

# 7. FUNKCIONÁLIS KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK A KOGNITÍV IDEGTUDOMÁNYOKBAN

Gulyás Balázs

FUNKCIONÁLIS NEUROANATÓMIA ÉS AGYI FUNKCIÓLOKALIZÁLÁS	105
A MÓDSZEREK ÉS A MÉRÉSI TARTOMÁNYOK	108
A PET	109
■ AZ IDEGI MŰKÖDÉSEK LOKALIZÁCIÓJÁNAK ÉLETTANI ALAPJAI	114
Az fMRI	115
PET- ÉS FMRI-VIZSGÁLATOK AGYAKTIVÁCIÓ SORÁN	118
FUNKCIÓLOKALIZÁLÁS ÉS AZ AGYHÁLÓZATOK DINAMIKÁJA	121
AZ AGYI RECEPTORTÉRKEPEZÉS ÉS A KOGNITÍV TUDOMÁNY	121
■ A PARAMETRIKUS KÉPI ADATOK FELDOLGOZÁSA	123
IRODALOM	124

Az agy különböző funkcióinak meghatározott agyi struktúrákhoz való „rögzítése”, a struktúra-funkció összekapcsolása az agykutatókat, a pszichológusokat, neurológusokat, pszichiátereket, de még a filozófusokat is évszázadok óta foglalkoztatta. A *funkcionális neuroanatómia*, azaz a neuronális funkciók anatómiai struktúrákhoz való rendelése, illetve az anatómiai struktúrák „élettel való feltöltése”, a struktúrák működésének tisztázása a modern idegtudományok egyik sarokköve.

A fizikai mérőműszerek számos biológiai alkalmazása és a *biológiai képalkotó eljárások* megjelenése és elterjedése az elmúlt évszázad során jelentősen hozzájárult a struktúra-funkció-kapcsolat mélyreható vizsgálatá fejlődésének. A tomográfias módszerek a nukleáris orvostudomány és a fizika néhány új módszerével és felhasználási módjával való ötvözése az elmúlt negyedszázad

során a biomedicinális kutatásokban forradalmi jelentőségű *funkcionális képalkotási módszerek* kifejlesztéséhez vezetett. E módszerek közül a kognitív idegtudományok szempontjából két módszer emelkedik ki: a pozitronemissziós tomográfia (PET) és a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI). Bár nem tekinthetők *közvetlen* képalkotó eljárásoknak, a funkciólokalizálásban évek óta kiterjedten használják az agy működése során jelentkező elektromágneses térváltozásokat mérő módszereket: magnetoencefalográfiát (MEG), illetve az electroencefalográfia (EEG) alapján álló agyaktiváció-térképezés (*brain electric activity mapping*, BEAM) és a kiváltott potenciálok (*event related potential*, ERP) módszert. Azonban ezek és más nem-invazív módszerek anatómiai képalkotó eljárásokkal közösen használva napjainkban sikeresen egészítik ki a

kognitív idegtudományokban használt funkcionális képalkotási repertoárt.

Fezetünkben a funkcionális képalkotás két fő módszerével, a PET-tel és az fMRI-vel foglalkozunk részletesen. E módszerek közös tulajdonsága, hogy mindkettő az élő rendszerek anatómiai viszonyairól és biokémiai-élettani paramétereiről egyszerre nyújt információt. Bár a két módszer fizikai alapjai egymástól különböznek, a képalkotás folyamatában mindkettő a tomográfiai elv alapján áll. S habár mindkét módszer időbeli feloldóképessége viszonylag „gyenge” és elmarad a funkciólokálzásban használt elektrofiziológiai módszerek időbeli feloldóképességéhez és adatgyűjtési frekvenciájához képest, a PET-tel és fMRI-vel nem csu-

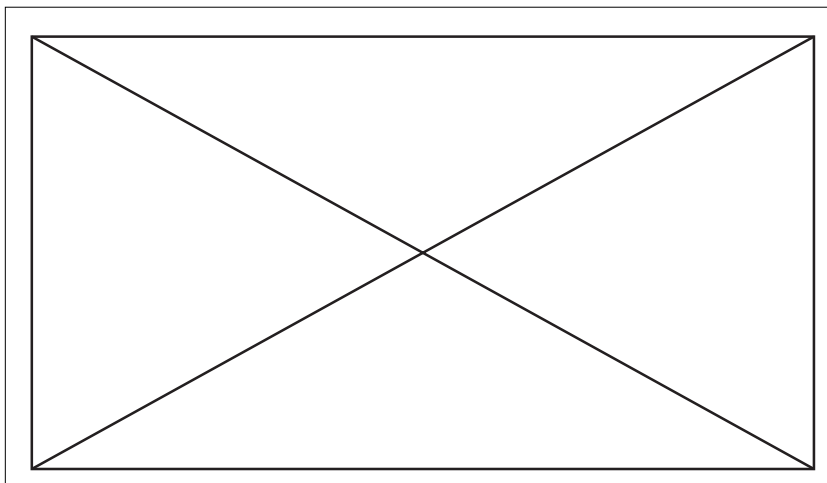
pán (pontosabban: elsősorban nem) állapotokat, hanem azok időbeli változásait lehet követni, ezért e módszerek kiemelkedően alkalmasak az emberi agy „interaktív tesztelésére”. Azaz: szemben a „klasszikus” funkciólokálzási technikával, az agyi léziók vizsgálatával, amely során egy-egy adott állapot vizsgálata során nyert adatok sora nyújt hátteret modellek és hipotézisek felállításához, és azok tesztelése időben elhúzódó, számos specifikus lézióval rendelkező beteghátteret igénylő feladatot jelent, a funkcionális képalkotó eljárásokkal közvetlenül, ugyanabban a kísérleti személyben és igen rövid időn belül lehet egy-egy modellt vagy hipotézist tesztelni. Mindez paradigmaváltást jelentett az agyi funkciólokálzás módszertanában (1. táb-

#### 1. TÁBLÁZAT

#### Agyi funkciólokálzási technikák

<b>Lézió és pályamegszakítás</b>
Neurológiai diszpozíció (például corpus callosum agenesia, Williams-szindróma) Betegség (agyvérzés, tumor, sclerosis multiplex stb.) Sérülés (baleset, lőtt seb stb.) Pzichosebészeti beavatkozás (például frontális lobotomia, pályaaátmetszések) Lokális hűtés
<b>Ingerlés</b>
Epilepsziás roham során nyert megfigyelések Közvetlen műtét alatti elektromos ingerlés Transzkranialis mágneses stimuláció (TMS) Transzkranialis egyenáramú stimuláció
<b>Agyi működések regisztrációja</b>
<p>Invazív beavatkozásokhoz kötött (agysebészeti műtét alatt-után végezhető)</p> <p>Egysejt- (többsejt-) regisztráció Mikrodialízis Optikai képalkotás (<i>optical imaging, voltage sensitive dyes</i>) Kortikoelektrográfia</p>
<p>Nem-invazív</p> <p>Elektromos tevékenység mérése: EEG, ERP, BEAM Mágneses tevékenység mérése: MEEG Funkcionális képalkotó eljárások: PET, fMRI Egyéb: TCD (<i>transcranial Doppler sonography</i>), NIS (<i>near infrared spectroscopy</i>) stb.</p>

1. ÁBRA  
René Descartes  
*De Homine* (1662) című  
művéből. A kép a toboz-  
mirigyét hangsúlyozottan  
mutatja, mint azt az agyi  
struktúrát, amely felelős a  
test és lélek kapcsolatáért



lázat), és ez a paradigmaváltás döntően járult és járul hozzá a kognitív idegtudományok kialakulásához és továbbfejlődéséhez. Az interaktív hipotézisvizsgálás lehetősége, a kognitív működések során mérhető és „láttatható” agyi funkciók közvetlen tanulmányozása a kognitív idegtudomány egyik alapvető és nélkülözhetetlen eleme.

## FUNKCIONÁLIS NEUROANATÓMIA ÉS AGYI FUNKCIÓLOKALIZÁLÁS

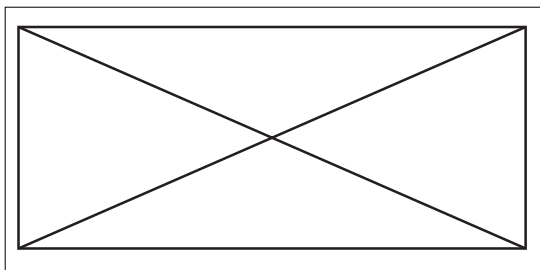
A szellemi funkciók lokalizálása, „lehorgonyzása” az agy egyes részeihez évszázadokkal ezelőtt kezdődött. A késő középkor és a reneszánsz polihisztorai a szellemi funkciók „lakóhelyéül” előszeretettel nevezték meg az egyes agykamrákat. E „*celluláris doktrína*” évszázadokon át tartotta magát. Az agykamrák pontos anatómiáját nem ismerték, és kezdetben három kamráról (ventriculus vagy cellula) beszéltek, amelyik mindegyike egy-egy magasabb szellemi funkció székhelye: az elsőhöz a „sensus communis” tartozik, melynek részei az „aestimatio” (ítéletalkotás), „cogitatio” (gondolkodás), „ratio” (ész); a másodikhoz az „imaginatio, fantasia”; míg a harmadikhoz a „memoria” tartozik (Clarke és Dewhurst, 1996). Maga René Descartes (1596–1650) is kiemelt fontosságot tulajdonít az agykamrák működésének, miközben az agykéregről alig tesz említést *De Homine* (1662) című művében. Ugyanakkor

a tobozmirigyét (corpus pineale) jelöli meg az agy legfontosabb részének, azon struktúrának, melyben érintkezik egymással a test és a lélek, és amely a magasabb szellemi funkciókért felelős agykamrák működését irányítja (1. ábra).

Franz Joseph Gall (1758–1828) és követői (közük elsősorban Caspar Spurzheim, 1776–1932) a 19. század elején a *fiziognómia* „tudományát” az agy működésére alkalmazzák és kidolgozzák a *frenológiát*. Gall elképzelése szerint az agy különböző funkciói meghatározott agyrészekhez kötődnek, amelyek „fejlettségét” a koponya alakja is „követi”, így a koponya formájából, az azon található kisebb-nagyobb kiboltosulásokból következtetni lehet a személyiségre, illetve az egyes agyi funkciók minőségére (2. ábra).

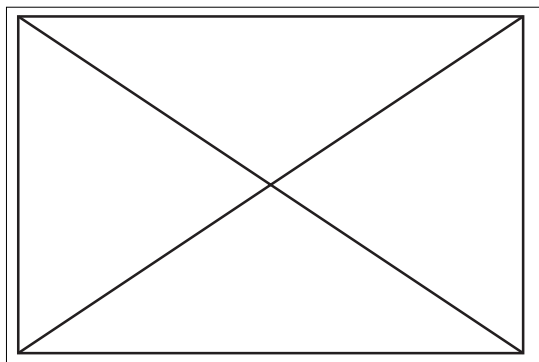
Az agyi funkciólokalizálás tudományos megalapozásának kiemelkedő jelentőségű úttörője a francia neurológus, Paul Broca (1824–1880) volt. Broca egyik nőbetege egy agyvérzést követően elveszítette beszédkészségét, de beszédmegértése ép maradt. A betegnek az agyvérzést több mint egy évtizeddel követő halála után Broca az agy bal féltekéjében, a frontális lebenyben megtalálta azt a léziót, amely a beszéd motoros kiesését okozta, és amelyet azóta is Broca-áréának avagy motorosbeszéd-áréának hívnak (Broca, 1861) (3. ábra).

