

---

Selma SUPEK

METODE  
ZA FUNKCIONALNO  
OSLIKAVANJE MOZGA  
ČINE UM VIDLJIVIM



## PUT PREMA FUNKCIONALNOJ ANATOMIJI

---

Prije 1000 godina nije bilo općenito prihvaćeno da je um smješten u mozgu. Prije nešto više od 100 godina vladalo je uvjerenje da su mozak i um povezani, što je dovelo do frenoloških mapa. Prije 10 godina i kognitivni psiholozi prihvatili su metode za neurooslikavanje da bi lokalizirali mentalne procese u mozgu i proučavali njihovu dinamiku (Solso, 1999.). Tradicionalno filozofski problem „mozak-um“ danas predstavlja okosnicu neuroznanstvenih istraživanja koja prodiru u tajne uma i mozga. Novo područje kognitivne neuroznanosti otvorilo je vrata razumijevanju ne samo ponašanja pojedinačne osobe nego i ljudskoga društvenog ponašanja (Adolphs, 2003.). Proučavanje neurofizioloških osnova govora, emocija, donošenja odluka, moralnih stavova itd. danas su ciljevi mnogih istraživačkih projekata, a kao nova područja izrastaju neurolingvistika, neuroekonomija, društvena neurobiologija itd.

Proučavanja strukturno-funkcionalnoga mapiranja od molekularnog do sistemskog nivoa upućuju na funkcionalnu povezanost strukture mozga i njegovih funkcija. Anatomske-kliničkim ispitivanjima sredinom 19. stoljeća Brocino područje je prvo područje mozga s kojim je bila povezana određena funkcija – funkcija govora. Cijeli niz poznatih kliničkih slučajeva sa specifičnim moždanim oštećenjima i s njima povezanim funkcionalnim oštećenjima upućivali su na lokaliziranost moždanih funkcija. Istraživanja anatora 19. stoljeća pokazala su i korelacije između moždane mase i sposobnosti. Taj se koncept i danas često potvrđuje neinvazivnim *in vivo* oslikavanjem anatomije ljudskoga mozga metodom nuklearne magnetske rezonancije (*Magnetic Resonance Imaging – MRI*). Visokom milimetarskom prostornom rezolucijom mogu se utvrditi razlike u veličini pojedinih kortikalnih i subkortikalnih područja i provoditi usporedbe među ispitanici-

ma (Toga i Mazziotta, 2002.). Razvojna neuroanatomija strukturnim je oslikavanjem magnetskom rezonancijom dobila vrlo korisnu metodu za praćenje dinamičkih strukturnih promjena razvoja i sazrijevanja neuronskih putova već od postnatalnoga razdoblja. Tako je npr. računalna obradba 3-D *MRI* struktura mozgova 111 djece i adolescenata pokazala s dobi povezan porast gustoće bijele tvari u neuronskim nitima koje tvore fronto-temporalne putove, naročito u lijevoj, za govor dominantnoj hemisferi (Paus i sur., 1999.). Strukturno sazrijevanje neuronskih niti u djetinjstvu i adolescenciji može imati važnu ulogu u kognitivnom razvoju. Za potpunije razumijevanje moždanih aktivnosti i njihovo koreliranje s umnim sposobnostima potrebno je integriranje strukturnih i funkcionalnih informacija.

