

Az emberi agy tevékenységének feltérképezése PET-tel

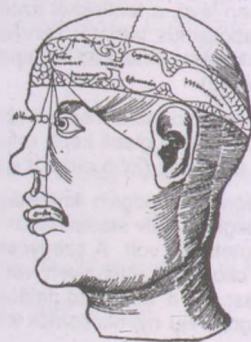
Mind a laikusokat, mind az érdeklődő szellemfilozófusokat és természettudósokat évszázadok óta foglalkoztatja az a kérdés: vajon az agy különböző részei milyen magasabbrendű szellemi tevékenységekért felelősek. Akármilyen meglepő, a nyugati tudományos életben az a felismerés, hogy az agy a magasabb szellemi működések székhelye, csak a középkor végére „érett be”.

Történeti áttekintés

A görög természettudósok még az emberi test „hü-tőrendszerének” tekintették az agyat (elsősorban annak tekervényezett volta miatt), s az első európai orvosegyetemen, Salernóban, a XIII. század elején megjelent első tankönyvek még nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget az agynak (miközben viszonylag pontos leírást adtak a zsigerekről és azok működéséről). Az első orvostörténeti emlékek, amelyek az agynak a magasabb szellemi működésekkel való lehetséges kapcsolatát említik, a 2300 évvel ezelőtt Alexandriában élt két orvos, *Herofil* és *Eristrates* nevéhez fűződik, akik helyesen felismerték, hogy az agyból eredő idegek a test mozgatásával vannak kapcsolatban, s úgy gondolták, hogy az agy alapon lévő finom érhálózat — melyet *rete mirabile*-nek neveztek — az érintkezési helye a testnek és a szellemnek (pneuma, animus).

Már a késő középkor, s később a reneszánsz tudósai próbálkoztak azzal, hogy spekulatív alapon az agy egyes részeihez, elsősorban az agykamrákhoz, gondolkodási funkciókat rendeljenek. E törekvéseket a *Doctrina Cellularis* néven foglalták össze a kor kutatói, melynek első átfogó és részletes leírása a friburgi karthauzi perjel, *Gregor Reisch* (1467—1525)

1. ábra

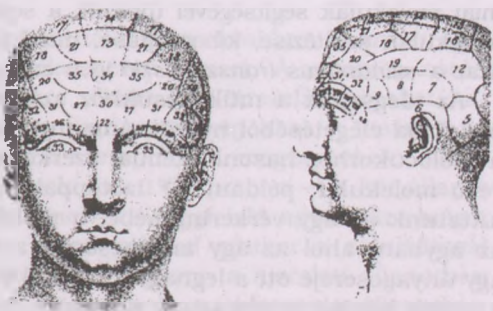


A *Doctrina Cellularis* ábrázolása Gregor Reisch 1503-ban kiadott *Margarita philosophica* című művéből. A legelső agykamrához tartozik a „sensus communis, fantasia, imaginatio”, a középsőhöz a „cognition, estimatio”, hátulsóhoz a „memoria”. Az érzékszervek (látás, hallás, szaglás) az elülső agykamrához küldik érzékleteiket.

Margarita philosophica című művében, az első modern értelemben vett enciklopédiában található. A *Doctrina Cellularis* szerint három egymással közlekedő agykamra („cellula”) rejtje magába a gondolkodási funkciókat: az első a „sensus communis”-t, a fantáziát s a látási képzeletet („*imaginatio*”), a második a gondolkodást és a számolást (*cognitio, estimatio*), a harmadik az emlékezetet (*memoria*). Az érzékelés funkciói, mint a látás, hallás, szaglás, az első kamrával állnak kapcsolatban (1. ábra). Ez az elképzelés számos változatban szerepelt a reneszánsz tudományos műveiben, s komoly befolyást gyakorolt a későbbi korok tudományos és filozófiai gondolkodására. Nem véletlen, hogy René Descartes is egy agyi struktúrát, a tobozmirigyet (*corpus pineale*) jelölt meg, mint a test és lélek („*res extensa — res cogitans*”) kapcsolódási pontját (De Homine, 1662). A későbbi évszázadok során Franz Joseph Gall bécsi orvos és követői szinte a tökélyre vitték a magasabb funkciók spekulatív alapon történő agyi lokalizációját (Gall, 1809). Irányzatuk frenológia — vagy Gallizmus — néven vonult be a tudomány történetébe, s lényege az volt, hogy a frenológia követői elsősorban a koponya formájából próbálták az agy egyes részeihez szellemi funkciókat, illetve személyiségjegyeket rendelni (2. ábra).

2. ábra

Az első modern értelemben vett idegtudományi kísérletsorozat, melynek célja az agyműködések anatómiai lokalizációja volt, Pierre Flourens (1794—1867) párizsi orvos nevéhez fűződik, aki 1824-ben stimuláció (ingerlés) és abláció (egyes agyrészek eltávolítása) révén állatkísérletekben bizonyította, hogy egyes agyi funkciók jól meghatározott agykérgi területekhez kapcsolhatók. Emberben egy magasabb funkció agyi lokalizációjáról az ugyancsak francia Paul Broca



Franz Joseph Gall frenológiai elképzelése.

(1824—1880) adott először pontos leírást: 1862-ben demonstrálta egy elhalt beteg agyának baloldali homloklebenyében azt a beteg halála előtt 12 évvel agyvérzés következtében kialakult léziót, amely egyértelműen összefüggésbe volt hozható azzal, hogy az agyvérzés kialakulása után a beteg elvesztette beszédképességét, de beszédmegértésével nem volt továbbra sem gond. Ez az agykérgi régió, a „Broca area” vagy „motoros beszédközpont” nevet viseli azóta is, és ennek károsodása a beszéd motoros zavarait okozza. Ezzel a leírással indult útjára a *funkcionális neuroanatómia*, amely az egyes agyi struktúrák funkcionális szerepét vizsgálja.