Broca úttörő munkásságát követően az agyi funkciók lokalizálása vizsgálatának óriási lökést adott az első világháború agysérültjeinek szisztematikus vizsgálata. Németországban Walther Poppelreuter



2. ÁBRA

Franz Joseph Gall frenológiai elképzelése. Az agy egyes régiói, melyek a különböző gondolkodási funkciókért és személyiségjegyekért felelősek, különböző fejlettségűek. Gall szerint mindez a koponya egyes kidomborulásain is meglátszik, így a koponya vizsgálatából a személyiségre, a gondolkodási funkciók minőségére is lehet következtetni



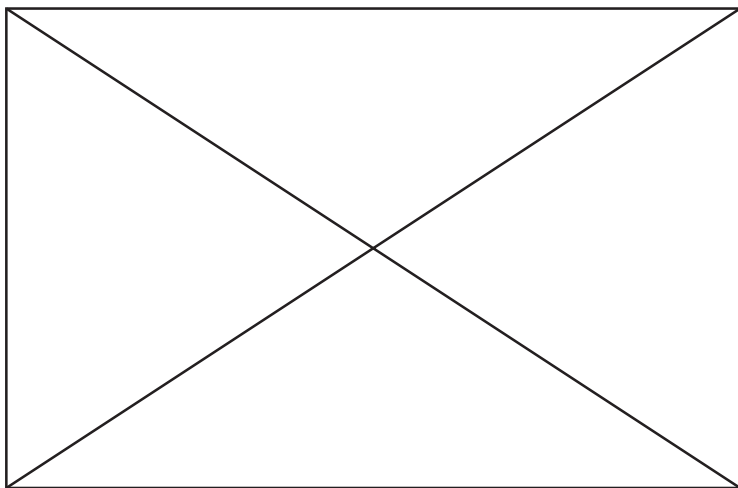
3. ÁBRA

Az agyi lézió Paul Broca betege agyának bal féltékéjében, a homloklebenyben, amely a betegben motoros beszédkiesést okozott

(1886–1939) (Poppelreuter, 1917), Angliában Gordon Holmes (1876–1966) (Holmes és Horrax, 1919; Holmes 1945) volt az a neurológus, aki háborús agysérülések részletes vizsgálata alapján elsőként adott pontos leírást arról, hogy jól körülírható agyi funkciók (látásérzékelés, felismerési funkciók, emlékezési funkciók stb.) az agykéreg egyes jól behatárolt lézióihoz köthetők (4. ábra). Az elmúlt évtizedekben az agyi lézió-analízis a neuropszichológia egyik alapmetódusává vált (lásd például Damasio és Damasio, 1989) és számos kiemelkedő jelentőségű neuropszichológus művelte és műveli ezt a területet (például Alekszandr Luria, Nor-

man Geschwind, Henri Haecen, Brenda Milner, Arthur Benton, Hans-Lukas Teuber, Lawrence Weiskrantz). A lézió alapuló funkciólokálizálás sok szemponttól ismét a reneszánszát éli: olyan veszőletett neurológiai „állapotok”, diszpozíciók, amelyek az agy egyes részeinek csökkent fejlettségével járnak (például a kérgestest részleges vagy teljes hiánya, az egyes területeinek „alulfejlettsége” például Williams szindrómában stb.) kiváló lehetőséget adnak az egyes agyterületek funkcióinak vizsgálatához.

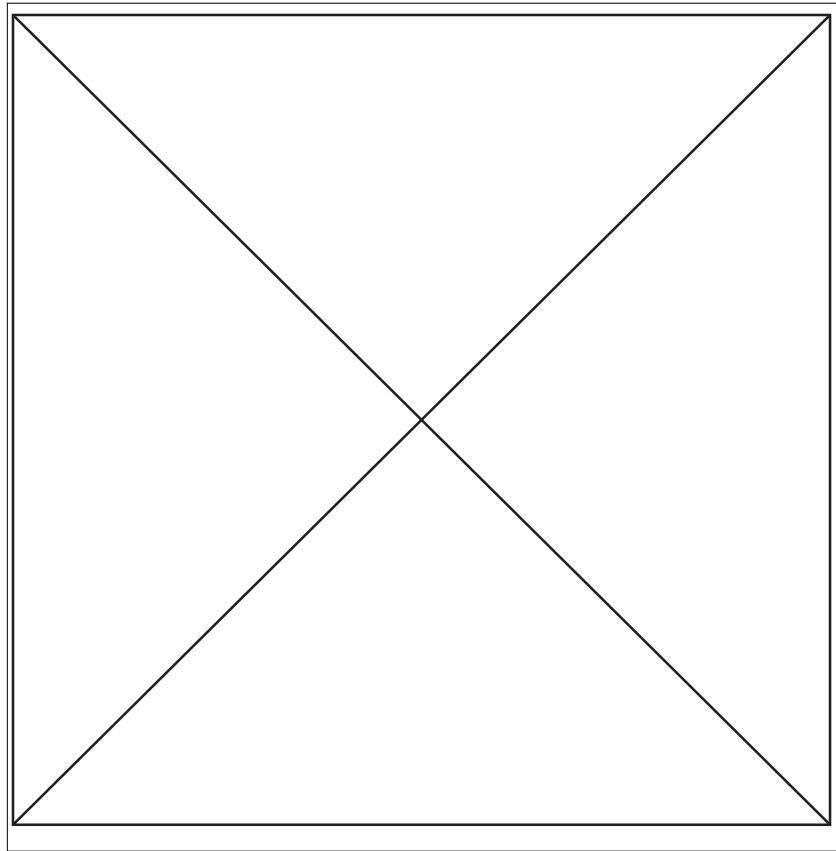
Az agyi funkciólokálizáláshoz másik oldalról az agysebészet fejlődése járult hozzá igen jelentős



4. ÁBRA

Poppelreuter kiemelkedő jelentőségű művének címlapja. A könyvvel Poppelreuter a lézió analízis egyik megalapítója lett. Poppelreuter egy agysérült katona látótérkiesését vizsgálja

5. ÁBRA  
A motoros és szenzoros  
„homunculus” első leírása  
Penfield művében



mértékben. Az idegsebészek, élükön a montreáli Wilder Penfielddel (1891–1976) (Penfield és Rasmussen, 1957) a negyvenes-ötvenes években kidolgozták azokat a módszereket, amelyek révén az operált, de ébrenlévő beteg *közvetlen agykérgi ingerlésével* az adott agykérgi terület élettani szerepét, magasabb agykérgi működésekben való részvételét tudják elemezni (5. ábra). Bár e módszerrel számos érzékelési (látási, hallási stb.) és mozgási funkcióért felelős agykérgi terület viszonylag nagy pontossággal volt lokalizálható az emberi agyban, a bonyolultabb érzékelési és mozgási, illetve a magasabb szellemi funkciók (tanulás, emlékezés, képzelet, számolás stb.) agykérgi lokalizációja, „funkcionális anatómája” továbbra is homályban maradt. Az elmúlt években ez a módszer tovább fejlődött, és agysebészeti műtétek során agyi egysejtregisztrátumok készítésével számos agykérgi terület térképezése folyamatban van (Ojemann és

munkatársai, 1998; Kreiman és munkatársai, 2000; Schwartz és munkatársai, 2000).

A nem-invazív elektrofiziológiai módszerek kialakulása és fejlődése további lökést adott a funkciólokalizáláshoz. Kezdetben az EEG-módszer (Hans Berger, 1934) az agy egészének elektromos aktivitását tudta követni, a jelforrások pontos térbeli lokalizációja nem volt a módszer erőssége. Az utóbbi évtizedekben azonban a módszer lokalizációs pontossága és térbeli feloldóképessége tovább javult, és mivel e technika időbeli feloldóképessége és adatgyűjtési frekvenciája kiemelkedően jó, az EEG és az azon alapuló egyéb technikák, különös tekintettel a kiváltott válaszok módszerére, ismét a figyelem előterébe kezdenek kerülni. Mivel az agy neuronális tevékenysége az elektromos dipolgenerálással párhuzamosan mágneses dipolokat is generál, az agy mágneses terét is lehet mérni. Az ezzel kapcsolatos funkciólokalizálási mód-

szer, a magnetoencefalográfia (MEG) az elmúlt években vonult be a kognitív idegtudományok vizsgálómódszerei közé.

Válójában azonban csak az elmúlt évtizedekben kifejlesztett, a tomográfias elven alapuló *funkcionális agyi képalkotó eljárások* (ezek közül is a pozitronemissziós tomográfia vagy PET, illetve a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás vagy fMRI) tették lehetővé azt, hogy magasabb idegrendszeri működéseket nagy anatómiai pontossággal tudjunk az élő emberi agyban lokalizálni, és az ezzel kapcsolatos élettani, biokémiai változásokat mérni és időben követni tudjuk (Ter-Pogossian és munkatársai, 1975; Greitz, Invar, Widén, 1985; Toga és Mazziotta, szerk. 1996, 2000; Frackowiak és munkatársai, szerk. 1997; Gulyás és Müller-Gärtner, 1998; *Magyar Tudomány* 1999. október – különszám). Mivel e vizsgálatok során leggyakrabban az idegrendszert működése közben „provokáljuk”, vagyis külső stimulációval (amely természetesen lehet egy kognitív feladat elvégztetése is) „akti-

váljuk”, *agyaktivációról* („brain activation”) beszélünk (Roland, 1993). Emellett természetesen az agy működésének különböző aspektusait mérhetjük a módszerrel (anyagcsere, receptorarchitektúra, biokémiai paraméterek), s e mérések révén is fontos információk nyerhetők a kognitív idegtudományok számára.

