

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

мр Оливера Б. Швељо

**ДЕТЕКЦИЈА ЕЛОКВЕНТНИХ ГОВОРНИХ  
МОЖДАНИХ ЗОНА ФУНКЦИОНАЛНОМ  
МАГНЕТНОМ РЕЗОНАНЦОМ**

докторска дисертација

Београд, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

Olivera B. Šveljo, M.Sc.

**FMRI IDENTIFICATION OF ELOQUENT  
LANGUAGE BRAIN AREAS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

## **Чланови комисије**

Др Бранимир Рељин, редовни професор у пензији (ментор)  
Електротехнички факултет, Универзитет у Београду  
(ужа научна област: дигитална обрада сигнала/слике)

Др Милка Ђулић, научни саветник у пензији (ментор)  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,  
Универзитет у Београду  
(ужа научна област: неурофизиологија)

Проф. др Милош Лучић,  
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду  
(ужа научна област: неурорадиологија)

Доц. др Катарина Копрившек,  
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду  
(ужа научна област: неурорадиологија)

Проф. др Ирени Рељин  
Електротехнички факултет, Универзитет у Београду  
(ужа научна област: дигитална обрада сигнала/слике)

**Датум одбране:**

## ***Захвалница***

Захваљујем се мојим менторима проф. др. Бранимиру Рељину и др Милки Ђулић, који су ме кроз процес израде ове дисертације водили у најбољој традицији Београдског Универзитета, колегама из Центра за имидинг дијагностику у Сремској Каменици, на поверењу, стрпљењу и подршци, током свих ових година, др Љубодрагу Минићу са Војномедицинске академије који је својим знањем и искуством значајно допринео успеху ове дисертације, као и проф. Драгани Бајић и др Татјани Лончар -Турукало са Факултета Техничких Наука у Новом Саду, које су биле ту увек када ми је била потребна помоћ и подршка.

Посебну захвалност дугујем многобројним бившим студентима са наших универзитета који се магнетном резонанцом са различитих аспеката баве у истраживачким центрима широм света, од којих су се неки вратили и значајно допринели да ова техника заживи и у нашој земљи. Они су ми били велика инспирација приликом израде ове дисертације и њима је ова дисертација посвећена.

# ДЕТЕКЦИЈА ЕЛОКВЕНТНИХ ГОВОРНИХ МОЖДАНИХ ЗОНА ФУНКЦИОНАЛНОМ МАГНЕТНОМ РЕЗОНАНЦОМ

## РЕЗИМЕ

Функционална магнетна резонанца (фМР), у последњој деценији дала је значајан допринос у испитивању различитих аспеката можданих функција како код здравог мозга тако и у различитим патолошким стањима. Сврха ове дисертације била је да испита могућности фМР у детекцији елоквентних говорних можданих зона како код здравих волонтера тако и код пацијената са туморима мозга.

У групи здравих волонтера било је 12 испитаника, 6 мушкараца и 6 жена. Групу пацијената чинило је 17 испитаника (9 мушкараца и 8 жена) са туморима мозга. Код свих испитаника начињени су фМР снимци ендокранијума за два различита стимулуса бројање у напред и бројање у назад, а потом су начињене фМР мапе активираних можданих зона. Поред тога начињене су и групне анализе за здраве испитанике и испитанике са туморима мозга као и групне анализе према полу у овиму обе групе испитаника. За све испитанике и оба стимулуса израчунат је индекс латерализације говора.

Код здравих испитаника на задате стимулусе активирана је дистрибуирана мрежа можданих зона која је осим канонских говорних зона у инфериорном фронталном гирусу (ИФГ) и супериорном темпоралном гирусу (СТГ) подразумевала и активност у примарним моторним зонама, суплементној моторној зони, префронталним регијама, церебелуму и медијалним аспектима темпоралног режња а уочене су одређене разлике у одговору на задате стимулусе између мушкараца и жена. Индекс латерализације био је у складу са проценом латерализације говора за све посматране здраве испитанике. Код испитаника са туморима мозга осим примарних говорних зона у ИФГ и СТГ идентификована је активност у примарним моторним зонама, префронталним регијама, церебелуму и у

медијалним аспектима темпоралног режња. Осим тога уочена је и активност у сензори-моторним зонама, окципиталним и паријеталним регијама. Уочене су и одређене разлике у možданом одговору на задате стимулусе између жена и мушкараца. Индекс латерализације код испитаника са туморима мозга само делимично је био у складу са проценом латерализације говора, за ову групу испитаника.

Предложени стимулуси омогућили су детекцију нижих нивоа дистрибуиране говорне мреже и дали добру основу за интерпретацију статуса функције говора како код здравих испитаника тако и код пацијената са туморима мозга.

**Кључне речи :** функционална магнетна резонанца (фМР), говор, елоквентне možдане зоне, тумори мозга

**Научна област:** биомедицинско инжењерство

**УДК:**

# FMRI IDENTIFICATION OF ELOQUENT LANGUAGE BRAIN AREAS

## ABSTRACT

Functional magnetic resonance imaging (fMRI), in the last decade, has made significant contributions in the study of various brain functions in the healthy brain and in different pathological brain conditions as well. The purpose of this thesis was to explore the possibilities of fMRI in detection of eloquent language cortex in healthy volunteers and patients with brain tumors.

In the group of healthy volunteers there were 12 subjects, 6 males and 6 females. In the patient group there were 17 patients, (9 males and 8 females) with brain tumors. For all participants fMR exam was made for two different stimuli, counting forward and counting backward. After that fMR maps of activated brain areas were made. In addition, group analysis for healthy individuals and patient with brain tumors were made, as well as group analysis according to gender for both groups. For all subjects and both stimulus laterality index was calculated.

In healthy subject for both stimulus distributed network of cortical areas were detected. Besides of canonical language areas in inferior frontal gyrus (IFG) and superior temporal gyrus (STG), activation in primary motor areas, supplementary motor areas, prefrontal region, cerebellum and medial temporal region were detected. There were some differences in response to given stimuli between females and males. Laterality index was consistent with the assessment of speech lateralization in all observed healthy subjects.

In patients with brain tumors besides the brain areas identified in healthy volunteers, additional activity was observed in sensory motor areas, the occipital and parietal region. There were certain differences in brain responses for given stimuli between females and males in this group as well. Laterality index in patients with brain tumors were only partially in line with the evaluation of language lateralization in this group.

The proposed stimuli allowed detection of lower levels of distributed cortical language network and provide a good basis for interpreting the functional status of language in healthy individuals and in patients with brain tumors as well.

Key words: functional magnetic resonance imaging (fMRI), language, eloquent brain areas, brain tumors

Scientific field: biomedical engineering  
UDK



СПИСАК КОРИШЋЕНИХ СКРАЋЕНИЦА  
-српски-

| Скраћеница | Пуни назив                       |
|------------|----------------------------------|
| АВМ        | Артеријско Венска Малформација   |
| АДФ        | Аденозиндифосфат                 |
| АТФ        | Аденозинтрифосфат                |
| ГЛМ        | Генерални Линеарни Модел         |
| ДКС        | Директна Кортикална Стимулација  |
| ЕЕГ        | Електроенцефалографија           |
| ЕПС        | Ехо Планарно Снимање             |
| ИЛ         | Индекс Латерализације            |
| ИФГ        | Инфериорни Фронтални Гирус       |
| МР         | Магнетна Резонанца               |
| ПЕТ        | Позитронска Емисиона Томографија |
| РФ         | Радио Фреквентно                 |
| СМЗ        | Суплементна Моторна Зона         |
| СТГ        | Супериорни Темпорални Гирус      |
| фМР        | функционална Магнетна Резонанца  |
| ФТ         | Фуријеова Трансформација         |

## СПИСАК КОРИШЋЕНИХ СКРАЋЕНИЦА

-енглески-

| Скраћеница | Пуни назив (у оригиналу)                      | Објашњење (на српском)   |
|------------|---|--|
| BET        | Brain Extraction Tool                         | Софтверски алат за издвајање<br>можданог паренхима   |
| BOLD       | Blood Oxygen Level Dependent                  | Техника МР снимања којом је<br>могуће идентификовати локални<br>порастан нивоа кисеоника у малим<br>крвним судовима  |
| DTI        | Diffusion Tensor Imaging                      | Дифузионо векторско снимање  |
| FEAT       | FMRI Expert Analysis Tool                     | Софтверски алат који омогућава<br>анализу фМР сигнала и формирање<br>мапа статистичких параметара  |
| FID        | Free Induction Decay                          | Опадање слободне индукције   |
| FILM       | FMRI B's Improved Linear Model                | Статистички програмски пакет<br>којим се идентификују зоне са<br>повећаним МР сигналом током<br>фМР експеримента   |
| FLAME      | FMRI B's Local Analysis of Mixed Effects      | Софтверски пакет за<br>идентификацију можданих<br>активности у оквиру групе субјеката<br>(група може бити формирана према<br>годинама, полу или неком другом<br>критеријуму) |
| FLIRT      | FMRI B's Linear Image Registration Tool       | Софтверски алат којим се врши<br>регистрација слика субјеката на<br>изабрани стандардни модел мозга  |
| FMRI B     | Oxford Centre for Functional MRI of the Brain | Мултидисциплинарна истраживачка<br>група са Универзитета у Оксфорду<br>која се бави проучавањем можданих<br>функција различитим техникама                                    |
| FSL        | FMRI B's Software Library                     | Програмски пакет који је развила<br>истраживачка група са<br>Универзитета у Оксфорду   |

|         |  |   |
|---------|--|---|
| FWHM    | Full With Half Maximum                                   | Пуна ширина на половини максимума   |
| MCFLIRT | Motion Correction FMRIB`s Linear Image Registration Tool | Софтверски алат за корекцију евентуалних покрета субјекта током аквизиције фМР података           |
| MNI152  | Montreal Neurological Institute 152                      | Стандадни модел мозга на основу 152 снимљена субјекта настао на Монреалском Неуролошком Институту |
| SPM     | Statistical Parametric Mapping                           | Мапирање статистичких параметара  |
| TR      | Repetition Time  | Време понављања   |
| TE      | Echo Time  | Време еха   |

## СПИСАК СЛИКА

| Бр.         |   | Стр. |
|-------------|---|------|
| Слика 1.1.  | Дијаграм енергетских нивоа за протон изложен Земановој интеракцији  | 5    |
| Слика 1.2.  | Прецесија вектора магнетизације у статичком магнетном пољу усмереном у правцу z осе   | 7    |
| Слика 1.3.  | Прецесија вектора магнетизације под утицајем сталног лонгитудиналног поља $B_0$ и променљивог трансверзалног магнетног поља   | 8    |
| Слика 1.4.  | Прецесија вектора магнетизације у референтном оквиру под утицајем поља $B_{eff}$  | 9    |
| Слика 1.5.  | Прецесија вектора магнетизације у ротационом оквиру када је $B_0 = \omega / \gamma$   | 9    |
| Слика 1.6.  | Положај РФ калема унутар статичког поља   | 12   |
| Слика 1.7.  | Сигнал опадања слободне идукције и његова Фуријеова трансформација за а) резонантни сигнал ( $\omega = \omega_0$ ) и б) не-резонантни сигнал ( $\omega \neq \omega_0$ ) | 12   |
| Слика 1.8.  | Утицај нагиба градијената а) и опсега РФ импулса б) на дебљину пресека  | 14   |
| Слика 1.9.  | Принцип фазне модулације  | 14   |
| Слика 1.10. | Принцип фазне модулације и читавање МР сигнала  | 15   |
| Слика 1.11. | Локализација МР сигнала   | 16   |
| Слика 1.12. | Временски дијаграм типичне МР секвенце  | 16   |
| Слика 1.13. | Схематски приказ k- простора  | 17   |
| Слика 1.14. | Схематски приказ реконструисане матрице $N_x \times N_y$ пиксела  | 18   |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Слика 1.15. | Кретање вектора магнетизације услед градијент еха (под претпоставком да нема $T_2$ релаксације) непосредно након имулса од $90^\circ$ спинови су у фази а). Позитиван градијент повећава прецесиону фреквенцију неких спинова и смањује прецесиону фреквенцију других б). Негативан градијент мења знак прецесије те спинови рефазирају в), Након одређеног времена спинови су поново у фази г) | 18 |
| Слика 1.16. | Импулсни дијаграм ЕПС секвенце а) и трајекторија попуњавања $k$ – простора ЕПС секвенце б)  | 19 |
| Слика 1.17. | Криве опоравка лонгитудиналне магнетизације за карактеристична ткива  | 20 |
| Слика 1.18. | Аксијални пресек главе са $T_1$ контрастом: висок интензитет сигнала поткожног масног ткива и низак интензитет сигнала ликвора  | 21 |
| Слика 1.19. | Криве опоравка трансверзалне магнетизације за карактеристична ткива   | 22 |
| Слика 1.20. | Аксијални пресек главе са а) чистим $T_2$ контрастом и б) $T_2^*$ контрастом  | 22 |
| Слика 1.21. | Схематски приказ калемова за генерисање линеарних поља дуж $x$ и $y$ осе, $l = 3.5a$ , $d=0.775a$ и $\phi = 120^\circ$  | 24 |
| Слика 1.22. | Електронско коло за одвајање предајне и пријемне стране РФ калема коришћењем кабла дужине $\lambda/4$   | 25 |
| Слика 1.23. | Шематски приказ МР скенера  | 26 |
| Слика 1.24. | Схематски спољашњи приказ централног нервног система човека са ознакама четири основна режња церебрума: фронталног, паријеталног, окципиталног и темпоралног  | 33 |
| Слика 1.25  | Аксијални пресек мозга са $T_2$ контрастом на коме се јасно уочавају као хиперинтензне латералне коморе   | 34 |
| Слика 1.26. | Моторни (десно) и соматосензорни (лево) хомункулус по Пенфилду. Горе десно: тродимензони приказ моторног хомункулуса  | 36 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Слика 1.27. | Схематски приказ мозга са означеним примарним говорним зонама (Брока и Вернике зоном) (лево) ч мозак Брокиног пацијента који се чува у Музеју патолошке анатомије (Musée Dupuytren) у Паризу  | 41 |
| Слика 1.28. | Схематски приказ повезаности неуралног и васкуларног система  | 44 |
| Слика 1.29. | Временски дијаграм хемодинамског одговора на стимулус   | 46 |
| Слика 1.30  | Пример фМР сигнала пре обраде настао током израде ове дисертације   | 49 |
| Слика 1.31. | Пример филтра 3x3 за потискивање шума на слици  | 50 |
| Слика 1.32. | Корегистрација статистичких мапа на нискорезолутне $T_2^*$ анатомске слике а) високорезолутне $T_1$ слике б) настале током израде ове дисертације   | 55 |
| Слика 4.1.  | Оса оријентације централног нервног система у односу на хоризонтално постављен кичмени стуб код гмизаваца (а) и код људи код којих је кичмени стуб вертикалан б)                              | 62 |
| Слика 4.2.  | Три стандардне томографске равни за приказ можданих структура   | 63 |
| Слика 4.3.  | Анатомски снимак главе високе резолуције са $T_1$ контрастом  | 64 |
| Слика 5.1.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих волонтера са стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак         | 69 |
| Слика 5.2.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код мушких волонтера за стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак          | 71 |
| Слика 5.3.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих испитаница за задати стимулус растућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак | 72 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Слика 5.4.  | Мапе можданих зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ; $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растућег низа бројева код здравих волонтера | 73 |
| Слика 5.5.  | Мапе зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ; $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растућег низа бројева код здравих волонтера          | 73 |
| Слика 5.6.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих волонтера са задатим стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак                                  | 74 |
| Слика 5.7.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код волонтера мушкараца за стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак  | 76 |
| Слика 5.8.  | Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих испитаница са задатим стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак                                 | 77 |
| Слика 5.9.  | Мапе зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ; $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код здравих волонтера        | 78 |
| Слика 5.10. | Мапе зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ; $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код здравих волонтера        | 78 |
| Слика 5.11. | Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената са туморима мозга са задатим стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак                         | 80 |
| Слика 5.12. | Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената мушкараца за стимулус растућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак   | 82 |
| Слика 5.13. | Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијенткиња туморима мозга са задатим стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак                          | 83 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Слика 5.14. | Мапе зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ; $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга   | 84 |
| Слика 5.15. | Мапе зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ; $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга   | 84 |
| Слика 5.16. | Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената са туморима мозга за задати стимулус опадајућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак                                | 85 |
| Слика 5.17. | Статистичке фМР мапе активираних зона код волонтера мушкараца за стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак  | 87 |
| Слика 5.18. | Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијенткиња за стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак   | 88 |
| Слика 5.19. | Мапе зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ; $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга | 89 |
| Слика 5.20. | Мапе зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ; $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга | 89 |



## СПИСАК ТАБЕЛА

| Бр.         |   | Стр. |
|-------------|---|------|
| Табела 1.1. | Квантни број спина за атомска језгра од интереса у медицинским апликацијама   | 3    |
| Табела 1.2. | Садржај воде у карактеристичним ткивима људског организма   | 20   |
| Табела 4.1. | Локализација и тип тумора за посматрану групу пацијената  | 64   |
| Tabela 5.1. | MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безгласног генерисања сукцесивног низа бројева 1-30 код здравих волонтера                     | 71   |
| Tabela 5.2. | MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безгласног генерисања опадајућег низа бројева (30-1) код здравих волонтера                    | 75   |
| Табела 5.3. | Активирани говорне зоне и индекс латерализације код здравих волонтера за стимулус растућег низа бројева   | 79   |
| Табела 5.4  | Активирани говорне зоне и индекс латерализације код здравих волонтера за стимулус опадајућег низа бројева   | 79   |
| Tabela 5.5. | MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безгласног генерисања растућег низа бројева (1-30) код пацијената са туморима мозга           | 81   |
| Tabela 5.6. | MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безгласног генерисања опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга                | 86   |
| Табела 5.7. | Активирани примарне говорне зоне и индекс латерализације код пацијената са туморима мозга за стимулус растућег низа бројева                                   | 90   |
| Табела 5.8. | Активирани примарне говорне и индекс латерализације код пацијената са туморима мозга за стимулус растућег низа бројева  | 91   |
| Табела 5.9. | Преоперативни статус у посматраној групи пацијената , доминантна говорна хемисфера одређена на основу описаних стимулуса и каснији клинички статус пацијената | 92   |

## САДРЖАЈ

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Предговор</b>   | <i>i-xviii</i> |
| <b>1. УВОД - Опште напомене</b>  | 1              |
| <b>1.1 Основни приципи магнетне резонанце</b>                                    | 2              |
| 1.1.1 Квантно механичке основе магнетне резонанце                                | 3              |
| 1.1.2 Основе магнетне резонанце – класичан модел                                 | 7              |
| 1.1.3 Детекција МР сигнала и релаксациона времена                                | 10             |
| 1.1.4 Формирање МР слике   | 13             |
| 1.1.4.1 Градијенти магнетног поља  | 13             |
| 1.1.4.2 Селекција пресека  | 14             |
| 1.1.4.3 Градијент фазе, принцип фазне модулације                                 | 14             |
| 1.1.4.4 Градијент фреквенције, принцип фреквентне модулације, читавање сигнала . | 15             |
| 1.1.4.5 к-простор, Ехо планарно формирање слике (ЕПС - Ехо Планарно Снимање)     | 17             |
| 1.1.5 Контраст ткива на реконструисаној МР слици                                 | 19             |
| 1.1.6 Основне хардверске компоненте  | 23             |
| 1.1.6.1 Контролне компоненте и процесирање сигнала                               | 26             |
| 1.1.6.2 Сигурносни аспекти рада уређаја  | 27             |
| <b>1.2 Основне функције нервног система</b>                                      | 28             |
| 1.2.1 Неурон и нервни импулси– функционални нивои мале модификације              | 29             |
| 1.2.2 Сензо-моторни системи – нивои значајне модификације                        | 30             |
| 1.2.3 Анатомија и функционална организација мозга                                | 32             |
| 1.2.4 Полне разлике у централном нервном систему                                 | 38             |
| 1.2.5 Функционална организација говора   | 39             |
| <b>1. 3 Функционо МР снимање можданих процеса</b>                                | 43             |
| 1.3.1 Локализација нервне активности функционалном магнетном резонанцом          | 44             |
| 1.3.1.1 BOLD ефекат  | 45             |
| 1.3.1.2 Дизајн парадигме   | 47             |
| 1.3.1.3 Анализа фМР података   | 48             |
| 1.3.1.3.1 Припрема података  | 49             |
| 1.3.1.3.1.1 Корекција покрета  | 49             |
| 1.3.1.3.1.2 Потискивање шума на фМР сликама                                      | 49             |
| 1.3.1.3.1.3 Потискивање шума фМР сигнала у временском домену                     | 51             |
| 1.3.1.3.2 Мапе статистичких параметара   | 51             |
| 1.3.1.3.3 Генерални линеарни модел   | 52             |
| 1.3.1.3.4 Приказ слика и поређење  | 55             |
| 1.3.1.4 Клиничке и истраживачке апликације функционалне магнетне резонанце       | 57             |
| <b>2. ЦИЉ</b>  | 60             |
| <b>3. ХИПОТЕЗЕ</b>   | 61             |
| <b>4. МЕТОДЕ РАДА</b>  | 62             |
| 4.1. Ознаке позиција можданих структура  | 63             |
| 4.2. Субјекти испитивања   | 63             |
| 4.3. Симпоматологија испитиваних болесника                                       | 64             |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 4.4       | Експериментални протокол   | 65         |
| 4.5       | Сигурносни аспекти снимања   | 65         |
| 4.6       | Аквизиција података  | 66         |
| 4.7       | Процесирање слика  | 67         |
| <b>5.</b> | <b>РЕЗУЛТАТИ</b>   | <b>69</b>  |
| 5.1       | Активирани мождане зоне и латерализација говора за задате стимулусе код здравих испитаника                           | 69         |
| 5.1.1     | Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код здравих испитаника                                     | 69         |
| 5.1.2     | Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код здравих испитаника према полу                          | 71         |
| 5.1.3     | Активирани мождане зоне за стимулус опадајућег низа бројева код здравих испитаника                                   | 74         |
| 5.1.4     | Активирани мождане зоне за стимулус опадајућег низа бројева код здравих испитаника према полу                        | 76         |
| 5.1.5     | Латерализација говора за посматране стимулусе код здравих испитаника   | 78         |
| 5.2       | Активирани мождане зоне и латерализација говора за задате стимулусе код пацијената са туморима мозга                 | 80         |
| 5.2.1     | Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга                           | 80         |
| 5.2.2     | Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга према полу                | 82         |
| 5.2.3     | Активирани мождане зоне пацијената за стимулус опадајућег низа бројева   | 85         |
| 5.2.4     | Активирани мождане зоне пацијената за стимулус опадајућег низа бројева према полу                                    | 87         |
| 5.2.5     | Индекс латерализације говора за посматране стимулусе код пацијената са туморима мозга                                | 90         |
| 5.2.6     | Доминантна говорна хемисфера, преоперативни и  |            |
| <b>6.</b> | <b>ДИСКУСИЈА</b>   | <b>94</b>  |
| 6.1.      | Неуробиолошка основа говора  | 94         |
| 6.2.      | Утицај врсте говорних задатака на активирање можданих зона   | 96         |
| 6.3.      | Мождани одговори на задате говорне стимулусе код здравих испитаника  | 101        |
| 6.4.      | Мождани одговори на задате говорне стимулусе код пацијената са туморима мозга..                                      | 108        |
| 6.5.      | Латерализација говора и идентификација елоквентних говорних зона за задате стимулусе у здравих и болесних испитаника | 116        |
| 6.6.      | Значај идентификације доминантне говорне хемисфере и примена фМР   | 118        |
| 6.7.      | Функционална магнетна резонанца за и против  | 129        |
| <b>7.</b> | <b>ЗАКЉУЧАК</b>  | <b>132</b> |
| <b>8.</b> | <b>ЛИТЕРАТУРА</b>  | <b>135</b> |
|           | <b>БИОГРАФИЈА АУТОРА</b>   | <b>144</b> |

## 1. УВОД

### *Опште најомене*

И поред великог напретка науке и технологије у последњем веку, мозак остаје најфасцинантнији и вероватно најмистериознији орган у животињском, односно људском организму. Сложени механизми сазнајних процеса и свести одувек су заокупљали пажњу научника, филозофа, теолога... Током средњег века једна од најважнијих научних расправа вођена је између оних који су заступали торију да свесно понашање потиче из срца и оних који су веровали да је за то заслужан мозак У 17. веку Томас Вилис (Thomas Willis) изложио је теорију према којој различити делови мозга управљају различитим функцијама тела а посебан значај придавао је скупу крвних судова који се налазе у бази лобање а који се и данас њему у част називају Вилисовим полигоном (*Clare 1997*).

Откриће електрицитета у 19. веку довело је не само до значајног технолошког напретка већ и до унапређења знања у неуронаукама. Електричном стимулацијом различитих кортикалних зона на експерименталним животињама, мапиран је моторни кортекс који је до данас остао једна од најбоље истражених можданих зона. Иако се претпостављало да је и моторни кортекс код људи организован на сличан начин, овако настали модел моторних можданих путева код људи, добио је своју потврду и допуну тек средином 20. века када је сачињена детаљна мапа хуманог моторног и сензоримоторног кортекса, при електричној стимулацији ових зона током неурохируршких интервенција. Паралелно са истраживањем можданих

функција електричном стимулацијом значајан напредак у дефинисању можданих зона које су задужене за поједине функције људског тела, постигнут је и неуролошким испитивањима пацијената са неуролошким дефицитима. У многим случајевима ови дефицити последица су можданих оштећења у зонама које су задужене за реализацију одређених функција, а локализација ових оштећења утврђивана је после смрти пацијента.

Размеђа 20. и 21. века несумњиво је обележена мултидисциплинарним напорима истраживача у различитим областима науке. Тако су и детаљна медицинска, физиолошка, анатомска, као и биохемијска, биофизичка истраживања можданих функција људи (здравих и болесних) омогућена тек крајем 20. века са појавом нових техника снимања, првенствено позитронске емисионе томографије (ПЕТ) и магнетне резонанце (МР). Ради разумевања сложене проблематике ове дисертације из области мултидисциплинарних наука - од теоријске и примењене физике, преко дигиталне обраде слике и обраде и анализе физиолошких сигнала до неуробиологије, патофизиологије и неурохирургије, било је неопходно одређене принципе и појмове нешто детаљније обрадити, а посебна пажња посвећена је основама магнетне резонанце.

Ова дисертација је резултат вишегодишњег рада на примени функционалне магнетне резонанце у детекцији и локализацији одређених функционалних подручја мозга, посебно елоквентних говорних зона у болесних и здравих људи.

## **1.1 Основни приципи магнетне резонаце**

Феномен магнетне резонаце први су уочили Феликс Блох (Felix Bloch) и Едвард Пурсел (Edward Purcell) 1946. године, а за свој рад 1952. године добили су Нобелову награду. Врло брзо овај феномен прихваћен је у научним круговима као изузетно моћан алат у анализи хемијског састава и структуре биолошких ткива. Пол Лотербур (Paul Lauterbur) 1973. године предложио је метод формирања слике применом локално индукованих градијентних магнетних поља. Питер Менсфилд (Peter Mansfield) био је водећи у групи

научника који су ову идеју прихватили и разрадили технике које су омогућиле снимање унутрашње структуре људског тела заснованог на феномену магнетне резонанце. За свој допринос развоју нових медицинских дијагностичких техника 2003. године награђени су Нобелово наградом за медицину (*Bloch 1952; Purcell 1952; Lauterbur 2003; Mansfield 2003*).