Bár az agyi struktúrák funkcionális szerepének vizsgálata a XX. század során sokat fejlődött (különösen az idegsebészek, élükön a montreali Wilder Penfielddel, járultak hozzá a fejlődéshez) és az elsődleges érzékelési (látási, hallási stb.) és mozgási funkciókért felelős agykérgi területek viszonylag nagy pontossággal voltak lokalizálhatók az emberi agyban, a bonyolultabb érzékelési és mozgási, illetve a magasabb szellemi funkciók (tanulás, emlékezés, képzelet, számolás stb.) agykérgi lokalizációja, „funkcionális anatómiája” továbbra is

homályban maradt. Csak az elmúlt évtizedekben kifejlesztett *funkcionális agyi képalkotó eljárások*, s közülük is elsősorban a pozitron emissziós tomográfia (PET), tették lehetővé azt, hogy magasabb idegrendszeri működéseket nagy anatómiai pontossággal tudjunk az élő emberi agyban lokalizálni (Frackowiak és mtsai, szerk., 1997). Mivel e vizsgálatok során leggyakrabban az idegrendszer működése közben „provokáljuk”, vagyis külső stimulációval (amely természetesen lehet egy kognitív feladat elvégzése is) „aktiváljuk”, agyaktivációról („brain activation”) beszélünk (Roland 1993).

Az idegi működések lokalizációjának élettani alapjai

Minden idegrendszeri működés energiát igénylő folyamat. A nyugalmi állapotban lévő idegsejtek energiaigénye részben a sejtekben állandóan folyó fehérjeszintézis energiaigényéből, részben a sejtek nyugalmi, úgynevezett spontán tüzeléséből adódik. Az izgalmi állapotban, azaz működésben lévő idegsejtek energiafogyasztásának fő komponense az idegi ingerületek sejtről sejtre történő terjedésével kapcsolatos. Az ingerületátvitel elsősorban *neurotranszmitterek*, ingerületátvivő kémiai molekulák segítségével történik a sejteket összekötő *szinapszisokban*. Ezen molekulák szintézise, kibocsátása, majd felvétele, illetve lebontása a célsejtben, azaz a *szinaptikus transzmisszió* igen energiaigényes folyamat.

Az idegsejtek a működésükhöz szükséges energiát elsősorban szőlőcukor molekula elégetéséből nyerik. Amennyiben jelzett szőlőcukor molekulát, avagy a szőlőcukorhoz hasonló kémiai szerkezet, s szőlőcukor anyagcserében résztvevő molekulát, például ^{18}F izotóppal jelzett deoxi-glükóz molekulát (^{18}F FDG) juttatunk az agy vérkeringésébe, a molekula ott fog leginkább felhalmozódni az agyban, ahol az agy anyagcseréje a legnagyobb. Nyugalmi állapotban az agy anyagcseréje ott a legnagyobb, ahol a legnagyobb a sejtek sűrűsége, illetve a sejtek közötti szinapszisok sűrűsége, mert ezeken a helyeken a legnagyobb a sejtek nyugalmi anyagcseréje, illetve a spontán tüzelésből adódó szinaptikus transzmissziós tevékenység. Az emberi agyban ilyen struktúra például a kisagy, melynek féltekéi ugyanannyi idegsejtet tartalmaznak egy nagyságrenddel kisebb térfogatban, mint a nagyagyi féltekék. Ugyancsak magasabb az agy nyugalmi anyagcseréje az úgynevezett elsődleges látókéregben (*cortex striatum*), ahol a sejtsűrűség, illetve szinaptikus sűrűség átlagosan kétszer magasabb az agykéreg más részeihez képest. Így már nyugalmi állapotban is jól kimutatható az elsődleges látókéreg ^{18}F FDG jelzőanyaggal PET vizsgálatok során (lásd előző írásomban a 12.A ábrát!).

A magasabb idegi működések vizsgálatában azonban mégsem az anyagcsere mértékét közvetlenül jelző molekulák a leggyakrabban használt jelzőanyagok. Ugyanis ezen jelzőmolekulák általában egyrészt viszonylag hosszú felezési idejű izotópot tartalmaznak, s így ennek következtében a PET-tel történő adatgyűjtés ideje is viszonylag hosszú (20–30 perc fölött), másrészt az anyagcserét jelző molekulákkal viszonylag hosszú idő (20–30 perc) alatt érhető el a vizsgálatokhoz szükséges szöveti jelzőanyag-koncentráció. A mindennapos gyakorlatban az agyi anyagcserét *közvetve* mérjük azon az alapon, hogy az agyi *anyagcsere* és az *agyí vérátáramlás* között szigorú összefüggés van: azokban az agyi struktúrákban, ahol magasabb az anyagcsere, az anyagcserével szoros összefüggésben magasabb a szöveti vérátáramlás is, illetve ahol kisebb az anyagcsere, ott

lecsökken a vérátáramlás (3. ábra). Az agyi vérátáramlás mérésére leggyakrabban használt PET jelzőanyagok az oxigén kétperces felezési idejű ^{15}O izotópjával jelzett víz (H_2^{15}O), illetve butanol (^{15}O -butanol). Ezen jelzőanyagokat intravénás injekció formájában juttatjuk a kísérleti személybe. A vérárammal a jelzőmolekulák az agyi vérkeringésbe jutnak, ott igen gyorsan szabadon diffundálnak a sejtközi, illetve sejten belüli térbe, s helyi koncentrációjuk — melyet a PET módszerrel mérni és lokalizálni tudunk — híven mutatja a helyi vérátáramlás, illetve anyagcsere mértékét.

Azaz az agyon belül azon neuron populációk, amelyek egy-egy adott feladat elvégzésében intenzívebben közreműködnek, átmenetileg magasabb energiaigénnyel lépnek fel és több szőlőcukrot égetnek el, mint az agynak az adott feladat elvégzésében részt nem vevő más részei. Ez a regionálisan megnövekedett anyagcsere, illetve az ezzel szorosan összefüggő regionális vérátáramlás növekedés, a PET segítségével nyomon követhető, annak paraméterei mérhetőek, és a változások pontos anatómiai kontextusban lokalizálhatóak.