## A MÓDSZEREK ÉS A MÉRÉSI TARTOMÁNYOK

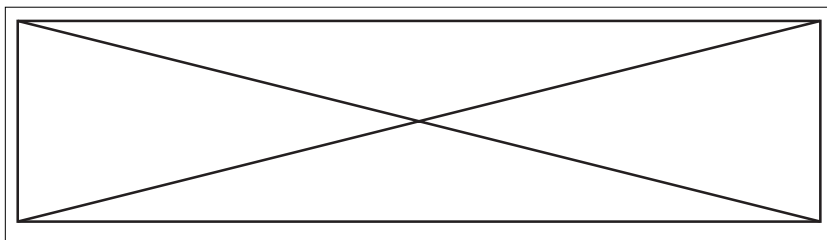
Az idegrendszer működését vizsgáló eljárások az agy működésének tér- és időbeli kereteit lefedik (*lásd hátul x. tábla x. ábra*). Maguk a tomográfias elven alapuló képalkotó eljárások, a CT, SPECT, PET és MRI az agy térbeli feltérképezésében egy jelentős területet érintenek, de jól látható: az agy működésében csak a kiterjedtebb struktúrákat képesek vizualizálni. Ugyanakkor a tomográfias módszerek

### 2. TÁBLÁZAT

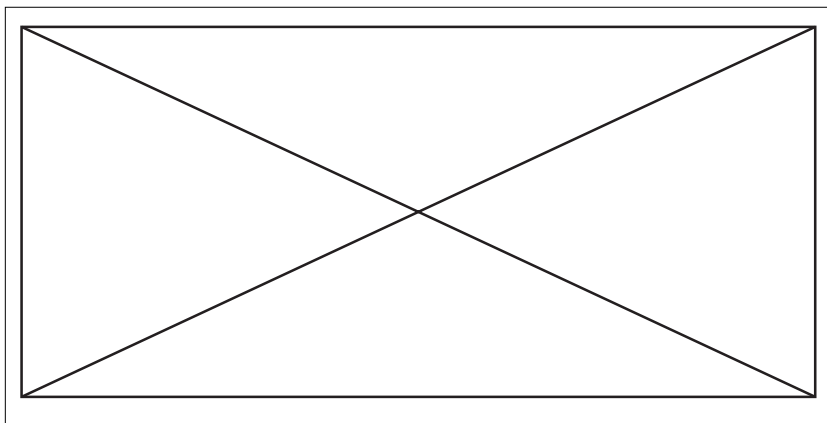
A tomográfias elven alapuló orvosi biológiai képalkotó eljárások összehasonlítása

	MRI	CT	SPECT	PET
Alapja	atommagok mágneses rezonanciája	röntgensugár- transzmisszió	foton- emisszió	pozitron- emisszió, koincidencia detektálás
Felhasználható jelzőanyag	gadolinium	jódos kontrasztanyag	fotonemittáló radionuklid	pozitronemittáló radionuklid
Leggyakrabban használt izotópok (PET, SPECT) illetve vizsgált atomok (MRI)	$^1\text{H}$ , $^{23}\text{Na}$ , $^{31}\text{P}$	–	$^{123}\text{I}$ , $^{131}\text{I}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{133}\text{Xe}$	$^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{18}\text{F}$
Mit vizsgál elsősorban	struktúra	struktúra	funkció	funkció
Legjobb térbeli feloldás (mm)	< 1	1	4–5	2,8
Tipikus adatgyűjtési idő (perc)	20	2	15	20
Biológiai sugárterhelés egy átlagos vizsgálat során (mSv)	nincs	2–8	6–10	2–10

6. ÁBRA  
Az idegrendszer működését vizsgáló eljárások regisztrációs frekvenciájának eloszlása az időben



7. ÁBRA  
A tomográfiai elv alapja: az ismert végösszegekből (esetünkben vonalintegrálokból) meg lehet határozni a lefedett terület egyes térelemeinek értékét



közül a SPECT, PET és az fMRI képes hatékonyan időbeli állapotváltozást követni. Ezeket a módszereket funkcionális képalkotási módszerek néven különböztjük el az időbeli változások „on-line” követésére nem alkalmas, de az előbbi módszereknél pontosabb térbeli feloldóképességgel rendelkező anatómiai képalkotási eljárásoktól (CT, MRI). A tomográfiai elven alapuló biológiai képalkotó eljárások rövid áttekintését a 2. táblázat tartalmazza.

A kognitív idegtudományi kutatásban használatos invazív vagy nem-invazív mérőmódszerek esetében azonban nem csupán a térbeli és időbeli feloldóképességét kell figyelembe venni, hanem az adatgyűjtés lehetséges frekvenciáját is, hiszen gyors változások pontos időbeli követésére csak olyan módszerek alkalmasak, amelyek magas adatgyűjtési frekvenciával dolgoznak. Ezzel szemben az alacsony adatgyűjtési frekvenciával dolgozó módszerek stabilabb, hosszabb időperiódust átfogó állapotok vizsgálatára, ismételt vizsgálatok esetén azok követésére alkalmasak (6. ábra).

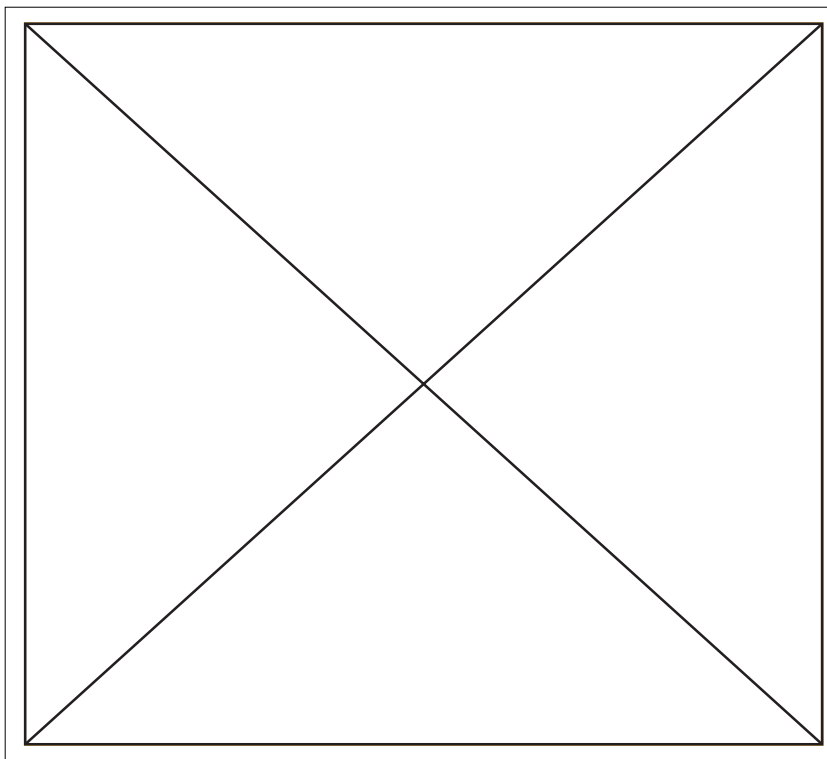
Az alábbiakban két kiemelkedő jelentőségű funkcionális képalkotási módszerrel, a PET-tel és az fMRI-vel foglalkozunk. Mindkét módszer a to-

mográfiai elvén alapszik, amelynek lényege ugyan igen egyszerű, de gyakorlati megvalósítására – a nagy adathalmazok feldolgozásához szükséges matematikai műveletek megoldása (Cormack, 1963, 1964) és az azokat rövid időn belül teljesíteni tudó számítógépes rendszerek kifejlesztése miatt (Hounsfield, 1973) – a hetvenes évek közepéig kellett várni (7. ábra).

## A PET

A pozitronemissziós tomográfia (PET) lényege, hogy pozitronkibocsátással bomló izotóppal jelzett biológiailag aktív jelzőmolekulákat juttatunk a szervezetbe, majd a szervezetből származó szétsugárzó fotonokat detektorrendszerrel érzékeljük, a jeleket számítógép memóriájában tároljuk, majd számítógépes program segítségével kétdimenziós „térképekké” rekonstruáljuk.

A PET-módszerben felhasznált radióaktív izotópok pozitívan töltött elektron, azaz pozitron vagy más néven béta-részecske ( $\beta^+$ ) kibocsátásával bomlanak. A pozitron néhány millimétert (1-2 mm)



megetté találkozik egy elektronnal ( $e^-$ ), s a két azonos típusú, de ellentétes töltésű elemi részecske „annihilálódik”: energiatartalmuk a találkozás helyétől egy egyenes mentén ellenkező irányban két 511 keV energiájú gamma-foton formájában sugárzik szét. A két egyidejűleg kibocsájtott gamma-fotont szcintillációs kristálydetektorokkal regisztrálni tudjuk. Amennyiben a detektorokat úgynevezett „koincidenciahálózat” segítségével egymással úgy kapcsoljuk párba, hogy a hálózat csak akkor adjon kimenő jelet, ha a detektorpár mindkét tagja néhány (< 20) nanoszekundumon belül egy-egy 511 keV-os gamma-fotont észlel, akkor egy kimenő jel arra utal, hogy a két detektor által meghatározott hasáb („detektorcsatorna”) térfogatán belül egy elektron–pozitron–annihiláció történt (8. ábra).

A detektorokat körgyűrű mentén elhelyezve egy detektor számos más detektorral hozható párkapcsolatba, így egy detektorgyűrű síkjában számos detektorcsatorna alakítható ki (lásd hátul x. tábla x. ábra). A jelenleg használt kamerákban egy detektor általában a gyűrűben lévő detektorok felé-

#### 8. ÁBRA

A koincidenciadetektálás elve a PET-ben. A béta-bomló izotópból távozó pozitron ( $\beta^+$ ) a környezetében egy elektronnal találkozik és a két részecske „annihilálja” egymást. Az annihiláció helyétől egy tengely mentén két irányba két 511 kiloelektronvolt energiatartalmú gamma-foton távozik, melyeket egy-egy detektorral regisztrálni tudunk, amennyiben a szétsugárzás a detektorcsatornán belül történt és amennyiben annak tengelye egybeesik a detektorcsatorna tengelyével. A detektorok egy szcintillációs kristályból és egy ahhoz csatlakozó fényelektron-sokszorozóból állnak, mely jól mérhető elektromos jelet ad. Ha egy számítógép koincidencia-áramköre két detektorból egy meghatározott időn belül egy-egy foton becsapódását jelzi, akkor feltételezzük, hogy a detektorcsatornán belül egy pozitron–elektron–annihiláció („esemény”) történt

vel-harmadával áll ilyen kapcsolatban. A detektorcsatornák térfogatán belül a vizsgálatok során észlelt pozitron annihilációs eseményeket számítógép memóriaegysége tárolja, majd a vizsgálatokat követően rekonstruálható a detektorgyűrű által meghatározott rétegben történt annihilációs események vetületi eloszlása (lásd hátul x. tábla x. ábra). A PET-kamera számos detektorgyűrűt tartalmazhat. A vizsgált személy a vizsgálat alatt a kamera mozgatható vizsgálóasztalán fekszik, fejét a kísérletek során sisak, maszk vagy fejtartó rögzíti és immobilizálja.

A számos pozitronkibocsátással bomló izotóp közül elsősorban azok alkalmasak biológiailag aktív molekulák jelzésére, melyek (I) az élő szervezetek gyakori alkotóelemei közé tartoznak, s

## 3. TÁBLÁZAT

A PET-ben leggyakrabban használt izotópok és fő tulajdonságaik

Izotóp:	$^{11}\text{C}$	$^{13}\text{N}$	$^{15}\text{O}$	$^{18}\text{F}$
Felezési idő (perc)	20,3	9,98	2,05	110
Magfizikai reakció	$^{14}\text{N}(p,\alpha)\rightarrow^{11}\text{C}$	$^{12}\text{C}(d,n)\rightarrow^{13}\text{N}$	$^{14}\text{N}(d,n)\rightarrow^{15}\text{O}$	$^{18}\text{O}(p,n)\rightarrow^{18}\text{F}$
Céltárgy tartalma	N + O	H <sub>2</sub> O	N + O	H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O
Specifikus radioaktivitás (Ci/umol)	$9\times 10^3$	$19\times 10^3$	$90\times 10^3$	$1,7\times 10^3$
Maximális energia (MeV)	0,97	1,20	1,74	0,64
Effektív dózisekvivalens				
100 MBq jelzőanyagra	0,4 mSv	0,25 mSv	0,1 mSv	2,5 mSv
Hatótávolság (mm)	4	5	8	2
Elérhető formái	$^{11}\text{CO}$ , $^{11}\text{CO}_2$	$^{13}\text{N}$ , $^{13}\text{NH}_3$	$^{15}\text{O}_2$ , $\text{C}^{15}\text{O}$	H <sup>18</sup> F, $\text{F}_2^{18}\text{F}$
Kritikus szerv	máj	máj	tüdő	húgyhólyag