### 1.1.1 Квантно механичке основе магнетне резонанце

Квантно механички модел атомског језгра који је поставио Дирак (Dirac) 1930. године, предвидео је угаони моменат спина, који су неколико година раније уочили Штерн (Stern) и Герлах (Gerlach) на примеру електрона који се није уклапао у раније прихваћен Боров (Bohr) модел атома (*Kragh 2000*).

Угаони моменат спина карактерише се квантним бројем спина, који је карактеристичан за свако атомско језгро (Табела 1.1).

*Табела 1.1. Квантни број спина за атомска језгра од интереса у медицинским апликацијама*

| језгро          | квантни број спина |
|-----------------|--------------------|
| $^1\text{H}$    | $\frac{1}{2}$      |
| $^2\text{H}$    | 1                  |
| $^{12}\text{C}$ | 0                  |
| $^{13}\text{C}$ | $\frac{1}{2}$      |
| $^{19}\text{F}$ | $\frac{1}{2}$      |
| $^{31}\text{P}$ | $\frac{1}{2}$      |

Да би језгро имало својство магнетне резонанце његов квантни број спина треба да буде различит од нула. У медицинским апликацијама магнетне резонанце најчешће коришћено језгро је језгро водоника ( $^1\text{H}$ ), због високог процента његове заступљености у људском организму.

Угаони моменат спина  $P$  је векторска величина а његова амплитуда дата је изразом :

$$|P| = \hbar \sqrt{s(s+1)} \quad (1.1)$$

где је  $\hbar$  Планкова константа а  $s$  квантни број спина.

Уколико се језгро атома са угоним моментом спина  $P$  нађе у страном магнетном пољу у правцу  $z$ -осе могуће вредности  $z$  компоненте угаоног момента биће:

$$P_z = \hbar m_s \quad (1.2)$$

где је  $m_s$  секундарни квантни број спина који може имати вредности од  $-s$  до  $+s$  у корацима од 1, односно  $2s + 1$  различитих вредности.

Дакле, за протон са квантним бројем спина  $1/2$ , постоје две могуће вредности  $P_z = \pm \frac{1}{2}\hbar$ .

Енергија система са спином одређује се на основу Хамилтоновог оператора. У овом случају форма Хамилтоновог оператора може се одредити на основу класичне теорије електромагнетизма за енергију магнетног момента система у страном магнетном пољу.

Магнетни момент језгра,  $m$ , пропорционалан је угаоном моменту спина :

$$m = gP \quad (1.3)$$

где је  $g$  коефицијент пропорционалности који називамо жиромагнетним моментом. Вредност жиромагнетног момента је карактеристичан за свако језгро и за језгро водоника односно протон износи  $2.675 \times 10^8 \text{ rad/s/T}$ .

Уколико се систем са магнетним моментом нађе у страном магнетном пољу  $B$ , његова енергија биће одређена са :

$$E = -mB \quad (1.4)$$

те на основу једначина 1.1, 1.3 и 1.4 Хамилтонијан може бити дефинисан као:

$$H = -\hbar g B_s \quad (1.5)$$

Како је се по конвенцији спољашње магнетно поље примењује у правцу  $z$ -осе Хамилтонијан постаје:

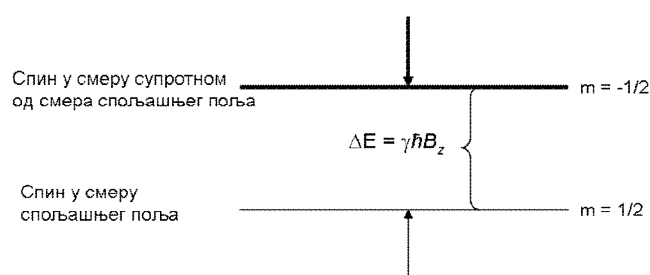
$$H = -\hbar g B_z s_z \quad (1.6)$$

и познат је као Земанов хамилтонијан. На основу овога користећи Шредингерову једначину, може се одредити енергија стационарног стања:

$$\begin{aligned}
H|m_s\rangle &= E|m_s\rangle \\
&= -\mathbf{hg}B_z s_z |m_s\rangle \\
&= -\mathbf{hg}B_z m_s |m_s\rangle \quad \dots \\
&\dots \\
E &= -\mathbf{hg}B_z m_s
\end{aligned}
\tag{1.7}$$

Како је за протон  $m_s = \pm 1/2$ , разлика у енергији између два стања биће :

$$\Delta E = \mathbf{hg}B_z \tag{1.8}$$



Слика 1.1. Дијаграм енергетских нивоа за протон изложен Земановој интеракцији

Овај ефекат назива се Земаново раздвајање и приказано је дијаграмом енергетских нивоа на слици 1.1. Ова два стања обично називамо паралелним и антипаралелним стањем при чему је антипаралелно стање, стање више енергије. Прелазак из једног у друго стање могућ је само уколико дође до апсорпције или емисије фотона фреквенције  $\nu_0$ , тако да је разлика енергија дата изразом:

$$\Delta E = \mathbf{hg}B_z = h\nu, \text{ односно}$$

$$\nu = \frac{g}{2p} B_z \tag{1.9}$$

преласком на угаону учестаност једначина 1.9 може се написати у облику:

$$w = gB \tag{1.10}$$

познату као **Ларморова (Larmor) једначина** која представља основни постулат феномена магнетне резонанце, а учестаност  $w$  називамо **Ларморовом учестаностношћу** и њена вредност је карактеристична за свако атомско језгро.

Описани квантномеханички феномен чини основу технике магнетне резонанце која се користи у медицинским снимањима. Промена енергетских



стања атомских језгара према квантномеханичком моделу могућа је искључиво абсорпцијом или емисијом електромагнетног зрачења чија је фреквенција једнака Ларморовој учестаности за посматрани атом а Ларморова учестаност зависи искључиво од интензитета спољашњег магнетног поља.

У реалним проблемима не може се посматрати само једно атомско језгро узоловано, већ скуп језгара који се налазе у одређеном енергетском стању, те се теоријска разматрања морају проширити на посматрање скупова атома.

Појединчно стабилно стање  $\Psi$  које представља линеарну комбинацију могућих стања спина за одређено језгро дат је изразом:

$$|\Psi\rangle = \sum_{m_s} a_{m_s} |m_s\rangle \quad (1.11)$$

На основу Болцманове статистике може се показати да је разлика у броју језгара у једном и другом енергетском стању уколико су у питању језгра са два могућа стања спина приближно једнака:

$$\Delta N = \frac{\mathbf{hg}B}{2k_B T} \quad (1.12)$$

где је  $k_B$  Болцманова константа а  $T$  температура.

Под предпоставком да језгра са спином у правцу поља имају магнетни моменат  $\frac{1}{2}\mathbf{hg}$  а језгра са антипаралелни спином магнетни моменат  $-\frac{1}{2}\mathbf{hg}$  укупна магнетизација дата је изразом:

$$M = \Delta N \left( \frac{1}{2} \mathbf{hg} \right) \left( \frac{\mathbf{hg}B}{2k_B T} \right) = \Delta N \left( \frac{1}{2} \mathbf{hg} \right)^3 \frac{B}{k_B T} \quad (1.13)$$

Уколико понашање појединачних спинова посматрамо збирно на основу вектора магнетизације феномен магнетне резонанце и њену примену у биомедицини могуће је посматрати кроз феномене класичне електромагнетне теорије.

### 1.1.2 Основе магнетне резонанце – класичан модел

Уколико се скуп спинова са укупним вектором магнетизације  $\mathbf{M}$  нађе у спољашњем магнетном пољу  $\mathbf{B}_0$ , услед дејства магнетних сила доћи ће до померања вектора магнетизације према изразу:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = g\mathbf{M} \times \mathbf{B}_0. \quad (1.14)$$

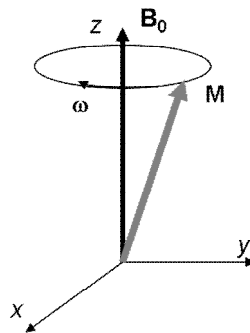
Уколико је спољашње магнетно поље статичко и у правцу  $z$ -осе тако да је  $\mathbf{B} = B_0 \mathbf{k}$  једначина 1.14 може се написати у облику три диференцијалне једначине:

$$\frac{dM_x}{dt} = gM_y B_0; \quad \frac{dM_y}{dt} = -gM_x B_0; \quad \frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (1.15)$$

Решење овог система диференцијалних једначина дато је следећим изразима:

$$\begin{aligned} M_x(t) &= M_x(0)\cos \omega_0 t + M_y(0)\sin \omega_0 t \\ M_y(t) &= -M_x(0)\sin \omega_0 t + M_y(0)\cos \omega_0 t \\ M_z(t) &= M_z(0) \end{aligned} \quad (1.16)$$

где је  $\omega_0 = g B_0$ . Ове једначине заправо описују прецесију вектора магнетизације око  $z$ -осе (слика 1.2).



Слика 1.2. Прецесија вектора магнетизације у статичком магнетном пољу усмереном у правцу  $z$  осе

Уколико се вектор магнетизације настао услед дејства стационарног поља  $\mathbf{B}_0$ , изложи и временски променљивом пољу,  $\mathbf{B}_1$ , угаоне фреквенције  $\omega_0$  и то у правцу нормалном на правац стационарног поља, циркуларно поларизована компонента променљивог магнетног поља  $\mathbf{B}_1$ , која ротира у правцу вектора магнетизације, биће дата изразом:

$$B_1(t) = B_1 \cos \omega_0 t \mathbf{i} - B_1 \sin \omega_0 t \mathbf{j} \quad (1.17)$$

Увођењем овог израза у израз 1.14 добијамо:

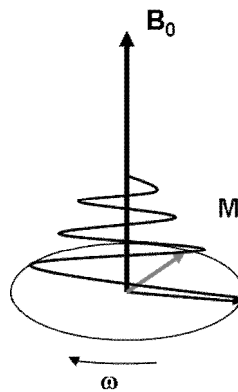
$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= g[M_y B_0 + M_z B_1 \sin \omega_0 t] \\ \frac{dM_y}{dt} &= g[M_z B_1 \cos \omega_0 t - M_x B_0] \\ \frac{dM_z}{dt} &= g[-M_x B_1 \sin \omega_0 t - M_y B_1 \cos \omega_0 t] \quad . \quad (1.18)\end{aligned}$$

Уколико је почетно стање  $M(0) = M_0 k$  познато, решења ових диференцијалних једначина дата су изразима:

$$\begin{aligned}M_x(t) &= M_0 \sin \omega_1 t \sin \omega_0 t \\ M_y(t) &= M_0 \sin \omega_1 t \cos \omega_0 t \\ M_z(t) &= M_0 \cos \omega_1 t \quad \dots(1.19)\end{aligned}$$

где је  $\omega_1 = gB_1$ .

Из овога следи да вектор магнетизације који се нађе у овим условима прецесира око правца поља  $B_0$  са угаоном фреквенцијом  $\omega_0$  и око правца поља  $B_1$  као на слици 1.3.



*Слика 1.3 Прецесија вектора магнетизације под утицајем сталног лонгитудиналног поља  $B_0$  и променљивог трансверзалног магнетног поља  $B_1$*

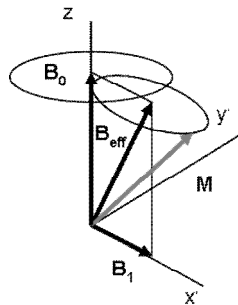
Како је кретање вектора магнетизације при дејству два поља спирално, ради лакшег сналажења обично се уводи референтни оквир за шематски приказ кретања овог вектора. Уобичајен приказ вектора магнетизације подразумева ротирање референтног оквира око  $z$  – осе са угаоном учестаношћу  $\omega_0$ . Уколико референтни вектор посматрамо у координатном систему  $(x', y', z)$  једначина 1.14 може се писати у облику:

$$\frac{dM}{dt} = gM \times B_{eff} \quad (1.20)$$

где је

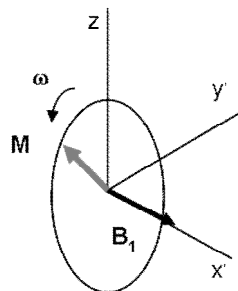
$$B_{eff} = \left( B_0 - \frac{W}{g} \right) k + B_1 i' \quad (1.21)$$

а  $(i', j', k)$  јединични вектори у координатном систему  $(x', y', z)$ . Решавање овог система једначина показује да вектор магнетизације прецесира око правца поља  $B_{eff}$  као на слици 1.4.



*Слика 1.4. Прецесија вектора магнетизације у референцијном оквиру под утицајем поља  $B_{eff}$*

Уколико је  $B_0 = w/\gamma$ ,  $B_{eff}$  постаје  $B_1 i'$  а вектор магнетизације  $M$  прецесираће око осе  $x'$  (слика 1.5).



*Слика 1.5. Прецесија вектора магнетизације у ротационом оквиру када је  $B_0 = w/\gamma$*

Дакле додавање променљивог магнетног поља  $B_1$  за последицу има ротирање вектора магнетизације око осе  $x'$  са угаоном учестаношћу  $w_1 = gB_1$ .

Најједноставнији начин за постизање ефекта магнетне резонанце је, дакле, примена кратког додатног променљивог магнетног поља на резонантној учестаности. Како су ове учестаности у радиофреквентном опсегу електромагнетних таласа овај импулс називамо и РФ импулсом. Уколико је

дужина трајања РФ импулса  $t$ , вектор магнетизације ће ротирати под углом  $\Theta = g\mathbf{B}_1 t$ , уколико овај угао износи  $90^\circ$  импулс називамо импулсом  $90_x$  што указује да вектор магнетизације прецесира око  $x'$  осе, а код типичне примене магнетне резонанце најчешћа је апликација управо ових импулса. Примена РФ  $90_x$  импулса дакле доводи до скретања вектора магнетизације из правца основног поља  $\mathbf{B}_0$  (лонгитудинални правац) у правац нормалан на правац овог поља односно трансверзалну раван. Када се вектор магнетизације нађе у трансверзалној равни магнетизација може бити детектована и то чини основу МР сигнала (*Hashemi 2003*).

### 1.1.3 Детекција МР сигнала и релаксациона времена

Како апликација резонантног РФ импулса систем спинова изводи из равнотежног положаја, након прекида РФ импулса систем се враћа у равнотежно стање. То подразумева размену енергије између побуђених језгара и околине. Овај процес назива се спин-решетка релаксација (*spin-lattice relaxation*), и заправо показује брзину којом се лонгитудинална компонента магнетизације враћа у равнотежно стање. Карактеристично време које је потребно за повратак лонгитудиналне компоненте магнетизације у равнотежно стање називамо лонгитудиналним временом релаксације и обично га означавамо са  $T_1$ . Повратак лонгитудиналне магнетизације у равнотежно стање описан је изразом:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{(M_z - M_0)}{T_1} \quad (1.22)$$

Осим размене енергије спинова са околином, постоји и размена међусобна размена енергије између спинова. Тај процес је у основи бржи од претходног и карактерисан је временом релаксације  $T_2$  а назива се и спин-спин релаксација. Време релаксације  $T_2$  одређује повратак магнетизације у равнотежни положај у трансверзалној равни односно равни  $xy$ . Повратак трансверзалне магнетизације у равнотежни положај дат је изразима :

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2}, \quad \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \quad (1.23)$$

Узимањем у обзир израза 1.22, 1.23 и 1.15, кретање вектора магнетизације у сталном магнетном пољу након примене РФ импулса одређено је следећим системом једначина:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= gM_y \left( B_0 - \frac{\omega}{g} \right) - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= gM_z B_1 - gM_x \left( B_0 - \frac{\omega}{g} \right) - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= gM_y B_1 - \frac{(M_z - M_0)}{T_1}\end{aligned}\quad (1.24)$$

Једначине 1.24 познате су као Блохове једначине за дати референтни оквир. Непосредно након примене  $\Theta_x$  импулса компоненте вектора магнетизације дате су изразима:

$$\begin{aligned}M_x(0) &= 0 \\ M_y(0) &= M_0 \sin \Theta \\ M_z(0) &= M_0 \cos \Theta\end{aligned}$$

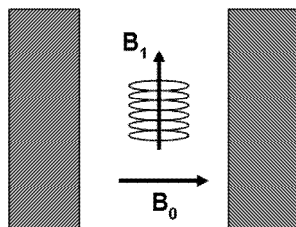
А са овим почетним условима решење Блоховог система једначина дато је изразима:

$$\begin{aligned}M_x(t) &= M_0 \sin \Theta \sin(\omega_0 t) e^{-\left(\frac{t}{T_2}\right)} \\ M_y(t) &= M_0 \sin \Theta \cos(\omega_0 t) e^{-\left(\frac{t}{T_2}\right)} \\ M_z(t) &= M_0 \left[ 1 - (1 - \cos \Theta) e^{-\left(\frac{t}{T_1}\right)} \right]\end{aligned}\quad (1.25)$$

Времена  $T_1$  и  $T_2$  називамо временима релаксације и она директно утичу на контраст МР слике.

Детекција МР сигнала заснива се на принципу електромагнетне индукције. Наиме вектор магнетизације при повратку у равнотежно стање пресеца линије силе основног поља  $\mathbf{B}_0$  и уколико се у близини налази пријемни калем у правцу нормалном на правац основног поља (слика 1.6) у њему ће бити индукована електрична струја.

Детекција МР сигнала заправо подразумева детекцију два референтна сигнала који оба осцилују са ларморовом учестаношћу али фазно померени за  $90^0$ , тако да сигнал детектован у калему има облик:



Слика 1.6. Положај РФ калема унутар статичког поља

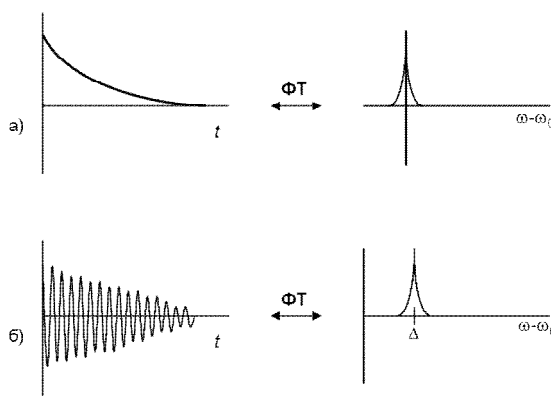
$$S(t) = S_0 e^{\left(-\frac{t}{T_2}\right)} \cos(\omega t) \quad (1.26)$$

а фазна детекција омогућава одвајање две компоненте које ради даљег процесирања посматрамо као „реалну“ и „имагинарну“ компоненту:

$$S_R(t) = S_0 e^{\left(-\frac{t}{T_2}\right)} \cos(\Delta t)$$

$$S_I(t) = S_0 e^{\left(-\frac{t}{T_2}\right)} \sin(\Delta t) \quad \dots\dots(1.27)$$

Где је  $\Delta = \omega - \omega_0$ . Уколико је  $\omega = \omega_0$  тада сигнал опада експоненцијално, међутим уколико је  $\omega \neq \omega_0$  сигнал ће осциловати на фреквенцији  $\Delta$ . Сигнал који се формира фазно осетљивом детекцијом називамо сигналом опадања слободне индукције сигналом (*Free Induction Decay – FID*) (*Mansfield 2003*). Фуријеова трансформација овог сигнала даје вредност  $\Delta$  као на слици 1.7.



Слика 1.7. Сигнал опадања слободне идукуције и његова Фуријеова трансформација за а) резонантни сигнал ( $\omega = \omega_0$ ) и б) не-резонантни сигнал ( $\omega \neq \omega_0$ )

## 1.1.4 Формирање МР слике

### 1.1.4.1 Градијенти магнетног поља

Као што је показано у одељку 1.1.1 фундаментална једначина магнетне резонанце је Ларморова једначина  $w = \gamma B_0$ . Лако се уочава да, уколико је позната фреквенција прецесије вектора магнетизације, она уједно носи и информацију о интензитету поља у коме се спинови од којих потиче вектор магнетизације налазе. Уколико се интензитет поља у простору мења на познат начин, учестаност може да носи и информацију о просторној локализацији детектованог сигнала.

Лотербур је 1973. године (*Lauterbur 1973*) показао да је суперпонирањем линеарних градијената основном магнетном пољу могуће добити информацију о локализацији са које детектовани сигнал потиче и на тај начин реконструисати слику унутрашњости објекта.

Посматрајмо линеарно променљиво – градијентно поље  $B$  које се повећава дуж  $x$ -осе, тако да :

$$B = (B_0 + Gx)k \quad (1.28)$$

где је  $G$  нагиб односно снага градијента. Ларморова једначина сада постаје:

$$w(x) = g(B_0 + Gx) \quad (1.29)$$

Једначина 3.9 показује зависност учестаности од позиције спина у односу на градијентно поље. Под дејством градијентног поља дуж  $x$ -осе сви спинови на позицији  $x$  прецесираће са истом учестаношћу. Сигнал опадања слободне индукције (FID) сигнал из таквог узорка имаће компоненте са сваког узорка дуж  $x$  осе, а добијени фреквентни спектар ће у том случају показивати број спинова који се налазе у тој равни:

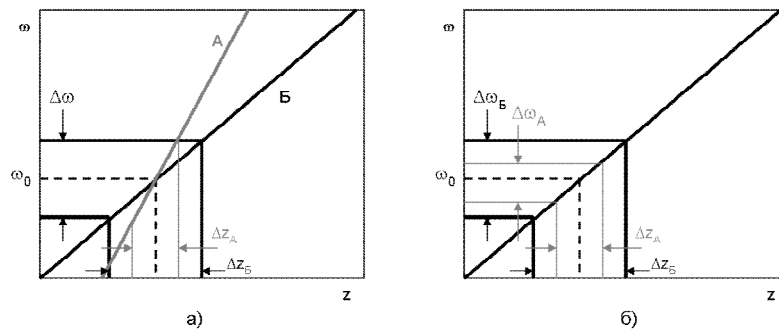
$$r(w) = r(x) = \int r(x, y) dy \quad (1.30)$$

Овако добијени спектар даје просторну информацију о сниманом објекту дуж једне димензије. Да би се формирала комплетна, тродимензионална, слика неопходно је применити градијенте у све три равни (*Šveljo 2002a*).



### 1.1.4.2 Селекција пресека

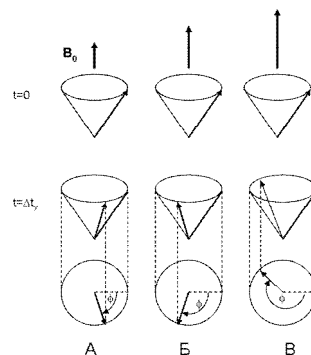
Техника селекције пресека подразумева избор одређене равни искључивом побудом спинова који се у тој равни налазе. То се једноставно постиже апликацијом РФ импулса одговарајуће фреквенције што резултује побудом само оних спинова чија је Ларморова учестаност (која зависи од њихове позиције) једнака учестаности побудног РФ импулса. Опсег фреквенција РФ импулса  $\Delta\omega$  и амплитуде односно нагиба градијентног поља  $G$  одређују дебљину пресека. Слика 1.8 показује да се дебљина пресека може смањити било повећањем нагиба градијената или смањењем опсега фреквенције РФ импулса.



Слика 1.8. Утицај нагиба градијената а) и опсега РФ импулса б) на дебљину пресека

### 1.1.4.3 Градијент фазе, принцип фазне модуларције

Принцип фазне модуларције схематски је приказан на слици 1.9. Претпоставимо да су спинови изложени дејству градијента дуж  $y$  – осе  $G_y$  током времена  $\Delta t_y$ . Током овог времена спин на локацији Б прецесираће брже од спина на локацији А и услед тога, након времена  $\Delta t_y$ , имаће већи фазни померај  $f_y$ .

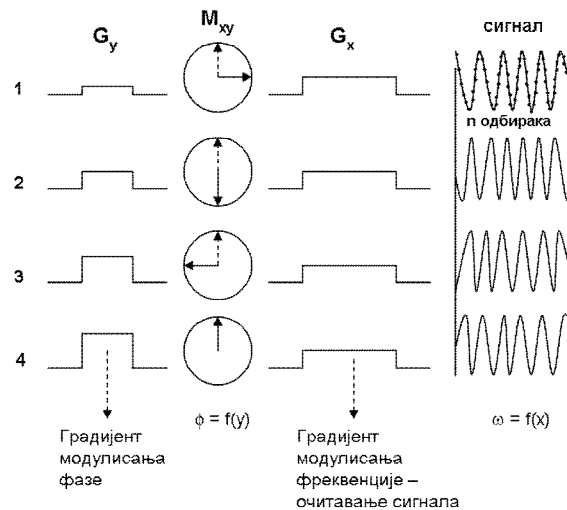


Слика 1.9. Принципи фазне модуларције

Уколико се на крају периода  $\Delta t$ , градијент  $G_y$  искључи, сви спинови ће прецесирати са истом учестаношћу али ће њихове фазе остати различите. Фаза спина на локацији **А**, након искључивања градијента заостаје за фазом спина на локацијама **Б** и **В**. Обично се каже да спинови памте претходно стање, односно да имају фазну меморију.

#### 1.1.4.4 Градијент фреквенције, принцип фреквентне модулације, читавање сигнала

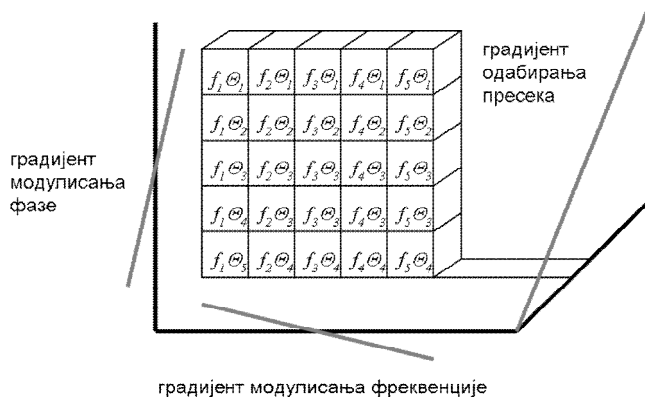
Период фазне модулације праћен је периодом фреквентне модулације и читавања сигнала. Принцип фреквентне модулације и читавања МР сигнала дати су на слици 1.10, за скуп спинова лоцираних у тачки  $(x, y)$ . Због једноставности подразумева се да су трајање и снага градијената ( $\Delta t_y$  и  $G_y$ ) одабрани тако да спинови добијају фазни помак од  $90^\circ$ . Током периода читавања читава се збирни МР сигнал елемената прве врсте. Збирни МР сигнал прве врсте појављује се као синусоида и представља суму сигнала различитих фреквенција, који се – како је раније објашњено – могу раздвојити Фуријеовом трансформацијом.



Слика 1.10. Принцип фазне модулације и читавање МР сигнала

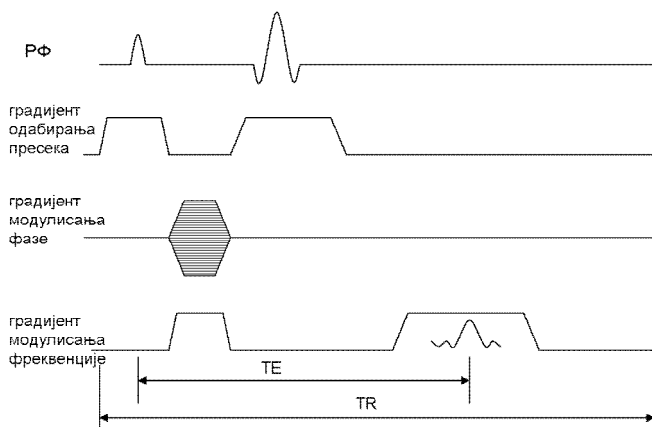
Сигнал се читава са  $N_x$  одбирака (128, 256 ...). Након што је прочитан сигнал прве врсте, градијент фазе се увећава и процес се понавља. Удвостручавање нагиба градијената  $G_y$  резултује удвостручавањем фазног помераја. Градијент

Фреквенције остаје исти па се очитани сигнал у односу на претходни разликује само по померају фазног угла. Након фазне и фреквентне модулације МР сигнала, сигнали на појединим локацијама у оквиру пресека имаће вредности фреквенције и фазе као на слици 1.11. Аквиизиција података која садржи све елементе потребне за реконструкцију слике, заправо представља низ временски усклађених импулса (РФ и градијентних импулса) и називамо их импулсним секвенцама. Уобичајен начин приказа поступка аквиизиције су временски дијаграми.