## FUNKCIONALNO OSLIKAVANJE MOZGA

---

Razvoj neinvazivnih metoda za funkcionalno oslikavanje mozga, kao što su *elektroencefalografija*, *magne-toencefalografija*, *pozitronska emisijska tomografija*, *funkcionalna magnetska rezonancija*, *transkranijska magnetska stimulacija* i *optička tomografija*, omogućio je tzv. funkcionalnu neuroanatomiju (Toga i Mazziotta, 2002.). Naime, mjerenje moždanih aktivnosti mogu nas približiti razumijevanju senzornih i kognitivnih procesa ljudskoga mozga i njihovoj povezanosti s oblicima ponašanja. *Izmjerene fizikalne veličine (observable)*, kao što su razlika potencijala na površini glave, jakost magnetskoga polja tik uz površinu glave, brojenje koincidentne detekcije  $\gamma$ -zraka uzrokovanih anihilacijom pozitrona itd. *funkcije su specifičnih* neurofizioloških, hemodinamičkih, metaboličkih i neurotransmiterskih *moždanih procesa* uključenih u danu *moždanu aktivnost* evociranu npr. gledanjem vidnoga stimulusa, slušanjem zvuka ili određenim procesima pažnje, memorije, učenja, jezika. Kompleksnost i do sada nepoznati detalji tzv. neurovaskularnoga vezanja važna su poveznica među metodama i upućuju na potrebu ne samo integriranja strukturnih i funkcionalnih metoda nego i funkcionalnih metoda međusobno. Naime, ni jedna od njih ne daje kompletan i potpun uvid u funkcioniranje aktivnoga mozga. One mjere tek pojedine aspekte kompleksnih procesa i, ovisno o metodi, s različitim prostorno-vremenskim rezolucijama, dajući time tek odsječak informacije. U zadnjih desetak godina raste svijest o tome da je potpuniji uvid u moždane procese moguć

objedinjavanjem funkcionalnih metoda za oslikavanje, npr. MEG-EEG, MEG-fMRI, EEG-fMRI, EEG-PET, TMS-EEG-MEG, TMS-PET... Budući da je priroda izmjerenih signala komplementarna i često limitirajući faktor s obzirom na prostornu i vremensku rezoluciju, vrlo su veliki izazovi u pronalaženju načina mogućih multi-modalnih funkcionalnih integriranja i njihove bar djelomično objedinjene analize. Izbor metode, odnosno kombinacije metoda, ovisi dakako o njihovoj dostupnosti i u bitnome je određen kao problem od interesa.

Iako je najveći broj navedenih metoda razvijen tek u zadnja tri desetljeća, a eksplozija primjena kulminirala im je u zadnjem desetljeću, sve one imaju svoje začetke još u 19. stoljeću, kada su se provodila prva neurofiziološka i hemodinamička mjerenja. Prirodoslovci 19. stoljeća fizičke su metode koje su razvijali za razumijevanje nežive materije paralelno primjenjivali i na različite biološke preparate i cijele organizme. Proučavala se električna aktivnost neuronskih stanica, mogućnost njihove električne i magnetske pobude, promjene u cirkulaciji krvi uzrokovane kognitivnim procesima preko mjerenja promjena u pulsaciji na ekspaniranim dijelovima korteksa, povezanost neuronske, hemodinamičke i metaboličke aktivnosti s vazodilatacijom itd. Fizika 19. i 20. stoljeća omogućila je izgradnju osjetljivijih senzora koji su mogli zabilježiti različite signale moždanih aktivnosti bilo mjerenjem signala mozga evociranih vanjskim podražajima bilo izlaganjem mozga vanjskim poljima, elektromagnetskim zračenjima u različitim frekventnim područjima ili kemijskim tvarima. Valja očekivati da će s vremenom broj novih metoda rasti, koristeći se specifičnostima interakcija mozga i širokoga spektra biološki relevantnih frekventnih prozora elektromagnetskoga spektra. Fizika i računalne znanosti također su pridonijele razvoju metoda za prikaz i analizu, odnosno redukciju, izmjerenih podataka. Unatoč osjetnim razlikama u odnosu na neurofiziološke i fizikalne osnove mjenoga signala, karakteristike mjernih uređaja te prostorno-vremensku rezoluciju, sve metode za proučavanje funkcija aktivnoga ljudskog mozga skupno nazivamo metodama za funkcionalno oslikavanje jer se sve služe slikovnim prikazom kao najboljim načinom za praćenje mnoštva izmjerenih podataka. Razumijevanje i interpretacija dobivenih „slika“ kritički ovise i o kvaliteti mjerenja i o svim koracima u analizi. Timski, interdisciplinarni pristup i odgovarajuća tehnička kompetentnost uključenih istraživača nužni su preduvjeti za ovaj tip istraživanja.