## 4. TÁBLÁZAT

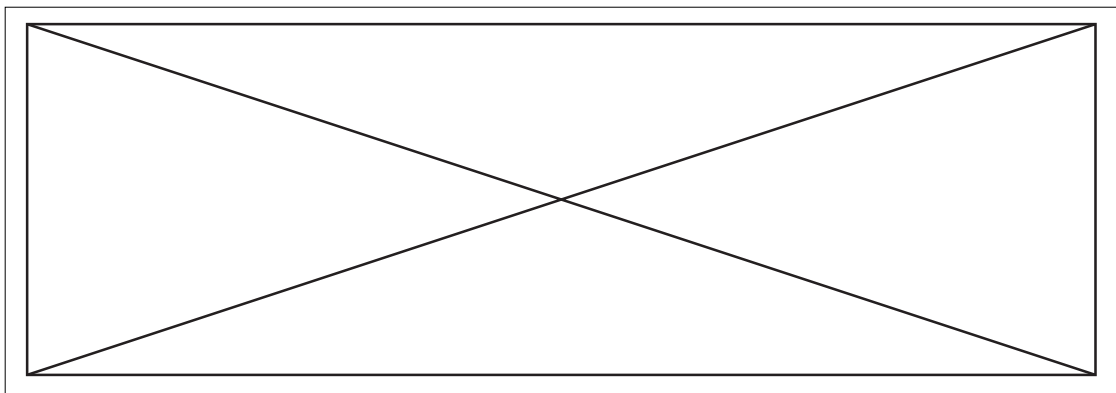
Néhány PET-vizsgálatokra gyakrabban használt biológiai jelzőmolekula

Izotóp	Molekula	Mit mutat ki	Jelentősége a kognitív idegtudományi vizsgálatokban
$^{18}\text{F}$	2-D-deoxiglukóz	glükóz anyagcsere	agyi anyagcsere változás mérése
$^{15}\text{O}$	víz butanol	vérátáramlás, vértérfogat vérátáramlás, vértérfogat	agyi véráramlás mérése idem
	$^{15}\text{O}$ -vel jelzett gázok (szén-monoxid, oxigén)	oxigén-anyagcsere, vérátáramlás, vértérfogat	agyi véráramlás, vértérfogat, oxigén anyagcsere mérése
$^{11}\text{C}$	flumazenil SCG23390, NNC112 raclopride, FLB457 kokain, metilfenidát, PE2I WAY100635 NMSP, MDL100907 MADAM, DASB Carfentanil L-metil-deprenyl	GABA <sub>A</sub> -benzodiazepin receptor dopamin D1 receptorrendszer dopamin D-2 receptorrendszer dopamintranszporter-rendszer szerotonin 5HT1A receptor szerotonin 5HT2A receptor szerotonintranszporter-rendszer opiát receptorrendszer MAO-B bénító enzim	

(II) melyek felezési ideje rövid, így az általuk okozott biológiai sugárterhelés alacsony. A PET-ben felhasznált izotópokat (úgynevezett „bioizotópokat”) egy körkörös részecskegyorsító (ciklotron) segítségével állítják elő. A ciklotron gyorsítóterében igen nagy energiájú részecskék (például protonok) céltárgyat bombáznak, ezek hatására a cél-

tárgyban lévő atomok egy részéből magfizikai reakciók során béta-bomló izotóp keletkezik (3. táblázat).

A bioizotópokat radiokémiai reakciók során biológiailag aktív jelzőanyagokba (radiotracer) építik be, amelyeket, ha az alapmolekula gyógyszerként is hatásos, radiofarmakonnak, ha a jelzőanyag a szer-



9. ÁBRA

A PET-rendszer háttérét biztosító rendszerek

vezeten belüli receptorokhoz kötődik, radioligandoknak hívunk. Az előállított rádióaktív jelzőanyagoknak igen magas specifikus aktivitási szinttel (500–4000 mCi/umol) kell rendelkezniük annak érdekében, hogy a vizsgálat során nyert képek minősége megfelelő legyen. A beadott jelzőanyagok koncentrációja általában a nanomol-pikomol tartományba esik, így a legkülönbözőbb jelzőanyagok használhatók humán vizsgálatokban farmakológiai aktivitás kiváltása illetve kémiai toxicitás veszélye nélkül. A PET-ben gyakrabban használt bioizotópokat, az azokkal megjelölt molekulákat, valamint a felhasználással kapcsolatos alapvető információkat a 4. táblázat tartalmazza.

A PET-kamerát kiszolgáló egységek igen nagy költségigényűek és interdiszciplináris szakmai háttérrel igényelnek. (9. ábra). A PET-izotópok termelését részecskegyorsító (ciklotron) biztosítja. A ciklotron céltárgyában születő izotópok egyszerű molekuláris formában (például  $^{18}\text{F}$  ionos formában) hagyják el a ciklotront. Ezek bizonyos esetekben maguk is már jelzőanyagként használhatók, és közvetlenül, inhalációs úton a vizsgált személybe juttathatók (például  $^{11}\text{CO}$  vagy  $^{11}\text{CO}_2$ ). Az esetek döntő többségében azonban a termelt izotópot radiokémiai szintézis során építik be a kívánt farmakonmolekulába, s megfelelő tisztítások után általában intravénás úton steril, izotóniás, pirogénmentes oldat formájában juttatják be a vizsgált személy szervezetébe. A termelt jelzőanyagokat rendszeresen (bizonyos jelzőanyagok esetében minden

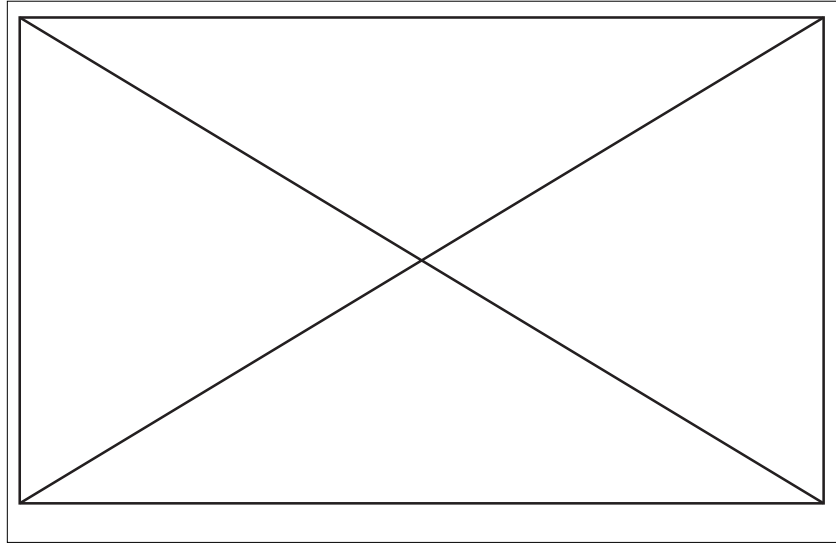
vizsgálat során, máskor próbaszerűen) számos szempontból (kémiai tisztaság, radiokémiai tisztaság, sterilitás, pirogénmentesség etc.) minőségellenőrzési vizsgálatnak vetik alá. A vizsgálat során nyert felvételeket számítógép memóriaegységre tárolja. A PET-felvételek kiértékelése történhet kvalitatív és kvantitatív módon, megfelelő számítógépes programok segítségével.

Statikus PET-vizsgálatok során a jelzőanyag jelenlétét a vérben és szövetekben állandónak tételezzük föl, s a regionális radióaktivitás-koncentrációkból (nCi/cm<sup>3</sup>) megfelelő állandók segítségével közvetlenül tudunk a regionális jelzőanyag-koncentrációkra (nmol/cm<sup>3</sup>) következtetni. Dinamikus PET-vizsgálatok során a rövid időtartamú mérések egymást követik, s így a rádióaktív jelzőanyagok szöveti kinetikáját követni tudjuk. A dinamikus vizsgálatok kiértékelése során a PET-tel vizsgált paraméterek (például vérátáramlás, anyagcsere, receptorsűrűség) változásai alapján matematikai modellek (tracer-kinetikus modellek) segítségével lehet a jelzett molekula szöveti eloszlását s az eloszlás kinetikáját modellezni. A dinamikus vizsgálatok megkövetelik a szöveti radioaktivitás-szint változásainak PET-kamerával történő mérése mellett a radioaktivitás-szint változásainak folyamatos meghatározását artériás vérben (10. ábra). A PET-vizsgálatok során a leggyakrabban vizsgált paramétereket a 5. táblázat tartalmazza.

Az agyi PET-vizsgálatok jelentős része az agyi metabolizmus, ezen belül is az agyi glükózmeta-

## 10. ÁBRA

A parametrikus mérések alapelve. Az „annihilációs térképek” pontos biokémiai vagy élettani paraméterekké való átalakításához ismernünk kell meghatározott vértérfogatban az idő függvényében a radioaktivitás változásait, és megfelelő tracer-kinetikus modellek segítségével mindezt a glükóz, a véráramlás vagy a különböző receptorrendszerek parametrikus térképeivé alakítjuk át



## 5. TÁBLÁZAT

PET-tel gyakran vizsgált biokémiai, élettani paraméterek

Vérátáramlás és vértérfogat  
 Szöveti pH  
 Anyagcsere és transzport  
*oxigén*  
*glükóz, glükóz-analógok és metabolitok*  
*aminosavak (például metionin, tirozin, alanin, leucin)*  
*szabad zsírsavak*  
*fluor*  
 Molekuláris diffúzió  
 Membránpermeabilitás  
 Receptor- és neurotranszmitter-rendszerek  
*dopaminerg*  
*kolinerg*  
*benzodiazepin-GABA<sub>A</sub>*  
*opioid*  
*adrenerg*  
*szerootonin*  
*muszkarin*  
*(egyéb)*  
 Enzimaktivitás és enzimm koncentráció  
 In situ hibridizáció  
 Second messenger-rendszerek  
 Farmakokinetikai és farmakodinamikai paraméterek

bolizmus mérésén alapul. A leggyakrabban használt jelzőanyag a 2-(18F)-fluoro-2-deoxi-D-glükóz (FDG) egy glükóz analóg, mely a glikolízis első lépésében játszik szerepet. A glikolízis első lépése után intracellulárisan fölhalmozódik, a hexokináz enzim katalizálja, és FDG-6-foszfát képződik belőle, mely további metabolizmusban nem vesz részt. Az FDG defoszforilációjának mértéke jelentéktelen. Az FDG felhalmozódása pozitronemissziós tomográfiával, PET-tel, megfelelő tracer-kinetikus modellek segítségével pontosan mérhető. Az intracelluláris radioaktivitás mennyisége arányos a plazmakoncentráció-görbe integrált területével, illetve a szöveti glükózfoszforiláció mértékével. Ezért az oxidatív és a non-oxidatív glükózfelhasználás FDG-vel mérhető. A regionális radioaktivitás koncentrációja alapján szemi-quantitatíven (az izotóposzlást közvetlenül tanulmányozva) vagy kvantitatíven (az izotóposzlás-térképeket egy tracer-kinetikus modell segítségével, az artériás vér-tracer-koncentráció időbeli változásait figyelembe véve, FDG-felvétel („FDG uptake”), illetve az anyagcsere („cerebral glucose metabolic rate”;  $CMR_{glu}$ ) mértékére következtethetünk (lásd hátul x. tábla x. ábra).