Слика 1.11. Локализација МР сигнала

Као илустрација градијентног модулисања сигнала на слици 1.12 дат је временски дијаграм типичне МР секвенце. Време понављања  $TR$  (Repetition Time) је време између понављања секвенце на истом пресеку како би се спинови вратили у стање погодно за ново очитавање сигнала. Време  $TE$  (Echo Time) означава тренутак који је најпогоднији за очитавање сигнала јер је у том тренутку МР сигнал највећег интензитета.



Слика 1.12. Временски дијаграм типичне МР секвенце

### 1.1.4.5 k-простор и ехо планарно формирање слике (ЕПС – Ехо Планарно Снимање)

Након читавања  $N_y$  сигнала (сваки са различитом вредношћу градијента фазе), може се формирати матрица која садржи  $N_x \times N_y$  одбирака амплитуда сигнала. Ова матрица директних одбирака назива се и  $k$  простор, и заправо представља просторни фреквентни домен (*Mansfield 1978*). Просторне фреквенције  $k_x$  и  $k_y$  дефинисане су следећим изразима:

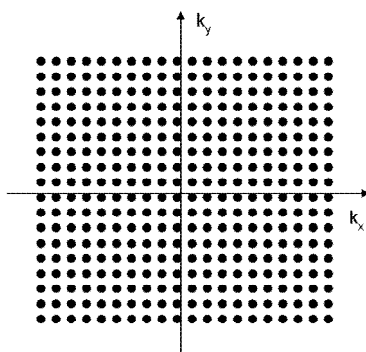
$$k_x = gG_x t \text{ и } k_y = gG_y t \quad (1.31)$$

Просторне фреквенције заправо представљају меру броја синусоиде по јединици дужине објекта. Из израза 1.31 види се да је димензија  $k_x$  и  $k_y$  радијан по центиметру. МР сигнал  $S(t)$  са једног пресека ткива који је предходно селектован, у зависности од фреквенција  $k_x$  и  $k_y$  дат је изразом:

$$S(t) = \iint N(x, y) e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (1.32)$$

где  $N(x, y)$  представља амплитуде одбирака сигнала које одговарају густини спинова на позицији  $(x, y)$ .  $k$ -простор је дакле, скуп дискретних вредности одбирака сигнала и схематски је приказан на слици 1.13. Просторна резолуција која се може постићи на реконструисаној слици одређена је  $k$  простором. Већи број одбирака даће већу просторну резолуцију. Фаза сигнала  $f_y$  и фреквенција  $w_x$  повезане су са просторном позицијом и нагибом градијената према једначинама:

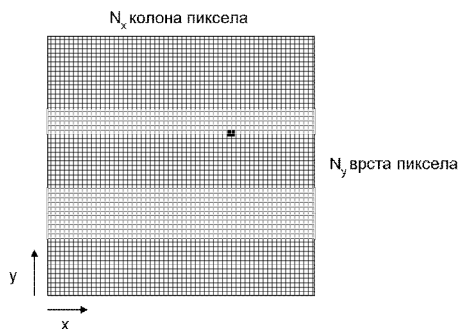
$$f_y = gG_y y \Delta t_y \text{ и } w_x = gG_x x \quad (1.33)$$



Слика 1.13. Схематски приказ  $k$ -простора

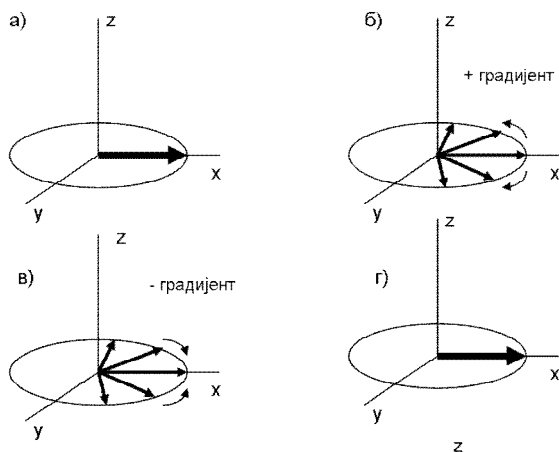
Применом  $N_y$  Фуријеових трансформације, за сваку од врста добијају се амплитуде компонената на фреквенцијама  $w_{ki}$ . Потом се Фуријеова трансформација примењује на сваку од  $N_x$  и на тај начин се добијају фазни

углови  $f_{y_i}$ . Обично су вредности амплитуда довољне да се реконструише слика, док се информације о фази одбацују, мада се у неким случајевима користе и фазне слике. Добијене вредности амплитуда и фаза додељују се и одговарајућим елементима слике (пикселима) (слика 1.14).



Слика 1.14. Схематски приказ реконструисане матрице  $N_x \times N_y$  пиксела

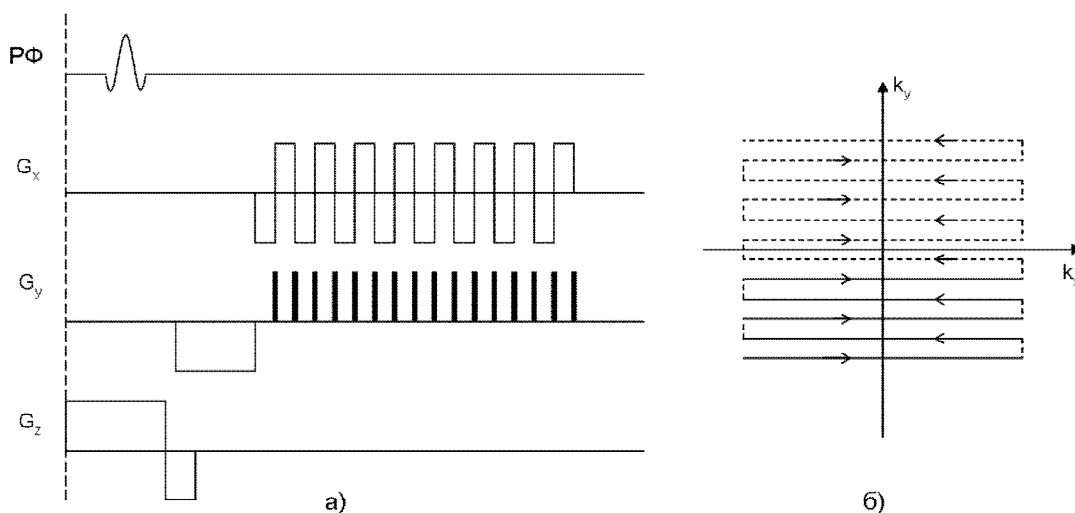
Код ехо планарног снимања цео  $k$ -простор може се формирати на основу аквизиције једног FID сигнала (Masfield 2003; Mansfield 1978). Наиме уколико након аквизиције једног сета фреквентних информација променимо смер градијента модулисања фреквенције спинови ће променити смер кретања (слика 1.15) што доводи до поновне фазне синхронизације и могућности детектовања МР сигнала.



Слика 1.15. Кретање вектора магнетизације услед градијентног еха (под претпоставком да нема  $T_2$  релаксације) непосредно након импулса од  $90^\circ$  спинови су у фази а). Позитиван градијент повећава прецесиону фреквенцију неких спинова и смањује прецесиону фреквенцију других б). Негативан градијент мења знак прецесије те спинови рефазирају в), Након одређеног времена спинови су поново у фази г)

Овај ефекат познат је и као ефекат градијентног еха. Брзом изменом смера градијента модулисања фреквенције, цео  $k$  - простор може бити попуњен пре

него што спин-спин релаксација ( $T_2$ ) доведе до смањења трансверзалне компоненте вектора магнетизације. И у овом случају фазна модулација користи се за формирање одбирака  $k_y$ . Временски дијаграм импулсне секвенце и шематски приказ попуњавања  $k$  -простора дати су на слици 1.16.



Слика 1.16. Импулсни дијаграм ЕПС секвенце а) и трајекторија попуњавања  $k$  - простора ЕПС секвенце б)

Ехо планарно снимање је технички захтевна МР техника и најчешће се реализује кроз посебне хардверске компоненте. Велика предност овог начина снимања је изузетна брзина аквизиције и реконструкције слике, што омогућује снимање органа у кретању (срце) као и праћење динамичких промена можданих функција односно фМР технику снимања о чему ће бити речи у наредним одељцима.

### 1.1.5 Контраст ткива на реконструисаној МР слици

За разлику од других техника снимања (компјутеризована томографија, ултра звук...), контраст ткива на реконструисаној МР слици строго зависи од технике аквизиције МР слике. Избором РФ и градијентних импулса, као и пажљив избором временских параметара импулсне секвенце ( $TR, TE$ ) могуће је нагласити различите компоненте сниманог објекта.

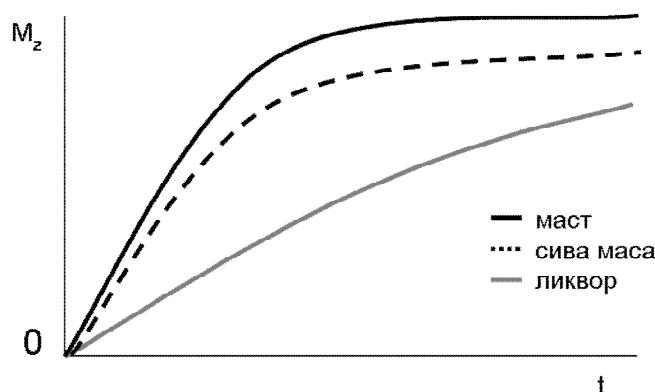
У основи овог феномена је чињеница да је густина спинова у појединим зонама различита. Уколико у одређеној зони нема спинова (односно протона

водоника) није могуће детектовати било какав сигнал. Густина протона зависи од количине воде у датом ткиву (табела 1.2). Како су осим за кости количине воде у ткивима односно органима од интереса готово подједнаке за диференцијацију између њих много је погодније користити времена релаксације  $T_1$  и  $T_2$ .

**Табела 1.2.** Садржај воде у карактеристичним ткивима људског организма

| ткиво/орган              | % воде |
|--------------------------|--------|
| велики мозак (сива маса) | 70,6   |
| велики мозак (бела маса) | 84,3   |
| срце                     | 80,0   |
| крв                      | 93,0   |
| кост                     | 12,2   |

Када се говори о утицају  $T_1$  и  $T_2$  релаксационих времена на диференцијацију ткива на реконструисаној слици, важно је направити разлику између мапа релаксационих времена и слика које су са претежно  $T_1$  или  $T_2$  контрастом (Huda 2003). У првом случају ради се о сликама код којих је интензитет сигнала директно повезан са временом релаксације док се у другом случају ради о сликама на којима интензитет сигнала зависи како од густине протона тако и од времена релаксације.



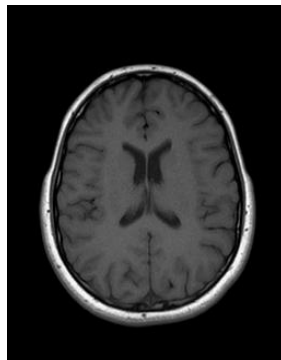
**Слика 1.17.** Криве опоравка лонгитудиналне магнетизације за карактеристична ткива

Релаксационо време  $T_1$  односно време које зависи од спин-решетка релаксације, је мера времена које је потребно да лонгитудинална компонента магнетизације достигне 63% своје иницијалне вредности (слика 1.17).

Опоравак лонгитудиналне магнетизације одвија се на основу Блохове једначине за  $M_z$  чије је решење дато изразом:

$$M_z = M_0 \left[ 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right] \quad (1.34)$$

Различита ткива имају различита времена релаксације тако да ће и регистровани сигнал који потичу из тих ткива бити различитог интензитета. На реконструисаним сликама са  $T_1$  контрастом сигнал најмањег интензитета биће сигнал ликвора а највишег сигнал масти (слика 1.18).



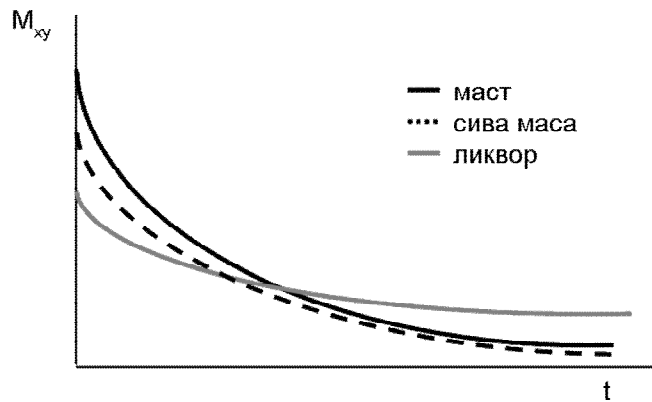
*Слика 1.18. Аксијални пресек главе са  $T_1$  контрастом: висок интензитет сигнала у кожној масној ткива и низак интензитет сигнала ликвора*

Релаксационо време  $T_2$  за појединачна ткива дефинише се као време потребно да трансверзална компонента вектора магнетизације  $M$  опадне до 37% своје иницијалне вредности (слика 1.19). Као што је раније објашњено овај процес последица је размене енергије између спинова односно спин – спин релаксације и може се описати изразом :

$$M_{xy} = M_{xy_0} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.35)$$

Време релаксације  $T_2$  је увек мање или једнако времену релаксације  $T_1$ . Наиме опоравак трансверзалне магнетизације условљен је и процесом дефазирања спинова као што је објашњено на примеру ехо планарног снимања.





Слика 1.19. Криве опоравка трансверзалне магнетизације за карактеристична шкива

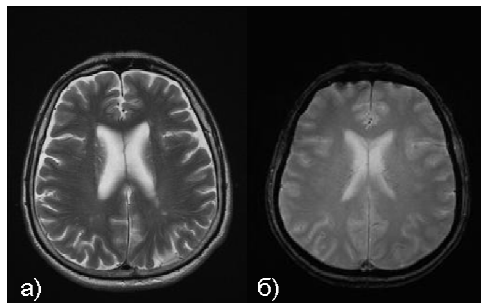
Можемо рећи да је процес опоравка трансверзалне магнетизације условљен са два фактора:

- опоравак услед молекуларних интеракција односно размене енергије између спинова (чисто  $T_2$  релаксационо време) и
- ефекат нехомогености основног магнетног поља  $B_0$

Комбинација ова два фактора је заправо оно што доводи до релаксације магнетизације у трансверзалној равни. Време релаксације које комбинује ова два ефекта називамо  $T_2^*$  и овај тип релаксације је од кључне важности за функционо МР снимање као што ће бити објашњено у наредним одељцима. Веза између времена релаксације  $T_2$  и  $T_2^*$  дата је изразом:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{нехомогено}}}$$
(1.36)

Посебним техникама снимања могуће је истаћи један или други ефекат на реконструисаним сликама. На слици 1.20 дат је пример аксијалног пресека главе са чистим  $T_2$  и  $T_2^*$  ефектом.



Слика 1.20. Аксијални пресек главе са а) чистим  $T_2$  контрастом и б)  $T_2^*$  контрастом

Као што показују криве времена релаксације сигнал највишег интензитета на сликама са  $T_2$  контрастом је сигнал ликвора.

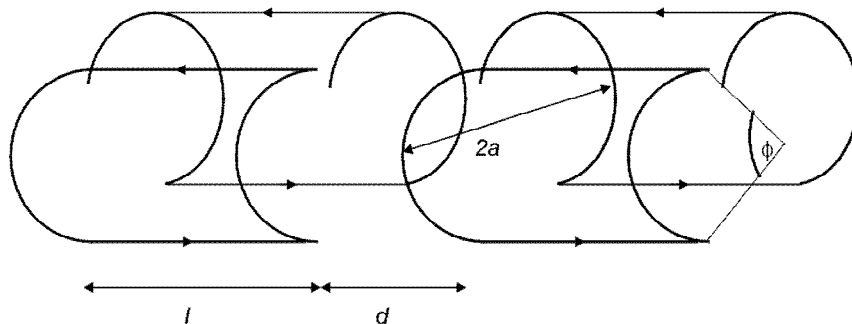
### 1.1.6 Основне хардверске компоненте

МР скенер у основи се састоји из четири целине: магнет, градијентни калемови, РФ калемови и рачунар (*Šveljo 2002b*). У оквиру овог одељка биће објашњена генерална конструкција скенера и његових основних компоненти.

Магнет је најсукпљи део скенера. Први МР системи заснивали су се на водом хлађеним резистивним магнетима док се данас већина МР уређаја базира на суперпроводним магнетима. Перманентни или резистивни магнети углавном су интензитета до  $0,5T$  а тежина ових уређаја је изузетно велика. Суперпроводни магнети могу да дају поља знатно већег интензитета и у овом тренутку доступни су и МР системи са јачином основног поља од  $7T$ . Суперпроводни намотаји обично се праве од  $NbTi$  који на температури од око  $9^0K$  губи отпорност односно показује суперпроводне особине. Једном када се покрене, струја кроз овакве суперпроводне намотаје протиче без губитака све док су задовољени услови суперпроводности. Суперпроводни услови постижу се непрекидним хлађењем течним хелијумом који се налази у танку који окружује суперпроводне намотаје. Овакви магнети су веома стабилни током времена што је од суштинске важности за све МР апликације. Најважнији захтев за ову компоненту МР уређаја је да основно поље буде што је могуће хомогеније са толеранцијом од  $1\ ppm$  унутар регије од интереса. Да би се ово постигло приликом инсталације поље се уједначује што је више могуће постављањем феромагнетних плочица унутар отвора скенера. Осим тога постављају се и додатни калемови, које називамо шим калемовима. Ови калемови постављају се унутар отвора основног магнета и генеришу поље које треба да изравна нехомогености основног поља унутар регије од интереса, чиме се редукују нежељени ефекти сусцептибилности унутар сниманог објекта.

Од градијентних калемова захтева се да генеришу линеарну промену поља дуж одабраног правца, и да имају високу ефикасност, ниску индуктансу

и мали отпор, како би се минимизирала потрошња и потребе за додатним хлађењем. Линеарне промене поља дуж одабраног правца обично се постиже Максвеловим калемом (Maxwell). Овај калем састоји се од два намотаја који се налазе на растојању 1.73 делова њиховог полупречника. Струја у намотајима протиче у супротном смеру а између њих генерише се линеарно променљиво поље односно градијентно поље. Формирање градијентних поља у друга два правца захтева постављање намотаја унутар отвора основног магнета, што је најбоље учинити постављањем намотаја као на слици 1.21.



Слика 1.21. Схематски приказ калема за генерисање линеарних поља дуж x и y осе,  $l = 3.5a$ ,  $d = 0.775a$  и  $f = 120^\circ$

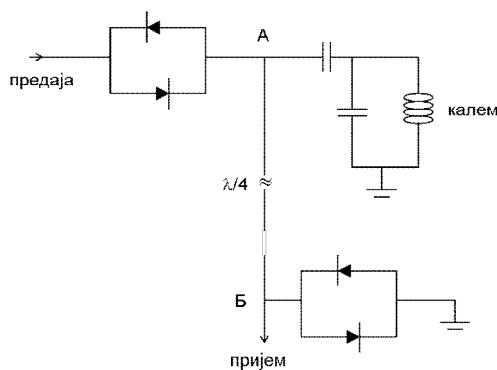
Овакав сет намотаја састоји се из четири сегмента који су постављени унутар отвора магнета и дају линеарно променљиво поље у x или у правцу, у зависности од изабране оријентације што даје одличну линеарну зависност поља у централној зони док линеарност изван ове зоне драматично опада. Проблем линеарности у захтеваном опсегу обично се превазилази постављањем већег броја оваквих парова калема.

Трећа важна компонента скенера су РФ калемови. Постоји велики број различитих конструкција ових калема, али се генерално могу поделити у две категорије; површински калемови и запремински калемови.

Површински калемови постављају се на површину сниманог објекта. У својој најједноставнијој форми они заправо представљају намотај жице са паралелно постављеним кондензатором. Индуктанса намотаја и капацитанса кондензатора формирају резонантно коло са резонантном учестаношћу која одговара резонантној учестаности сниманих спинова. У пракси како су калемови повезани са појачавачем који има импедансу од  $50\Omega$ , а калем има

улазну импедансу реда величине  $k\Omega$  током трансмисије већи део снаге биће рефлектован. Како би се избегао овај ефекат додаје се редно још један кондензатор који одговара улазној импеданси од  $50\Omega$ .

Хомогеност поља које формира овако једноставан површински калем је релативно мала, са дубином која зависи од величине калема. Међутим управо ова особина представља предност код снимања зона које се налазе на површини, јер се добар однос сигнал шум постиже искључивањем сигнала који је се налази изван зоне од интереса. Постоји много различитих конструкција површинских калемова и других локализационих РФ калемова за појединачне намене. Уколико се међутим захтева снимање унутрашњих структура морају се користити запремински калемови. Од ових калемова захтева се да буду довољно велики да могу да обухвате анатомију од интереса, на пример главу или колено и да обезбеде хомогнеост РФ поља у целој запремини. Најчешће коришћен дизајн је калем у облику кавеза. Овај калем састоји се од низа намотаја дуж  $Z$  осе, који су постављени тако да дају косинусну промену струје по пресеку калема.



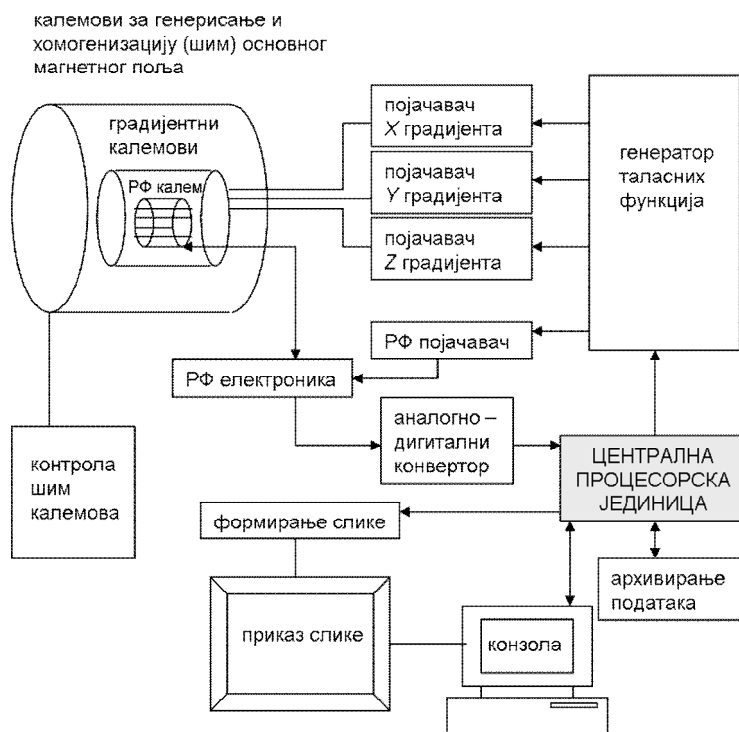
**Слика 1.22.** Електронско коло за одвајање предајне и пријемне стране РФ калема коришћењем кабла дужине  $1/4$

Фреквенција улазног сигнала генерисана је осцилатором, и модулисана је тако да даје импулс захтеваног облика. Могуће је исти калем користити за генерисање побудног импулса и детекцију МР сигнала. У овом случају неопходна су електронска кола која треба да обезбеде одвајање предајног и пријемног дела како би се спречило да предајни импулс који је реда величине  $kV$ , оштети пријемно коло које је дизајнирано за детекцију сигнала од свега неколико  $mV$ . То се наравно може реализовати на више начина а један од њих

приказан је на слици 1.22. Током трансмисије оба скупа диода биће проводна и пријемни део је ефикасно одвојен, док током пријема детектовани сигнал сувише мали да би отворио диодна кола те је само пријемно коло активно. Детектовани сигнал се потом појачава у више фаза и мултиплексира са референтним РФ сигналом у фазно осетљивим детекторима. Квадратурна детекција захтева два фазно осетљива детектора са разликом у фази референтних сигнала од  $90^{\circ}$ . (*Siemens Applications guide 1989*)

### 1.1.6.1 Контролне компоненте и процесирање сигнала

Контрола свих процеса који се одвијају у МР уређају вођена је са главне конзоле односно централне процесорске јединице. Схематки МР уређаја дат је на слици 1.23.



Слика 1.23. Шематски приказ МР скенера

То подразумева дефинисање облика градијената, облика РФ импулса као и временских одредница одабране секвенце. Потом се ове информације преносе до генератора сигнала различитих облика који се потом појачавају и шаљу на одговарајуће калемове. МР сигнал који се детектује у фазно осетљивим

детекторима конвертује се у аналогно дигиталном конвертору. Дигитални сигнал се потом шаље у процесор за формирање слике и након Фуријеове трансформације слика се приказује на монитору. Сирови подаци, односно подаци пре Фуријеове трансформације, остају сачувани како би се користили за корекције у поступку накнадне обраде слике.

#### 1.1.6.2 Сигурносни аспекти рада уређаја

Поред статичког магнетног поља снимани субјекат изложен је и променљивим магнетним пољима који су последица промена градијената током снимања као и директно усмерених РФ импулса. Брзе измене градијената посебно код ЕПС секвенци могу изазвати одређене ефекте. Први могући ефекат је индукција напона унутар ткива према Фарадејевом (Faraday) закону. Струја која ће бити индукована у ткиву зависи од брзине промене магнетног поља ( $dB/dt$ ), проводности ткива и попречног пресека струјног круга. Прорачуни су показали (Mansfield 1982) да је за  $dB/dt = 1T/s$  индукована струја реда величине  $1mAcm^{-2}$ . Уочено је да током снимања може доћи до дискретне неуралне стимулације при измени градијената од  $61 T/s$  (Cohen 1990) што су значајно веће вредности од оних које се стандардно користе. Ипак се препоручује да се пацијенти пре снимања упозоре на овакву могућност и да се пажљиво прате током снимања. Други аспект брзе измене градијената је ниво буке. Како кроз намотаје градијентних калемова протичу високе струје и то унутар снажног магнетног поља намотаји су изложени електромагнетној сили. Уколико струја осцилује на аудио фреквенцијама, као резултат јавља се бука која може прелазити  $100dB$ . Препоручује се да се током снимања обавезно примењују мере заштите како би се ниво буке спустио на прихватљив ниво.

Директна изложеност снажним РФ пољима за последицу има топлотну дисипацију. Наиме струје које се индукују унутар ткива дисипирају топлотним ефектом. Иако оваква размена топлотне енергије код већина ткива која имају адекватне терморегулационе механизме не изазива никакве последице, неки анатомски региони (на пример очи) немају адекватне механизме. Приликом

дизајнирања скенера посебно се води рачуна о овом ефекту и препоруке су да температура тела односно ткива изложеног РФ пољу не сме да се повећа за више од  $1^{\circ}\text{C}$  (*NRPB 1983*). Да би се то обезбедило средња вредност брзине апсорбције топлотне енергије ограничава се на  $0.4\text{W/kg}$  за цело тело и  $4\text{W/kg}$  за директно изложени део ткива. Посебно је важно напоменути да било какви проводни објекти на кожи субјекта који су изложени РФ зрачењу могу изазвати озбиљне опекотине.