PET vizsgálatok agy-aktiváció során

Az agyfunkciók PET-tel történő vizsgálatánál a leggyakrabban használt agy-aktivációs paradigma *szubtraktív technika* néven ismert. A mérések során kísérleti állapotban kapott agyi anyagcsere, illetve vérátáramlás képeket hasonlítunk össze, megfelelő referencia állapotban nyert képekkel. A kísérleti és referencia állapotok egy kivétellel minden szempontból megegyeznek; a különbség — amely többletként jelentkezik a kísérleti állapotban — a két állapot között a kísérlet épp azon szempontja, amelynek megfelelő agytevékenységet lokalizálni kívánjuk az emberi agyban. Azaz például amikor a szinlátással kapcsolatos agykérgi területeket kívánjuk feltérképezni, a kísérleti állapotban színes ábrákat mutatunk a kísérleti személyeknek, a referencia állapotban pedig ugyanazokat az ábrákat — színek nélkül. Azaz amennyiben egy kísérleti agyaktivációs állapot $n+1$ komponenst tartalmaz, a megfelelő referencia állapot csupán n komponenst, s vizsgálatunk tárgya az egyetlen különbséget képező kísérleti komponens feldolgozásával foglalkozó agykérgi területek lokalizálása.

A PET aktivációs vizsgálatok kiértékelésére kifejlesztett újabb statisztikai technikák lehetőséget adnak más paradigmák megtervezésére is, így az elmúlt években a szubtraktív technika a háttérbe szorult és előtérbe került a parametrikus, illetve a faktoriális paradigmatervezés. A *parametrikus paradigma-tervezés* tulajdonképpen a szubtraktív paradigma továbbfejlesztése és alapja az a feltételezés, hogy agyi szenzoros, motoros vagy kognitív működések során egy-egy újabb folyamat-paraméter megjelenését az agy regionális élettani változásai szisztematikusan és monoton módon követik. Azaz például, ha az az alapfeladat, hogy a kísérleti személy magában olvasson, egy agyi ideghálózat működik, amely újabb működési elemekkel egészül ki, ha az új feladatban a kísérleti személynek fennhangon kell olvasnia. Ily módon elméletileg hierarchikusan felépített agyi funkciók elemeikre bonthatók és az egyes elemekért felelős agyi ideghálózatok lokalizálhatók. Így lehet például olvasási feladat során az írott szöveg megértését egyes rétegeire bontani: az alapfeladat során a kísérleti személy csak hieroglifákat lát; majd a második feladatban el kell különítenie a hieroglifáktól latin betűket (betűfelismerés); ezt követően az egymás

után következő betűk időnként értelmes szavakat adhatnak ki, ezeket kell felismerni (szófelismerés; lexikális réteg); majd az értelmes szavak közül ki kell válogatni azokat a szavakat, amelyek a létezők egy konkrét csoportjába tartoznak (pl. állatok) (szemantikus réteg); végül az egymást követő szavak időnként értelmes mondatokat adhatnak ki s a kísérleti személynek ezt kell azonosítani (szintaktikus réteg). A PET vizsgálattal, illetve a megfelelő statisztikai eljárásokkal (SPM = statistical parametric mapping) azonosítani lehet az egyes „rétegekhez” tartozó agyi ideghálózatokat (Frackowiak és mtsai, 1997).

A *faktoriális paradigmatervezés* esetében alapvetően más a kiindulási pont. Feltételezzük, hogy az agy működése során nincsen egy „alapállapot”, minden változás egy meglévő „változást” érint, azaz eleve „perturbált” állapotot alakít tovább egy újabb szenzoros, motoros, vagy kognitív feladat. A specifikus „feladatok” mellett azonban olyan más tényezőket („faktorokat”) is figyelembe kell vennünk az agyműködések elemzésekor, mint a fáradás avagy a tanulás, gyakorlás. A kölcsönhatások egymással összefüggenek és a kölcsönhatásokban résztvevő „faktorok” ismeretében azoknak a regionális agyi változásokban betöltött szerepét variancia-analízis alapján álló, 3-dimenziós volumetrikus statisztikai modellek segítségével (GLM = general linear model) analizálni tudjuk (Ledberg és mtsai, 1998).

Képregisztráció és anatómiai standardizálás

A kutatóknak azonban az így kapott adatok feldolgozása során számos problémával kell megküzdeniük. Bár a PET kamerák térbeli feloldóképessége viszonylag jó (3,5–5 mm), ez a feloldás mégsem elégséges ahhoz, hogy az agyban nagy anatómiai pontossággal tudjunk aktivált struktúrákat lokalizálni. Így a PET vizsgálatok célja elsősorban a *funkciók feltérképezése*. Van azonban egy olyan biológiai képalkotó eljárás, a magmágneses rezonanciás módszerrel történő képalkotás (*magnetic resonance imaging, MRI*), mely nagy anatómiai pontossággal ad képet az agyról (a legjobb MRI készülékek esetében a térbeli feloldóképesség 1 mm alatt van). Ezért az agyaktivációs kísérletek során a kutatók ugyanazon kísérleti személyek agyáról felvételt készítenek mind MRI-vel, mind PET-tel, oly módon, hogy a két kamerában a fej pozíciója azonos legyen (ezt megfelelő fejfixálási módszerrel lehet elérni; Greitz és mtsai, 1980), s így a két különböző képalkotási eljárással nyert képek síkja egymással fedésbe hozható. Természetesen lehet a háromdimenziós anatómiai (MRI) és funkcionális (PET) képeket számítógépes programok segítségével is egyeztetni (például a leggyakrabban használt ilyen képregisztrációs program, az AIR = automated image registration freeware, bárki által elérhető a hálózaton).