Az FDG-vel történő agyi anyagcsere-vizsgálatoknak azonban van egy nagy hátrányuk: igen hosszú időt igényel a PET-tel történő adatgyűjtés, így az ilyen típusú vizsgálatok a kognitív funkciók követésére nem alkalmasak. Viszont közismert, hogy

## 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 sejtől 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 szerkezetű, s szőlőcukor-anyagcserében részt vevő molekulát, például  $^{18}\text{F}$  izotóppal jelzett deoxi-glükóz-molekulát ( $^{18}\text{FDG}$ ) 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, 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 nagyagy féltekék. Ugyancsak magasabb az agy nyugalmi anyagcseréje az úgynevezett elsődleges látókéregben (*cortex striatum*), ahol a sejtűrűség, illetve szinaptikus sűrűség átlagosan kétszer magasabb az agykéreg más részeihez képest. Így már nyugalmi állapotban is jól kimutatható az elsődleges látókéreg  $^{18}\text{FDG}$  jelző-

anyaggal PET vizsgálatok során. (Lásd hátul x. tábla x. ábra!)

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 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 az a szöveti jelzőanyag-koncentráció, amely a vizsgálatokhoz szükséges. A mindennapos gyakorlatban az agyi anyagcserét közvetve mérjük azon az alapon, hogy az agyi *anyagcsere* és az agyi *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 csökken a vérátáramlás. Az agyi vérátáramlás mérésére leggyakrabban használt PET jelzőanyagok az oxigén két perces felezési idejű  $^{15}\text{O}$  izotópjával jelzett víz ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ), illetve butanol ( $^{15}\text{O}$ -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 (lásd hátul x. tábla x. ábra).

Azaz az agyon belül azon neuronpopulációk, 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.

élettani viszonyok között szoros összefüggés van a regionális agyi anyagcsere és a regionális agyi véráramlás között, így az agyi anyagcsere vizsgálatát „kiválthatjuk” az agyi véráramlás vizsgálatával, amelyet az igen rövid fél életidejű  $^{15}\text{O}$ -val jelzett víz vagy butanol jelzőanyag segítségével egy-két perces mérési idővel el tudjuk végezni (lásd hátul x. tábla x. ábra).

A PET nagy előnye, hogy segítségével gyakorlatilag az összes agyireceptor- és neurotransmitter-rendszer felépítését, agyon belüli megoszlását, „architektúráját” vizsgálni lehet; a vizsgálatok lehetőségét egyedül a megfelelő radiokémiai szintézis útjainak megtalálása és megvalósítása korlátozhatja. Az elmúlt évtizedekben számos agyireceptor-rendszert sikerült az emberi agyban feltérképezni (lásd hátul x. tábla x. ábra).

### Az fMRI

A PET-tel történő agyi vérátáramlás vizsgálatához hasonlóan fMRI segítségével is mérni lehet az agyi vérátáramlást. Emellett a keringő vérben lévő hemoglobin oxigénkötésének mértékét is mérhetjük a módszerrel, s ebből következtethetünk az agy egyes régióiban történő oxigénfelhasználás mértékére, amely a regionális idegműködések intenzitásával változik, azaz így közvetve az idegműködés intenzitását mérhetjük. Így az fMRI-módszer az elmúlt években az agyi véráramlás változásainak vizsgálatában több szempontból átvette a PET szerepét. A következőkben röviden erről a módszerről lesz szó.

A biológiai képalkotás egyik legelterjedtebb módszere a magmágneses rezonancia módszere

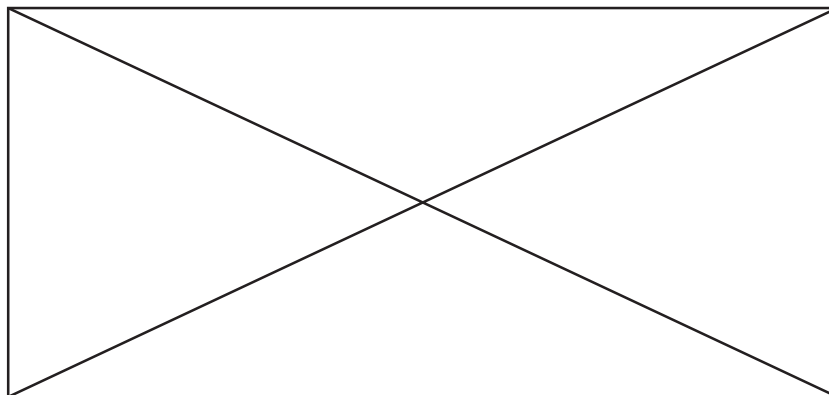
vagy MRI (*magnetic resonance imaging*). Az MRI-t önmagában elsősorban mint nagy térbeli feloldással dolgozó anatómiai képalkotási eljárást hasznosítja az orvosi diagnosztika és az agykutatás, azonban a mérési lehetőségek kiterjesztése révén az MRI követni tudja az agyi véráramlás változásait, és így funkcionális képalkotásra is alkalmas.

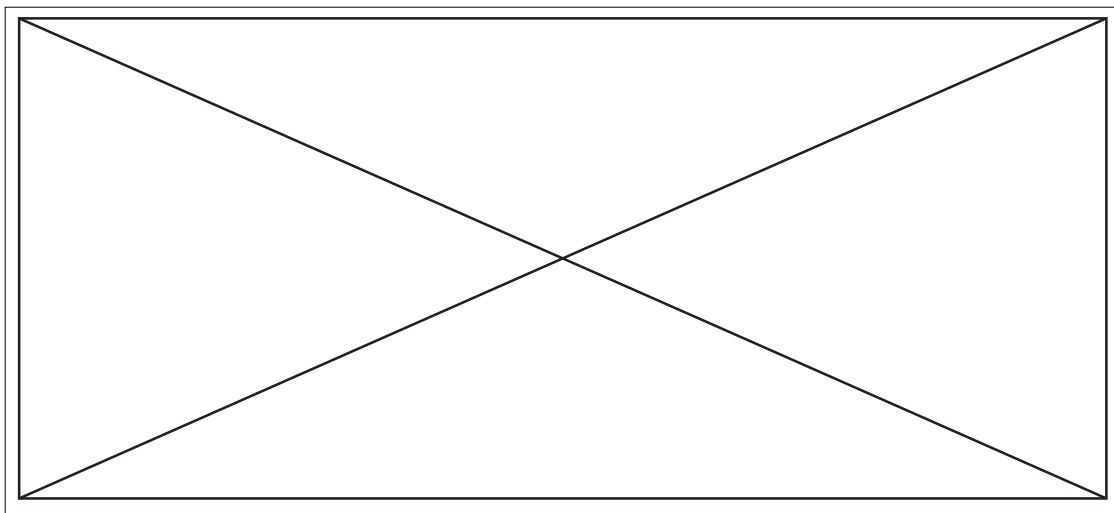
A különböző elemek egy részének atommagja mágneses tulajdonsággal, spinnel vagy mágneses momentummal rendelkezik. A leggyakoribb mágnesként viselkedő atomok a  $^1\text{H}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$  és  $^{31}\text{P}$ . Ezek közül is kiemelt figyelmet érdemel a hidrogén atommagja (azaz a proton), hiszen az élő szervezet több mint kétharmada víz, így egy hetven kilós ember körülbelül  $4,22 \times 10^{27}$  hidrogénatomot tartalmaz. Külső mágneses tér hiányában egy rendszer hidrogénprotonjainak mágneses momentumai a térben véletlenszerűen rendeződnek el (11. A ábra). Ha a hidrogénprotont mágneses térbe helyezünk, ennek hatására a proton „beáll” a mágneses tér irányába, és mágneses momentumának irányultsága vagy a tér irányával azonos orientációt vagy azzal ellentétes orientációt foglal el. A külső mágneses tér irányát követő (azzal párhuzamos állású) protonok energiaállapota kissé alacsonyabb, mint a tériránnyal ellentétes irányt felvevő protonoké. A protonok mágneses momentumának együttes állása azt eredményezi, hogy a protonok együttese mágneses lesz (11. B ábra).

Szobahőmérsékleten 1,5 Tesla állandó külső mágneses tér hatására a szervezet hidrogénatomjaiban 1 millió magasabb energiaállapotban lévő protonra 1000 010 alacsonyabb energiaállapotban lévő proton jut. Azaz egy ml vízben az egyensúlyi állapothoz képest  $6,7 \times 10^{15}$ -tel több alacsonyabb

11. ÁBRA

A hidrogén protonjának mágneses momentuma külső mágneses tér hiányában a térben bármilyen irányt felvehet (A). Erős külső mágneses tér hatására a protonok mágneses momentuma a külső tér irányának megfelelően rendeződik el s ott a tér irányával párhuzamosan vagy azzal ellentétes irányba áll be (B)





12. ÁBRA

Statikus külső mágneses térben lévő proton saját mágneses momentuma a térirány tengelyéhez képest szöget zár be (flip-szög) (A) és akörül bolygómozgást (precesszió) végez (B). Amennyiben a protonra átmenetileg a külső mágneses tér irányára merőleges irányultságú erős mágneses impulzus hat, a proton flip-szöge megnő, és akár a statikus külső mágneses tér tengelyéhez képest 90 fokos szögben eltérve precesszálhat (C). Amikor az átmeneti mágneses impulzus megszűnik, a proton az átmenetileg felhalmozott többletenergiát mágneses jel (MR-jel) formájában visszajuttatja környezetébe

energiaállapotú proton van, amely elég jelentős mennyiségű ahhoz, hogy a sok protont tartalmazó rendszerek (így akár néhány csepp víz is már!) egy kicsiny tiszta mágneses tulajdonsággal rendelkezzenek és a rendszeren pontos méréseket végezhessünk.

A mágneses momentum mellett az atommagok másodlagos spinnel avagy szögmomentummal is rendelkeznek: a Föld mozgásához hasonlóan saját tengelyük körül forognak. Ha a hidrogén protonja statikus külső mágneses térbe kerül, forgási tengelye a mágneses tér irányába befordul, de azal nem lesz párhuzamos. Ugyanakkor a proton forgási tengelye bolygómozgásba kezd a mágneses tér tengelye körül: precesszál. Ez a hidrogén protonja esetében 43 MHz/Tesla frekvenciával (precessziós frekvencia) történik (12. ábra).