Uobičajeno je da se metode za funkcionalno oslikavanje mozga uspoređuju parametarima koji karakteriziraju njihovu prostorno-vremensku rezoluciju. No zaboravlja se da se istraživači koji su razvili i koji se služe pojedinim metodama ne koriste istim definicijama prostorno-vremenske rezolucije (Aine, 1995.a). Tako se često kaže da PET ima vrlo visoku prostornu rezoluciju od nekoliko milimetara, pri čemu se misli na udaljenost na kojoj se mogu razlučiti dva aktivna linearna ili točkasta izvora, i to kad nema šuma. Dakle, riječ je o intrinzičnoj rezoluciji detektora i rezoluciji rekonstruirane slike fizičkih, a ne neuronskih izvora. Kod fMRI se tipično citira veličina volumnog elementa kao mjera prostorne rezolucije, i to obično u rasponu od 1 do nekoliko milimetara. Tu je, dakle, riječ o tome kako gusto mjerimo podatke, a ne o mogućnosti razlikovanja aktiviranih područja u kojima je došlo do promjene volumena, toka krvi ili njezine oksigenacije. Imajući na umu činjenicu da je priroda signala obiju metoda takva da kasni jednu sekundu za neuronskim odgovorom i da se razvija u idućih nekoliko sekundi, može se očekivati da će ta loša vremenska rezolucija utjecati negativno na mogućnost identificiranja svih aktiviranih područja. Unatoč cijelom nizu vrijednosti koje se pridružuju kao vremenska rezolucija fMRI metode, najčešće se spominje ona oko 2 sekunde, tj. vrijeme nakon kojega postoji mjerljiv signal, iako tada odgovor još uvijek raste. Za mjerljiv signal kod PET-a treba čekati čak 40 sekundi, pa ta metoda nije kadra dati nikakvu informaciju o dinamici aktiviranih područja. Dakako da pesimizmu koji proizlazi iz ovih informacija o prostorno-vremenskoj rezoluciji nema mjesta ni kod jedne od metoda, jer i jedna i druga imaju i imat će vrlo zamjetne prednosti. Naime, PET izbor radioaktivno obilježenih specifičnih supstrata omogućuje jedinstveno selektivno praćenje procesa biosinteze, neurotransmisije, učinaka lijekova, ali i njihovo kvantificiranje. Metoda funkcionalne magnetske rezonancije, unatoč tome što je za razliku od PET-a još uvijek kvalitativna, a ne kvantitativna, ostaje kao vrlo važna metoda izbora u mnogim ispitivanjima jer se veći dio onoga što se donedavno mjerilo PET-om danas mjeri s fMRI-em, i to bez izlaganja ionizirajućem zračenju. U drugu ruku, dostupnost uređaja za magnetsku rezonanciju rezultirala je time da je unutar godinu dvije od pojavljivanja te metode ranih 90-ih fMRI postao dominantna metoda neuroslikavanja, koja, istina, predstavlja tek korelat neuronske aktivnosti. Važno je napomenuti da su vodeći fMRI istraživači vrlo brzo uočili i prednosti i nedostatke

svoje metode i metoda analize koje su preuzeli iz PET-a i počeli su poticati integriranje funkcionalnih metoda. Rani optimizam da bi se tzv. metode visoke prostorne rezolucije (PET i fMRI) i metode visoke vremenske rezolucije (MEG, EEG) mogle izravno kombinirati nisu pokazale rezultate. Naše su rane numeričke simulacije (Supek i Aine, 1995.) upozoravale na probleme uglavnom povezane s mogućim razlikom u broju identificiranih izvora, što su kasnija empirička proučavanja i potvrdila. Naime, netrivialno je kombinirati metode čija je priroda signala različita, unatoč činjenici da među njima postoji korelacija. Problem funkcionalne ovisnosti neuronskih, hemodinamičkih i metaboličkih signala ključna je spona koja još uvijek nedostaje u razumijevanju i interpretaciji izmjerenih signala postojećim metodama funkcionalnog oslikavanja mozga.