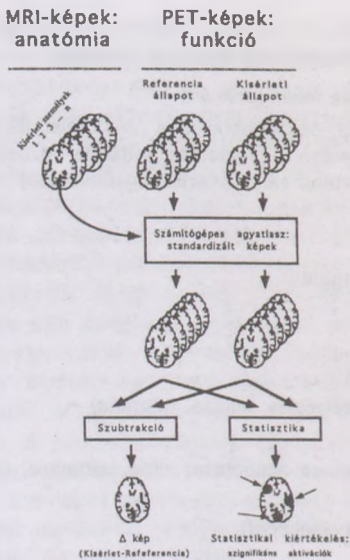
További probléma, hogy viszonylag nagyszámú kísérleti személy vizsgálata szükséges az átlagpopulációra jellemző adatokhoz a kísérletek során. Az egyes kísérleti személyek agya között azonban mind nagyságban, mind anatómiai részletek tekintetében igen nagy különbségek vannak, s az egyes individuális agyfelvételek csak akkor átlagolhatók, ha a kísérleti személyek vizsgálata során nyert MRI és PET képeket mind formájuk, mind nagyságuk, mind fontosabb anatómiai részleteik tekintetében standardizáljuk. Ezt számítógépes agyatlasz segítségével érhetjük el (*1. táblázat*). A világszerte használt számítógépes agyatlaszok sorában kiemelkedik a Karolinska Intézet atlasza ([32](http://130.237.111.167/Hba/in-</p>
</div>
<div data-bbox=)

A számítógépes agyatlaszok leggyakoribb alkalmazási területei

- Háromdimenziós „közeg” képi adatok tárolására és feldolgozására
- Egy egyénből származó képek térbeli egyeztetése, összehasonlítása (anatómiai, illetve funkcionális információt tartalmazó képek egybevetése, egyeztetése, fedésbe hozása; anatómiai, illetve funkcionális felvételek időben történő változásainak egybevetése)
- Egyéni / populációs felvételek összehasonlítása:
 - Populációs átlagok összevetése
 - Egyéni felvételek összevetése populációs átlaggal
 - Egyéni — egyéni összehasonlítás
- Lineáris és nem-lineáris geometriai műveletek:
 - Anatómiai standardizálás sztereotaxiás térben
 - Anatómiai jelleg képi műveletek (pl. bal-jobb tükrözés, eltolás, forgatás)
- Lineáris matematikai műveletek:
 - Kísérleti személyek / betegpopulációk felvételeinek átlagolása; átlag, variancia, s.d. stb. képek képzése
 - Kivonásos felvételek képzése (teszt — referenciaállapot)
 - Térbeli paraméterek normálása stb.
- Statisztikai műveletek
 - (pl. volumetrikus Student-t próba, ANOVA, F teszt, gamma-2 statisztika, GLM [general linear model] stb.)
- Metabolikus állapotváltozások, receptor struktúrák, vérátáramlási paraméterek stb. pontos anatómiai lokalizációja (anatómiai struktúrákhoz vagy sztereotaxiás konvencióban)
- ROI-k (region-of-interest), VOI-k (volume-of-interest) kialakítása, regionális aktivitás-szintek meghatározása ROI-n, VOI-n belül
- Agyi struktúrák, aktivációs régiók volumetrikus mérése, összehasonlítása

dex.html, 4. ábra), melynek alapvető adatbázisa az átlagnépességre jellemző emberi agy kontúrjait és struktúráit tárolja (agy-templát). Ezt az agy-templátot geometriai műveletek sorozatával ráillesztjük az individuális agy MRI, majd PET képeire, s amint az illesztés megfelelő, a számítógép segítségével az individuális agy képeit az agy-templát kontúrjaihoz idomítjuk, azaz az egyedi agy-képeket „standardizáljuk” (5. ábra). Ezáltal lehetővé válik, hogy számos kísérleti személy agyképéből egy átlagolt agyképet kapjunk, melyben megfelelő statisztikai módszerekkel kijelöljük azokat a területeket, melyek aktivációja szignifikánsan különbözött a kísérleti és referencia állapotok között (6. ábra).

Az így nyert információk több formában jeleníthetők meg. Az egyes kísérletek során kapott MRI és PET képek egymással fedésbe hozhatók, és egy adott agyban avagy egy adott populáció átlagolt agyképében helyezhetők el azok a területek, melyek a kísérlet során aktiválódtak. Az adatok közlésének leggyakoribb módszere azonban, hogy nemzetközileg széles körben elfogadott *sztereotaxiás konvencióban* adjuk meg az aktivált agyi területek pontos lokalizációját. E rendszer kidolgozása elsősorban a francia idegsebész, *Jean Talairach*, és magyar munkatársa, a fiatalon elhunyt *Szikla Gábor* nevéhez fűződik (Talairach, Szikla és mtsai, 1967; Talairach és Tournoux, 1988). A Talairach-féle sztereotaxiás koordináta-rendszerben minden egyedi agy elhelyezhető egy háromdimenziós koordináta-rendszerben s az individuális agyak egyes pontjainhoz



A legegyszerűbb PET vizsgálati paradigma, a szubtrakciós technika révén nyert PET képek feldolgozása. A pontos anatómiai információt tartalmazó MRI és a pontos funkcionális információt tartalmazó PET képeket számítógépes agyatlasz segítségével standardizáljuk, s a kísérleti, illetve referencia állapotok között kivonási (szubtrakciós) képeket, illetve statisztikai képeket (Student t-teszt segítségével „szignifikancia képeket”) hozunk létre, melyeken csak egy adott stimulus-komponens feldolgozásáért felelős agyi területek aktivitása látszik már. Mivel az így kapott egyedi képek mind formában, mind méretben azonosak, a különböző személyeken végzett, de azonos jelleg kísérletekből származó képeket átlagolni tudjuk, s így a populációra jellemző átlagolt képekben tudjuk meghatározni az egyes agyi funkciók végzéséért felelős idegsejt csoportok pontos helyét az agyban.

egyrészt milliméterben kifejezett koordinátaérték rendelhető az x,y,z tengelyek mentén, másrészt, azáltal, hogy az egyedi agyakra egy adott struktúrájú, de változtatható méret térhálózatot illeszthetünk, az agyban minden egyes pont hozzárendelhető a térhálózat egy eleméhez (pl. D-7-a). (7. ábra) A Talairach-rendszer nagy előnye, hogy a világ bármely laboratóriumában, bármilyen formájú és méretű emberi agyból nyert kísérleti eredmény azonos formában mutatható be s így a különböző kísérletek eredményei egymással jól összehasonlíthatók.