Ha ebben az állapotban egy megfelelő rádiófrekvencián elektromágneses impulzus formájában energiát közlünk az atommagokkal, azok rövid időre kitérnek a mágneses térben felvett fő irányukból (azaz egyesületi állapotukból) és a külső statikus mágneses tér fő irányán transzverz irányban áthaladó sík irányába húzódnak. Az MRI-készülék-

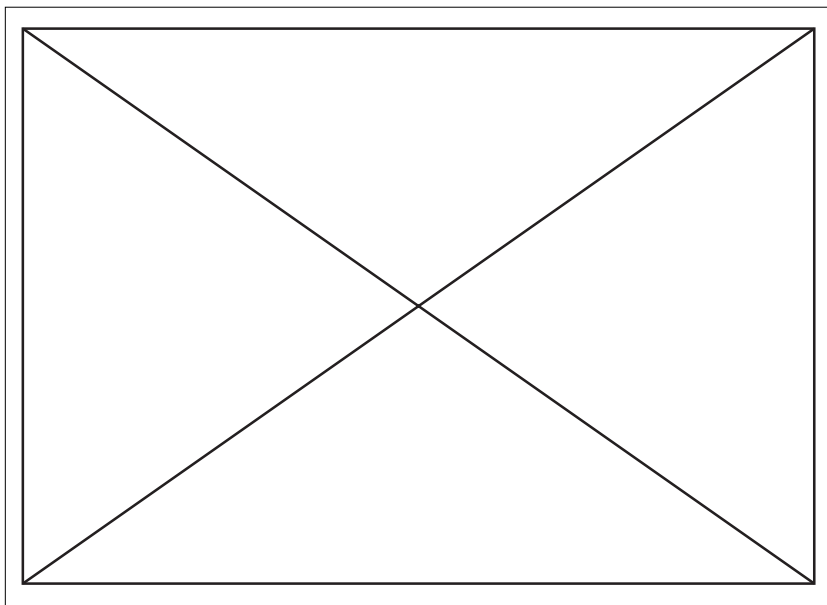
ben ezt a statikus mágneses tér irányára merőleges irányultságú második mágneses tér keltésével érjük el („transzverz magnetizáció”). A második mágneses tér a statikus mágneses térerő tengelye körül a vizsgálandó proton precessziós frekvenciájával forog azért, hogy a protonok nagy számát kényszerítse összhangban, „fázisban” történő bolygómozgásra, azaz precesszióra (13. ábra). A második, rotáló mágneses tér frekvenciája a rádiófrekvenciás (RF) tartományba esik, emiatt RF-pulzusként jelöljük ezt a folyamatot.

Az egy fázisban mozgó protonok Faraday indukciós törvénye értelmében áramot indukálnak, amelyet egy tekercs („coil”) segítségével – mint MR-jel – regisztrálni tudunk. Ezt a jelet, hasonlóképpen a rádióhullámok vételéhez, detektálja az MR-készülék. A detektált jelekből következtetni lehet az illető atommag jelenlétére. Ha a jeldetektálást a tomográfias módszerrel kombináljuk, a vizsgált térfogatban meg tudjuk becsülni az egyes mágneses tulajdonságokkal rendelkező atommagok helyzetét, sűrűségét. Ez az alapja az MRI segítségével történő anatómiai leképezésnek.

Ennek megfelelően egy MRI-készülék fő alko-

13. ÁBRA

Bár külső statikus mágneses térben a protonok nagy része azonos flig-szöggel precesszál a mágneses tér tengelye körül, az egyes protonok nincsenek fázisban (felső sor). Ha a meglévő mágneses tér mellett egy erre merőleges irányultságú második mágneses tér is megmegjelenik, és az a protonok precessziós frekvenciájával forog az elsődleges mágneses tér tengelye körül, a protonok összerendeződve, fázisban precesszálnak: létrejön a magmágneses rezonancia (alsó sor)



tőlemei közé tartozik egy mágnes, amelynek a segítségével nagy mágneses teret lehet előállítani; ez biztosítja azt, hogy a szervezet mágnesezhető atommagjainak egy része egységes mágnesesmomentum-irányt vegyen fel. A készülék tartalmaz egy nagyfrekvenciás „rádióadó” is, amelynek a segítségével energiát juttatunk az atommagokba. S végül a készülék „rádióvevő” része regisztrálja azokat az elektromágneses sugárzás formájában kibocsátott jeleket, amelyek – mint energia – a nyugalmi állapotba visszatérő („relaxálódó”) atommagokat hagyják el.

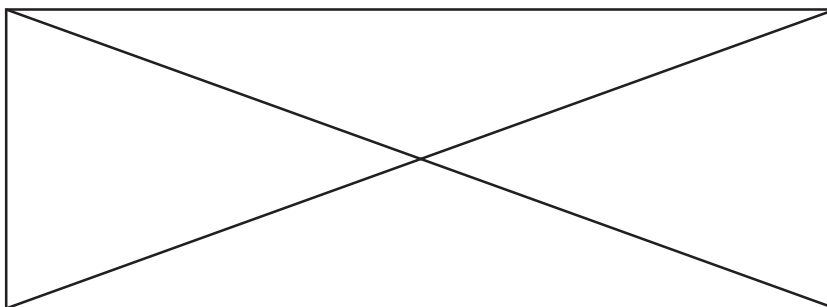
Az MR-jel két alapvetően különböző és időben elkülönülő paramétere az, amit az MRI-képzéskor kihasználunk. A T1-es jel a protonoknak a mágneses momentumok fő irányába eső relaxációs

komponense, azaz azt írja le, hogy az átmenetileg mágneses térbe helyezett atommag mágneses momentuma mennyi idő alatt tér vissza a korábbi egyensúlyi állapotába. Ez néhány tíz másodperctől néhány másodpercig terjedhet (14. ábra). A T1-es jel elemzése a nagy anatómiai feloldóképességet adó statikus MRI-képzés alapja, mert segítségével jól elkülöníthetők a magasabb és alacsonyabb víztartalmú szövetrészek egymástól (lásd hátul x. tábla x. ábra). A másik időparaméter, a T2-es jel magának az MR-jelnek a „lebomlási” ideje; ez az idő néhány milliszekundum és néhány tíz milliszekundum között lehet (14. ábra).

A módszerrel az agyi víztérfogat gyors változásait is követni lehet, s mivel a víztérfogat gyors vál-

14. ÁBRA

A T1-es és T2-es MR-jel intenzitásának időbeli változása



tozásai az agyi vérátáramlási viszonyoktól függenek, a módszer alkalmas a regionális agyi véráramlás változásainak követésére. A módszert kezdetben (Belliveau és munkatársai, 1991) egy intravénásan adott paramagnetikus kontraszt anyag, a Gadolinium (DTPA)<sup>2-</sup> segítségével végezték, de az elmúlt években kidolgozott technikai alkalmazások révén már kontrasztanyag nélkül is, közvetlenül lehet mérni a regionális véráramlást.

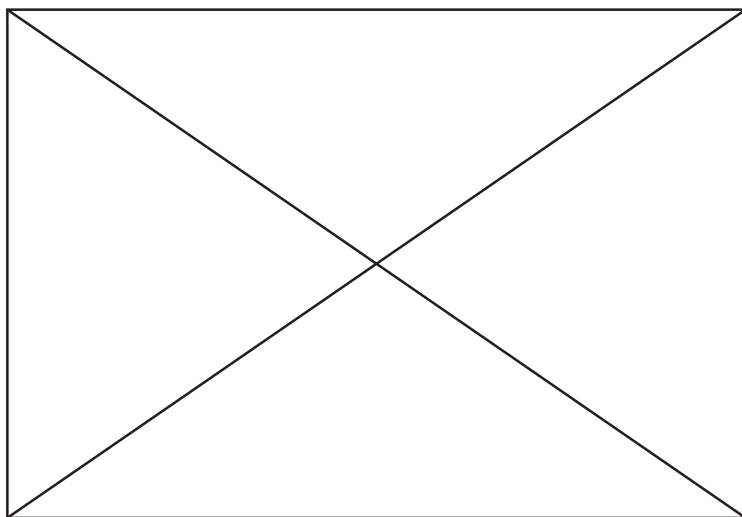
Ezek közé tartozik a BOLD technika, amely a „blood oxygenation level dependent” kifejezés rövidítése és azon alapszik, hogy a vérben lévő deoxihemoglobin a szervezeten belüli paramagnetikus anyagként viselkedik. Az idegsejtek megnövekedett aktivitása miatt regionálisan megnő az agyi véráramlás, ugyanakkor a kapilláris és vénás vérben megnő a hemoglobin-deoxihemoglobin arány (15. ábra). Ez pedig a lokális MRI-jel változásait vonja maga után, amelyet jól lehet követni térben és időben (lásd hátul x. tábla x-x. ábra).

## PET- ÉS FMRI-VIZSGÁLATOK AGYAKTIVÁCIÓ SORÁN

A funkcionális képalkotó eljárások fő alkalmazása a kognitív idegtudományban az agyi funkciók lokalizálása terén hozott forradalmi előrelépést: az

emberi agy működését közvetlenül lehet követni. A kutatók kezdetben a módszereket az *agyi funkciólokalizálás* optimális eszközeinek tekintették és az emberi agy szenzoros, motoros és kognitív „alpműködéseinek” feltérképezésére használták. Mivel azonban e módszerek segítségével időben is követni lehet az agyban lezajló folyamatokat, a PET és az fMRI kiválóan alkalmas az agyi működések *funkcionális logikájának* vizsgálatára.

A kognitív idegtudományban a funkcionális képalkotó eljárásokat leggyakrabban agyaktivációs vizsgálatokban alkalmazzuk. Az agyaktiváció (Roland 1993) lényege, hogy az agyműködéseket egy „rövid távú” kihívásnak vetjük alá („challenge”), azaz beavatkozunk működésébe akár külső, akár belső készlettel. Külső készlettel leggyakoribb formája a szenzoros ingerlés, stimulálás: valamilyen szenzoros rendszert, például a látórendszert megfelelő stimulusokkal (esetünkben vizuális stimulusal) ingereljük, ezáltal aktiválja a feladat feldolgozásában részt vevő agyi rendszereket. Természetesen a külső készlettel vonatkozhat a motoros, a tanulási, az emlékezési stb. rendszerekre is. Egy feladat elvégzésére való felszólítás persze a kísérleti személytől magától is származhat, például amikor látási képzelettel kapcsolatos feladatok során maga a kísérleti személy „hívja lelki szeméi elé” a képet. Mindezen esetekben az ingerlés közvetett, az agysejteket nem közvetlenül éri. Bár



15. ábra

A BOLD (blood oxygenation level dependent) technika. A nyugalmi állapothoz viszonyított agyaktiváció során az idegsejtek intenzívebb működése következtében regionálisan megnő az agyi anyagcsere és növekszik az oxigénfelhasználás. A megnövekedett anyagcsereigényt megnövekedett agyi véráramlás elégíti ki. Ugyanakkor a szöveti oxigénfogyasztás vagy csupán kismértékben növekszik, vagy nem változik (a megnövekedett véráramlás miatt, amely kielégíti az e téren jelentkező igényt). Bár mind az oxihemoglobin, mind a deoxihemoglobin mennyisége megnőhet a kapilláris vérben, a kettő aránya az oxihemoglobin javára tolódik el, aminek eredménye az MR-jel intenzitásának megnövekedése

nem gyakorta alkalmazzák, de funkcionális képalkotó vizsgálatok során az agyat lehet közvetlenül is „direkt ingerléssel” stimulálni, például transzkranális mágneses stimulációval (Paus és munkatársai 1999). A funkcionális képalkotó eljárások során vizsgált „kihívások” áttekintése az 6. táblázatban található.