Због дизајна скенера који је условљен техничким захтевима одређени психолошки проблеми такође могу спречити снимање. Наиме особе који пате од клаустрофобије најчешће одустају од прегледа те је важно пре прегледа утврдити да ли овај проблем постоји.

## 1.1 Основне функције нервног система

Полазећи од савременог учења о еволуцији живог света, да су прилагођености различитих органских врста настале у процесу еволуције кроз стално деловање селекције и миграције, генетичке случајности и мутације, може се сматрати да је нервни систем релативно „конзервативан“ у односу на системе које контролише. С обзиром на грађу и функције својих саставних делова нервни систем се дели на: централни нервни систем, периферни нервни систем и аутономни нервни систем. Централни нервни систем чине структуре (латински називи често су у употреби): мозак (*encephalon*) смештен у лобањској дупљи и кичмена мождина (*medulla spinalis*) која је смештена у кичменом каналу (*Šljivić 1964*). Еволуциони тренд код кичмењака је укључио повећање величине мозга сразмерно величини тела, затим поделу и повећану специјализованост предњег мозга, посебно великог мозга удруженог са повећаном комплексношћу понашања (*Kandel 1991*). Код примата а посебно код човека, тренд се испољавао у повећању броја неурона и њихових веза као и комплексности њихових функција. Треба имати у виду да се све битне карактеристике које се овде истичу односе на одрасли организам а шта се дешава током ембрионалног развића, предмет је посебних истраживања. С

друге стране, у процесу старења живих организама као резултату промена у информационом молекулима, није заобиђен ни нервни систем.

### 1.2.1 Неурон и нервни импулси– функционални нивои мале модификације

Основна функционална јединица нервног система су неурони. Појава пропусљиве ћелијске мембране била је битна за биосинтетске и биоенергетске функције неурона. Агрегати неурона (између којих се налазе и глијалне ћелије чије су функције многоструке, и не само потпорне) организују се у сложен нервни систем чије су функције: да реагује на надражаје из спољашње и унутрашње средине, да ствара, преноси и интегрише електричне сигнале, као и да регулише понашање животиње/човека уз учење и памћење. На сваки неурон у централном нервном систему долази приближно десет глијалних ћелија. Ове ћелије имају различите функције: микроглијалне ћелије на пример, одстрањују штетне материје из окружења док олигодендроцити формирају мијелински омотач око аксона (који дају бело-седефасту боју тзв. белој маси централног нервног система). Саставни делови неурона су: тело (сома) ћелије сиве боје и величине 4-100  $\mu m$  код кичмњака, затим дендрити (обично краћи наставци) и аксон (обично дужи наставак) са аксонским завршецима. У телу неурона се налазе: цитоплазма, крупно једро, митохондрије, Голџијев апарат и друге органеле. Дендрити представљају пријемни/рецептивни део који реагује на стимулус или прима информације од другог неурона, и преноси поруке до тела неурона. Аксони преносе акционе потенцијале од тела неурона до друге ћелије и завршавају се синаптичким чворовима који су у вези са дендритима или ћелијским телима других неурона. Дужина аксона може бити различита (од 1  $mm$  до 1  $m$ ). Већина неурона може се представити општим моделом који има четири компоненте: улазну или рецептивну компоненту, интегративну компоненту, проводну компоненту и излазну или секреторну компоненту. У релативно конзервативном нервном систему најконзервативнији су неурони, посебно са становишта стварања и пропагације електричних сигнала јер посотоје само



два типа електричних сигнала којима „оперишу“: градуисани потенцијали и акциони (све-или-ништа) потенцијали.

Интеракције између два неурона (односно неурона и мишићне ћелије) - синапси, могу бити: хемијска и електрична (*Raković 2008*). Неуротрансмитер има ексцитаторно дејство и то када синаптичке струје производе ексцитаторни постсинаптички потенцијал који, када премаши пражну вредност, омогућава појаву акционог потенцијала. Неуротрансмитер има инхибиторно дејство када изазова хиперполаризацију (инхибиторни постсинаптички потенцијал). Најпознатији неуротрансмитери су: ацетилхолин, гама-амино-бутирична киселина, глутамат, глицин, допамин, серотонин, норадреналин, неки пептиди који су претходно били идентификовани као хормони – соматостатин, супстанца П, ендорфини. Познате су неуролошке болести које настају због поремећаја у функционисању одређених неуротрансмитерских система (Паркинсонова болест, Хантингтонова болест и друге).

### 1.2.2 Сензо-моторни системи – нивои значајне модификације

У сензорним системима постоје сензорни органи - чула која обезбеђују једине канале комуникације спољног света и живог организма. Још је Аристотел, који је додуше сматрао да је седиште интелигенције у срцу а не у мозгу, дао концепт, мада само филозофски, да ништа не постоји у мислима што није прошло кроз чула. Фундаментална класификација рецептора - пријемника се базира на форми енергије на коју је сваки рецептор посебно осетљив: хеморецептори, механорецептори, електрорецептори, терморецептори и фоторецептори, у којима рецепторске ћелије претварају одређене облике енергије стимулуса у биолошке сигнале која се састоји у конформационој промени у рецепторском молекулу, који је увек протеин. Биолошки сензорни системи нису баш прави индикатори апсолутних енергетских нивоа, многе сензације се мењају током времена, односно постоји сензорна адаптација. Идеализован сензорни систем обухвата тро-неуронски пут од периферије до сензорне коре великог мозга, али неки користе и више од

три неуронска нивоа. Постоје два аспекта функционалне активности сензорних система: први – где је сензорни улаз укључен само у рефлексно понашање или несвесну активност и други – где сензорна активност у примарној и секундарној сензорној кори, као и деловима фронталног режња великог мозга резултује у перцепцију, свесну сензацију (*Koch 1998*). Дистрибуција ових информација често је паралелна без обзира да ли се ради о сензорним или моторним системима. Овакав принцип обраде информација није непознат у свету савремених информационих технологија и његова сврха је повећање брзине обраде информација, као и безбедности и поузданости система. Када се ради о биолошким системима сматра се да је овакав механизам настао током еволуције како би се компензовали или ублажили ефекти акутних повреда или хроничних обољења, као и обогаћење перцепције омогућавањем да различите možдане структуре преносе исте сензорне информације.

Моторни системи мозга и/или кичмене мождине обезбеђују организму способност кретања и одржавања положаја тела, као и организацију специфичних аутоматских и вољних покрета у одговору на одређену промену околине. Регулација покрета је таква да су покрети одређених делова тела леве и десне стране под контролом контралатералних делова мозга. Интегративан и фокусиран начин на који је организован моторни излаз омогућава да организам може ефективно да постигне појединачан циљ у датом времену (по лорду Чарлсу Шерингтону, (*Charles Sherrington*)), добитнику Нобелове награде за физиологију 1932. године). Постоје три одређена услова која се морају постићи нервном интеграцијом у моторним системима: 1. информација која потиче било из сензорних рецептора или депоа сећања мора бити каналисана до одговарајућих моторних неурона (неурона који инервишу одређене мишиће) и моторни систем мора бити у стању да изабере и да усмери ток информација; 2. мора се тачно контролисати степен контракције сваког мишића према намераваном циљу; 3. активност различитих мишића мора бити координисана да обезбеди општи просторно-временски образац мишићне активности где хијерархијска суперпозиција

неколико нивоа контроле (кортикоспинални, екстрапирамидални, булбоспинални, церебелоспинални и сегментални ситеми) обезбеђују сложену регулацију упоредне обраде информација ка одговарајућим моторним неуронима, односно мишићима, са извесним степеном „сувишности“, што је од значаја за опоравак моторних функција после оштећења неког дела система.

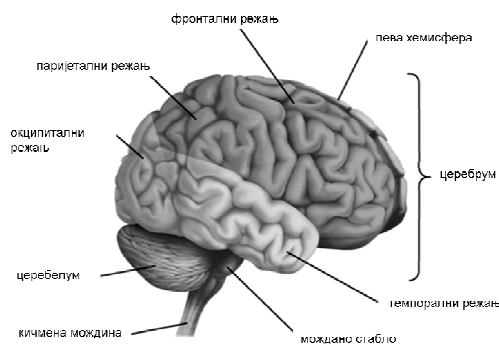
Лимбички систем је део мозга који се првобитно развио у због обраде информација чула мириса. Њему припада филогенетски најстарији део коре великог мозга, такозвани лимбички режањ који као прстен обухвата мождано стабло и коме припада и хипокампус, као и група једара – амигдала и септална једра. Постоје неуронске везе које повезују лимбични систем, хипоталамус и таламус, као и лимбични систем и неокортикалне регије, посебно префронталне. Главне функције лимбичког система су да хипоталамусом генерише инстинктивно понашање (узимање хране, сексуално понашање, материнско понашање), као и емоције (страх, радост, бес) и да учествује у процесу учења при чему неокортикална активност модификује емоционално понашање. Важно је истаћи да је нервна основа учења и меморије сажета и принципима: 1. меморија има етапе које се континуирано мењају; 2. дуготрајна меморија је представљена физичким променама мозга; 3. трагови меморије распрострањени су по читавом нервном систему; 4. код људи хипокампус и темпорални режањ имају јединствену улогу у процесу упамћивања.

Условно речено, све акције понашања су генерисане моторним излазом нервног система и испољавају пластичност – способност функционалне и/или анатомске промене у одговору на промене из спољашње средине.

### 1.2.3 Анатомија и функционална организација мозга

Централни нервни систем сачињавају кичмена мождина и мозак. Мозак се дели, идући од његовог задњег ка предњем крају на следеће сегменте: ромбастни мозак (*rhomencephalon*) чији су главни саставни делови – продужена мождина (*medulla oblongata*), Варолиусов мост (*pons*) и мали мозак

(*cerebellum*) и мозак у ужем смислу (*cerebrum*) који се састоји од средњег мозга (*mesencephalon* чију сиву масу сачињава и ретикуларна формација, регулатор дисања, будности и спавања), и предњег мозга (*prosencephalon*) у чијем саставу су међумозак (*diencephalon*) и велики мозак (*telencephalon*). Таламус и хипоталамус чине сиву масу диенцефалона (Šljivić 1964). Велики мозак је најразвијенији део мозга: код одраслих мушкараца је просечне масе између 1100-1450 g, а код жена од 1000-1300 g. Код новорођенчета маса мозга износи око 300 g, а услед наглог развоја већ на крају прве године живота достиже око 1000 g и полако се развија до пубертета када достиже своју дефинитивну масу. Интелектуалне способности нису у директно сразмерне маси мозга, мада је код извесних нарочито обдарених људи достигао максималну масу (код Тургењева – 2012 g).



**Слика 1.24.** Схематски спољашњи приказ централној нервној систему човека са ознакама четири основна режња церебрума: фронталној, париејталној, окципиталној и темпоралној ([http://faculty.vassar.edu/abbaird/resources/brain\\_science/about.php](http://faculty.vassar.edu/abbaird/resources/brain_science/about.php))

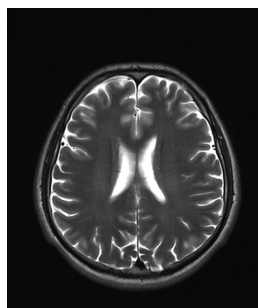
Велики мозак подељен је непотпуно дуж средње линије дубоком међухемисферичном пукотином у две хемисфере, леву и десну, а дно пукотине гради жуљевито тело (*corpus callosum*) које асоцијативним и пројекционм влакнима спаја две хемисфере. На спољној страни хемисфера (слика 1.24) налазе се режњеви: фронтални, париејтални, темпорални, окципитални и Реилово острвце (*insula*). Спољашње површине хемисфера су наборане у мождане вијуге, док део унутрашње стране хемисфера који у облику прстена окружује средишњи срасли део хемисфера (првобитно настао као придодат олфактивној функцији) чини лимбични систем

Сиву масу великог мозга сачињавају: мождана кора која облаже површину хемисфера и субкортикалне сиве масе (пругасто тело), бедем, бадемасто једро (*nucleus amygdalae*) и Рајхартова (Reichert) супстанца.

Мождана кора облаже у виду танког сивог плашта целу слободну површину хемисфера и има наборе који су испресеци жлебовима. У највећем делу коре број цитоархитектоничких слојева је шест док се у мањем делу њихов број редукован на два слоја ћелија (у хипокампаљним и парахипокампаљним наборима). Испод површине коре можданих хемисфера налазе се снопови влакана, који повезују различите зоне кортекса са другим деловима централног нервног система. Елементарне кортикалне центре сачињавају делови коре из којих полазе елементарни моторни путеви за вољне покрете, односно у којима се завршавају сензитивни и сензоријелни путеви. Према врсти путева, који из њих полазе или који се у њима завршавају елементарни кортикални центри се деле на: моторне (примарно моторно поље, секундарно моторно поље и терцијарно моторно поље), елементарни сензорни центри (елементарни акустички центар, елементарни оптички центар, елементарни олфактивни и елементарни густативни центар) и сензоријелне. Мада нису наведени сви значајни функционални делови мозга, ипак треба нагласити значај малог мозга. Мали мозак припада крову задњег мозга и на њему се разликују две хемисфере одвојене једна од друге узаним сагитално постављеним средишњим режњем или црвом (*vermis*). Сива маса сачињава кору малог мозга (са карактеристичном трослојном цитоархитектоником) која му облаже површину и једра малог мозга која су груписана у средишњој белој маси малог мозга. Значајне су моторне функције малог мозга у контроли покрета, положаја и равнотеже тела, као недовољно проучене немоторне функције. Цео мозак окружен је воденим флуидом који називамо цереброспинална течност или ликвор који обезбеђује механичку стабилност и заштиту можданог ткива.

Унутар мозга налазе се четири коморе испуњене цереброспиналном течношћу: две латералне коморе по једана у свакој хемисфери и две у нижим можданим регијама. Латералне коморе на МР сликама јасно се уочавају због

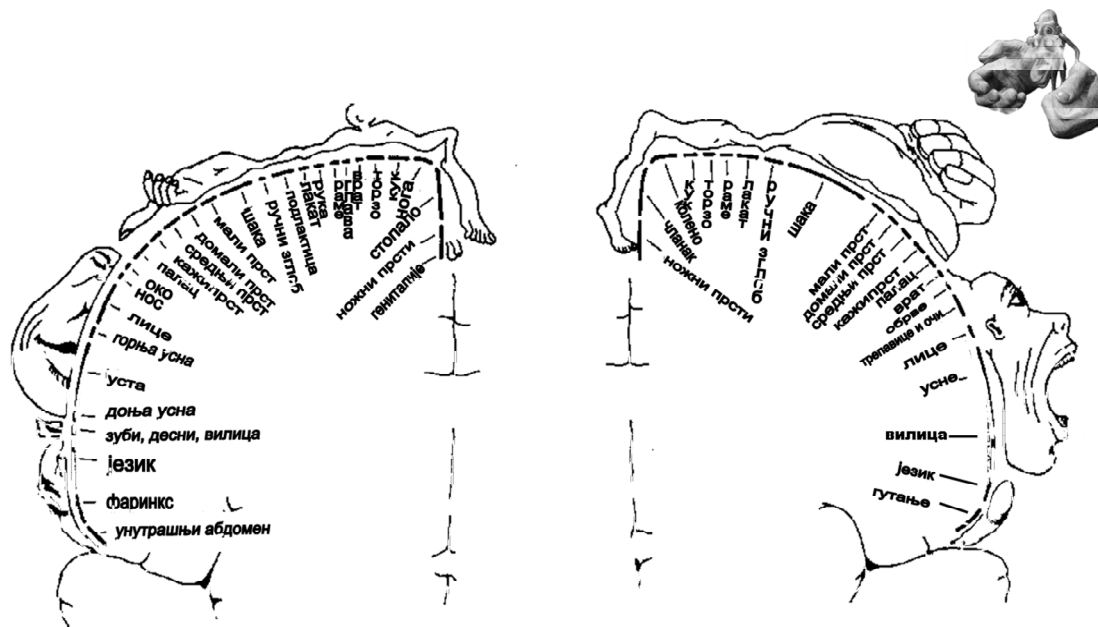
дугог спин-спин ( $T_2$ ) времена релаксације ликвора као што је раније објашњено (слика 1.25).



*Слика 1.25. Аксијални пресек мозга са  $T_2$  контрастом на коме се јасно уочавају као хиперинтензне латералне коморе*

Функционална организација мозга још увек није довољно разјашњена али је у последњим деценијама са појавом нових техника снимања у овој области начињен значајан напредак. Региони који учествују у сензорним и моторним функцијама међутим, идентификовани су много раније. Наиме, канадски неурохирург Вајлдер Пенфилд (Wilder Penfield) 30-тих година прошлог века заједно са колегом Хербертом Џаспером (Herbert Jasper) осмислио је технику која је названа Монреалска процедура током које су пацијенти који су имали епилептичне нападе подвргавани локалној анестезији те је била могућа комуникација са њима и омогућено хирургу да идентификује фокусе епилептичних напада и елоквентне моздане зоне. Током ових процедура Пенфилд је електричном стимулацијом успео да направи детаљне мапе сензорног и моторног кортекса а његове мапе се и данас користе. Показало се да уклањање мозданог ткива у зони идентификованог фокуса код већине пацијената доводи до престанка епилептичних напада. Пенфилд је потврдио да се примарни моторни кортекс налази у прецентралном гирусу коре великог мозга, при чему важи правило инверзије хемисфера, односно да десна хемисфера контролише покрете леве стране тела а лева хемисфера покрете десне стране тела. Формирање физичке репрезентације људског тела у мозданој кори - такозвани моторни односно сензорни хомункулус, добијају се слике људског тела са гротескно измењеним пропорцијама (*Penfield 1952*) (слика 1.26).

Много већи део соматосензорног кортекса односи се на шаку и лице у поређењу са регијама које нису од толиког значаја за сензорне подражаје као што су рецимо ноге (слика 1.26). Слично томе највећи део моторног кортекса односи се на покрете шаке, репрезентујући високо софистициране задатке који су повезани са овим покретима



Слика 1.26. Моторни (десно) и соматосензорни (лево) хомункулус по Пенфилду. Горње десно: широдимензони приказ моторног хомункулуса (прилагођено из Penfield 1952)

Примарни визуелни кортекс налази се у окципиталним регијама великог мозга и ова зона задужена је за рецепцију и интерпретацију визуелних подстицаја. Десно визуелно поље мапирано је у окципиталној регији леве хемисфере а лево визуелно поље унутар окципиталне регије десне хемисфере

Као што се визуелни стимулуси који су детектовани у оквиру једне хемисфере интерпретирају и у другој тако се и аудитивни стимулуси интерпретирају у обе хемисфере а примарни аудиторни кортекс лоциран је у темпоралној зони обе хемисфере великог мозга. Региони које смо до сада поменули део су примарног кортекса јер су најтешње повезани са улазним и излазним можданим активностима. Остали део кортекса задужен је за интеграцију, интерпретацију и формирање одговарајућег одговора на ове стимулусе. Региони задужени за ове у већој мери апстрактне задатке називамо

секундарним. На пример секундарни моторни региони, који се налазе више anteriорно у фронталном режњу у односу на примарну моторну зону, су одговорни за планирање и иницирање покрета, док је секундарна визуелна зона која се налази у близини примарног визуалног кортекса задужена за интерпретацију боја и информације о покретним објектима. Терцијарне зоне односно асоцијативни кортекс су одговорни за више мождане функције као што је интерпретација стимулуса и меморијске функције а од посебног значаја су зоне везане за говор о којима ће бити више речи у наредном одељку.

Мали мозак има већи број функција од којих многе до данас нису довољно разјашњене али се сматра да се односе на регулацију покрета. Пацијенти са оштећењима у овој зони и даље могу да се крећу али покрети постају неконзистентни и лоше контролисани. Церебелум је такође укључен у формирање аутоматских покрета које су део усвојених вештина.

Таламус представља највећи „релеј“ сензорних информација мозга. Хипокампалне регије сматрају се регијама у којима се смештају информације везане за памћење, док је хипоталамус одговоран за емотивна стања која укључују и контролу хормоналног статуса. „Ниже“ мождане структуре као што су медула и понс, регулишу одговоре на разне сензорне информације и битне су у регулацији крвног притиска и дисања. Ово су само неке од класичних поставки функционалне неуроанатомије. Нови подаци се практично појављују свакодневно и у њима се ове поставке потврђују и развијају између осталог и захваљујући подацима који се добијају функционалном магнетном резонанцом.

Важно је поменути феномен функционалне адаптације мождане коре који подразумева способност одраслог мозга да се прилагоди на нове ситуације у окружењу (учење) као и способност да се адаптира на промене које настају услед можданих повреда различите етиологије (кортикална реорганизација) (*Stein 1995; Pascual-Leone 2005*). За разлику од акутно насталих лезија, попут можданог удара, када кортикална реорганизација најчешће захвата структуре истостране мождане хемисфере, нарочито у



зонама које су у непосредној близини настале повреде мозга (*Nudo 1996*), код спорорастућих лезија у које спадају и нискоградусни глиоми, кортикалне промене односе се како на блиске, тако и на удаљене мождане зоне у оквиру ипсилатералне и/или контралатералне мождане хемисфере (*Dismurget 2007*). Овакве кортикалне промене представљају компензацију губитка одређене функције што доводи до смањења неуролошког дефицита услед можданих повреда. Динамика кортикалних промена испитивана је у различитим студијама (*Lee 1995*) а функционална магнетна резонанца дала је знатан допринос у испитивању овог феномена.

#### 1.2.4 Полне разлике у централном нервном систему

До данас није утврђено постојање специфичног региона мозга који би условљавао целокупно понашање специфично за дати пол у оквиру једне врсте ни у животињском свету, а ни када се ради о људској врсти. Различити облици репродуктивног понашања могу представљати и показатеље мушко-женске диференцијације централног нервног система (*Matsumoto 2000*). Различити делови нервног система су укључени у регулацију сложеног, у ширем смислу репродуктивног понашања и одређени сексуални диморфизам постоји у неким можданим структурама (*Toševski 1997*). То се првенствено односи на хипоталамус, затим на лимбички систем, кичмену мождину али и на неке друге делове централног нервног система који обезбеђују датој врсти карактеристично (али не само) репродуктивно понашање јединки мушког пола и једински женског пола. Међутим, сексуална диференцијација у неким од тих нервних структура утиче и на узимање хране, територијално маркирање, агресивно понашање, стратегије учења, понашање у игри – код различитих животиња, као и на разне аспекте когнитивних функција код људи.

Наша знања о полним разликама нервног система људи су релативно оскудна. Нађено је да неколико области хипоталамуса испољавају сексуалне разлике: једно од три интерстицијалних једара предњег хипоталамуса је сексуално диморфно, и оно има 2-3 пута већ запремину у мушкараца него у

жена. Сексуални диморфизам жуљевитог тела (*corpus callosum*, спојница леве и десне хемисфере) је остао контроверзан. МР студија запремине великог мозга, темпоралног режња, спољашњих можданих комора, субкортикалних сивих маса (*caudatus, putamen, globus pallidus*), амигдалних једара, хипокампуса, жуљевитог тела у здраве деце и младих особа је указала на изван диморфизам, и то само да је репно једро (*nucleus caudatus*) било релативно веће код девојчица а бледо једро (*globus pallidus*) релативно веће код дечака (*Giedd 1997*). Спољне мождане коморе су испољиле изражену полну разлику током сазревања, са јасним повећањем запремине комора код мушкараца. Још увек нису детаљно установљени ефекти пола на мали мозак – структуру која има многе моторне и немоторне функције. МР студија код људи без знакова неуролошких оштећења су показала да је запремина малог мозга значајно већа код мушкараца него код жена а величина вермиса (средишњег дела малог мозга) није показивала полни диморфизам сем што је у старењу код жена (после педесете године) постојала тенденција смањивања вермиса.

#### 1.2.5 Функционална организација говора

Говор подразумева менталне активности које су неопходне да би се остварила комуникација међу људима која се реализује кроз звукове и симболе према установљеном концепту значења. Постоје хипотезе према којима је управо развој говора омогућио предност људској врсти у односу на остале врсте (*Crow 2005*). Током времена, развој говора омогућио је људској врсти да формулише прецизне описе стања која их окружују као и могућност дефинисања апстрактних појмова. Значај говора за развој цивилизације какву данас познајемо препознат је и у теолошким списима. У Јеванђељу по Јовану каже се:

*„У почетку беше Реч и Реч беше у Бога, и Реч беше Бог.  
Она беше у почетку Бога. Све је кроз њу постало,  
и од онога што је постало ништа није постало без ње.  
У њој беше живоће, и живоће беше светлости људима.  
Светлости заблесте у тами и тама је не обухватила“*

У неурофизиолошком смислу, функција говора код људи подразумева интеракцију меморије са сензорним – чулним улазним функцијама и моторним излазним функцијама које омогућавају артикулацију вербалног одговора кроз звукове и комуникацију писањем и цртањем знакова где лингвистичке и комуникационе способности почивају на различитим можданим механизмима (*Willems 2010*).

Меморијске функције које учествују у реализацији говора могу се класификовати као фонолошка меморија (звучна артикулација појмова), ортографска (дефинисање појмова кроз установљене ортографске системе – слова) или семантичка (додељивање значења појмовима на основу искуства). Сензорни улаз односно меморијски стимулус може бити аудитивни (изговорене речи, звуци, музика), визуални (писане речи, објекти, лица, знакови ...), или тактилни. Моторна функција омогућава генерисање говора према установљеном концепту и може бити интерно иницирана (као одговор на унутрашња стања – мисли) или иницирана споља (као одговор на визуални, аудитивни или тактилни стимулус).

Средином 19. века Пјер Пол Брока (*Pierre Paul Broca*) француски лекар, антрополог и неуроанатом (*Finger 2004*) идентификовао је зону у левом инфериорном фронталном режњу као зону која има функцију планирања и генерисања говора. Ову зону и данас називамо Брока зоном. Наиме један од његових пацијената познат под именом „Тан“ није био у стању да изговори ниједну реч изузев слога „тан“ а при томе није показивао знаке озбиљнијих когнитивних дефицита. Његово разумевање говора било је очувано и био је у стању да користи гестове за споразумевање. Брокин закључак био је да пацијент има мождану повреду у зони која је задужена за генерисање и планирање говора. Ова претпоставка била је потврђена након смрти пацијента 1861. године. Наиме аутопсијом је утврђено да је постојала мождана лезија (као последица сифилиса) у левом инфериорном фронталном режњу (слика 1.27 десно) (*Dronkers 2007*). Недуго затим Карл Вернике (*Karl Wernicke*) немачки неуропсихијатар (*Lanczik 1991*) идентификовао је зону одговорну за разумевање говора. Наиме он је код пацијента који је имао мождани удар

уочио другу врсту поремећаја говора. Иако је пацијент био у стању да говори и његов слух није био оштећен, није могао да разуме оно што му је речено а изговорене речи биле су без смисла. Након смрти пацијента 1873. године, утврђено је постојање лезије у супериорном темпоралном режњу леве хемисфере.