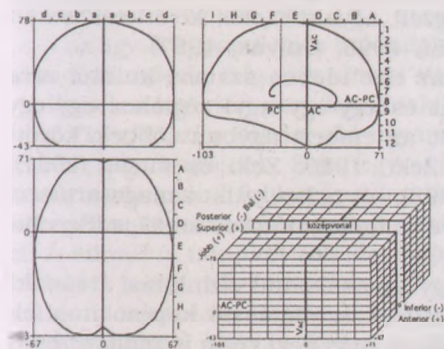
Funkcionális anatómiai adatbázisok

A fent említett fejlesztések elvezettek oda, hogy a számítógépes agyatlaszok adatbázis szerepét is betölthetik: a világ bármely laboratóriumában az emberi agy egyes struktúráiról szerzett információ egységes konvencióban tárolható, illetve bárki számára viszonyítható. A legelterjedtebb agyatlasz adatbázis, a Human Brain Map Database, „public domain” információ, amely bárki számára elérhető és interaktívan használható (Fox és Lancaster, 1998; <http://ric.uthscsa.edu/projects/brainmap/>). Az adatbázis segítségével bárki visszakéresheti az egyes agyi koordináták alapján, hogy az adott terület milyen funkciókért felelős az emberi agyban, mit tudunk a terület mikroanatómiájáról (szövetanáról) és receptor-rendszereiről, kik, mikor, milyen kísérletet végeztek az adott agyi területtel kapcsolatban stb.

A mikroanatómia és a funkció összefüggése

Az agy felszíne erősen barázdált, de a sejteket tartalmazó szürkeállomány még mikroszkóposan is szinte mindenütt igen hasonló, amit elnevezése —

7. ábra



A Talairach-féle sztereotaxiás koordináta-rendszer. A rendszer fő tengelye az agy két jellegzetes struktúráját, az első és a hátsó kommisszúrát (commissura anterior — commissura posterior) összekötő tengely (y tengely), melyre merőlegesen helyezkedik el a rendszer két másik fő tengelye (x és z). Az egyes agyi struktúrák helye megadható mm-ben vagy az agyra illesztett térháló elemeinek koordinátaival (pl. E-8-c). Az ábrákon az agy hátul-, oldal-, illetve felülnézetből látható; a kontúrok az agy legnagyobb keresztmetszeti képeit jelölik. A felső és jobb oldali keretek melletti számok a Talairach-féle térháló elemeinek koordinátáit jelölik, míg az alsó és bal oldali keretek melletti számok mm-ben adják meg az átlagos emberi agy méreteit. A jobb alsó képelemben a Talairach-féle háromdimenziós proporcionális térrács látható, amelybe — aktuális nagyságtól és formától függetlenül — minden agy beilleszthető, s így az agyon belüli struktúrákhoz a rácsrendszer egy-egy téreleme rendelhető.

isocortex — is jelez. Már a század elején számos neuroanatómus próbálta mikroszkópos anatómiai módszerekkel az agyfelszint kisebb egységekre osztani. A próbálkozások közül *Cornelius Brodman* német anatómus felosztása bizonyult időállónak, amely szövettani alapon az agyfelszint több mint 40 „Brodman-áreára” tagolja (Brodman, 1909). Az egyes Brodman-áreák szigorú összefüggést mutatnak bizonyos agyfunkciókkal (például a 4-es áreá az elsődleges motoros kéreg avagy a 17-es áreá az elsődleges látókéreg). Bár az areák elhelyezkedése nagyjából azonos a különböző egyéni agyakban, kiterjedésük, határuk viszonylag jelentős individuális varianciát mutat. Az agyfunkciók PET vizsgálatánál rendkívül fontosságú, hogy a regionális aktivitásmintázatokat jól meghatározható agyi areákhoz tudjuk kapcsolni. Ezért az emberi agy mikroanatómiai feltérképezése (amely magában foglalja a szövettani és receptor architektúrai „térképezést” is) az elmúlt években újra nagy lendületet vett. A cél, hogy az agyi „aktivációs térképeket” agyi „mikroanatómiai térképekkel” lehessen fedésbe hozni és így az agyi struktúrafunkció összefüggést minél pontosabban tudjuk leírni. A 8. ábrán az elsődleges (Brodman 17-es áreá) és másodlagos (Brodman 18-as áreá) látókéreg átlagpopulációra jellemző kiterjedését mutatjuk be.

Agyaktiváció és az agy funkcionális anatómiája

Az agy-aktivációs vizsgálatok az elmúlt évek során forradalmian megváltoztatták ismereteinket az emberi agy funkcionális anatómiájáról. A vizsgálatok révén számos elemi agytevékenység agykérgi központja lokalizálható volt. A vizsgálatok kezdetben, a nyolcvanas években, az elemi érzékelési és motoros funkciókra terjedtek ki, de a kutatók hamar rájöttek, hogy a PET vizsgálatok a magasabb szellemi tevékenységekkel kapcsolatos agykérgi területek lokalizációjára is alkalmasak. Az elmúlt évek során számos kísérlet történt a legkülönbözőbb kognitív funkciókkal (beszéd, számolás, emlékezet, tanulás, gondolatformálás, képzelet) kapcsolatos agykérgi területek pontos helyének meg-

állapítására. Mindezek ismertetése messze meghaladná írásunk kereteit, ezért csupán egy agyi szenzoros működéssel: a látással kapcsolatban szeretnék a következőkben néhány olyan alapvető ismertetni, amelyet munkatársaim és magam ismertünk fel PET segítségével végzett agyaktivációs kísérletek során (összefoglaló írásként lásd: Gulyás és mtsai, 1993; Gulyás, 1997).

A funkcionális agyaktiválás lehetősége az első időben számos kutatót arra „csábított”, hogy felelevenítse a frenológiát és egy-egy agyi régióhoz egy-egy agyi funkciót keressen. Így leírásra került az emberi agyban többek között „színlátási área” (Lueck és mtsai, 1990; Zeki, 1990; Zeki és mtsai, 1991), „vizuális mozgási área” (Watson és mtsai, 1993), sőt „a holisztikus magatartásért felelős área” (Herzog és mtsai, 1990), illetve a „hallucinátoros área” is (Szechtman és mtsai, 1998).