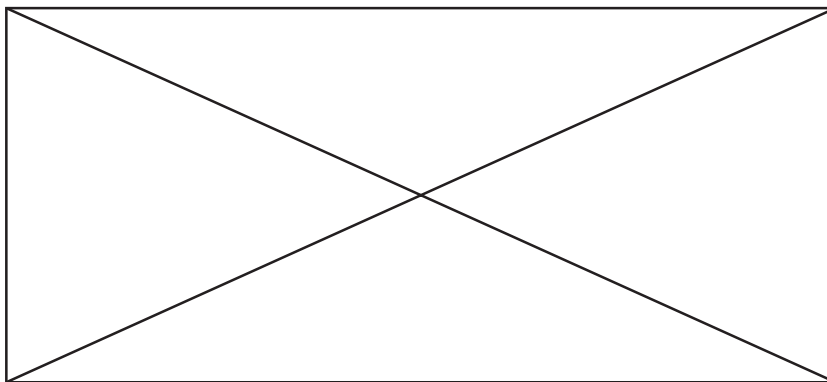
A kísérletek kulcsa a megfelelő paradigmák tervezése, amelyek révén az agy működésének egyes jól megkülönböztethető állapotokban mért agyi aktivitásokat hasonlítjuk össze egymással, és ebből próbálunk következtetni az adott szenzoros, motoros vagy kognitív feladat megoldásáért felelős neuronpopulációk elhelyezkedéséről és dinamikájáról. A paradigmatervezés az elmúlt évtizedek során számos tényezőt figyelembe véve fejlődött a klasszikus „kivonásos” paradigmától a napjainkban használt multifaktoriális paradigmatervekkig.

A holland élettanász, Franciscus C. Donders 1868-ban azt javasolta, hogy a magasabb agyi működések élettani alapjainak vizsgálatokor egyszerű logikai műveletekre alapozzák a kísérleti paradigma tervezését. Donders például arra volt kíváncsi, hogy a színlátás mennyivel „hosszabb” agyi működést igényel, azaz mennyivel bonyolultabb, több elemet tartalmazó agyi hálózat működését feltételezi, mint a szín nélküli fény látása. A kísérleti személynek egy fény felvillanását követően egy gombot kellett megnyomnia mind a színes, mind a színtelen jelet követően. Donders a színtelen fényjelet követő reakcióidőt *kivonva* a színes fényjelet követő reakcióidőkből arra tudott következtetni, hogy a különböző színek diszkriminációja körülbelül 50 msec időbe telik. Ez a *kivonásos vagy szubtraktív módszer*, amelyet agyi funkcionális képalkotó eljárások esetében a leggyakrabban használnak a kutatók. Alapja tehát az a feltételezés, hogy amennyiben egy állapotban  $n$  hatás éri az agyat és ennek megfelelően  $n$  számú folyamat zajlik le az agyban, egy olyan állapotban, amelyben  $n+1$  hatás éri az agyat, az agyban  $n+1$  folyamat zajlik. (Természetesen az  $n$  hatás mindkét esetben minőségileg is és mennyiségileg is azonos, ehhez járul még egy „extra” hatás, stimulus vagy stimulusarculat.) Ha mindkét esetben regisztráljuk az agyi működéseket, a két „felvétel” közötti különbség híven tükrözi azon agyi folyamatot, amely az „extra” hatás miatt jön létre. Azaz: a két felvétel egymásból való „kivonásával” megkapjuk azon agyi folyamatokat, láttatni tudjuk

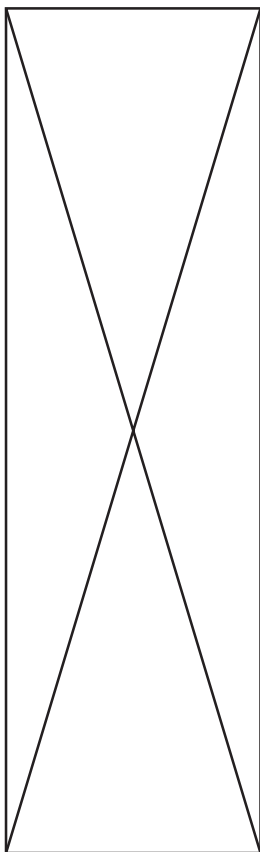
azon agyi idegpopulációkat, amelyek egy adott agyi működésért „felelősek”.

Az agyfunkciók PET-tel történő vizsgálatánál a leggyakrabban használt agyaktivációs paradigma a *szubtraktív technika* néven ismert. A mérések során kísérleti állapotban kapott agyi anyagcsere-, illetve vérátáramlásképeket hasonlítunk össze megfelelő referenciaállapotban nyert képekkel. A kísérleti és referenciaállapotok egy kivétellel minden szempontból megegyeznek; a különbség – amely többletként jelentkezik a kísérleti állapotban – a két állapot között a kísérlet épp azon szempontja, amelynek megfelelő agytevékenységét lokalizálni kívánjuk az emberi agyban. Azaz például amikor a színlátással kapcsolatos agykérgi területeket kívánjuk feltérképezni, a kísérleti állapotban színes ábrákat mutatunk a kísérleti személyeknek, a referenciaállapotban pedig ugyanazokat az ábrákat – színek nélkül. Azaz amennyiben egy kísérleti agyaktivációs állapot  $n+1$  komponenst tartalmaz, a megfelelő referenciaállapot csupán  $n$  komponenst tartalmaz, és vizsgálatunk tárgya az egyetlen különbséget képező kísérleti komponens feldolgozásával foglalkozó agykérgi területek lokalizálása (lásd hátul *x. tábla x. ábra*).

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 paradigmatervezés* 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 alapfeladat az, 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 a latin



16. ÁBRA  
A hierarchikusan felépített paradigmák egy változata



17. ÁBRA  
Paradigmaterv négy különböző stimulálási állapot (teszt) és hat kísérleti személy számára. A kísérleti személyekben minden egyes tesztet háromszor lehet ismételni (agyi véráramlást vizsgáló PET-módszer esetében ennek határt szab a beadható radioaktivitás dózisa), és a teszteket randomizált sorrendben kell alkalmazni

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 (például állatok) (szemantikus réteg); végül az egymást követő szavak időnként értelmes mondatokat adhatnak ki s a kísérleti személynek ezt kell azonosítania (szintaktikus réteg). A PET-vizsgálattal, illetve a megfelelő statisztikai eljárásokkal (SPM = *statistical parametric mapping*) azonosítani lehet az egyes „rétegekhez” tartozó agyi ideghálózatokat (Frackowiak és munkatársai, 1997) (16. ábra).

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 egy 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 részt vevő „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 1998, 2000) (17. ábra).

## FUNKCIÓLOKALIZÁLÁS ÉS AZ AGYHÁLÓZATOK DINAMIKÁJA

A funkcionális agyi képalkotó eljárásokat először az agyi funkciólokalizálás eszköztárának kiemelkedő jelentőségű módszereiként az agy egyes szenzoros, motoros és magasabb kognitív funkcióinak lokalizálására használták. A szenzoros agykérgi területek feltérképezése történt meg először, különös tekintettel az emberi látórendszerre (*lásd hátul x. tábla x. ábra*). Nemcsak az egyes látási almodalitások feldolgozásával kapcsolatos agykérgi mezők feltérképezése történt meg, hanem mind a PET-, mind az fMRI-módszert használni lehet az alacsonyabb látókérgi areák topografikus szerveződésének feltérképezésére is (*lásd hátul x. tábla x. ábra*). A szomatosenzoros kéreg funkcionális feltérképezése során kiderült, hogy ez a terület nem csupán szomatotopikus elrendeződést mutat (azaz a testfelszínen egymás mellett lévő területek agykérgi reprezentációja a kéregben is egymás mellett helyezkedik el), hanem a különféle al-modalitások szerint is rendezett ez az agykérgi area (*lásd hátul x. tábla x. ábra*). Az előbbiekhöz hasonlóan sikerült az agyban feltérképezni más szenzoros rendszereket is, így a szaglórendszer és a feromon-érzékítő rendszer központi idegrendszeri reprezentációját is (*lásd hátul x. tábla x. ábra*). Természetesen számos vizsgálat történt a motoros rendszer feltérképezésére is, valamint magasabb kognitív funkciók lokalizálására, így például a látási képzelettel kapcsolatos agyi területek meghatározására is (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

A funkcionális agyi képalkotó eljárások forradalmi „hozádéká” azonban nem a funkciólokalizálásban rejlik, hanem abban, hogy az agyi ideghálózatok funkcionális logikáját tudjuk segítségükkel tanulmányozni. Vizsgálni lehet például az agy „rekrutálási elvét”, azaz azt, hogy az egyes nagyobb funkcionális rendszerek (látás, hallás, szaglás, motoros működések, emlékezés stb.) működése során milyen „alaphálózatok” működnek az agyban (*lásd hátul x. tábla x-x. ábra*), és az agy milyen „szempontok szerint” egészíti ki az alaphálózatok működését az ingertől, a feladattól vagy más körülményektől függően (*lásd hátul x. tábla x-x. ábra*).

## AZ AGYI RECEPTORTÉRKÉPEZÉS ÉS A KOGNITÍV TUDOMÁNY

Az elmúlt évek során a központi idegrendszer neurotranszmitter- és receptorrendszerei is egyre inkább a funkcionális képalkotó eljárások kitért vizsgálati célpontjai lettek, számos oknál fogva. Az agyi mikrohálózatok szintjén történő neuronális működések alapja az idegsejtek közötti kommunikáció, az ingerületátvitel, amelynek döntően fő formája a neurotranszmisszió. Az agyaktivációs vizsgálatok során mért regionális agyi véráramlás-változások alapjainál az egyes neurotranszmitterrendszerek működése áll. Amint a 6. táblázatban is látható, ezek a rendszerek az élet során is változnak, de számos egyéb hatásnak is ki vannak téve, így pontos feltérképezésük, valamint rövid és hosszú távon történő dinamikájuknak megértése napjaink agykutatásának egyik kiemelt jelentőségű fejezete.

Mindennek a kognitív idegtudományok szempontjából – az alapvető kognitív működések megértése mellett – más jelentősége is van. A neurobiológiai alapon álló modern személyiségelméletek és a biológiai pszichiátria modelljeit az emberi agy biológiai működésére, azon belül is kiemelt jelentőséggel az egyes neurotranszmitter- és receptorrendszerek viselkedésére alapozza (például Cloninger, 1986) (7. táblázat). PET segítségével e mun- kahipotézis számos elemét sikerült bizonyítani és az egyes receptor-, illetve neurotranszmitterrendszereknek meghatározott személyiségjegyekkel való kapcsolatát megvilágítani (40. ábra). Természetesen mivel az egyes agyi struktúrák egészét érintő neurotranszmitter/receptor-szintű működések megjelennek a regionális anyagcsere-, illetve véráramlás-felvételeken is, számos esetben ilyen mérésekkel is alá lehet támasztani az egyes agyi struktúrák kapcsolatát meghatározott személyiségjegyekkel vagy pszichés működésekkel (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

Az egyes emberek agyára jellemző komplex receptortérképek („receptor fingerprint”) ismerete a jövőben alapvető információkkal szolgálhat az egyes egyén személyiségjegyeinek, kognitív működéseinek értelmezéséhez egyaránt (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

## 6. TÁBLÁZAT

## Az agy működését érő kihívások

<p><b>Rövid távon</b></p> <p>Közvetett:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pszichofizikai <ul style="list-style-type: none"> <li>Szenzoros (látás, hallás, stb.)</li> <li>Motoros (motoros feladatvégrehajtás)</li> </ul> </li> <li>Kognitív <ul style="list-style-type: none"> <li>Külső késztetés (számolj! emlékezz! képezz szavakat!)</li> <li>Belső késztetés (képzélet, gondolatgenerálás...)</li> </ul> </li> </ul> <p>Közvetlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fizikai behatások (transzkraniális mágneses és egyenáramú stimuláció)</li> <li>„Vegetatív kényszer” (légszomj, szomjúság)</li> <li>Drog- / gyógyszerhatás</li> </ul>
<p><b>Hosszú távon</b></p> <p>Élettani:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Az idegrendszer érése</li> <li>Öregedés</li> <li>Habitáció</li> <li>Tanulás</li> </ul> <p>Kóros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hosszantartó központi idegrendszerre ható gyógyszeres kezelés</li> <li>Kábítószer-addikció</li> <li>Pszichiátriai betegségek (skizofrénia, depresszió stb.)</li> <li>Neurológiai betegségek (generalizált epilepszia stb.)</li> </ul>