## NEURODINAMIČKE METODE ELEKTROENCEFALOGRAFIJA I MAGNETOENCEFALOGRAFIJE

---

Metode elektroencefalografije i magnetoencefalografije (Supek, 2000.) predstavljaju neurodinamičke metode koje milisekundnom vremenskom rezolucijom mjere direktno neuronsku aktivnost, i to u stvarnom vremenu. Primjenom prostorno-vremenskih modela mogu se lokalizirati i identificirati neuronski substrati pojedinih kortikalnih procesa i okarakterizirati njihova dinamika. Iako EEG i MEG omogućuju praćenje „gdje“ i „kada“ se u mozgu aktiviraju pojedina područja, prostorna rezolucija ovih metoda složena je funkcija mjernih uvjeta (broja elektroda/neuromagnetometarskih senzora, mjerne šuma), modelskih pretpostavaka te primijenjenih statističkih metoda (Supek i Aine, 1993.). Budući da razlika potencijala na površini glave ispitanika znatno ovisi o vodljivosti glave, mjenom signalu pridonosi ne samo primarni izvor evociran npr. nekom senzornom aktivnošću nego i sekundarni izvori, odnosno doprinosi tzv. ohmskih struja u vodljivom mediju glave (Toga i Mazziotta, 2002.). Svaka deformacija glave i razlike u debljini ili čak postojanje otvora na lubanji znatno utječu na izmjerenu razliku potencijala. Za uspješno lokaliziranje aktiviranih neuronskih supstrata potrebna je stoga upotreba kompliciranih realističnih modela glave, za razliku od MEG mjerenja, koja, ovisno o aproksimacijama glave,

ili ne ovise uopće ili vrlo slabo ovise o razlikama u vodljivoj geometriji glave. Dodatna prednost MEG mjerenja u odnosu na EEG mjerenja jest u nekontaktnoj prirodi magnetoencefalografskih mjerenja. Osim toga, ona predstavljaju apsolutna mjerenja magnetskoga polja, za razliku od relativnih mjerenja kao što je razlika potencijala, pa su stoga reproducibilnija. I jedna i druga metoda mogu se bez ikakvih opasnosti opetovano provoditi na ispitanicima svih dobi i naročito su pogodne za sve vrste razvojnih studija. Za razliku od MEG-a, koji zahtijeva mjerenja u magnetski zasjenjenoj sobi i vrlo osjetljive i skupe neoromagnetometre koji su kadri izmjeriti evocirane neuromagnetske signale mozga reda veličine 100 fT (gotovo milijardu puta slabije magnetsko polje od magnetskoga polja Zemlje), istraživačka EEG mjerenja i mjerenja evociranih potencijala sistemima visoke gustoće kanala (npr. 64, 128, 256) znatno su dostupnija i fleksibilnija. Iako su mnoge studije upozorile na komplementarnu ulogu MEG i EEG mjerenja zbog različite ovisnosti mjerenih signala o položaju i orijentaciji izvora pa se za prostorno-vremensku lokalizaciju i povećanu preciznost predlagalo istodobno mjerenje i MEG i EEG signala, lokalizacija se i dalje izračunava gotovo isključivo iz MEG podataka.

## NEURODINAMIČNA ISPITIVANJA FUNKCIONALNE ORGANIZACIJE VIDNOGA KORTEKSA

---

Naša su nedavna ERP i MEG proučavanja procesiranja kompleksnih vidnih stimulusa, kao što su lica i promjena u njihovu izrazu u tzv. *oddball* paradigmi, upozorila na moguće postojanje vidnog analoga, tzv. *Mismatch Negativity* – *MMN* učinka, koji je imao maksimalnu vrijednost oko 280-300 ms poslije stimulusa (Sušac i sur., 2003., 2004.a). Naime, rijetka neutralna lica prezentirana su naizmjenično s učestalim nasmijanim licima koja su predstavljala standard. Uz promjenu izraza lica, mijenjali smo i identitet lica te proučavali učinak inverzije lica. Naime, poznato je da je percepcija invertiranih lica otežana u odnosu na percepciju invertiranih objekata različitih od lica. Za prostorno-vremensku lokalizaciju upotrijebili smo samo MEG podatke. Naši najnoviji rezultati pokazuju razlike u identificiranim izvorima evociranim uspravnim i invertiranim licima, a učinak inverzije lica evidentan je već na 100 ms (Sušac i sur., 2004.b). Time



naši rezultati podupiru pretpostavke o percepciji lica kao specifičnih vidnih stimulusa već na razini primarnoga vidnog korteksa.