Saját vizsgálataink is kimutatták azt, hogy a mások által „színlátási área” nevezett agyi régió mindig intenzíven aktiválódik színlátással kapcsolatos feladatok során (9. ábra), de egyszersmind számos más agyi régió is rendszeresen aktiválódik (Gulyás és Roland, 1994; Roland és Gulyás, 1996) (10. ábra). (Számos más adat bizonyítja, hogy a látás más elemi aspektusai is, illetve más érzékelési modalitások is hasonlóképpen több agyi régiót aktiválnak egyszerre.) Mindez az agyi információ feldolgozás menetével kapcsolatban két alapvető következtetésre is vezet:

- az agyban a szenzoros információ továbbítása és feldolgozása során sosem egy neuron populáció, egy régió aktív csupán, hanem idegpopulációk egész hálózata működik;

- az információ továbbítása során a divergencia elve érvényesül: a befutó információ egyszerre több agyi régiót aktivál.

A következő kérdés a fentiekből logikusan adódik: vajon ugyanaz az agyi régió, ugyanazon agyi idegpopuláció részt vesz-e több különböző típusú információ, esetünkben látási információ feldolgozásában? Avagy egy-egy neuron populáció annyira specializálódik, hogy csak egy típusú információ feldolgozásában képes részt venni. Ha azt tanulmányozzuk, hogy különböző típusú vizuális információk mely agyrészeket aktiválják, számos olyan agyi régiót találunk, amely részt vesz különböző típusú információk, például színlátással avagy térbeli látással („sztereopszis”) kapcsolatos stimulusok feldolgozásában (11. ábra). Mindez egy újabb működési elvre utal:

- az agyi információtovábbítás és -feldolgozás során a konvergencia elve is érvényesül: ugyanazon neuron populáció több különböző típusú információ feldolgozásában is részt vesz.

Mi befolyásolja az agyi idegpopulációk hálózatának kialakulását? Megváltozik-e egy feladat megoldása során az adott agyi ideghálózat, ha ugyan a feladat azonos marad, de megváltoztatjuk a stimulust? És fordítva: megváltozik-e a hálózat, ha a stimulus ugyanaz, de a vele kapcsolatos feladat változik meg? Azaz: mennyire állandó avagy mennyire stimulusfüggő, illetve feladatfüggő egy több agyi régiót magában foglaló funkcionális hálózat?

Ezekre a kérdésekre többen próbáltak választ keresni, így mi magunk is: Kovács Gyula olyan vizuális paradigmát tervezett az agyi hálózatok stimulusfüggőségének vizsgálatára, amelyben a stimulusok változtak, de a feladat ugyanaz volt: a kísérleti személynek geometriai idomok között kellett különbséget tennie, de míg az egyik feladatban magukat a háromdimenziós kis testeket

láthatták, a másik feladatban csupán azoknak igen élethű kétdimenziós fényképfelvételeit (Kovács és mtsai, 1998). Az agy bizonyos régiói mindkét feladat során aktiválódtak, de egyes aktivált régiók csak az egyik avagy csak a másik feladat során voltak jelen (12. ábra). Mindez arra utal, hogy

- az agyi idegpopulációs hálózatok stimulus-függést mutatnak: a hálózat egyes elemei állandóak, míg más elemei stimulustól függenek — azonos feladat mellett.

Ennek a kísérleti paradigmának bizonyos értelemben az ellenpárját tervezte meg Vidnyánszky Zoltán, aki ugyanazt a stimulust használta fel két különböző feladat végrehajtására. Egy négyzet közepén megjelenő síkidom volt a stimulus, amely a stimuláció folyamán állandóan változó belső mintázatú volt és a négyzet közepéhez képest attól vagy egy kicsit feljebb vagy egy kicsit lejjebb helyezkedett el. A stimulus mindkét tulajdonsága (mintázat illetve elhelyezkedés) állandóan változott a stimuláció során. A kísérleti személynek az egyes tesztekben hol az idom mintázata (forma diszkrimináció), hol annak elhelyezkedése (pozíció diszkrimináció) alapján kellett a döntését meghoznia: azaz a stimulus a két teszt során azonos volt, de a feladat változott. A PET vizsgálatok azt mutatták, hogy amíg az agyi régiók egy része mindkét feladat során azonos volt, voltak olyan idegpopulációk, amelyek csak az egyik feladat során aktiválódtak (13. ábra). Azaz

- az agyi idegpopulációs hálózatok feladatfüggést is mutatnak: a hálózat egyes elemei állandóak, míg más elemei feladattól függenek — azonos stimulus mellett.

A fentiek ugyanakkor utalnak egy még fontosabb működési elvre is: az agyi hálózatokban van egy „mag-hálózat” (core network), amelynek részei az adott látási modalitás feldolgozása során mindig aktiválódnak, míg számos neuron populáció attól függően kapcsolódik bele a „mag hálózat” működésébe, „rekrutálódik”, hogy mennyire van rájuk szükség — stimulus paramétereiktől, feladattól, vagy egyéb tényezőktől függően („recruited fields”). Azaz megfogalmazható a következő elv is:

- az érzékelési feladatok során a neuron populációk hálózatai egy szenzoros modalitástól függő „mag hálózatból”, illetve az ehhez esetenként csatlakozó, stimulustól, feladattól, vagy egyéb tényezőtől függő „rekrutált régiókból” állnak.

Még tovább haladva a látási folyamatok logikájában: közismert tény, hogy ugyanazon látási perceptum, például egy tárgy képe, létrehozható különféle látási „kulcsok” segítségével. A tárgy képét kirajzoló kontúrokat létre lehet hozni fényerősség különbségek (luminancia kontúrok) révén, szíkontúrok által, sztereokontúrok (disparity contour), vizuális mozgási kontúrok avagy különböző mintázatok váltakozása (texture contours) segítségével. Milyen agyi hálózatok aktiválódnak akkor, ha látórendszerünk a legkülönbözőbb látási információk, látási kulcsok segítségével — de ugyanazt a látási perceptumot (mondjuk egy geometriai idom, egy négyzet vagy kör képét) — hozza létre agyunkban? Mindezt eldöntendő, olyan PET kísérlet sorozatot végeztünk, amely során a kísérleti személyeknek négyzetek és hozzájuk igen hasonló téglalapok közti alak-diszkriminációt kellett végezniük, s a geometriai alakokat a fenti látási „kulcsok” segítségével hoztuk létre (Gulyás és mtsai, 1994a,b, 1998). A legnagyobb meglepetésünkre a feladatok végrehajtása során aktiválódott hálózatok csak igen kis mértékben voltak átfedőek, azaz tartalmaztak azonos neuron populációkat,