Слика 1.27. Схематски приказ мозга са означеним примарним говорним зонама (Брока и Вернике зона) (лево-прилађено са: <http://www.nidcd.nih.gov/health/voice/pages/aphasia.aspx>), мозак Брокиног пацијента који се чува у Музеју анатошке анатомије (Musée Dupuytren) у Паризу (из Dronkers 2007)

Вернике је закључио да је ова зона задужена за разумевање говора и ову зону данас називамо Верникеовом зоном (Брока и Вернике зона схематски су приказане на слици 1.27 лево). Брокина и Верникеова запажања подстакла су формирање различитих теорија о функционој анатомији мозга и крајем 19. века а базиран на овим сазнањима настао је класичан модел генерисања говора на коме се у основи заснивају и данашња истраживања везана за организацију говора (Binder 1997).

Броки се приписује још једна хипотеза о елоквентним говорним можданим зонама која се сматрала важећом у првој половини 20. века. Према овој хипотези за елоквентне говорне зоне као и за моторне зоне, важи правило инверзије хемисфера, односно код особа са доминантном десном руком елоквентне мождане говорне зоне налазе се у левој хемисфери док се елоквентне говорне зоне код особа са доминантном левом руком налазе у десној хемисфери. Управо ова претпоставка довела је до велике полемике почетком 20. века између заговорника локализационистичког принципа функционе организације мозга и оних који су заговарали холистичке принципе (Tsapkini 2008). И једни и други имали су клиничке примере који су

подржавали њихове тезе. Негде средином прошлог века са појавом Вада теста (*Wada 1960*) утврђено је да доминантна хемисфера у смислу моторних функција не мора обавезно бити доминантна када је у питању говор. Ови резултати као и резултати добијени на основу нових техника снимања показали су да је у већини популације лева хемисфера доминантна када је у питању говор док је инциденца атипичне дистрибуције говора чешћа код леворуких или особа које користе обе руке равноправно (инциденца атипичне дистрибуције говора 22%) него код десноруких (инциденца атипичне дистрибуције говора 4-8%) (*Szaflarski 2002; Knecht 2000*).

И поред огромног напретка у истраживању можданих функција механизми који леже у основи говорне функције и даље су у великој мери неразјашњени. Основна предност нових неинванзивних техника испитивања мождане активности у односу на раније технике је могућност идентификације нормалног неурофизиолошког одговора на одређене задатке, као и могућност верификације мождане адаптације код повреда мозга различите етиологије. Функционална снимања омогућавају идентификацију дистрибуираног система кортикалних зона које се јављају као одговор на одређени сензорни, когнитивни или моторни стимулус (*Mesulam 1990*). Принцип дистрибуираних можданих зона односно паралелно активирање више неуралних система као одговор на задати стимулус постало је опште прихваћен принцип у анализи можданих процеса а локализационистички приступ према коме сваки когнитивни процес одговара дискретном анатомском модулу има све мање присталица. Када се ради о патолошким стањима или неуролошким дефицитима који нису последица повреда мозга технике неинванзивних функционалних снимања омогућују идентификацију зона у којима очекивана активација изостаје или се евентуално јављају неочекиване активности у зонама које у нормалним стањима не учествују у реализацији посматраног задатка.

Важно је нагласити разлике између конекционистичких модела можданих функција (*Pinker 1988*), односно модела дистрибуираног процесирања и модела дискретних анатомских модула односно модела

функционалне сегрегације. Наиме конекционистички модели подразумевају интеракцију два или више неуралних подсистема у реализацији одређеног задатка док модел функционалне сегрегације подразумева дискретне тачно дефинисане мождане зоне за реализацију одређених задатака. Неинванзивне технике испитивања мождане активности омогућиле су велики напредак у идентификацији дистрибуираних мрежа неуралних система при реализацији одређених задатака које није било могуће идентификовати на основу ранијих техника испитивања мождане активности било да се ради о моделу лезијом изазваних дефицита или техници директне електро-кортикалне стимулације.

### **1.3 Функционо МР снимање можданих процеса**

Пренос информација кроз неуроне путем акционих потенцијала и неуротрансмитера подразумева низ биохемијских процеса за које је неопходна енергија. Ова енергија потиче од аденозинтрифосфата (АТФ) који настаје из глукозе у процесу оксидативне фосфоризације и Кребсовом циклусу (Kreb's). Приликом хидролизе АТФ у АДФ (аденозиндифосфат), долази до ослобађања енергије која се користи у другим биохемијским реакцијама. Са друге стране у процесу оксидативне фосфоризације из АДФ формира се АТФ и тако стварају енергетске резерве. Може се рећи да ове реакције зависе у највећој мери од количине присутног АДФ-а односно да ниво потрошње кисеоника у оквиру процеса оксидативне фосфоризације заправо представља добру меру потрошње енергије у посматраном органу или регији.

За ове процесе неопходан је кисеоник који до свих ткива у организму долази преко крви. Како кисеоник није растворљив у води, крв садржи протеин за који се кисеоник везује – хемоглобин. Хемоглобин садржи атом гвожђа, повезан у органску структуру и управо захваљујући гвожђу крв има карактеристичну црвену боју. Хемоглобин се у организму јавља у виду оксихемоглобина – уколико су за њега везани молекули кисеоника или дезоксихемоглобина уколико нема везаних молекула кисеоника.

Енергетски захтеви мозга су релативно високи тако да је доток кисеоника у виду оксигемоглобина у мождане структуре прилично висок. Иако мозак чини само 2% укупне телесне масе, у потрошњи кисеоника мозак учествује са 20%. Проток крви у сивој маси, односно регији богатој синаптичким везама је око 10 пута већи од протока крви у белој маси. Регулација протока крви у мозгу још увек није довољно разјашњена али се зна да неурална активност у одређеној регији подразумева рапидно и селективно повећање протока крви у тој регији. Повезаност протока крви са неуралном активношћу позната је још од краја 19 века и од тада је била предмет многих истраживања (Mackert 2008). Ова чињеница у основи је већине *in vivo* техника (ПЕТ, фМР ...) локализација мождане активности које данас користимо (Villringer 1997). Пораст протока и запремине крви у активној можданој зони објашњава се повећаним захтевом активних ћелија за кисеоником и глукозом.



Слика 1.28. Схематски приказ повезаности неуралне и васкуларне система

Овај феномен у литератури је познат као повезаност неуралног и васкуларног система (*neurovascular coupling*) Повезаност мождане активности и неуроваскуларног система за последицу има три различита ефекта на којима посредно може да се базира идентификација можданих активности: повећање брзине протока крви, повећање брзине протока крви у посматраној регији и повећање нивоа кисеоника у крви посматране регије (слика 1.28)

### 1.3.1 Локализација нервне активности магнетном резонанцом

Средином 90-тих година прошлог века показано је да се мождана активност техником магнетне резонанце може успешно регистровати, регистровањем функционално активних зона као зона са повећаним нивоом кисеоника у малим крвним судовима (капиларима и венулама). Наиме, још 1936. године уочено је (*Pauling 1936*) да магнетна својства хемоглобина зависе од количине кисеоника који је за њега везан. Управо ово својство хемоглобина омогућило је локализацију можданих функција магнетном резонанцом. Како је дезоксихемоглобин парамагнетик, повећана концентрација дезоксихемоглобина у крвним судовима доводи до разлике у магнетној суцептибилности у зони крвних судова у односу на околно ткиво. Ова разлика у магнетној суцептибилности манифестује се дефазирањем МР сигнала (*Thulborn 1982*) што доводи до смањења релаксационог времена  $T_2^*$ . На сликама са  $T_2^*$  контрастом присуство дезоксихемоглобина у крвним судовима условљава смањење нивоа сигнала у вокселима који покривају крвне судове. Са друге стране оксихемоглобин је дијамагнетик и његово присуство не утиче на магнетну суцептибилност у зони крвних судова у односу на околно ткиво тако да се повећано присуство оксихемоглобина манифестује променом интензитета сигнала на  $T_2^*$  МР сликама (*Ogawa 1990a,b*). Са повећањем неуралне активности повећава се концентрација оксихемоглобина локално у зони активности, што доводи до локалног дизбаланса између нивоа оксихемоглобина и дезоксихемоглобина а на  $T_2^*$  МР сликама манифестује се као зона појачаног сигнала. МР секвенце којима је могуће детектовати локално повећање нивоа оксихемоглобина у крвним судовима називамо BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) секвенцама.

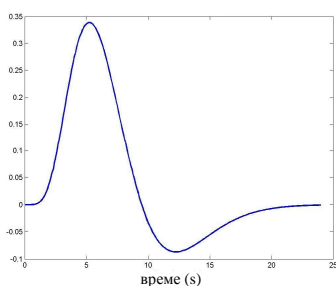
#### 1.3.1.1 BOLD ефекат

Промену BOLD сигнала током времена одражава хемодинамски одговор на стимулус (слика 1.29). Идеја о коришћењу овог ефекта за мапирање можданих функција приписује се Сеиђију Огави (*Ogawa 1990a,b*). Наиме он и његова група су само две године након што су дефинисали



могућност коришћења магнетне резонанце за идентификацију мождане активности објавили прве фМР слике визуалног кортекса (*Ogawa 1992*).

Убрзо затим публиковане су и прве фМР слике на којима су идентификоване и моторне кортикалне зоне (*Kwong 1995; Cohen 1994*). Функционално МР снимање BOLD техником подразумева аквизицију слика ендокранијума при чему је субјекат изложен одабраном стимулусу. Успешност идентификације кортикалних зона које су активне током извршавања одабраног задатка зависи од два скупа параметара.



Слика 1.29. Временски дијаграм хемодинамског одговора на стимулус (<http://www.unc.edu/~wenjiec/hrf.html>)

Са једне стране су параметри који се односе на технике снимања а са друге аспекти који су везани за сам субјекат снимања. Када се говори о техници снимања подразумева се избор МР секвенце, дизајн парадигме и методе анализе добијених података док се под параметрима везаним за субјект снимања, подразумева могућност односно спремност субјекта за сарадњу, когнитивни статус субјекта и у клиничким апликацијама, специфичности везане за евентуална патолошка стања.

Разлика у повећњу BOLD сигнала током трајања стимулуса у односу на ниво сигнала без стимулуса зависи од јачине главног магнетног поља. Прве фМР студије реализоване су на уређајима са снагом поља од 1,5T, али се данас уређаји од 3 и 4T сматрају оптималним како у истраживачким тако и у клиничким фМР апликацијама. Наиме са повећањем главног магнетног поља повећава се интензитет BOLD контраста те се његови ефекти могу идентификовати са већим степеном поузданости (*Šveljo 2007b*).

Када говоримо о МР секвенцама неопходно је да одабрана секвенца даје  $T_2^*$  контраст што подразумева практично стандарну примену градијент

ехо секвенци. Са аспекта начина попуњавања К-простора најпогоднија је техника ехо-планарног снимања објашњена у одељку 1.1.4.6. Избор ове технике сматра се оптималним због брзине аквизиције и редукције артефаката услед евентуалног померања субјекта. Избор оптималних параметара фМР снимања увек је компромис и често у већој мери зависи од оног што је доступно него од оног што би било најпожељније.

### 1.3.1.2 Дизајн парадигме

За успешност идентификације кортикалних зона дизајн парадигме подједнако је важан колико и избор технике снимања (*Pouration 2006*). Дизајн парадигми за фМР снимања у почетку се заснивао на искуствима са другим техникама регистровања мождане активности (ПЕТ, ЕЕГ) али како је темпорална резолуција фМР сигнала негде између ове две технике врло брзо су почеле да се појављују парадигме посебно дизајниране за фМР снимање.

Прве фМР студије у великој мери су се заснивале на искуствима ПЕТ снимања, што подразумева смењивање слика добијених током активног стања и стања без стимулуса, а потом су се субтракцијом добијале активне зоне. Међутим како **BOLD** сигнал има релативно брзо повећање и опадање као одговор на почетак и крај стимулуса, врло брзо се прешло на формирање парадигми које су подразумевале више догађаја односно активних стања у релативно кратком временском периоду.

Најчешће фМР парадигме данас подразумевају стимулусе који се смењују са стањем мировања у регуларним интервалима и овакав дизајн парадигме називамо блок дизајном. Ови блокови понављају се онолико пута колико је потребно да би се постигао довољан однос сигнал шум **BOLD** контраста. Укупно трајање парадигме треба да буде оптимизовано између времена које субјекат може да проведе мирно лежећи а да при томе буде добијено довољно података за идентификацију можданих зона активних током трајања стимулуса.

Поред блок дизајна по аналогији са парадигмама за ЕЕГ снимања развијене су парадигме за регистровање појединачних догађаја. фМР снимања која се

заснивају на овој врсти парадигми значајно су дужа од снимања која се заснивају на блок парадигмама како би се задржао исти однос сигнал шум BOLD сигнала.

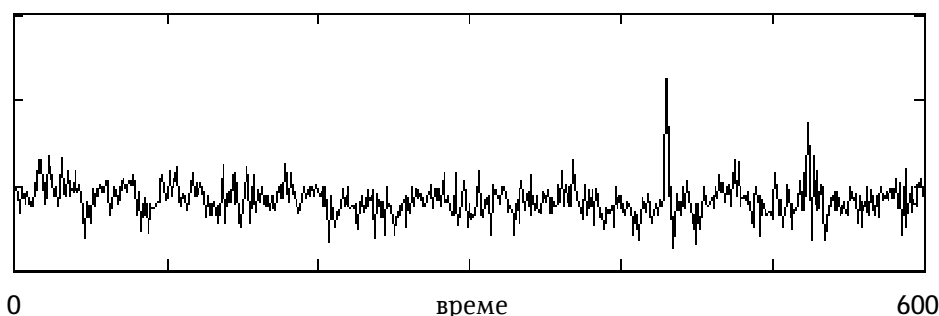
Избор стимулуса често је критичан. На пример идентификација примарног визуелног кортекса је релативно једноставна, међутим идентификација зона одговорних за разликовање боја далеко је сложенија. У овом случају потребно је више пажљиво одабраних итеративних стимулуса како би се идентификовала зона од интереса. Сличан проблем се јавља и код стимулуса који подразумевају когнитивне елементе. Да би се ове зоне идентификовале потребно је да стимулус буде презентован обично визуално док одговор укључује активацију моторног кортекса (на пример притискање одговарајућег тастера). У овом случају потребно је да дизајн парадигме буде такав да омогући издвајање само оних зона које су од интереса за реализацију одређеног когнитивног задатка а да притом колатералне активности као што су активација визуалног и моторног кортекса не утичу на формирање коначних фМР мапа.

Код дизајна парадигми неопходно је водити рачуна да инструкције буду једноставне и лако разумљиве, да омогућују да субјекат лежи мирно током снимања и да буде сконцентрисан на реализацију задатка. Формирање парадигми за идентификацију елоквентних можданих зона у истраживачким експериментима далеко је слободније него када се ради о клиничким фМР студијама. Од парадигми у клиничким условима захтева се да буду једноставне за реализацију, прилагођене субјектима са различитим когнитивним статусом а да при томе њихова поузданост у идентификацији елоквентних можданих зона задовољава високе критеријуме.

### 1.3.1.3 Анализа фМР података

Основни проблем у анализи фМР података је идентификација воксела у којима долази до промене сигнала у зависности од мождане активности. Ово није једноставан проблем, прво зато што је однос сигнал шум мали, при чему сигнал активног стања често није већи од нивоа шума (слика 1.30) Поред тога

неурофизиолошки феномени којима је повезан фМР сигнал са можданом активношћу још увек су недовољно испитани а шум фМР сигнала састоји из комбинације просторно-временских детерминистичких и стохастичких компоненти, услед артефаката условљених са једне стране физиологијом а са друге хардверским компонентама аквизиције сигнала. Ипак, напредне технике у обради сигнала и слике омогућиле су идентификацију неуралне активности и испитивање можданих функција фМР техником, и при томе се овај процес континуирано усавршава.



Слика 1.30. Пример фМР сигнала пре обраде настало током израде ове дисертације

У овом одељку дат је преглед неких од најважнијих поступака из домена припреме и обраде фМР сигнала

### 1.3.1.3.1 Припрема података

#### 1.3.1.3.1.1 Корекција покрета

Померање субјекта током аквизиције је потенцијално највећи извор артефаката код фМР слика. Промена интензитета сигнала у рубним зонама мозга услед сасвим малих покрета може бити већа од очекиване вредности BOLD сигнала у активном стању. Корекција овог ефекта је стога један од стандардних корака у анализи фМР сигнала.

Уобичајено је да се ова корекција врши пресек по пресек, методом минималних квадрата при чему прва слика служи као референтна. На другу слику примењују се трансформације дводимензионе ротације и транслације а потом се израчунава збир квадрата разлике пиксела прве и друге слике. Даље ротационе и транслационе трансформације примењују се у итеративном поступку све док се разлика не сведе на прихватљиву вредност. Све остале

слике коригују се на исти начин. Овакав приступ показао је добре резултате у регистрацији већине медицинских слика (*Friston 1996*)

### 1.3.1.3.1.2 Потискивање шума на фМР сликама

Редукција шума на сликама доприноси да се касније, статистичким техникама са већом вероватноћом идентификују зоне са повећаним нивоом BOLD сигнала. Филтрирањем слика постиже се повећање односа сигнал шум, али и редукује резолуција слике тако да је потребно наћи оптималан приступ, односно повећати однос сигнал шум а да при томе резолуција остане задовољавајућа.

Најједноставнији начин је примена филтра 3x3, као на слици 1.31:

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 1 |
| 2 | 4 | 2 |
| 1 | 2 | 1 |

*Слика 1.31 Пример филтра 3x3 за потискивање шума на слици*

Ако је  $S(x,y)$  интензитет слике на позицији  $(x,y)$ , тада ће након примене посматраног филтра интензитет сигнала на датој позицији бити:

$$S'(x,y) = \frac{S(x,y)}{4} + \frac{S(x-1,y) + S(x+1,y) + S(x,y-1) + S(x,y+1)}{8} + \frac{S(x-1,y-1) + S(x+1,y-1) + S(x-1,y+1) + S(x+1,y+1)}{16} \quad (1.37)$$

Примена оваквог филтра је брза и једноставна, али не омогућава добру контролу утицаја на резолуцију. Други приступ био би конволуција слике са тродимензионом Гаусовом функцијом облика:

$$f(x,y,z) = e^{-\left\{ \left( \frac{x^2}{2s_x^2} + \frac{y^2}{2s_y^2} + \frac{z^2}{2s_z^2} \right) \right\}} \quad (1.38)$$

Где су  $s_x$ ,  $s_y$  и  $s_z$  стандардне девијације Гаусове функције у појединим правцима. Репрезентом степена филтрирања сигнала Гаусовом функцијом сматра се пуна ширина на половини максимума FWHM (Full Width at Half Maximum) Гаусове криве, односно филтра. Веза између стандардне девијације и FWHM је:

$$FWHM = 2,35s \quad (1.39)$$

Не постоји једноставан одговор на питање која је најбоља вредност  $FWHM$  за анализу фМР података. Стандардна теорија филтара показује да је најбоља она конволуциона функција код које  $FWHM$  одговара величини траженог региона активације што најчешће није унапред познато.

#### 1.3.1.3.1.3 Потискивање шума фМР сигнала у временском домену

Осим што се однос сигнал шум може побољшати у просторном домену ради даље анализе фМР сигнал може се побољшати и у временском домену . Како **BOLD** сигнал зависи од протока крви, брзина којом долази до промене овог ефекта је ограничена физиологијом. Узимајући у обзир ову чињеницу потискивање шума у временском домену са филтром сличног облика повећава однос сигнал шум фМР сигнала. Испитивањем овог феномена дошло се до Гаусовог филтра ширине  $2,8s$  као добре апроксимације за функцију хемодинамског одговора те се у неким апликацијама овај филтар користи за потискивање шума у временском домену. Искуства су показала да ова техника потискивања шума филтром пропусником ниских учестаности, може да наруши интегритет сигнала, односно независност сигнала у појединим тачкама, ипак побољшање у детекцији активираних регија оправдава коришћење овог филтра, у неким фМР апликацијама.

Много чешће потискивање шума у временском домену врши се филтром пропусником високих учестаности који је показао много боље резултате нарочито када се ради о фМР експерименту у блок дизајну.

#### 1.3.1.3.2 Мапе статистичких параметара

Током протеклих 20 година методе анализе фМР сигнала стално су се развијале и усавршавале. Сврха ових техника је да формирају слике на којима су идентификовани региони у којима је дошло до значајне промене сигнала у складу са задатим стимулусом. На овим сликама сваком пикселу додељује се вредност која зависи од вероватноће да је нулта хипотеза, односно да се промена сигнала може објаснити случајном променом, погрешна. Овај процес

називамо мапирањем статистичких параметара (*Statistical Parametric Mapping – SPM*).

Током развоја фМР-а коришћене су различите статистичке технике, за идентификацију воксела са порастом BOLD сигнала, у овом тренутку стандардном методом за идентификацију активираних зона сматра се генерални линеарни модел –ГЛМ (*General Linear Model-GLM*) који је коришћен приликом израде ове дисертације и детаљније је објашњен у наредном одељку.

### 1.3.1.3.3 Генерални линеарни модел –ГЛМ

ГЛМ подразумева формирање модела односно очекиваног сета података а потом се овај моделовани одзив упоређује са реалним скупом података (*Friston 1994*). Посматрајмо сигнал у одабраном вокселу током времена. Математички овај сигнал можемо представити изразом:

$$y(t) = \mathbf{b} \times x(t) + c + e(t) \quad (1.40)$$

Где је  $y(t)$  сигнал у датом вокселу,  $x(t)$  представља модел очекиваног одговора у активираним зонама,  $\beta$  је фактор мултипликације који показује колико пута јединична вредност модела треба да буде увећана да би одговарала реалном сигналу,  $c$  константа која одговара средњој вредности сигнала а  $e(t)$  грешка која указује на разлику између реалног и моделованог сигнала у поједином временском тренутку. Моделовање дакле подразумева подешавање средњег нивоа сигнала и одређивање фактора мултипликације док сигнал грешке показује разлику између реалног сигнала и моделованог сигнала. Како би се постигло што боље слагање између моделованог и реалног сигнала треба узети у обзир и временски облик стимулуса – који је најчешће оштрог правоугаоног облика, који се конволуира са функцијом очекиваног хемодинамског одговора. Овај корак је неопходан како би се симулирао неурофизиолошки процес у мозгу као одзив на улазну функцију односно стимулус. Грешка  $e_j$ , сматрамо независном променљивом са нормалном расподелом средњом вредношћу 0 и варијансом  $\sigma^2$ .

Модел дат изразом 1.40 на сличан начин може се проширити за случај да у експерименталном моделу има више стимулуса и у том случају уобичајено је да се ГЛМ модел формулише у матричној форми тако да су сви параметери груписани у вектор  $\beta$  а сви елементи модела очекиваног одговора груписани су у матрицу  $X$  коју називамо и матрицом дизајна фМР експеримента. Уколико у експерименту са  $J$  одмерака временског сигнала имамо  $L$  стимулуса сваком временском одмерку одговараће изрази облика:

$$Y_1 = x_{11}b_1 + \dots + x_{1l}b_l + \dots + x_{1L}b_L + e_1$$

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}$$

$$Y_j = x_{j1}b_1 + \dots + x_{jl}b_l + \dots + x_{jL}b_L + e_j$$

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}$$

$$Y_J = x_{J1}b_1 + \dots + x_{Jl}b_l + \dots + x_{JL}b_L + e_J$$

односно у еквивалентној матричној форми:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \mathbf{M} \\ Y_j \\ \mathbf{M} \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} & \dots & x_{1L} \\ \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} \\ x_{j1} & \mathbf{L} & x_{jl} & \mathbf{L} & x_{jL} \\ \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} & \mathbf{M} \\ x_{J1} & \mathbf{L} & x_{Jl} & \mathbf{L} & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b_1 \\ \mathbf{M} \\ b_l \\ \mathbf{M} \\ b_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e_1 \\ \mathbf{M} \\ e_j \\ \mathbf{M} \\ e_J \end{pmatrix}$$

или у скраћеној форми матричног записа:

$$Y = Xb + e \quad (1.41)$$

Где је  $Y$  једнодимензиони вектор уочених вредности,  $e$  једнодимензиони вектор грешке а  $\beta$  једнодимензиони вектор параметара слагања реалног сигнала са очекиваним одзивом. Матрица  $X$  је матрица дизајна фМР експеримента. Ова матрица има једну врсту за свако мерење фМР сигнала и једну колону за сваки очекивани хемодинамски одговор. Укратко могли бисмо рећи да генерални линеарни модел представља израз којом се повезује оно што очекујемо да видимо са оним што је стварно регистровано, а да се при томе узима у обзир могућност грешке условљене било мерењем било физиолошким феноменима.

Процес моделовања односи се на сваки воксел појединачно а за вокселе код којих се установи добро слагање са моделом кажемо да су активирани. Фактор мултипликације  $\beta$  може се конвертовати у користан статистички параметар узимањем у обзир параметара неодређености његовог



израчунавања, на пример  $t$  вредности ( $t = \beta / (\text{стандардна грешка } \beta)$ ). Уколико је  $b$  релативно мало у односу на стандардну грешку његовог израчунавања, кажемо да слагање са очекивани одговором није значајно односно да у датом вокселу нема активности као одговор на посматрани стимулус. Дакле  $t$  можемо сматрати добром мером на основу које можемо проценити да ли у посматраном вокселу постоји сигнал који одговара задатом стимулусу. Конвертовање  $t$  вредности у вероватноћу  $p$  или  $Z$  статистику подразумева стандардне статистичке трансформације (Lukatela 1991) али све ове вредности у суштини дају информацију о томе са којом значајношћу су измерени подаци у корелацији са посматраним стимулусом  $X_i$ .

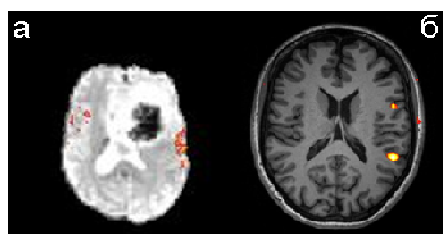
Када су формиране статистичке мапе (било  $t$  или  $Z$ ) следећи корак је одређивање оптималног прага како би се са одређеним степеном значајности утврдило које мождане зоне су активирани у складу са посматраним стимулусом. Најједноставнији начин је изабрати фактор поверења  $p$  и применити га на све вокселе у статистичкој мапи. Недостатак ове методе је велики број тестова који треба реализовати (за сваки воксел статистичке мапе, којих има више од 100000) а осим тога уколико је на пример тестирано 20000 воксела са фактором поверења  $p < 0,01$  може се очекивати 200 лажно позитивних активација. Како би се избегао овако велики број лажно позитивних воксела обично се примењује Бонферони корекција (*Bonferroni correction*) која подразумева смањивање фактора поверења у сразмери са бројем тестираних воксела што би у датом примеру износило  $p = 0,01 / 20000 = 0,0000005$ . Овакав начин избора прага значајности може се даље побољшати коришћењем Гусове теорије случајних поља (*Gaussian random field theory*). Ова техника узима у обзир просторну корекцију статистичке мапе одређивањем броја статистички независних воксела чији је број свакако мањи од укупног броја воксела, те се на овај начин вредност  $p$  додатно редукује од 2 до 20 пута (Smith 2004b).

Примена теорије случајних поља нуди и могућност формирања кластера активних зона и пре него што је утврђена значајност активације. Наиме уместо да се  $p$  вредност додели сваком вокселу, формира се кластер

воксела на основу иницијалне вредности прага. Потом се сваком кластеру додељује одговарајућа вредност  $p$  која може али не мора да прође коначни тест значајности. Често је овај приступ сензитивнији на активацију него метод тестирања појединачних воксела.