Visoka vremenska rezolucija MEG-a zaslužna je da smo ranije, u praćenju senzorne vidne aktivnosti jednostavnim vidnim stimulusima (2-D razlikom gausovih funkcija i stimulusom u obliku mete), mogli identificirati 3 do 5 aktivnih područja tijekom prvih 160 ms poslije prezentiranja stimulusa. Prezentiranjem stimulusa duž horizontalnoga i vertikalnoga meridijana u donjem desnom vidnom polju dali smo najdetaljniji uvid u retinotopsku organizaciju primarnoga vidnog područja i njezina odstupanja od klasičnoga modela (Aine i sur., 1996.) te demonstrirali retinotopsku organizaciju tzv. asocijativnih vidnih područja u parijetalnom i temporalnom području (Supek i sur., 1999.) tijekom prvih 160 ms.

Neurodinamičke metode omogućuju ekstrakciju dinamike aktiviranih područja iz izmjerenih signala. Unatoč činjenici da je proračun vremenske dinamike aktivnih izvora osjetljiva funkcija naročito modelskih pretpostavaka (Supek i Aine, 1997.a,b; Supek, 2001.), predstavlja jedinstven uvid u slijed kortikalnih procesa koji nije dostupan ni jednom od hemodinamičkih, odnosno metaboličkih, metoda. Prostorno-vremenskim lokaliziranjem modelom višestrukih strujnih dipola naša su MEG ispitivanja selektivne pažnje (Aine i sur., 1995.b) pokazala da se najraniji učinci pažnje vide već na 150 ms, i to u modularanju aktivnosti primarnoga vidnog korteksa. Prijašnje ERP i MEG studije učinke pažnje uglavnom su vidjele u izmjerenim signalima, i to tek na oko 300 ms, kada se aktivnost proširila izvan V1. Tek su recentne fMRI studije potvrdile učinke pažnje i na primarnom vidnom korteksu. Vremenska dinamika izračunanih izvora predložena je kao relevantan parametar u proučavanju procesa pažnje i pamćenja u normativnim i kliničkim ispitivanjima osoba sa slabim kognitivnim poremećajem (*mild cognitive impairment – MCI*) te od Alzheimerove bolesti (Aine i sur., 2004.). Hipoteze navedene studije komplementarne su s pretpostavkama o ulozi sazrijevanja, a analogno i degeneracije neuronskih niti na kognitivni razvoj odnosno poremećaje u njemu (Paus i sur., 1999.), pa valja očekivati da će istraživanja u tom smjeru biti sve intenzivnija.

## INTERDISCIPLINARNI PRISTUP PROBLEMU MOZAK - UM - DRUŠTVO

---

U *Desetljeću mozga* došlo je do izrazita porasta broja laboratorija za funkcionalno oslikavanje i u istraživačkim institutima i u kliničkim ustanovama. Brojne kliničke primjene uključuju lokaliziranje epileptičkih žarišta, predoperativnoga lokaliziranja funkcionalnoga korteksa, praćenje kortikalne reorganizacije nakon moždanih udara, rano otkrivanje i praćenje raznih razvojnih poremećaja itd.

Uz obilje podataka o moždanim aktivnostima koje su omogućile, metode za funkcionalno oslikavanje mozga unijele su već sada – a u najskorijoj budućnosti to će i više – promjene u načinu rada na mnogim područjima kao što su medicina, psihologija, lingvistika itd. Zahtijevaju timski rad i interdisciplinarni pristup i brišu granice između prirodoslovlja, tehničkih, društvenih i humanističkih područja. Objedinjen pristup potreban je jer su prirodoslovne, osobito fizičke, metode i pristupi dostupni za analizu bioloških osnova kompleksnih fenomena, kao što su pažnja, jezik, emocije, memorija, učenje. Oslikavanje uma samo je jedno od područja koje će u 21. stoljeću između ostalih zbližavati fizičare, elektroinženjere, matematičare, informatičare, liječnike, psihologe i lingviste. Nadamo se da će nedavno odobren sveučilišni interdisciplinarni znanstveni poslijediplomski studij *Jezična komunikacija i kognitivna neuroznanost* educiranjem prve generacije kognitivnih neuroznanstvenika u nas omogućiti i naše što skorije priključivanje vrlo intenzivnim proučavanjima funkcija ljudskoga mozga, njegovih spoznajnih procesa, plastičnosti te promjena uzrokovanih starenjem i patološkim procesima.

