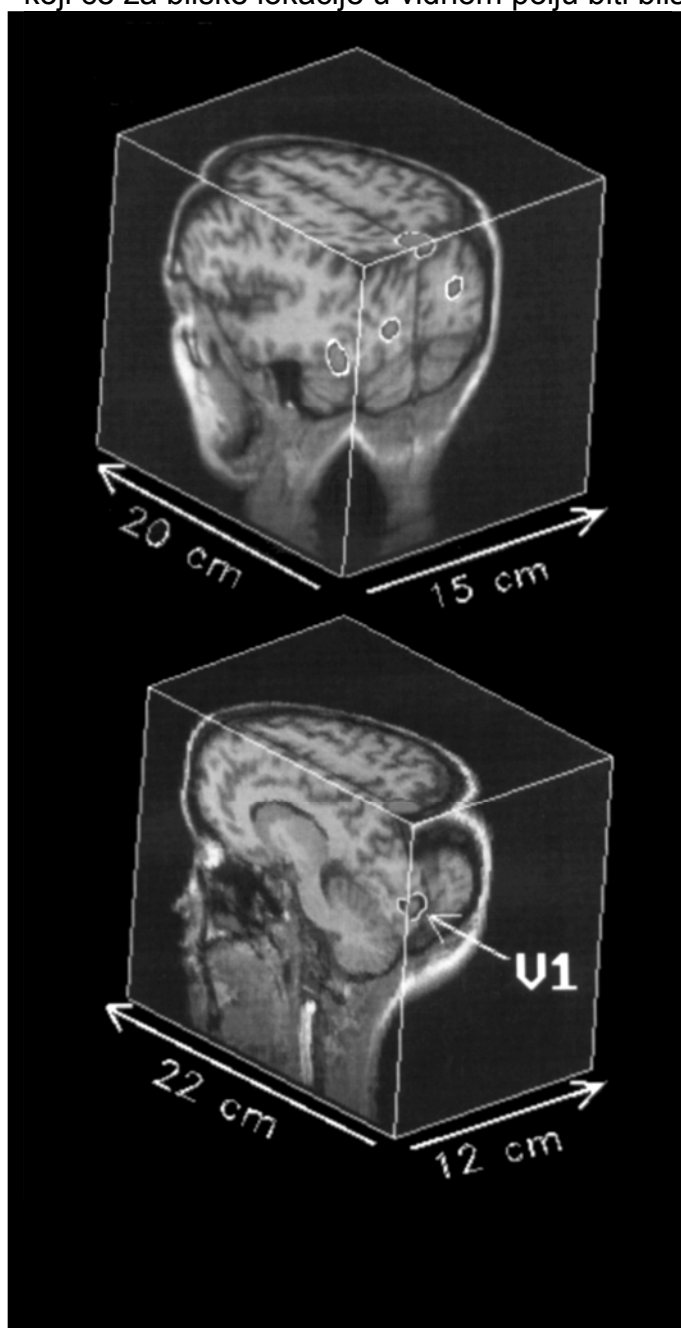


Klinička ispitivanja različitih moždanih oštećenja vodila su pretpostavkama o lokaliziranosti naročito senzornih i motornih funkcija i relativno grubi uvid u funkcionalnu organizaciju ljudskog korteksa postoji još od sredine prošlog stoljeća. Koreliranje npr. vidnih deficita sa područjima oštećenja u ljudskom korteksu kao i invazivna, jednostanična proučavanja vidnog korteksa primata podržavaju zaključke da su mnoga kortikalna područja, naročito ona zadužena za senzorna i motorna procesiranja organizirana na visoko lokaliziran način. No, skoriji rezultati dobiveni neinvazivnim metodama za funkcionalno oslikavanje (PET, fMRI,

MEG) upućuju na zaključke da su i kognitivni procesi kao što su memorija, produkcija i razumijevanje govora, učenje, pažnja itd. rezultati promjena u neuronskim sustavima koji su inače uključeni u procesima percepcije i da je stoga za očekivati veliki stupanj i njihove lokalizabilnosti. Multi-modalnim integriranjem, tj. integriranjem PET, fMRI i MEG rezultata, očekuje se detaljniji uvid prostorno-vremenske tokove informacija u ljudskom korteksu. Početkom 90-tih u Americi je započeo Human Brain Mapping projekt kojemu je cilj nastojati integrirati rezultate dobivene različitim metodama eda bi se spoznajama od molekularnog nivoa do mreža moždanih sustava došlo do potpunije spoznaje o strukturi i funkciji mozga s konačnim ciljom boljeg uvida u ponašanje i djelovanje ljudi.