#### 1.3.1.3.4 Приказ слика и поређење

Након избора прага значајности на мапама статистичких параметара биће приказани само они пиксели који су активирани према задатим критеријумима а потом је потребно ове мапе корегистровати на анатомске слике како би се омогућила анатомска локализација. За анатомску оријентацију могу се користити и слике добијене ехо планарним снимањем уколико су задовољавајућег квалитета или високорезолутне анатомске слике (слика 1.33).



Слика 1.32. Корегистрација статистичких мапа на нискорезолућне  $T_2^*$  анатомске слике а) високорезолућне  $T_1$  слике б) настале током израде ове дисертације

У случајевима када је потребно извршити поређење резултата више различитих експеримената, било да се ради о истом субјекту снимљеном у више наврата или више различитих субјеката отварају се многа нова питања. Квалитативно поређење може начинити фМР експерт али за квантитативну анализу потребно је да се нормализују разлике у можданој анатомији различитих субјеката. То може бити урађено на различите начине, а у овом раду коришћена је нормализација на стандардни мозак добијен на основу слика 152 различита здрава субјекта у Центру за испитивање можданих функције (*McConnell Brain Imaging Centre*) на Монреалском Неуролошком Институту и у литератури је познат под ознаком MNI152 (*Montreal Neurological Institute*, <http://www.mni.mcgill.ca>) (*Jenkinson 2001*). Овако добијени резултати могу се користити за међусобна поређења али и за даље анализе

односно формирање статистичких мапа активације у оквиру групе субјеката као у случају ове дисертације.

Када су формиране слике односно мапе  $Z$  параметра, које описују колико је „снажно“ сваки воксел у корелацији са посматраним стимулусом, вредности посматраних параметара могу се директно поредити да би се утврдило у којој мери је један стимулус релевантнији од другог. Параметри се одузимају један од другог а потом се израчунава стандардна грешка за ново израчунату вредност и потом креирају нове статистичке мапе које показују зоне у којима је један стимулус значајно доминантнији од другог.

Уобичајено је да се фМР експеримент понавља, било да се ради о истом субјекту или више различитих субјеката. Тиме се са једне стране повећава сензитивност експеримента а са друге омогућава генерализација добијених резултата на целу популацију којој група припада. Да би се начиниле групне анализе неопходан први корак као што је већ раније речено је да све слике буду регистроване у заједничком простору односно на изабрани стандардни модел мозга, што осим ригидних трансформација као у случају корекције покрета захтева и афине трансформације добијених слика. Када су сви подаци корегистровани односно нормализовани на стандардне слике мозга, могуће је креирати мапе статистичких параметара за целу групу или директно поредити зоне активности између различитих група (на пример: здрави испитаници и пацијенти, мушкарци и жене, деца и одрасли ...). Групне анализе могу се базирати на идентификацији фиксних ефеката (*fixed-effects*) или мешовитих ефеката (*mixed-effects*). Фиксни ефекти подразумевају да сви субјекти имају исти одзив на стимулус и погодни су за анализу више експеримената са истим субјектом, односно за грешке унитар исте сесије. Мешовити ефекти узимају у обзир и могућност разлика између што значи да се прави мање претпоставки о подацима, тако да се њихови резултати могу сматрати валидним за целу популацију којој посматрана група припада. Уобичајено је да се анализе фиксних ефеката односно анализе које се односе на појединачне субјекте називају анализама нижег реда док се анализе мешовитих ефеката називају анализама вишег реда. (*Beckmann 2003, Woolrich 2004*)

#### 1.3.1.4 Клиничке и истраживачке апликације функционалне магнетне резонанце

Функционална магнетна резонанца је у врло кратком времену нашла своју потврду и примену у клиничкој пракси и истраживачким апликацијама. Данас је фМР стандардна процедура у:

1. Преоперативних припрема за неурохируршке интервенције код пацијената са туморима или епилептичним нападима који се не могу контролисати стандардним фармаколошким терапијама. Наиме у већини случајева неурохируршка интервенција подразумева уклањање дела можданог ткива, а пред хирурге се поставља задатак да уклоне што је могуће више патолошки измењеног ткива а да при томе функције суседних можданих зона остану очуване.

2. Истраживачким апликацијама које су дизајниране за утврђивање физиолошке активације мозга у групама здравих волонтера у лабораторијским условима (који се разликују од клиничких фМР протокола дизајнираних за успешну идентификацију елоквентних можданих зона у клиничким условима).

Осим тога ова техника све чешће се помиње у оквиру праћења тока болести код различитих патолошких стања мозга као и праћења ефеката терапије, било да се ради о оперативним захватима, фармаколошкој терапији или другим терапијским техникама попут транскранијалне магнетне стимулације.

Од клиничких фМР протокола захтева се да буду робусни односно да са високим степеном сигурности идентификују мождане зоне од интереса. То подразумева да дужина трајања ових прегледа буде прилагођена клиничким условима, избор техничких параметара који омогућују минимизацију артефаката и задовољавајући однос сигнал/шум. У клиничким апликацијама предност се даје блок парадигмама управо зато што оне у већој мери могу да задовоље постављене клиничке захтеве. Успешна идентификација елоквентних можданих зона у клиничким условима подразумева доступност релевантних података о евентуалним неуролошким односно неурофизиолошким дефицитима како би се избегла грешке у интерпретацији

добијених резултата. Припрема пацијента и прилагођавање протокола његовим индивидуалним способностима и потребама представља такође неизбежан део фМР снимања, тако да укупно време потребно за један фМР преглед износи између 20 минута и неколико сати (*Stippich 2008*).

Код утврђивања локализације моторних зона најчешће се користе једноставни и робусни стимулуси као што је покретање прстију шаке или стопала. Овај стимулус је опште прихваћен у различитим центрима и може се сматрати стандардом. Када је у питању идентификација говорних зона користе се најразличитији стимулуси који врло често укључују акустичку или визуелну стимулацију и може се рећи да не постоје опште прихваћени – стандардни стимулуси за идентификацију елоквентних говорних можданих зона у клиничким условима. Када се ради о клиничким апликацијама у утврђивању очуваности когнитивне функције говора која се реализује се кроз мрежу зона које се налазе у фронталном, темпоралном и паријеталном режњу обе хемисфере, од фМР се очекује да испуни следеће дијагностичке задатке:

1. локализацију Брока и Вернике зоне
2. латерализацију говорне функције односно утврђивање доминантне хемисфере
3. идентификацију евентуалних неуропластичних промена

Постоји одређена препорука клиничке фМР апликације везане за начин реализације стимулуса: стимулус треба да буде одабран тако да осим што задовољава опште захтеве клиничког фМР протокола, буде довољно флексибилан како би се омогућило прилагођавање стимулуса лингвистичким способностима сваког појединачног пацијента а да при томе основна структура стимулуса остане не измењена (*Detre 2006*). За разлику од фМР прегледа са моторним стимулусима који су релативно једноставни за извођење, испитивање функција са изразитим когнитивним компонентама какав је говор захтева висок степен кооперативности пацијента. Пре извођења прегледа пацијент треба да буде припремљен и увежбан за извођење постављеног задатка а поред тога протокол прегледа треба да буде дизајниран тако да омогући контролу извршавања задатка током прегледа што је у

клиничким условима често тешко изводљиво. Због специфичности које су везане за локализацију елоквентних говорних зона функционалном магнетном резонанцом генерална је препорука да се користе најмање два различита говорна задатка како би смањила могућност погрешне интерпретације добијених резултата.

## **2. ЦИЉ РАДА**

Златним стандардом у идентификацији елоквентних говорних зона мозга у овом тренутку сматрају се инванзивне технике попут Вада теста (Wada test) или директне кортикалне стимулације. Функционална магнетна резонанца са друге стране као неинванзивна техника у последњој декади показала се изузетно корисном у идентификацији елоквентних говорних зона и доминантне говорне хемисфере, међутим у примени ове технике као и у интерпретацији добијених резултата још увек има много непознаница. У неким апликацијама захтевају се додатна евалуација когнитивног статуса субјекта што отежава и/или онемогућава реализацију снимања у клиничким условима. У овом раду испитивана су два говорна стимулуса:

- бројање напред и
- бројање назад.

Циљ овог рада је да испита могућност коришћења ових стимулуса у идентификацији елоквентних говорних зона и доминантне хемисфере функционалном магнетном резонанцома као и различите аспекте интерпретације добијених резултата како у преоперативним припремама за неурохируршке интервенције тако и за идентификацију евентуалних неуропластичних промена и могућности коришћења ових стимулуса у оквиру праћења тока болести.

## **8. ОСНОВНА ХИПОТЕЗА**

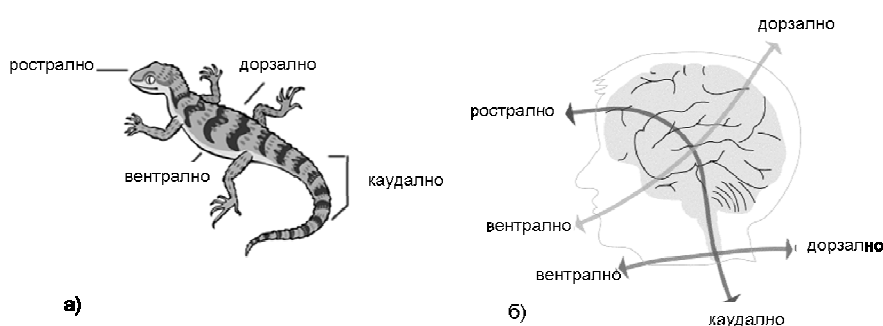
Основна хипотеза је да се предложени стимулуси могу релативно једноставно реализовати у клиничким условима и при томе њихова реализација минимално зависи од когнитивног статуса субјекта. Коришћење ових стимулуса у идентификацији доминантне мождане хемисфере као, и примарних говорних зона (Брока и Вернике зоне) треба да дају добру основу за дијагностичку интерпретацију функционалног статуса говора у клиничким условима, како код здравих субјеката тако и у пацијената са туморима мозга.



## 4. МЕТОДЕ РАДА

### 4.1 Ознаке позиција можданих структура

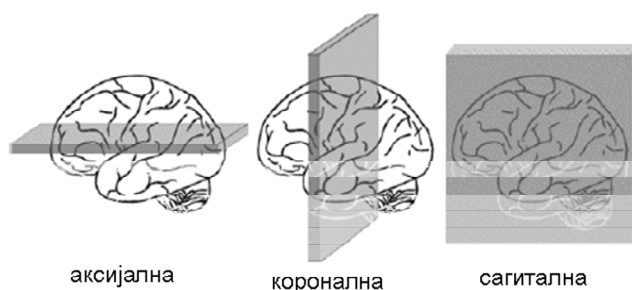
За позицију можданих структура, релативно једна у односу на другу, како је уобичајено у неурологији користе се термини латинског порекла. На основу анималних модела који су дуги низ година били најчешћи модели на којима су се испитивале мождане функције уведени су термини рострално-каудално (од носа до репа) и дорзално-вентрално нормално на ову осу (слика 4.1а).



*Слика 4.1. Оса оријентације централне нервне система у односу на хоризонтално постављен кичмени стуб код љиизаваца (а) и код људи код којих је кичмени стуб вертикалан б) (прилагођено из Clare 1997)*

Када се ове оријентације примене на људски мозак (слика 4.1б) зона од темена према образу постаје дорзално – вентрално а од чела према кичменом стубу рострално-каудално. С обзиром на положај главе у односу на тело код људи долази до скретања ових оса за  $90^{\circ}$  тако да су чеони режњеви рострално, темени дорзално а базни вентрално. Поред ових праваца а у складу са новим техникама снимања код којих су мождане структуре визуализују на другачији начин све чешће се користе изрази антериорно – за фронталне регије, постериорно – за потиљачне регије, супериорно – према темену и инфериорно према бази лобање. Средњом линијом сматра се линија подела хемисфера која дели леву и десну страну мозга. Уколико су структуре са исте

стране средње линије кажемо да се оне налазе ипсилатерално а уколико се налазе са различитих страна кажемо да се налазе контралатерално. Када говоримо о две различите структуре ону која се налази ближе средњој линији називамо медијалном док се она која је удаљенија од средње линије назива латералном. Код МР снимања преглед обично подразумева аквизицију у три ортогоналне равни од којих је једна линија поделе хемисфера: аксијалној односно трансверзалној, короналној и сагиталној (слика 4.2), те су за овакву оријентацију пресека термини антериорно – постериорно и супериорно-инфериорно „природнији“ те је ова номенклатура избрана као важећа при презентовању и анализи резултата ове дисертације.



*Слика 4.2. Три стандардне томографске равни за приказ мозганих структура (ирилатиђено из Clare 1997)*

## 4.2 Субјекти испитивања

У ову студију било је укључено дванаест здравих волонтера са доминантном десном руком (6 мушкараца и 6 жена) старости између 24 и 46 година (24-46 мушкарци/ 24-42 жене) и седамнаест испитаника – болесника са туморима мозга у фронталном и/или темпоралном режњу (16 са доминантном десном руком и један са доминантном левом руком). У групи испитаника са туморима мозга било је 9 мушкараца и 8 жена старости између 16 и 60 година (16-60 мушкарци / 24-54 жене). Просечна старост у групи здравих волонтера била је  $35 \pm 7,55$  година ( $35,17 \pm 9,28$  мушкарци /  $34,83 \pm 6,27$  жене) а у групи испитаника са туморима мозга  $41,35 \pm 12,93$  године ( $43,78 \pm 14,10$  мушкарци/  $38,62 \pm 11,60$  жене).

Сва снимања реализована у су Центру за *IMAGING* дијагностику, Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици, на уређају за

магнетну резонанцу (MP) јачине поља 3T (*Siemens TRIO*, Ерланген, Немачка). Сви субјекти испитивања су били упознати са циљем и начином испитивања и дали су писмени пристанак за учешће у овој студији. Студију је одобрио Етички комитет Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици.

### 4.3 Симпатонологија испитиваних болесника

Код испитаника са туморима мозга (Табела 4.1) укупно је реализовано двадесет једно снимање од тога 17 у оквиру преоперативних припрема за неурохируршку интервенцију док су преостала четири снимања начињена у оквиру праћења тока болести.

*Табела 4.1. Локализација и тип тумора за посматрану групу пацијената*

| испитаник | локализација             | тумор                     |
|-----------|--------------------------|---------------------------|
| 1         | фронтно-темпорално лево  | олигодендроглиом II       |
| 2         | окципитално лево         | кавернозни ангиом         |
| 3         | темпорално лево          | астроцитом III            |
| 4         | темпорално лево          | астроцитом II/III         |
| 5         | темпорално лево          | астроцитом II             |
| 6         | темпорално десно         | кавернозни ангиом         |
| 7         | фронтално десно          | глиобластом мултиформе II |
| 8         | фронтално лево           | астроцитом II             |
| 9         | темпорално лево          | астроцитом II             |
| 10        | фронтно-темпорално лево  | астроцитом II/III         |
| 11        | темпорално десно         | астроцитом II/III         |
| 12        | темпорално лево          | глиом II/III              |
| 13        | темпорално лево          | глиом II/III              |
| 14        | фронтно-темпорално десно | астроцитом II             |
| 15        | фронтно-темпорално лево  | астроцитом II/III         |
| 16        | темпорално лево          | олигодендроглиом I/ II    |
| 17        | фронтално десно          | кавернозни ангиом         |

Код испитаника 1, 4 и 5, функционално снимање начињено је постоперативно у оквиру праћења тока болести. Због уочене прогресије

болести испитаници 1 и 4 су реоперисани, а код испитаника 1 функционално снимање начињено је и у оквиру праћења тока болести након реоперације у три наврата. У највећем броју случајева радило се о туморима неуроглијалног порекла (по класификацији Светске здравствене организације: *gradus I-IV*), док је функционални статус преостала три пацијента начињен по типу кавернозног ангиома због процене ризика ресекције васкуларних малформација. Преоперативно ниједан од посматраних болесника није имао моторне неуролошке дефиците док је код једног болесника уочена блажа дизартрија и лака успореност говора. Доминантни симптом у већине болесника била је фокална жаришна епилепсија, са типичном семиологијом напада.

#### **4.4 Екпериментални протокол**

Код свих субјеката коришћена су два различита стимулуса за идентификацију елоквентних говорних зона мозга (и то бројање у себи):

- генерисање растућег низа бројева почевши од 1 и
- генерисање опадајућег низа бројева почевши од 30.

Пре снимања свим учесницима студије објашњен је начин за оптималну реализацију задатка односно да бројеве генеришу у себи без померања усана/вилице, а потом је од њих тражено да током снимања буду потпуно мирни, и да на договорени знак, који ће им бити дат аудитивно, почну са реализацијом договореног задатка ритмом од приближно једног броја у секунди, односно да зауставе генерисање договореног низа бројева. Са свим испитаницима оба задатка увежбавана су пре снимања. Након завршетка снимања испитаници су питани да ли су задатак извршили према унапред утврђеним правилима и по потреби снимање је понављано.

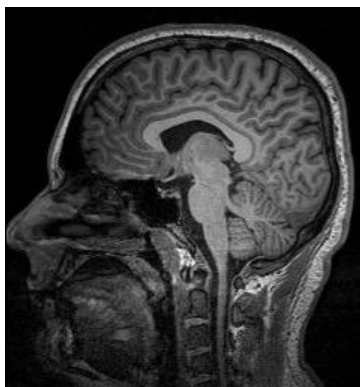
#### **4.5. Сигурносни аспекти снимања**

Сигурносни аспекти рада МР уређаја су од изузетног значаја. Треба нагласити да се приликом МР снимања не користе јонизујућа зрачења те ова техника нема потенцијално штетне последице које се јављају код уређаја који

користе јонизујућа зрачења. Међутим, изузетно је важно да се потенцијалне опасности при коришћењу МР техника снимања размотре. У овој студији коришћен је клинички МР уређај са магнетним пољем од 3T што је снаге поља која се не може наћи у природи, и овако снажно поље се не јавља као последица било ког уређаја који је данас у стандардној употреби. Студије које су испитивале ефекте магнетних поља на биолошка ткива нису утврдиле постојање потенцијално штетних последице по биолошка ткива услед статичких магнетних поља. Међутим ефекат статичког магнетног поља о коме је требало водити највише рачуна било је понашање феромагнетних објеката у оваквом окружењу. Наиме, при раду са снажним статичким пољима строго се мора водити рачуна да се слободни феромагнетни објекти не нађу унутар магнетних поља, јер без изузетка, истог тренутка добијају својства пројектила. У нашим лабораторијским условима то је значило да је већина алата, конектора и друге опреме која се користила унутар поља била од неферомагнетних материјала. Сваки субјекат који је требало да уђе у магнетно поље био је пажљиво испитан да ли или не, има металне објекте као што су кључеви, хемијске оловке, каишеви или било какви метални делови на одећи и да исте одстрани пре него што уђе у магнетно поље. Посебно, пре снимања такође је потврђено да нису излагане магнетном пољу особе са већим ризиком (са металним имплантатима и жене у раној трудноћи).

#### 4.6 Аквизиција података

Снимање је реализовано у три фазе. У првој фази снимљене су високо резолутне анатомске МР слике ( $T_1$  3D MPRAGE – *Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*, слика 4.3), а потом, у другој фази – секвенца за мапирање евентуалних нехомогености магнетног поља. Након тога, у трећој фази је реализовано функционално МР снимање са два описана стимулуса. Функционално МР снимање начињено је BOLD техником у аксијалној равни у интервалима од  $3s$  у блок дизајну при чему је контролно стање било стање мировања. Технички параметри снимања били су TR 3000ms, TE 30ms, матрица 64x64, поље снимања 240 уз дебљину пресека од 3 mm



Слика 4.3. Анатомијски снимак главе високе резолуције са  $T_1$  контрастијом

Код свих испитаника прво је урађено снимање са стимулусом бројања напред, након тога је начињена пауза, да би се проверило да ли је испитаник успешно реализовао постављени задатак а потом је реализовано снимање за стимулус бројања назад према истој процедури.

#### 4.6. Процесирање слика

Статистичке фМР мапе начињене су накнадно програмским пакетом FSL-FMRIB's Software Library (FMRIB Oxford UK, [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), (Smith 2004a). За генерисање статистичких мапа за појединачне субјекте коришћен је FEAT (FMRI Expert Analysis Tool). У оквиру пре-процесирања основних слика начињени су стандардни кораци: корекција покрета (MCFLIRT – Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool), екстракција мозданог паренхима начињена је са BET (Brain Extraction Tool) (Smith 2002), просторно обликовање сигнала начињено је гаусовим кернелом са FWHM 5 mm. У временском домену потискивање шума реализовано је филтром пропусником високих учестаности. Статистичка анализа временских сигнала начињена је коришћењем FILM (FMRIB's Improved Linear Model) (Woolrich 2001). Статистичке слике кориговане су са одговарајућим нивоом (прагом) кластера и значајношћу  $P=0.05$ .

За потребе групних анализа слике су корегистроване на стандардну анатомску слику (MNI 152) коришћењем FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) (Jenkinson 2001; 2002). На овако припремљеним подацима

могуће је реализовати различите врсте анализа које могу да евалуирају очекиване ефекте (*Fixed-effects*) било да се ради о групи субјеката или различитим сесијама истог субјекта, при чему се подразумева да је очекивани одговор једнак, или мешовите ефекте (*Mixed-effects*) при чему су претпоставке о очекиваним ефектима знатно сужене. Анализе вишег реда односно групне анализе у овом раду евалуирале су мешовите ефекте коришћењем FLAME (*FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects*) (Beckman 2003; Woolrich 2004), те се овако добијени резултати могу сматрати валидним за целу популацију којој група припада (Smith 2004b). Статистичке слике су као и у случају анализа нижег нивоа (анализе појединачних субјеката/пацијената) начињене са одговарајућим нивоом (прагом) кластера са значајношћу  $P=0.05$  (Worsley 1992).

Латерализација фМР активације на задате стимулусе код свих испитаника процењивана је и на основу индекса латерализације ИЛ, који је израчунаван према формули:

$$ИЛ = \frac{Л - Р}{Л + Р}$$

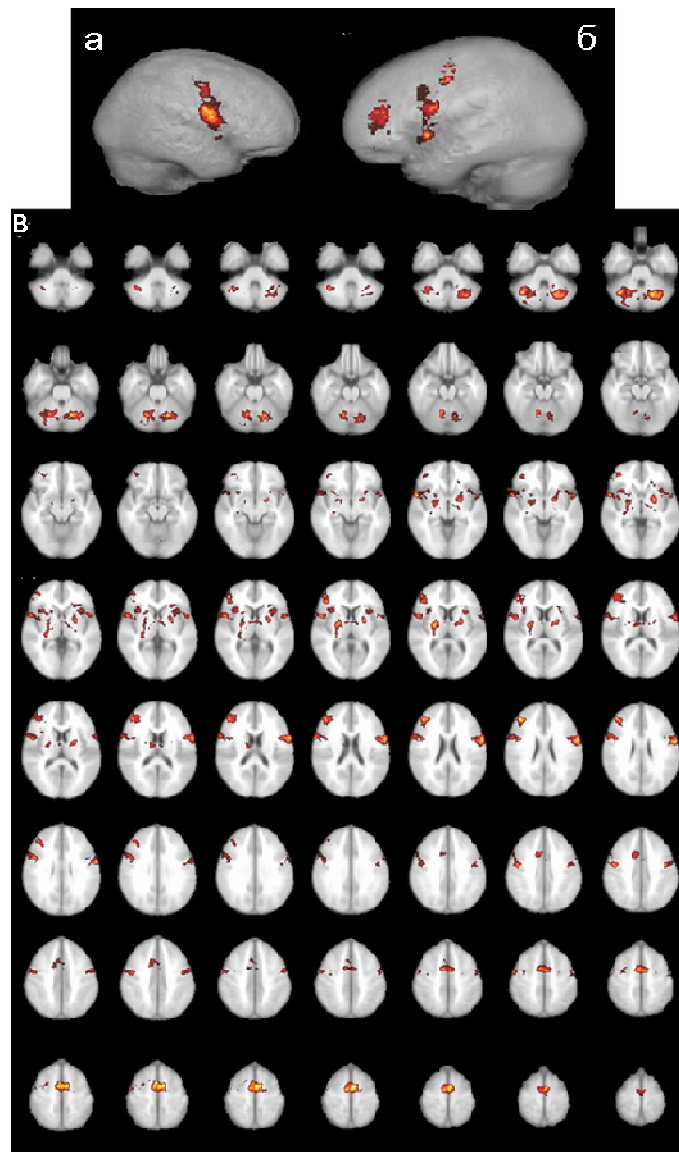
Где Л и Р представљају број активираних пиксела у Брока и Вернике зони, леве односно десне хемисфере, на реконструисаним фМР мапама (Chlebus 2007).

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1 Активирани мождане зоне и латерализација говора за задате стимулусе код здравих испитаника

#### 5.1.1 Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код здравих испитаника

Зоне активације као одговор на задати стимулус растућег низа бројева за групу здравих волонтера дат је на слици 5.1 а преглед активираних зона са одговарајућим MNI координатама дат је у Табели 5.1.



*Слика 5.1. Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих волонтера са стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Ниво значајности кластера у анализи вишег реда био је  $Z > 1,7$  уз кориговану значајност кластера при фактору поверења  $P = 0,05$ .