- Adolphs, R. (2003.), Cognitive neuroscience of human social behaviour, *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3): 165-176.
- Aine, C. J. (1995.a), A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET, *Critical Reviews in Neurobiology*, 9(2&3): 229-309.
- Aine, C. J., Supek, S., George, J. S. (1995.b), Temporal dynamics of visual-evoked neuromagnetic sources: Effects of stimulus parameters and selective attention, *International Journal of Neuroscience*, 80:79-104.
- Aine, C. J., Supek, S., George, J. S., Ranken, D., Lewine, J., Sanders, J., Best, E., Tice, W., Flynn, E. R., and Wood, C. C. (1996.), Retinotopic organization of human visual cortex: Departures from the classical model, *Cerebral Cortex*, 6:354-361.
- Aine, C., Adair, J., Knoefel, J., Hudson, D., Woodruff, C., Qualls, C., Cobb, W., Padilla, D., Kovačević, S., Stephen, J. (2004.), *International course Mind and Brain IV: Images of the working brain*, Course materials, [www.brain.hr](http://www.brain.hr).
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Evans, A. C. (1999.), Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study, *Science*, 283: 1908-1911.
- Solso, R. L. (Ed.) (1999.), *Mind and brain sciences in the 21<sup>st</sup> century*, Cambridge, MA, The MIT Press.
- Supek, S. (2000.), Dinamičko oslikavanje moždanih funkcija magnetoencefalografijom, *Zbornik 16. ljetne škole mladih fizičara*, <http://www.hfd.hr/ljskola/2000/selma/selma.htm>
- Supek, S. (2001.), Dynamic MSI: Temporally constrained vs. temporally unconstrained models, *Biomedizinische Technik*, 46-S2, 233-236.
- Supek, S., Aine, C. J. (1993.), Simulation studies of multiple dipole neuromagnetic source localization: Model order and limits of source resolution, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40: 529-540.
- Supek, S., Aine, C. J. (1995.), Spatio-temporal parameter estimation in neuromagnetism: Location versus timecourse accuracy. *First International Conference*

- on Functional Mapping of the Human Brain*, June 26-30, 1995, Cite des Sciences et de l'Industrie, Paris, France. *Human Brain Mapping*, Supplement 1:113.
- Supek, S., Aine, C. J. (1997.a), Spatio-temporal modeling of neuromagnetic data: I. Multi-source location vs timecourse estimation accuracy, *Human Brain Mapping*, 5: 139-153.
- Supek, S., Aine, C. J. (1997.b), Temporal dynamics of multiple neuromagnetic sources: Simulation and empirical studies, *Biomedizinische Technik*, 42-S1: 64-67.
- Supek, S., Aine, C., Ranken D., Best E., Flynn E. R., Wood C. C. (1999.), Single vs paired visual stimulation: Superposition of early neuromagnetic responses and retinotopy in extrastriate cortex in humans, *Brain Research*, 830: 43-55.
- Sušac, A., Ilmoniemi, R., Pihko, E., Supek, S. (2004.a), Neuromagnetic studies on emotional and inverted faces in an oddball paradigm, *Brain Topography*, in print.
- Sušac, A., Ilmoniemi, R., Supek, S. (2003.), Faces in the visual oddball paradigm: A possible mismatch negativity, *Human Brain Mapping* (New York, June 18-22, 2003), CD-ROM NeuroImage, 19(2).
- Sušac, A., Ilmoniemi, R., Supek, S. (2004.b), Early visual responses to upright and inverted faces, *BIOMAG2004 Proceedings*, in print
- Toga, A. W., Mazziotta, J. C. (ur.) (2002.), *Brain Mapping: The Methods*, 2nd eD., Elsevier Science