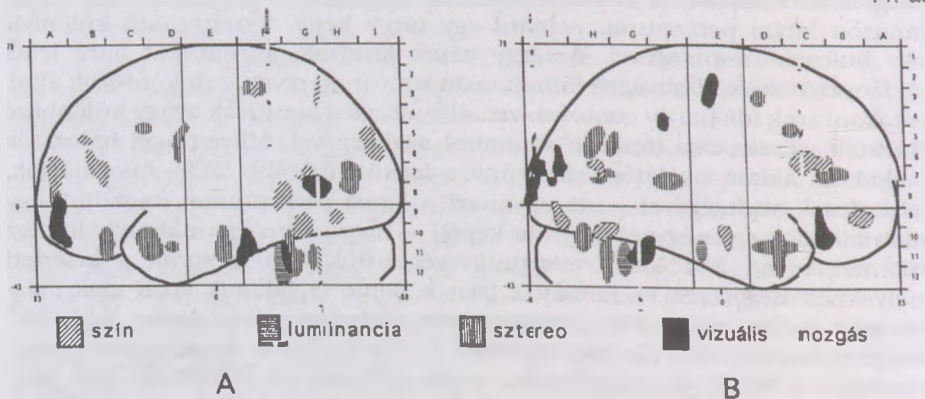
ugyanakkor a kísérleti személyek a feladatokat igen nagy pontossággal hajtották végre minden esetben (14. ábra). Mindez tehát arra utal, hogy

- amennyiben az agy azonos látási perceptumokat hoz létre különböző látási „kulcsok” segítségével, az aktiválódott agyi idegpopulációs hálózatok egymástól különböznek és nem perceptum-függőek, hanem input („látási-kulcs”) függőek; továbbmenve pedig
- az agy „azonos érték” perceptumokat különböző agyi régiók hálózatának aktiválásával is létre tud hozni.

Az agyi ideghálózatokban más belső dinamizmus jelei is jól értékelhetők PET segítségével (Gulyás, 1999). Például kimutatható, hogy természetes öregedés során a hálózatokban részt vevő neuropopulációk egyes tagjai csökkent működést mutatnak, de ezt hosszú ideig kompenzálni tudja a hálózat más tagjainak intenzívebb működése úgy, hogy hosszú ideig nincs kimutatható hanyatlás a kísérleti személy teljesítményében (Grady és mtsai, 1998). Ugyanakkor azonos feladatok végrehajtása több kísérleti személy számára más és más nehézséget jelent, és a kísérleti személyek más és más teljesítményt nyújtanak az azonos feladatok végrehajtása során. PET-tel jól kimutatható, hogy az egyes kísérleti személyekben az egyes aktiválódott neuron populációk tevékenységének intenzitása szorosan összefügg a kísérleti személy teljesítményével (Alexander és mtsai, 1999).

A fenti rövid eszmefuttatás csupán egy vékony szeletét tudta bemutatni a PET alkalmazásának az agykutatásban. Az agy aktiválás csupán egyik olyan területe a központi idegrendszer kutatásának, ahol a PET forradalmi változásokat hozott; számos más terület van, amelynek ismertetése messze meghaladná a rövid írás kereteit. A módszert rutin szinten alkalmazó kutató előtt egyre világosabb: a PET alkalmazása az agykutatásban még csak a gyermekkorát éli. Szinte naponta jelentkeznek kutatók az idegtudományi folyóiratok hasábjain olyan tanulmányokkal, amelyek a PET technika újabb és újabb lehetőségeit csillantják fel és új távlatokat sejtetnek a módszer alkalmazásában. A pozitron emissziós tomográfia már forradalmi változásokat hozott az elmúlt negyed évszázadban az agykutatásban, és minden jel arra utal, hogy virágzása a jövő évszázadban is tovább folytatódik.

14. ábra



Amikor azonos forma diszkriminációs feladatot végzünk, de a formát különböző látási kulcsok segítségével „állítjuk elő”, más és más agyi idegpopulációs hálózatok lépnek működésbe.

IRODALOM:

- Alexander, G. E., Mentis, M. J., Van Horn, J. D., Grady, C. L., Berman, K. F., Furey, M. L., Pietrini, P., Rapoport, S. I., Schapiro, M. B., Moeller, J. R. Individual differences in PET activation of attention system predict accuracy during face matching. *NeuroReport* 10(1999).
- Brodman, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Leipzig: Barth. 1909.
- Descartes, R. De Homine. 1662.
- Fox, P. T. és Lancaster, J. L. BrainMap™: Electronic integration of mind and brain. In: Gulyás, B., Müller-Gärtner, H. W. (szerk.) Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998. pp. 319–329.
- Frackowiak, R. J. S., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., Mazziotta, J. C. (szerk.) Human Brain Function. San Diego: Academic Press, 1997.
- Gall, F. J. Recherches sur le système nerveux en général, et sur celui en particulier. Paris, 1809.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., Haxby, J. V. Age related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage* 8(1998):409–425.
- Greitz, T., Bergström, M., Boethius, J., Kingsley, D., Ribbet, T. (1980) Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures. *Neuroradiology*, 19, 1–6.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Cortical fields activated by form, colour, and binocular disparity discrimination: Functional anatomy by positron emission tomography. *Eur. J. Neurosci.*, 6(1994):1811–1827.
- Gulyás, B. Functional organization of human visual cortical areas. In: Peters, A., Jones, E. G. (szerk.) Cerebral Cortex. Vol. 12. New York and London: Plenum Press, 1997. pp. 743–775.
- Gulyás, B. The dynamics of cortical networks in the human brain. *NeuroReport*, 10(1999).
- Gulyás, B., Heywood, C. A., Popplewell, D. B., Cowey, A., Roland, P. E., Visual form discrimination from colour or motion cues: Functional anatomy by positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. US*, 91(1994):9965–9969.
- Gulyás, B., Ottoson, D., Roland, P. E. (szerk.) Functional Organization of the Human Visual Cortex. Oxford: Pergamon Press, 1993. p. 391. ISBN 0 08 042004 4.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Cowey, A., Heywood, C. A., Popplewell, D. Visual form discrimination from texture cues: A PET study. *Human Brain Mapping*, 6(1998):115–127.
- Gulyás, B., Roland, P. E., Heywood, C. A., Popplewell, D. B., Cowey, A., Visual form discrimination from luminance or disparity cues: Functional anatomy by positron emission tomography. *NeuroReport* 5(1994):2367–2371.
- Herzog, H., Lele, V. R., Kuwert, T., Langen, K. J., Kops, E. R., Feinendegen, L. E. Changed pattern of regional glucose metabolism during yoga meditative relaxation. *Neuropsychobiology* 23(1990):182–187.
- Kovács, G., Gulyás, B., Roland P.E. Processing of 2D and 3D shapes in the visual association cortex. *NeuroImage* 7, S335 (1998)
- Ledberg, A., Aekerman, S., Roland, P. E. Estimation of the probability of 3D clusters in functional brain images. *NeuroImage* 8(1998):113–128.
- Lueck, C. J., Zeki, S., Friston, K. J., Deiber, M. P., Cope, P., Cunningham, V. J., Lammertsma, A. A., Kennard, C., Frackowiak, R. J. S. The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature* 240(1990):386–389.
- Roland, P. E., Gulyás, B. Assumptions and validations of statistical tests for functional neuroimaging. *Eur. J. Neurosci.* 8(1996):2232–2235.
- Roland, P. E. Brain Activation. New York: Wiley and Sons., 1993. p. 589.
- Szechtman, H., Woody, E., Bowers, K. S., Nahmias, C. Where the imaginal appears real: a positron emission tomography study of auditory hallucinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(1998):1956–1960.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988) Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Georg Thieme, Stuttgart.
- Talairach, J., Szikla, G., Tournoux, P., Prossalantis, A., Bordas-Ferrer, M., Covelto, L., Iacob, M., Mempel, E. (1967) Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Têlencéphale. Paris, Masson & Cie., p. 326.
- Watson, J. D., Myers, R., Frackowiak, R. S. J., Hajnal, J. V., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Shipp, S., Zeki, S. Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex* 3(1993):79–94.
- Zeki, S. (1990) A century of cerebral achromatopsia. *Brain*, 113. 1721–1777.
- Zeki, S., Watson, D. G., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., Frackowiak, R. S. J. (1991) A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J. Neuroscience*, 11, 641–649.

A SZÍNES ÁBRÁK ALÁÍRÁSAI:

3. ábra: Az agy normális glukózfelhasználását (A), illetve vérátáramlását (B) azonos magasságú metszeken bemutató PET felvételen látható, hogy élettani viszonyok között a regionális vérátáramlás és szőlőcukor anyagcsere szorosan összefügg. Horizontális metszet; a melegebb színek magasabb glukóz anyagcserét, illetve magasabb vérátáramlást jeleznek.

4. ábra: A Karolinska Intézet számítógépes agyatlasza (<http://130.237.111.167/Hba/index.html>). Az atlasz egy háromdimenziós adatbázis, amely az átlagpopulációra jellemző normális emberi agy nagy feloldású (1 mm) MRI metszeteit tartalmazza („templát agy”). A templát agy kontúrjai bármilyen más agy MRI vagy PET felvételére ráilleszthetők és lineáris, illetve nem-lineáris geometriai operációk segítségével az individuális MRI vagy PET képek anatómiaiailag standradizálhatók: a templát agy alakjára pontosan „ráidomíthatók”.

5. ábra: Egy individuális MRI illetve PET felvétel (bal oldal) a számítógépes agyatlasz segítségével felveszi a templát alakját és nagyságát, miközben megőrzi a „belső” képarányait.

8. ábra: Tíz-tíz emberi agy post mortem mikroanatómiai módszerekkel meghatároztuk az elsődleges látókérgi área (Brodman 17), illetve a másodlagos látókérgi área (Brodman 18) kiterjedését, és ennek alapján átlagolt área-térképet a Karolinska Intézet számítógépes agyatlaszának templát agy-képére vetítettük. A piros szín az elsődleges, a sárga a másodlagos látókérgi áreaát jelöli szagittális (A), illetve koronális (B) képsíkokban. (Lásd még: 10. ábra!)

9. ábra: Az emberi agy fusiformis barázdájában mindkét oldalon erős aktivációt kapunk színlátással kapcsolatos feladatok elvégzése során. Több kutató ennek a területnek a kizárólagos működését írta le színlátással kapcsolatos feladatok során és a régiót az „emberi szín áreaának” nevezte el.

10. ábra: A színlátás során számos agykérgi régió aktiválódik, nem csupán a 9. ábrán jelzett, a fusiformis barázdában lévő terület. Így az elsődleges látókéregben (piros terület, benne lila az aktiválódott rész), illetve a másodlagos látókéregben (sárga terület, benne zöld az aktiválódott rész) is aktivitást találunk. (Lásd még: 8. ábra!)

11. ábra: Mind a színlátással (A), mind a térbeli látással (sztereopszis) (B) kapcsolatos diszkriminációs feladatok során aktiválódik az elsődleges látókéreg, ami arra utal, hogy ugyanazon neuron populáció többfajta látási információ továbbításában és feldolgozásában is részt vesz.

12. ábra: A két dimenzióban történő forma-diszkriminációs feladat során részben hasonló területek aktiválódnak mint a háromdimenzióban történő forma-diszkriminációs feladat során, de van néhány olyan neuron populáció az agyban, amely csak a kétdimenziós (A), illetve csak a háromdimenziós (B) formalátás során aktiválódik.

13. ábra: Ugyanazon stimulust használva pozíció (A), illetve forma (B) diszkriminációs feladatok során, az aktiválódott agyi neuron populációk egy része azonos, de vannak olyan régiók, amelyek csak az egyik feladat (jelen esetben pozíció diszkrimináció) során jelennek meg. Ez az agyi aktiváció feladat-függőségére utal.