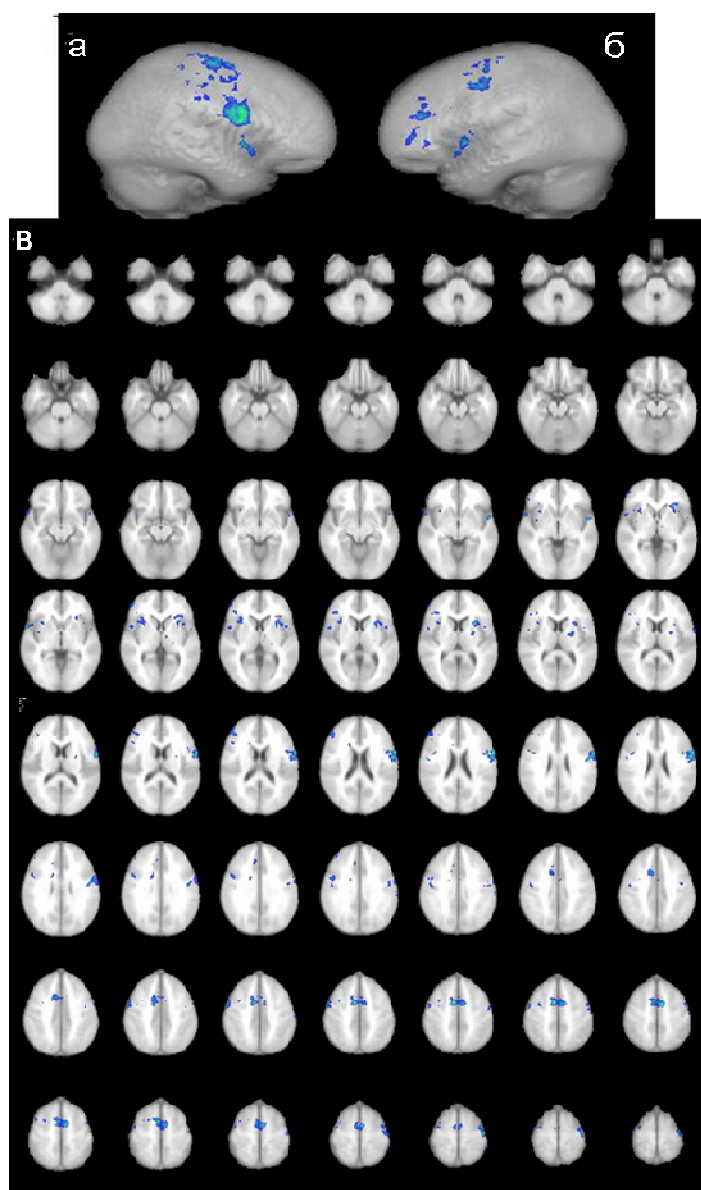
*Табела 5.1. MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безбласној генерисања сукцесивној низа бројева 1-30 код здравих волонтера*

| мождана зона                      | Л/Д   | MNI координате |     |     | Z    |
|-----------------------------------|-------|----------------|-----|-----|------|
|                                   |       | x              | y   | z   |      |
| СМЗ – сви<br>М<br>Ж               |       | -2             | -4  | 60  | 4.25 |
|                                   |       | -2             | -4  | 60  | 2.92 |
|                                   |       | -              | -   | -   | -    |
| прецентрални<br>гирус             | Д-сви | 44             | -8  | 42  | 2.56 |
|                                   | М     | 50             | -8  | 38  | 2.54 |
|                                   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Л-сви | -46            | -8  | 42  | 2.56 |
|                                   | М     | -50            | -8  | 36  | 2.12 |
|                                   | Ж     | -50            | -4  | 42  | 1.77 |
| пре –фронтални<br>кортекс         | Д-сви | 42             | 36  | 22  | 3.72 |
|                                   | М     | 48             | 36  | 20  | 2.10 |
|                                   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
| лимбички мозак                    | Д-сви | 24             | -8  | 10  | 3.16 |
|                                   | М     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Ж     | 24             | 6   | -8  | 2.16 |
|                                   | Л-сви | -20            | -6  | 10  | 3.16 |
|                                   | М     | -24            | -6  | 8   | 2.54 |
|                                   | Ж     | -24            | -2  | 2   | 2.57 |
| инфериорни<br>фронтални гирус     | Д-сви | 60             | 4   | 20  | 2.54 |
|                                   | М     | 54             | -2  | 24  | 2.11 |
|                                   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Л-сви | -60            | 2   | 20  | 3.71 |
|                                   | М     | -60            | 2   | 20  | 2.53 |
|                                   | Ж     | -58            | 2   | 20  | 2.17 |
| хипокампус                        | Д-сви | 32             | -24 | -8  | 2.55 |
|                                   | М     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Ж     | 30             | -24 | -10 | 1.76 |
| супериорни<br>темпорални<br>гирус | Д-сви | 58             | 8   | -6  | 3.68 |
|                                   | М     | 58             | 10  | -4  | 2.92 |
|                                   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Л-сви | -54            | 4   | -4  | 2.51 |
|                                   | М     | -52            | 4   | -4  | 2.93 |
|                                   | Ж     | -54            | 10  | -6  | 2.14 |
| церебелум                         | Д-сви | 36             | -64 | -30 | 3.70 |
|                                   | М     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Ж     | 36             | -64 | -30 | 2.55 |
|                                   | Л-сви | -20            | -68 | -30 | 3.70 |
|                                   | М     | -              | -   | -   | -    |
|                                   | Ж     | -20            | -68 | -30 | 2.16 |

Анализа вишег реда за свих 12 испитаника показала је значајне активације у зонама инфериорног фронталног гируса (ИФГ), anteriорној зони супериорног темпоралног гируса (СТГ) обе хемисфере, суплементној и примарној моторној кори великог мозга, као и зоне активације у десном префронталном кортексу, десном хипокампу, у лимбичком мозгу и церебелуму билатерално (слика 5.1).

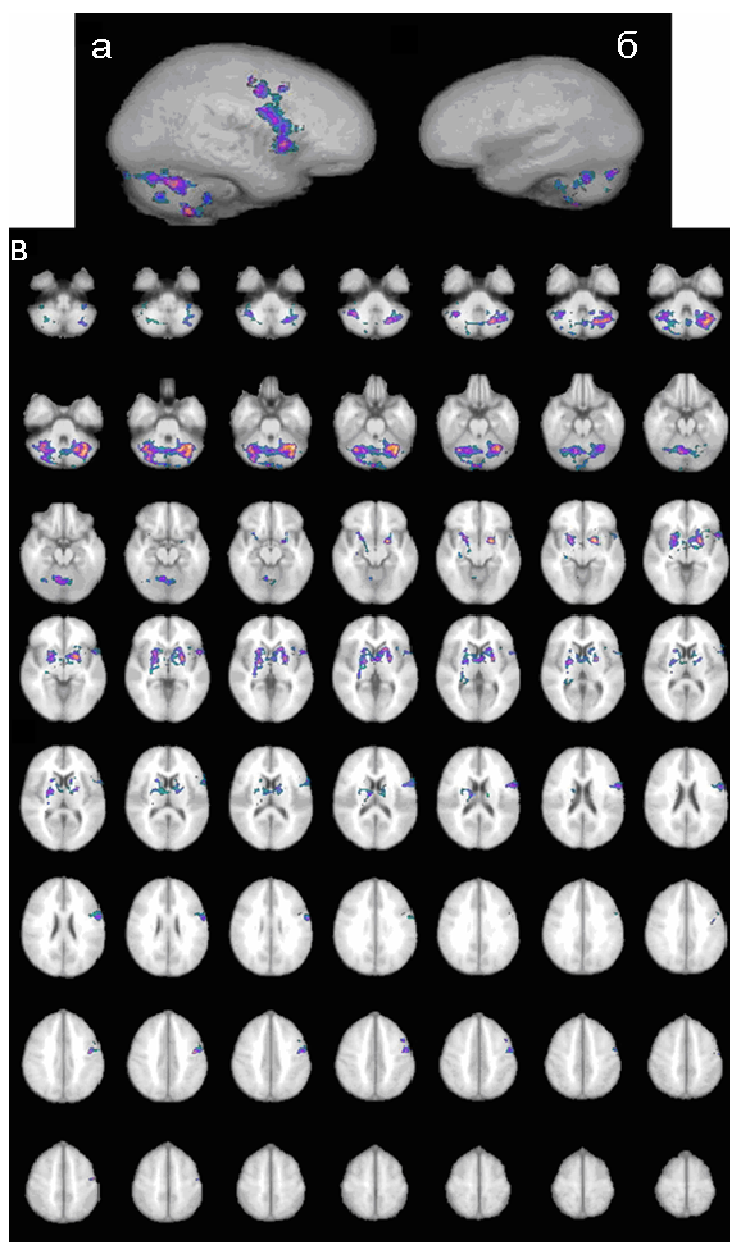
### 5.1.2 Активиране мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код здравих испитаника према полу

За групу здравих мушких испитаника анализа вишег реда реализована је са стандардним корацима уз ниво значајности кластера  $Z > 1,7$  и коригованом значајношћу кластера при фактору поверења  $P = 0,05$ . Активне зоне у групи мушких испитаника идентификоване су у зони инфериорног фронталног гируса и anteriорног супериорног фронталног гируса обе хемисфере, у зони десног префронталног кортекса, суплементне моторне зоне (СМЗ), примарне моторне коре и лимбичког мозга лево (слика 5.2, табела 5.1).



Слика 5.2. Статистичке фМР мапе активираних зона код мушких волонтера за стимулус растуће низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак

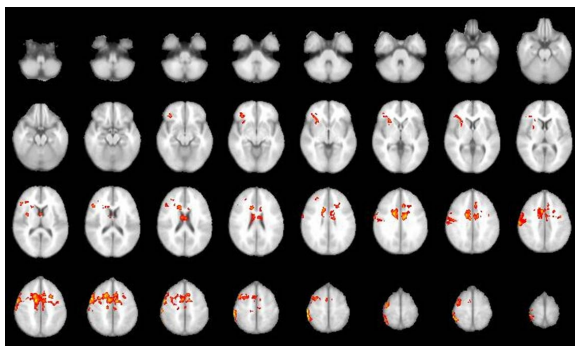
За подгрупу здравих испитаница анализа вишег реда реализована је са стандардним корацима уз ниво значајности кластера  $Z > 1,2$  и коригованом значајношћу кластера при фактору поверења  $P = 0,05$ . Активне зоне уочене су зонама инфериорног фронталног гируса и антериорној зони супериорног темпоралног гируса леве хемисфере, примарној моторној кори леве хемисфере, десном хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално (слика 5.3, табела 5.1).



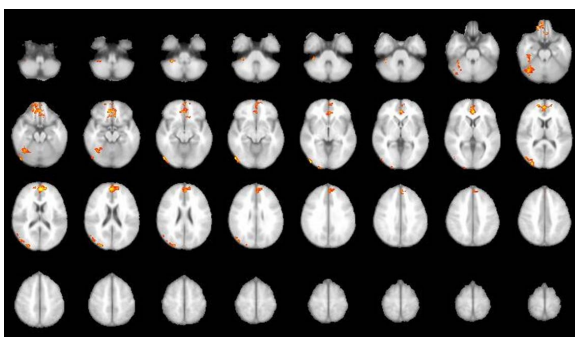
Слика 5.3. Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих испитаница за задати стимулус распућења низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак

Посматрајући анализе вишег реда према полу осим очекиваних зона активности у говорним зонама (ИФГ и СТГ) код мушких испитаника значајне зоне активности уочене су у суплементној моторној кори, примарној моторној кори, десном пре-фронталном режњу и лимбичком мозгу лево. У групи испитаница поред говорних зона (ИФГ, СТГ) уочене су и зоне активности у десном хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално.

Директном компарацијом активираних зона у групи здравих волонтера (посматрајући разлике у хемодинамском одзиву на стимулус растућег низа бројева) потврђен је већи одзив код мушкараца у суплементној моторној кори, и десном префронталном кортексу (слика 5.4) као и у зони десног ИФГ док је већи одзив код жена у односу на мушкарце идентификован у зонама супериорног фронталног гируса обе хемисфере, церебелуму десно и асоцијативном визуелном кортексу десне хемисфере (слика 5.5).



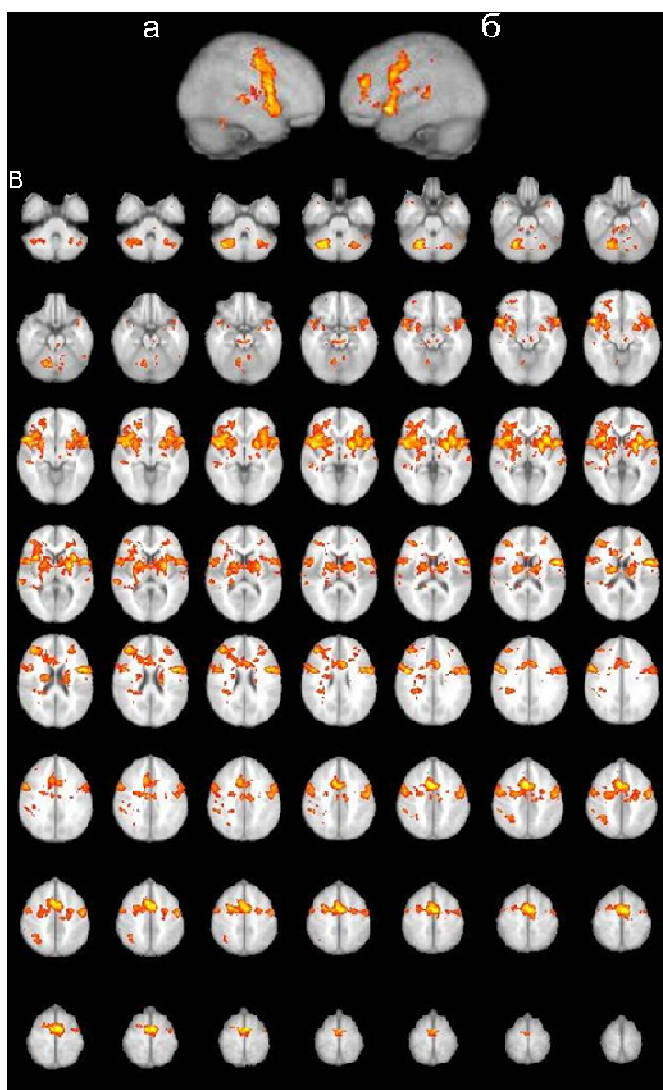
*Слика 5.4. Маје мозданих зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задатни стимулус растуће низа бројева код здравих волонтера*



*Слика 5.5. Маје зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задатни стимулус растуће низа бројева код здравих волонтера*

### 5.1.3 Активирание мождане зоне за стимулус опадајућег низа бројева

фМР мапе добијене анализом вишег реда за групу здравих волонтера и стимулус опадајућег низа бројева дате су на слици 5.7. а преглед активираних зона са одговарајућим MNI координатам и нивоом значајности кластера  $Z > 1,7$  при фактору поверења  $P=0,05$  дат је у Табели 5.2.



Слика 5.6. Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих волонтера са задатим стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак

За овај стимулус осим активних говорних зона у ИФГ и anteriорним СТГ зонама уочене су и зоне активације у постериорним зонама супериорног темпоралног гируса обе хемисфере, суплементној моторној зони, префронталном кортексу и лимбичком мозгу обострано, десном хипокампу,

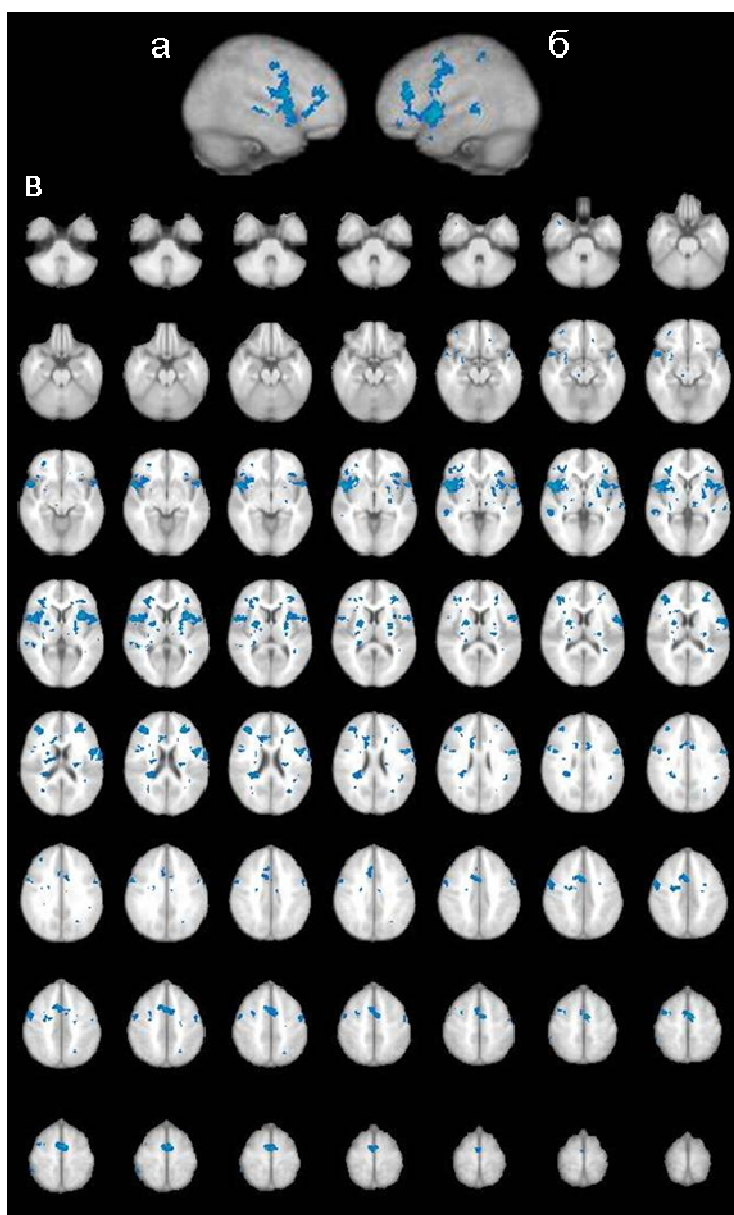
као и у паријеталном режњу десне хемисфере. Осим тога уочена је и активност у церебелуму обострано.

*Tabela 5.2. MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безбласној генерисања одавајућеј низа бројева (30-1) код здравих волонтера*

| мождана зона                            | Л/Д   | MNI координате |     |     | Z    |
|---|-------|----------------|-----|-----|------|
|   |       | X              | y   | z   |      |
| СМЗ – сви                               |       | -2             | -4  | 60  | 4,32 |
|   | М     | -2             | -4  | 60  | 3,06 |
|   | Ж     | -2             | -4  | 60  | 3,67 |
| прецентрални гирус                      | Д-сви | 52             | -6  | 44  | 3,17 |
|   | М     | 52             | -6  | 44  | 2,70 |
|   | Ж     | 54             | 6   | 32  | 3,02 |
|   | Л-сви | -48            | -6  | 44  | 2,18 |
|   | М     | -48            | -10 | 50  | 2,69 |
|   | Ж     | -48            | -10 | 44  | 3,04 |
| паријетални кортекс                     | Д-сви | 36             | -50 | 48  | 3,15 |
|   | М     | -              | -   | -   | -    |
|   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
| пре –фронтални кортекс                  | Д-сви | 40             | 40  | 22  | 3,80 |
|   | М     | 36             | 36  | 22  | 3,12 |
|   | Ж     | 40             | 44  | 22  | 3,03 |
|   | Л-сви | -30            | 38  | 22  | 2,60 |
|   | М     | -28            | 44  | 20  | 3,11 |
|   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
| лимбички мозак                          | Д-сви | 18             | -6  | 14  | 3,20 |
|   | М     | 22             | 2   | 14  | 2,72 |
|   | Ж     | 16             | -10 | 16  | 3,05 |
|   | Л-сви | -16            | -6  | 14  | 3,20 |
|   | М     | -24            | -18 | 14  | 2,71 |
|   | Ж     | -16            | -6  | 14  | 3,07 |
| инфериорни фронтални гирус              | Д-сви | 52             | 4   | 14  | 3,19 |
|   | М     | 54             | 8   | 6   | 2,69 |
|   | Ж     | 54             | 4   | 14  | 2,32 |
|   | Л-сви | -50            | 4   | 14  | 3,79 |
|   | М     | -56            | 6   | 14  | 3,10 |
|   | Ж     | -54            | 4   | 14  | 3,74 |
| хипокампус                              | Д-сви | 24             | -30 | -16 | 2,57 |
|   | М     | -              | -   | -   | -    |
|   | Ж     | 24             | -8  | -14 | 2,98 |
| супериорни темпорални гирус антериорно  | Д-сви | 54             | 12  | -10 | 4,36 |
|   | М     | 54             | 12  | -10 | 3,08 |
|   | Ж     | 52             | 14  | -10 | 3,69 |
|   | Л-сви | -56            | 8   | -4  | 3,12 |
|   | М     | -54            | 8   | -6  | 2,68 |
|   | Ж     | -54            | 6   | -10 | 3,02 |
| супериорни темпорални гирус постериорно | Д-сви | 60             | -34 | 10  | 2,57 |
|   | М     | 56             | -32 | 6   | 2,28 |
|   | Ж     | -              | -   | -   | -    |
|   | Л-сви | -58            | -28 | 4   | 2,58 |
|   | М     | -60            | -26 | 2   | 3,06 |
|   | Ж     | -68            | -34 | 4   | 3,00 |
| церебелум                               | Д-сви | 36             | -64 | -30 | 3,76 |
|   | М     | -              | -   | -   | -    |
|   | Ж     | 36             | -64 | -30 | 3,23 |
|   | Л-сви | -28            | -66 | -30 | 3,15 |
|   | М     | -              | -   | -   | -    |
|   | Ж     | -30            | -56 | -32 | 3,01 |

#### 5.1.4 Активирание мождане зоне за стимулус опадајућег низа бројева код здравих испитаника према полу

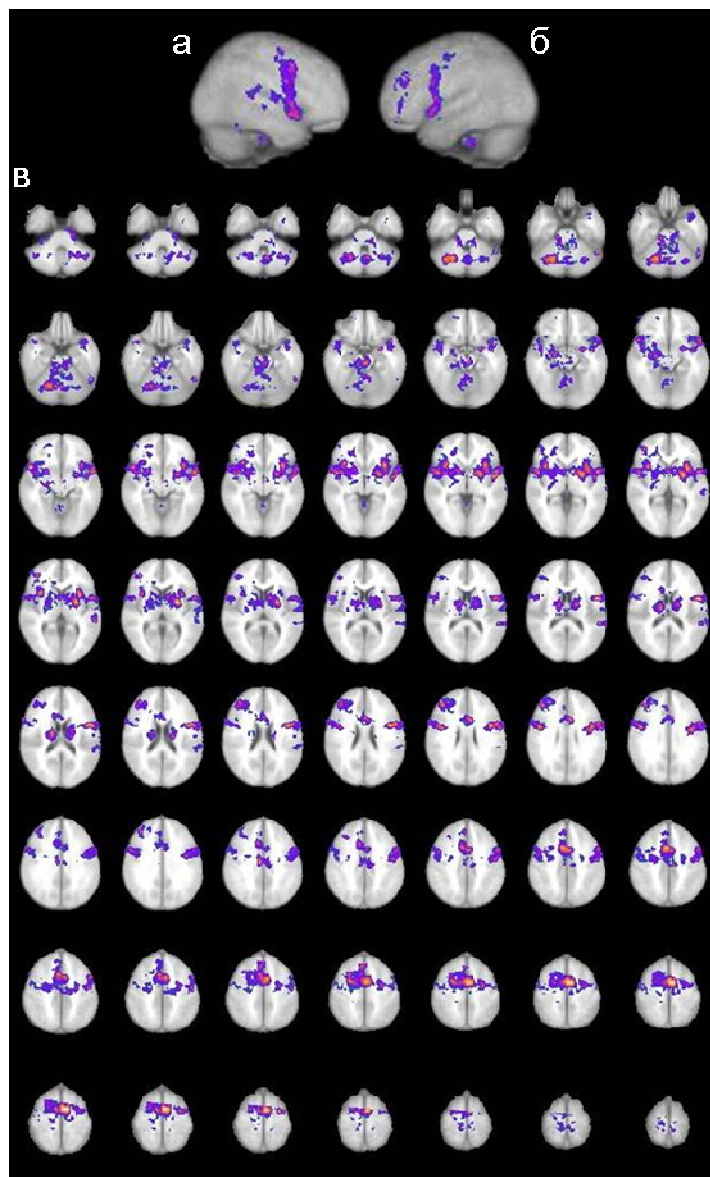
За групу мушких волонтера анализа вишег реда ( $Z > 1,7$ ;  $P=0,05$ ), поред говорних зона у ИФГ и СТГ за стимулус опадајућег низа бројева активирана је и примарна моторна зона, суплементна моторна зона, пре-фронтални режањ обе хемисфере и лимбички мозак билатерално (слика 5.7, Табела 5.2).



*Слика 5.7. Статистичке фМР мапе активираних зона код волонтера мушкараца за стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Анализа вишег реда за групу здравих испитаника и стимулус опадајућег низа бројева ( $Z > 1,3$ ;  $P=0,05$ ) поред говорних зона у ИФГ и СТГ anteriорно у

обе хемисфере, показала је и активне зоне у постериорној зони левог супериорног трмполалног гируса, суплементној моторној кори, десном фронталном режњу, десном хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално (Слика 5.8).

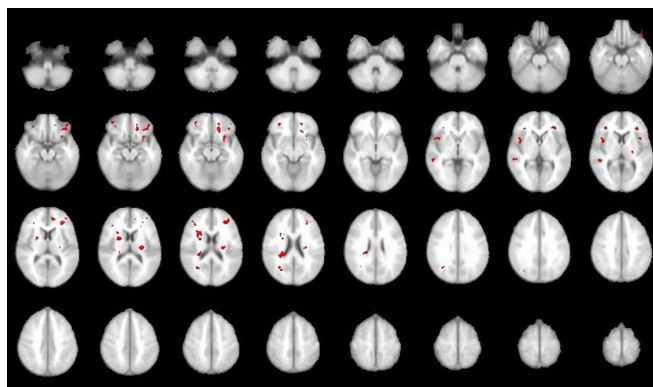


*Слика 5.8. Статистичке фМР мапе активираних зона код здравих испитаница са задатим стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

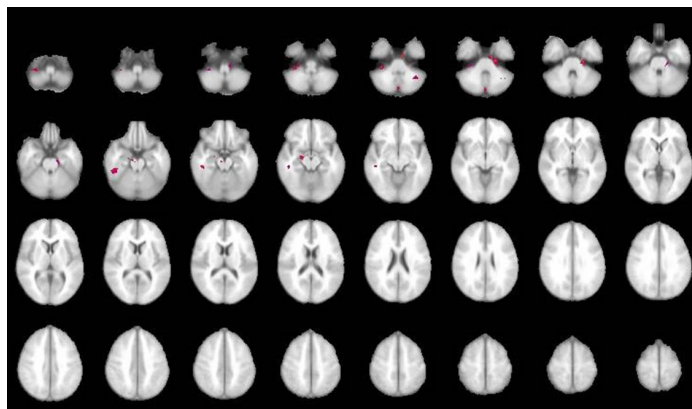
Директна евалуација разлика у хемодинамском одговору за задати стимулус опадајућег низа бројева између мушкараца и жена показала је већу активност код мушкараца у фронталним зонама обе хемисфере и лимбичком мозгу десно, у постериорном краку капсуле интерне односно постериорне



контуре лентиформног једра лево, СТГ десне хемисфере и инсуларној регији обострано (слика 5.9), док је код жена већа активност утврђена у десном хипокампу, десном фузиформном гирусу и церебелуму лево (слика 5.10).



*Слика 5.9. Мање зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директним компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус одагајуће низа бројева код здравих волонтера*



*Слика 5.10. Мање зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директним компарацијом анализом вишег реда ( $Z>1,3$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус одагајуће низа бројева код здравих волонтера*

#### **5.1.5 Латерализација говора за посматране стимулусе код здравих испитаника**

Индекс латерализације израчунат је за свеког волонтера појединачно и оба стимулуса (табеле 5.3 и 5.4). При одређивању индекса латерализације узимани су у обзир само воксели активирани у примарним говорним зонама (Брока и Вернике зона) обе хемисфере. Посматрајући оба стимулуса, активирани говорне зоне и израчунати индекс латерализације код 10 волонтера

(83,33%) је утврђена доминантност леве хемисфере за функцију говора док је код 2 субјекта (2, 6) утврђена билатерална дистрибуција говора.