V. FUNKCIONALNA ORGANIZACIJA VIDNOG KORTEKSA LJUDI

Veći dio korteksa primata posvećen je vidnom procesiranju. Detaljne mape funkcionalne organizacije vidnog korteksa mačaka i majmuna koje su dobivene uglavnom invazivnim jednostaničnim istraživanjima i deseci međusobno povezanih vidnih područja bili su razlog za pretpostavke da i u ljudskom korteksu možemo očekivati dominaciju vidnog korteksa. No, pred nama je tek razumijevanje njegove detaljne funkcionalne organizacije. U Los Alamosu smo koristili neuromagnetske tehnike za identificiranje i karakteriziranje višestrukih vidnih areje. Naime, retinotopsko mapiranje predstavlja jedan od načina identificiranja vidnih areja. Prezentiranjem stimulusa u vidnom polju na različitim lokacijama evocirat će se izvori koji će za bliske lokacije u vidnom polju biti bliski i na korteksu.



Naši rezultati [7-8] pokazuju da se tijekom najranije evocirane aktivnosti (unutar prvih 170 ms poslije prezentiranja stimulusa) mogu, ovisno o karakteristikama stimulusa, lokalizirati 3 do 5 različitih vidnih područja. Uz to što smo pokazali retinotopsku organizaciju tzv. primarnog vidnog područja (V1), po prvi put smo demonstrirali retinotopsku organizaciju i sekundarnih vidnih područja u temporalnom i parijetalnom području [8]. Potvrdili smo retinotopsku organizaciju primarnog vidnog područja (V1) i dali smo MEG metodom najdetaljniju sliku takve organizacije do sada. Naime, primarno vidno područje je smješteno u fisuri kalkarinoj, prominentnoj brazdi na zatiljnom režnju. Klasični model, baziran na mjerenjima evociranih potencijala i potvrđen PET i fMRI mjerenjima krajem 80-tih i početkom 90-tih godina predviđao je da V1 leži na obje strane brazde i to simetrično. Naša mjerenja [7], u skladu sa istraživanjima anatoma na kadaverima (V1 je jedino funkcionalno područje koje se svojim izgledom izdvaja od ostatka moždane kore pa se time i na post mortem istraživanjima može sa pouzdanošću lokalizirati) su potvrdili da V1 može, ovisno o ispitaniku, zauzeti različite položaje u odnosu na



fisuru kalkarinu i da klasični model ne vrijedi za sve ispitanike. Ovi su rezultati bili još jedna potvrda uspješnosti i indikacija mogućih dosega neinvazivnog funkcionalnog lokaliziranja magnetoencefalografijom.

VI. KLINIČKE PRIMJENE

Brojne kliničke primjene ove neinvazivne i po ljudsko zdravlje potpuno neštetne metode uključuju prije-operativno funkcionalno lokaliziranje (cilj je pri operativnom zahvatu, npr. odstranjivanja tumorskog tkiva sačuvati što potpunije i govorni i motorni korteks), lokaliziranje moždane aktivnosti između epileptičkih napada koji pomažu donošenju odluke o mjestu i količini moždane mase koja treba biti operativno odstranjena, proučavanje promjena neuronske aktivnosti izazvane patološkim stanjima kao što su shizofrenija, Alzheimerova bolest, itd. Magnetoencefalografija je naročito pogodna za praćenje normalnog i patološkog funkcioniranja moždane aktivnosti djece.

LITERATURA

- [1] <http://www.neuroguide.com/>
- [2] NFSI-99 2nd International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging Within the Human Brain and Heart, S. Supek (Ed.), Biomedizinische Technik, **44-S2**, 1999.
- [3] Viewpoint: The Future - Through the Glass Lightly, Science, **267**, 1609-1618, 1995.
- [4] <http://www.biomagnet.com/>
- [5] Wilfried Andra and Hannes Nowak (Eds): Magnetism in Medicine, Wiley-VCH, Berlin, 1998.
- [6] Vladimir Paar: Atomi, molekule, poluvodiči, supravodljivost, Školska knjiga, Zagreb, str. 173-193

- [7] Cheryl J. Aine, Selma Supek, et al., Retinotopic Organization of Human Visual Cortex: Departures from the Classical Model, *Cerebral Cortex*, **6**, 354-361, 1996.
- [8] Selma Supek, Cheryl J. Aine, et al., Single vs. paired visual stimulation: superposition of early neuromagnetic responses and retinotopy in extrastriate cortex in humans, *Brain Research*, **830**, 43-55, 1999.