## 7. TÁBLÁZAT

## Az agy három magatartási rendszere Robert Cloninger szerint

Magatartási rendszer: <i>Behavioural system:</i>	Aktiváló <i>Activation (BAS)</i>	Gátló <i>Inhibition (BIS)</i>	Fenntartó <i>Maintenance (BMS)</i>
Vezető személyiségjegy:	Extroverzió <i>Extroversion</i>	Neuroticizmus <i>Neuroticism</i>	Pszichoticizmus <i>Psychoticism</i>
Vezető magatartásjegy:	Újdonságkeresés <i>Novelty seeking</i>	Sérüléskerülés <i>Harm avoidance</i>	Jutalomfüggés <i>Reward dependence</i>
Felelős neurotranszmitter:	Dopamin	Szerotonin	Noradrenalin

## A parametrikus képi adatok feldolgozása

A funkcionális képalkotó eljárásokkal nyert parametrikus képi adatok feldolgozása, a „képfeldolgozás” szinte önálló „művészetté” nőtte ki magát az elmúlt évek során. A képfeldolgozás során figyelembe kell venni, hogy a funkcionális képalkotó eljárások térbeli feloldóképessége elmarad az anatómiai képalkotó eljárások térbeli feloldóképessége mögött, ezért a funkcionális adatokat egyeztetni kell az anatómiai adatokkal. Leggyakrabban ugyanabban a kísérleti személyben, akin funkcionális képalkotó eljárással (PET, fMRI) vizsgálatot végzünk, elvégezzük az agy anatómiai (MRI) vizsgálatát is. Az így kapott képi adatokat egyeztetni kell: ez a parametrikus képi adatok feldolgozásának első lépése, a *képregisztráció*.

A képi információk feldolgozásának egyik nagy problémája az, hogy az egyedi agyak között nagy a forma- és nagyságbeli különbség, a többrésztvevős vizsgálatok során az egyes agyakat szeretnénk egymással összehasonlítani, statisztikai átlagfelvételeket készíteni, az eltérő berendezéseken készült anatómiai és funkcionális felvételeket egymással egyeztetni stb. Mindez szükségessé teszi azt, hogy a különböző agyfelvételeket *egységes koordináta-rendszerben* tudjuk megvizsgálni, illetve hogy a különböző méretű és alakjukat tekintve nagy varianciát mutató egyedi agyakat egységes formába tudjuk *standardizálni*.

Az egységes koordináta-rendszer kialakítása terén az idegsebészek már az ötvenes években megvetették az *agy sztereotaxia* alapjait. A hatvanas években Jean Tailarach francia idegsebész munkatársaival kidolgozta a jelenleg is használt sztereotaxiás konvenciót, amelyet a funkcionális képalkotó eljárások terén használunk (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

A sztereotaxia megoldotta azt a kérdést, hogy a legkülönbözőbb agyakról nyert képi információkat egységes koordináta-rendszerben tudjuk kezelni, de az agyak egyedi varianciájának problémáján nem segített. Ez viszont különösen érdekes akkor, amikor nagyszámú vizsgálat eredményét szeretnénk egymással összehasonlítani, avagy amikor az így nyert adatokat egységes adatbázisba kívánjuk elhelyezni. Az agyak tér- és alakbeli standardizálásánk kérdésében a számítógépes agyatlaszok nyújtanak segítséget, melyek lehetővé teszik, hogy mind alakban, mind méretben egy referenciaagyhoz „idomítsuk” az egyedi agyakat (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

A funkcionális képi adatok feldolgozásának kiemelkedő jelentőségű lépése a statisztikai kiértékelés. A leggyakrabban használt statisztikai megközelítések alapulhatnak magukon az adatokon (ilyenkor nem „befolyásolja” a kiértékelést semmiféle null-hipotézis, *data-driven statistics*) vagy egy-egy előfeltételezésen (amikor is a kísérletező által kijelölt hipotézis érvényességét szeretnénk megvizsgálni, *hypothesis-driven statistics*). Az adaton alapuló statisztikák általában többfaktoros, háromdimenziós, minden képelem (voxel) parametrikus értékét megvizsgáló variancia-analízis alapú statisztikai modellek (GLM = *general linear model*; SPM = *statistical parametric mapping*). A hipotézisen alapuló statisztikák esetében a kísérletezőnek egyes régiókat kell kijelölnie (ROI = *region-of-interest*; VOI = *volume-of-interest*), és a kijelölt régiókon belüli változásokat hasonlítja össze a különböző tesztlapokban (*VOI-based / ROI-based statistics*).

A feldolgozott képi adatok kiértékelésénél komoly segítséget jelentenek a különféle agyi adatbázisok, amelyek eligazítást adhatnak az agy finomstruktúráiról (például az egyes Brodmann-áreák elhelyezkedéséről vagy az agy receptorarchitektúrájáról), avagy az egyes agykérgi területeknek a különböző stimulációk hatására történt aktiválásáról (*lásd hátul x. tábla x. ábra*).

## IRODALOM

- Belliveau J. W. – Kennedy D. N. J. et al. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 254:716–719.
- Clarke, E. – Dewhurst, K. (1996). *An Illustrated History of Brain Function*. Norman Publishing, 1996.
- Cloninger, R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments* 3:167–226.
- Cormack, A. M. (1963). Representation of a function by its line integrals with some radiological applications. *J. Appl. Physics* 35:2722–2727.
- Cormack, A. M. (1964). Representation of a function by its line integrals with some radiological applications. II. *J. Appl. Physics* 35:2908–1913.
- Cselényi, Z. – Sóvágó, J. et al. (2002). Computerised monkey brain atlas for anatomical and functional mapping. (*Neuroimage*), in press.
- Damasio, H. – Damasio, A. R. (1989). *Lesion Analysis in Neuropsychology*. Oxford University Press.
- Descartes, R. (1662). *De Homine*.
- Farde, L. – Gustavsson, JP, – Jonsson E. (1997). D2 dopamine receptors and personality traits. *Nature*. 385:590.
- Fischer H. – Tillfors M. – Furmark T. – Fredrikson M. (2001). Dispositional pessimism and amygdala activity: a PET study in healthy volunteers. *Neuroreport*. 12:1635–1638.
- Frackowiak, R. J. S. – Friston, K. J. – Frith, C. D. – Dolan, R. J. – Mazziotta, J. C. (eds.) (1997). *Human Brain Function*. San Diego, Academic Press.
- Greitz, T. – Ingvar, D. H. – Widén, L. (1985). *The Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography*. Raven Press.
- Gulyás B. – Cowey A. – Heywood C.A. – Popplewell D. – Roland P. E. (1998). Visual form discrimination from texture cues: a PET study. *Hum Brain Mapp*. 6:115–127.
- Gulyás B. – Roland P. E. (1991). Cortical fields participating in form and colour discrimination in the human brain. *Neuroreport*. 2:585–588.
- Gulyás, B. (2001). The dynamics of cortical macronetworks in the human brain. *Brain Res. Bull* 53:251–253.
- Gulyás, B. – Roland, P. E. (1995). Visual cortical fields participating in spatial frequency and orientation discrimination: functional anatomy by positron emission tomography. *Human Brain Mapping* 3:133–152.
- Gulyás, B. – Müller-Gärtner, H. W. (eds.) (1998). *Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.
- Gulyás, B. (2001). Neural networks for internal reading and visual imagery of reading: A PET study. *Brain Res. Bull* 53:319–328.
- Haldin C. – Gulyás B. – Farde L. (2001). PET studies with carbon-11 radioligands in neuropsychopharmacological drug development. *Curr Pharm Des*. 18:1907–1929.
- Hounsfield, G. N. (1973). Computerised transverse axial scanning (tomography) I: Description of system. *Br J Radiol* 46:1016–1022.
- Kovács, G. – Gulyás, B. – Roland, P. E. (1998). Processing of 2D and 3D shapes in the visual association cortex. *Neuroimage* 7:S335.
- Kreiman, G. – Koch, C. – Fried, I. (2000). Imagery neurons in the human brain. *Nature* 408:357–361.
- Ledberg, A. (2000). Robust estimation of the probabilities of 3-D clusters in functional brain images: application to PET data. *Hum Brain Mapp*. 9:143–155.
- Ledberg, A. – Lkerman, S. – Roland, P. E. (1998). Estimation of the probability of 3D clusters in functional brain images. *Neuroimage* 8:113–128.
- Ojemann, G.A. – Schoenfield-McNeill J. (1998). Neurons in human temporal cortex active with verbal associative learning. *Brain Lang* 64:317–327
- Penfield, W. G. – Rasmussen, T. (1957). *The Cerebral Cortex of Man*. MacMillan.
- Penfield, W. G. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*.
- Penfield, W. G. (1950). *The Cerebral Cortex of Man*.
- Penfield, W. G. (1958). *The Excitable Cortex in Conscious Man*.
- Poppelreuter, W. (1917). *Die psychischen Schädigung durch Kopfschuss im Kriege 1914/16*. Leipzig, Verlag von Leopold Voss.
- Roland P. – Svensson G. et al. (1996) A database generator for human brain imaging. *Trends Neurosci*. 24:562–564.
- Roland P.E. – Gulyás B. (1996). Assumptions and validations of statistical tests for functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 11:2232–2235.

- Roland, P. E. (1993). *Brain Activation*. New York, Wiley and Sons. 589.
- Savic, I. - Gulyás, B. (2000). PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *NeuroReport* 11:2861-2866.
- Savic, I. - Berglund, H. - Gulyás, B. - Roland, P. E. (2001). Odorous steroids cause sex differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron* 31:661-668.
- Savic, I. - Gulyás, B. - Larson, M. - Roland, P. E. (2000). Olfactory functions are mediated by hierarchical and parallel processing. *Neuron* 26:735-745.
- Schwartz T.H. - Haglund M.M. - Lettich E. - Ojemann G. A. (2000). Asymmetry of neuronal activity during extracellular microelectrode recording from left and right human temporal lobe neocortex during rhyming and line-matching. *J Cogn Neurosci* 12:803-812.
- Talairach, J. - Tournoux, P. (1998). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain : 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Verlag.
- Talairach, J. - Szikla, G. et al. (1967). *Atlas d'Anatomie Stéréotaxique du Télencéphale*. Paris, Masson & Cie. 326.
- Ter-Pogossian, M. M. - Phelps, M. E. - Hoffman, E. J. (1975). A positron emission transaxial tomograph for nuclear medicine imaging (PETT). *Radiology* 114:89-98.
- Toga, A. W. - Mazziotta, J. C. (1996). *Brain Mapping. The Methods*. Academic Press.
- Toga, A. W. - Mazziotta, J. C. (2000). *Brain Mapping. The Systems*. Academic Press.
- Vidnyánszky, Z. - Gulyás, B. - Roland, P. E. (2000). Visual form and position discrimination with identical stimuli: A PET study. *Human Brain Mapping* 11:104-116.
- Zeki, S. - Watson, J. D. et al. (1991). A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci*. 11:641-649.