*Табела 5.3. Активирани говорне зоне и индекс латерализације код здравих волонтера за стимулус растуће низа бројева*

| субјект/пол | Брока<br>лево | Брока<br>десно | Вернике<br>лево | Вернике<br>десно | ИЛ   |
|-------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|------|
| 1/М         | +             | -              | -               | -                | 1    |
| 2/М         | +             | +              | +               | +                | -0,2 |
| 3/Ж         | +             | -              | -               | -                | 1    |
| 4/М         | +             | -              | +               | -                | 1    |
| 5/Ж         | +             | -              | +               | -                | 1    |
| 6/М         | +             | +              | -               | -                | 0,24 |
| 7/Ж         | +             | -              | +               | -                | 1    |
| 8/Ж         | +             | -              | +               | -                | 1    |
| 9/М         | +             | -              | +               | -                | 1    |
| 10/Ж        | +             | +              | +               | -                | 0,94 |
| 11/М        | +             | +              | +               | +                | 0,58 |
| 12/Ж        | +             | -              | +               | -                | 1    |
| %           | 100           | 33,33          | 75              | 16,67            |      |

*Табела 5.4 Активирани говорне зоне и индекс латерализације код здравих волонтера за стимулус опадајуће низа бројева*

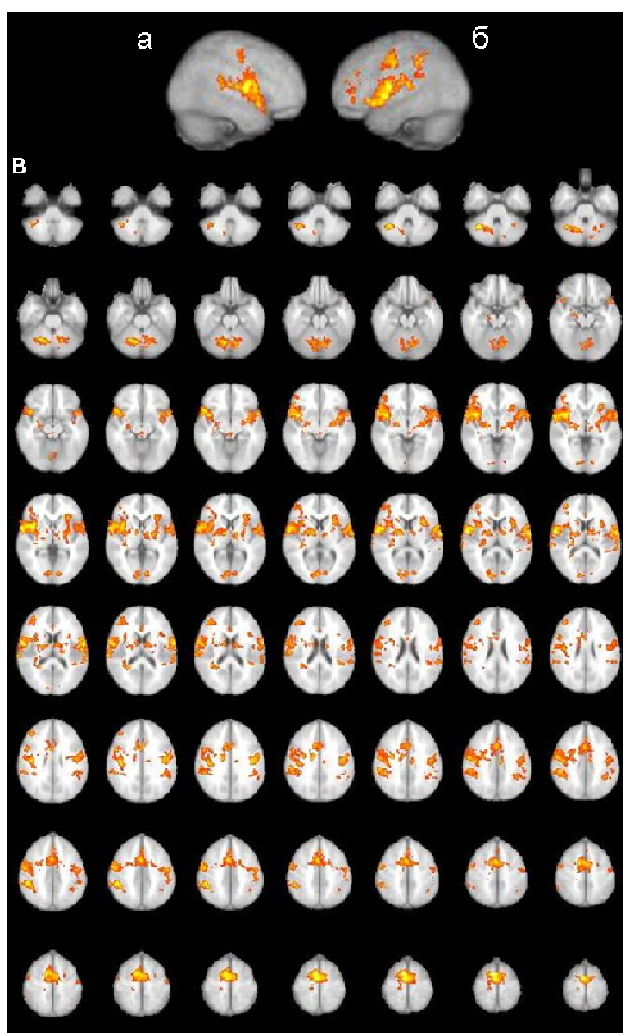
| субјект/пол | Брока<br>лево | Брока<br>десно | Вернике<br>лево | Вернике<br>десно | ИЛ    |
|-------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|-------|
| 1/М         | +             | +              | +               | -                | 0,32  |
| 2/М         | +             | +              | +               | +                | -0,24 |
| 3/Ж         | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 4/М         | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 5/Ж         | +             | +              | +               | +                | 0,61  |
| 6/М         | +             | +              | +               | +                | 0,1   |
| 7/Ж         | +             | +              | +               | -                | 1     |
| 8/Ж         | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 9/М         | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 10/Ж        | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 11/М        | +             | +              | +               | +                | 0,55  |
| 12/Ж        | +             | +              | +               | +                | 0,52  |
| %           | 100           | 58,33          | 100             | 41,67            |       |

Код свих волонтера за оба стимулуса активирани је Брока зона леве хемисфере док је Вернике зона леве хемисфере, као и примарне говорне зоне десне хемисфере чешће активирани за стимулус опадајућег низа бројева.

## 5.2 Активирани мождане зоне и латерализација говора за задате стимулусе код пацијената са туморима мозга

### 5.2.1 Активирани мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга

Хемодинамски одговор на задати стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга био је знатно већи него код здравих волонтера те је у анализи вишег реда за групу пацијената са туморима мозга коришћена већа вредност параметра кластер статистике  $Z > 2,5$  док је за фактор поверења  $P$  коришћена иста вредност  $P = 0,05$ .



*Слика 5.11. Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената са туморима мозга за стимулус растућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Активирани зоне за стимулус растућег низа бројева са одговарајућом MNI координатама дате су у табели 5.5. и на слици 5.11. Осим раније евидентираних зона, зона код здравих волонтера уочене су и зоне активности

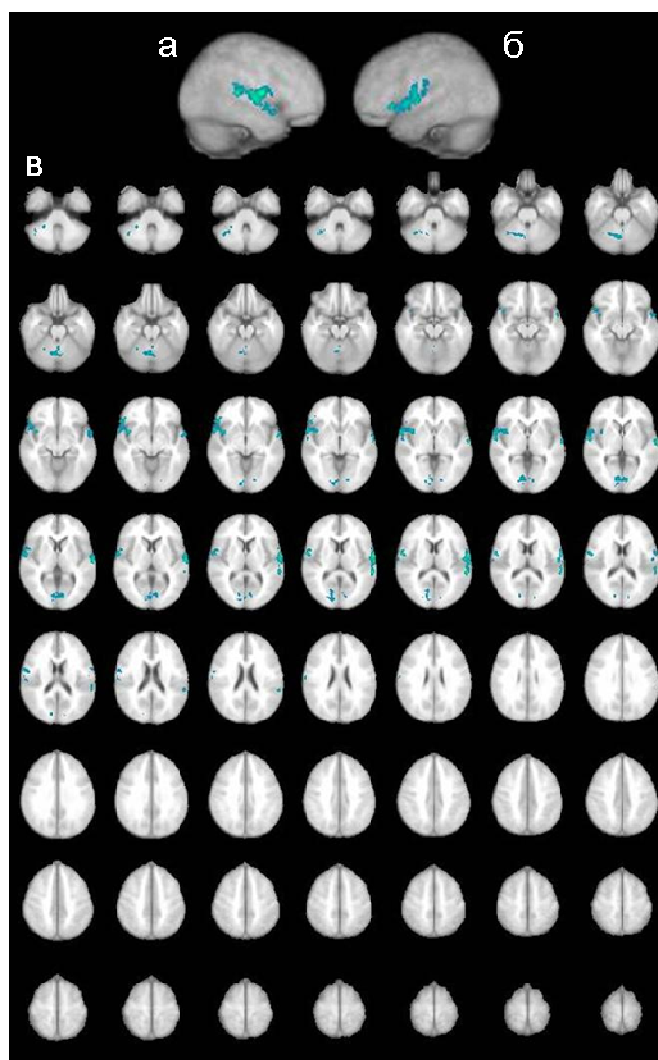
у соматосензорном кортексу постцентрального гируса као и примарној визуелној кори великог мозга (слика 5.11, табела 5.5)

*Tabela 5.5. MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безбласног генерисања распућене низа бројева (1-30) код пацијената са шуморима мозга*

| мождана зона                            | Л/Д   | MNI координате |     |     |      |      |
|---|-------|----------------|-----|-----|------|------|
|   |       | x              | y   | z   | Z    |      |
| СМЗ – сви                               | М     | -2             | -4  | 60  | 4,14 |      |
|   | Ж     | -              | -   | -   | -    |      |
|   | Ж     | 8              | -8  | 60  | 6,03 |      |
| прецентрални гирус                      | Д-сви | М              | 52  | -8  | 42   | 3,49 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 58  | -8  | 38   | 4,32 |
|   | Л-сви | М              | -50 | -10 | 42   | 3,51 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -44 | -10 | 42   | 4,46 |
| постцентрални гирус (сензорни кортекс)  | Д-сви | М              | 52  | -36 | 42   | 4,93 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 52  | -38 | 42   | 4,93 |
|   | Л-сви | М              | -36 | -48 | -40  | 3,50 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -44 | -44 | -42  | 4,42 |
| пре –фронтални кортекс                  | Д-сви | М              | 42  | 38  | 22   | 3,50 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 40  | 46  | 14   | 5,18 |
|   | Л-сви | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -30 | 35  | 24   | 3,53 |
| инфериорни фронтални гирус              | Д-сви | М              | 58  | -4  | 12   | 5,61 |
|   |       | Ж              | 60  | -2  | 12   | 4,32 |
|   |       | Ж              | 56  | 6   | 8    | 4,32 |
|   | Л-сви | М              | -58 | -2  | 14   | 4,90 |
|   |       | Ж              | -62 | -4  | 10   | 5,19 |
|   |       | Ж              | -52 | 2   | 8    | 5,19 |
| супериорни темпорални гирус антериорно  | Д-сви | М              | 54  | 10  | -10  | 4,18 |
|   |       | Ж              | 58  | 10  | -6   | 3,57 |
|   |       | Ж              | 56  | 10  | -10  | 3,45 |
|   | Л-сви | М              | -52 | 10  | -12  | 4,18 |
|   |       | Ж              | -62 | -10 | 0    | 4,41 |
|   |       | Ж              | -54 | 10  | -10  | 3,47 |
| супериорни темпорални гирус постериорно | Д-сви | М              | 64  | -28 | 14   | 3,50 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 62  | -40 | 22   | 3,48 |
|   | Л-сви | М              | -60 | -36 | 14   | 3,50 |
|   |       | Ж              | -60 | -36 | 10   | 4,43 |
|   |       | Ж              | -46 | -42 | 22   | 4,33 |
| примарни визуелни кортекс               | Д-сви | М              | 12  | -92 | 8    | 4,22 |
|   |       | Ж              | 8   | -84 | 2    | 2,82 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   | Л-сви | М              | -8  | -84 | 0    | 3,49 |
|   |       | Ж              | -8  | -84 | 2    | 3,61 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
| лимбички мозак                          | Д-сви | М              | 12  | -6  | 4    | 4,20 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 22  | -4  | 8    | 4,39 |
|   | Л-сви | М              | -8  | -8  | 4    | 3,50 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -10 | -8  | 6    | 5,19 |
| хипокампус                              | Д-сви | 28             | -14 | -12 | 2,76 |      |
|   | М     | -              | -   | -   | -    |      |
|   | Ж     | 24             | -14 | -14 | 3,41 |      |
| церебелум                               | Д-сви | М              | 20  | -64 | -28  | 4,20 |
|   |       | Ж              | 10  | -66 | -26  | 3,63 |
|   |       | Ж              | 24  | -62 | -28  | 5,17 |
|   | Л-сви | М              | -18 | -62 | -28  | 4,20 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -16 | -64 | -28  | 4,34 |

### 5.2.2 Активирание мождане зоне за стимулус растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга према полу

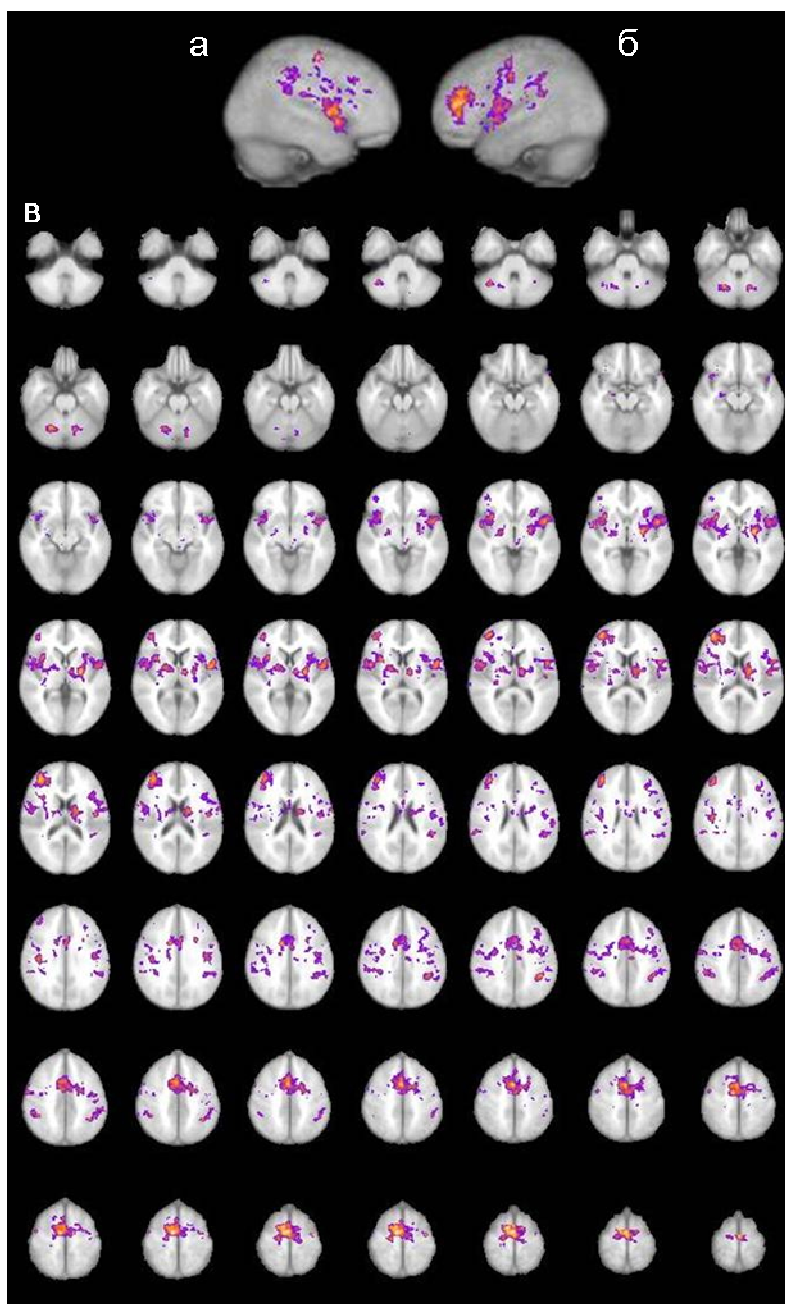
За подгрупу пацијената мушкараца и стимулус растућег низа бројева анализа вишег реда ( $Z > 2,5$ ;  $P = 0,05$ ) поред активности у говорним зонама (ИФГ, СТГ антериорно и постериорно) активирани су и зоне примарне визуалне коре и церебелума десно. (Табела 5.3, слика 5.12).



*Слика 5.12. Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената мушкараца за стимулус растућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Код пацијенткиња је такође уочен добар одговор на стимулус растућег низа бројева у говорним зонама ИФГ и СТГ антериорно и постериорно, а осим тога уочавају се и активне зоне у суплементној моторној кори, примарној моторној кори, соматосензорној кори, десној префронталној зони, десном

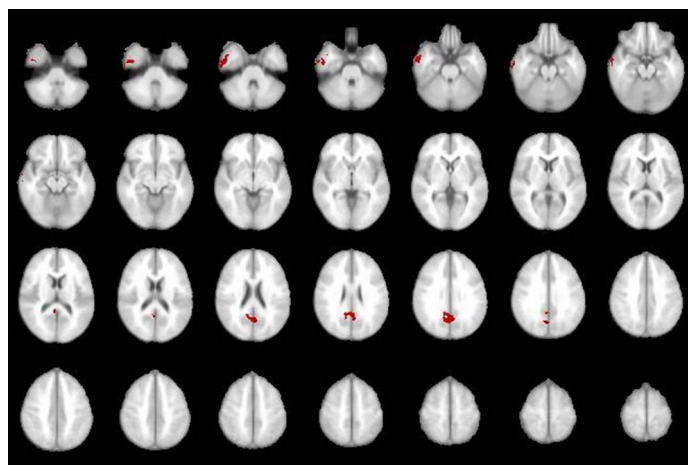
хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално (Табела 5.5, слика 5.13)



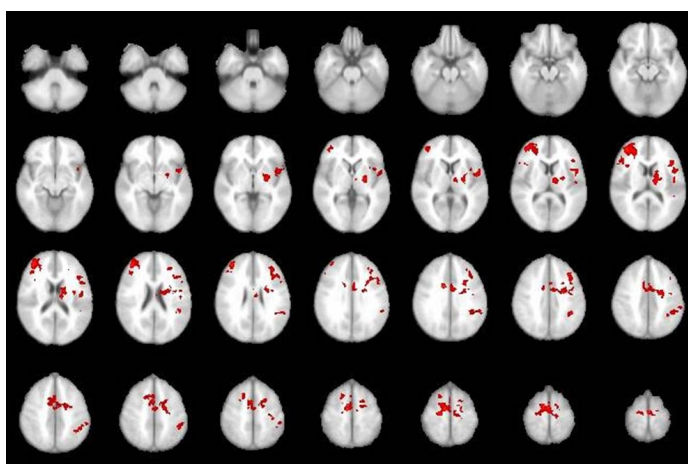
*Слика 5.13. Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијенкиња туморима мозга са задатим стимулус растуће низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Директна компарација анализом вишег реда између мушкараца и жена показала је нешто већу активност мушкараца у паријеталном режњу и инфериорним anteriорним зонама десног темпоралног режња (слика 5.14), док је код жена већа активност уочена у суплементној моторној кори,

префронталном кортексу обострано, лимбичком мозгу и инзули, ИФГ и СТГ и соматосензорној кори леве хемисфере (слика 5.15).



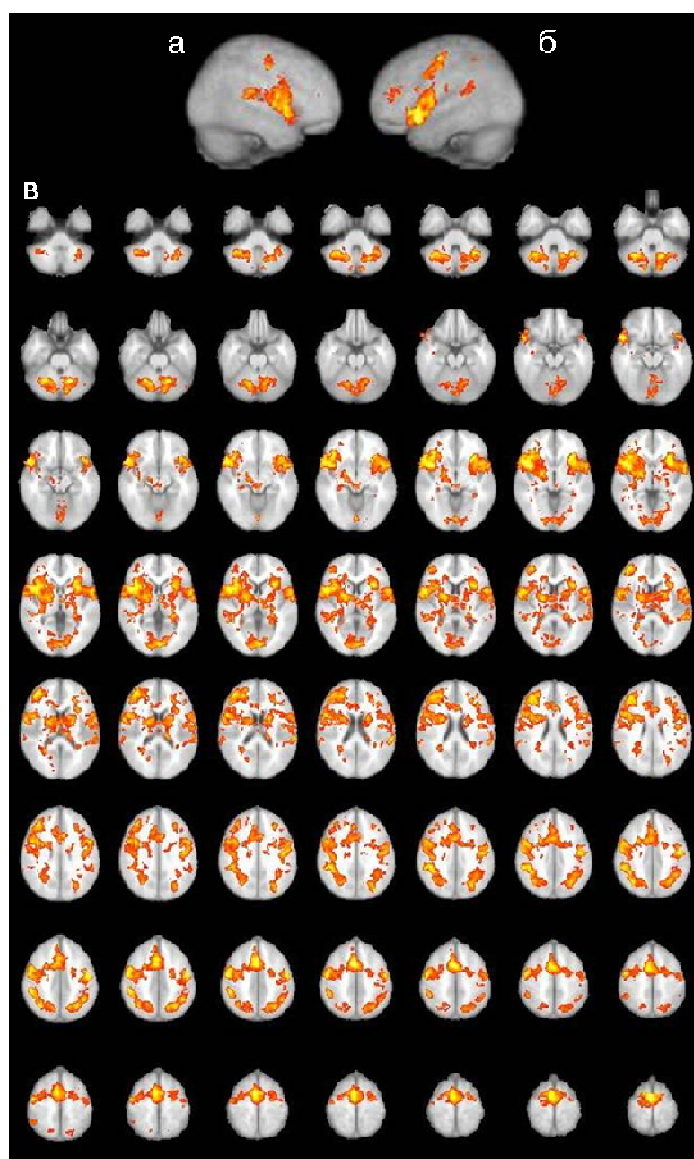
*Слика 5.14. Мање зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директним компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ;  $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растуће низа бројева код пацијената са шуморима мозга*



*Слика 5.15. Мање зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директним компарацијом анализом вишег реда ( $Z > 2,5$ ;  $P = 0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус растуће низа бројева код пацијената са шуморима мозга*

### 5.2.3 Активирание мождане зоне пацијената за стимулус опадајућег низа бројева

Преглед активираних можданих зона са одговарајућим MNI координатама код пацијената са туморима мозга за стимулус опадајућег низа бројева дата је у табели 5.6 а добијене фМР мапе на слици 5.16. Анализа вишег реда начињена је са стандардним препроцесним корацима уз ниво кластер статистике  $Z > 2,5$  док је за фактор поверења  $P$  коришћена вредност  $P = 0,05$  као и у претходним анализама.



Слика 5.16. Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијената са туморима мозга за задати стимулус опадајућег низа бројева: а) у левој хемисфери, б) у десној хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак

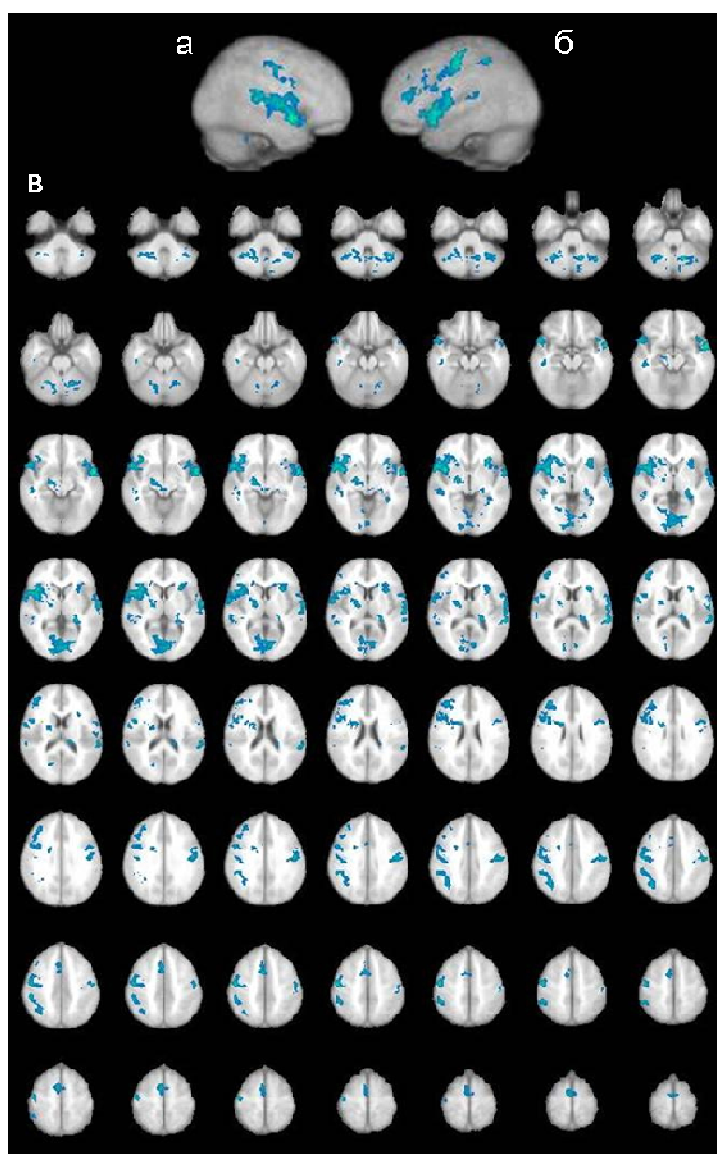


*Табела 5.6. MNI координате статистички значајно активираних зона за задатак безбласног генерисања одагајуће низа бројева код пацијената са шуморима мозга*

| мождана зона                            | Л/Д   | MNI координате |     |     | Z    |      |
|---|-------|----------------|-----|-----|------|------|
|   |       | x              | y   | z   |      |      |
| СМЗ – сви                               |       | 4              | 0   | 60  | 5,17 |      |
|   | М     | 6              | 2   | 60  | 3,65 |      |
|   | Ж     | 2              | -8  | 68  | 6,02 |      |
| прецентрални гирус                      | Д-сви | 52             | -4  | 44  | 5,22 |      |
|   |       | М              | 54  | -12 | 48   | 4,48 |
|   |       | Ж              | 22  | -2  | 44   | 5,33 |
|   | Л-сви | -50            | -12 | 44  | 5,22 |      |
|   |       | М              | -48 | -14 | 36   | 4,50 |
|   |       | Ж              | -44 | -12 | 44   | 5,33 |
| постцентрални гирус (сензорни кортекс)  | Д-сви | 54             | -34 | 44  | 5,24 |      |
|   |       | М              | 54  | -32 | 44   | 4,52 |
|   |       | Ж              | 50  | -38 | 44   | 4,50 |
|   | Л-сви | -42            | -52 | 44  | 4,42 |      |
|   |       | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -48 | -42 | 44   | 4,50 |
| пре – фронтални кортекс                 | Д-сви | 40             | 44  | 16  | 5,22 |      |
|   |       | М              | 38  | 36  | 24   | 3,70 |
|   |       | Ж              | 34  | 46  | 16   | 5,35 |
|   | Л-сви | -36            | 46  | 12  | 2,87 |      |
|   |       | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -28 | 40  | 18   | 4,55 |
| паријетални – кортекс                   | Д-сви | 36             | -64 | 42  | 4,44 |      |
|   |       | М              | 38  | -62 | 42   | 3,68 |
|   |       | Ж              | 34  | -64 | 38   | 4,52 |
|   | Л-сви | -30            | -64 | 42  | 4,44 |      |
|   |       | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -30 | -66 | 46   | 5,31 |
| инфериорни фронтални гирус              | Д-сви | 56             | 8   | 8   | 5,20 |      |
|   |       | М              | 54  | 10  | 8    | 4,48 |
|   |       | Ж              | 56  | 8   | 8    | 5,30 |
|   | Л-сви | -54            | 8   | 8   | 5,21 |      |
|   |       | М              | -56 | 8   | 10   | 2,83 |
|   |       | Ж              | -52 | 8   | 8    | 4,50 |
| супериорни темпорални гирус антериорно  | Д-сви | 62             | 4   | 0   | 4,34 |      |
|   |       | М              | 56  | 14  | -8   | 5,24 |
|   |       | Ж              | 56  | 18  | -12  | 4,33 |
|   | Л-сви | -56            | 4   | -2  | 4,38 |      |
|   |       | М              | -56 | 4   | -10  | 5,30 |
|   |       | Ж              | -56 | 8   | -4   | 3,62 |
| супериорни темпорални гирус постериорно | Д-сви | 64             | -32 | 16  | 2,83 |      |
|   |       | М              | 62  | -30 | 8    | 2,85 |
|   |       | Ж              | 66  | -30 | 14   | 2,84 |
|   | Л-сви | -62            | -38 | 12  | 4,42 |      |
|   |       | М              | -58 | -38 | 12   | 4,50 |
|   |       | Ж              | -60 | -46 | 12   | 3,66 |
| примарни визуелни кортекс               | Д-сви | 16             | -88 | 4   | 4,44 |      |
|   |       | М              | 16  | -90 | 2    | 4,51 |
|   |       | Ж              | 12  | -90 | 6    | 2,85 |
|   | Л-сви | -4             | -88 | 4   | 4,40 |      |
|   |       | М              | -6  | -84 | 2    | 4,47 |
|   |       | Ж              | -4  | -88 | 6    | 3,65 |
| лимбички мозак                          | Д-сви | 24             | 0   | 4   | 4,44 |      |
|   |       | М              | 22  | -6  | 10   | 3,73 |
|   |       | Ж              | 22  | -4  | -4   | 5,36 |
|   | Л-сви | -22            | -8  | 4   | 3,67 |      |
|   |       | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | -22 | -4  | 2    | 4,54 |
| хипокампус                              | Д-сви | 32             | -32 | -6  | 2,81 |      |
|   |       | М              | -   | -   | -    | -    |
|   |       | Ж              | 28  | -26 | -8   | 3,70 |
|   | Л-сви | -32            | -42 | -6  | 2,82 |      |
|   |       | М              | -32 | -42 | -6   | 2,83 |
|   |       | Ж              | -   | -   | -    | -    |
| церебелум                               | Д-сви | 24             | -60 | -26 | 5,21 |      |
|   |       | М              | 30  | -56 | -30  | 4,50 |
|   |       | Ж              | 24  | -60 | -28  | 4,50 |
|   | Л-сви | -16            | -60 | -26 | 5,21 |      |
|   |       | М              | -16 | -60 | -30  | 4,52 |
|   |       | Ж              | -16 | -60 | -28  | 4,51 |

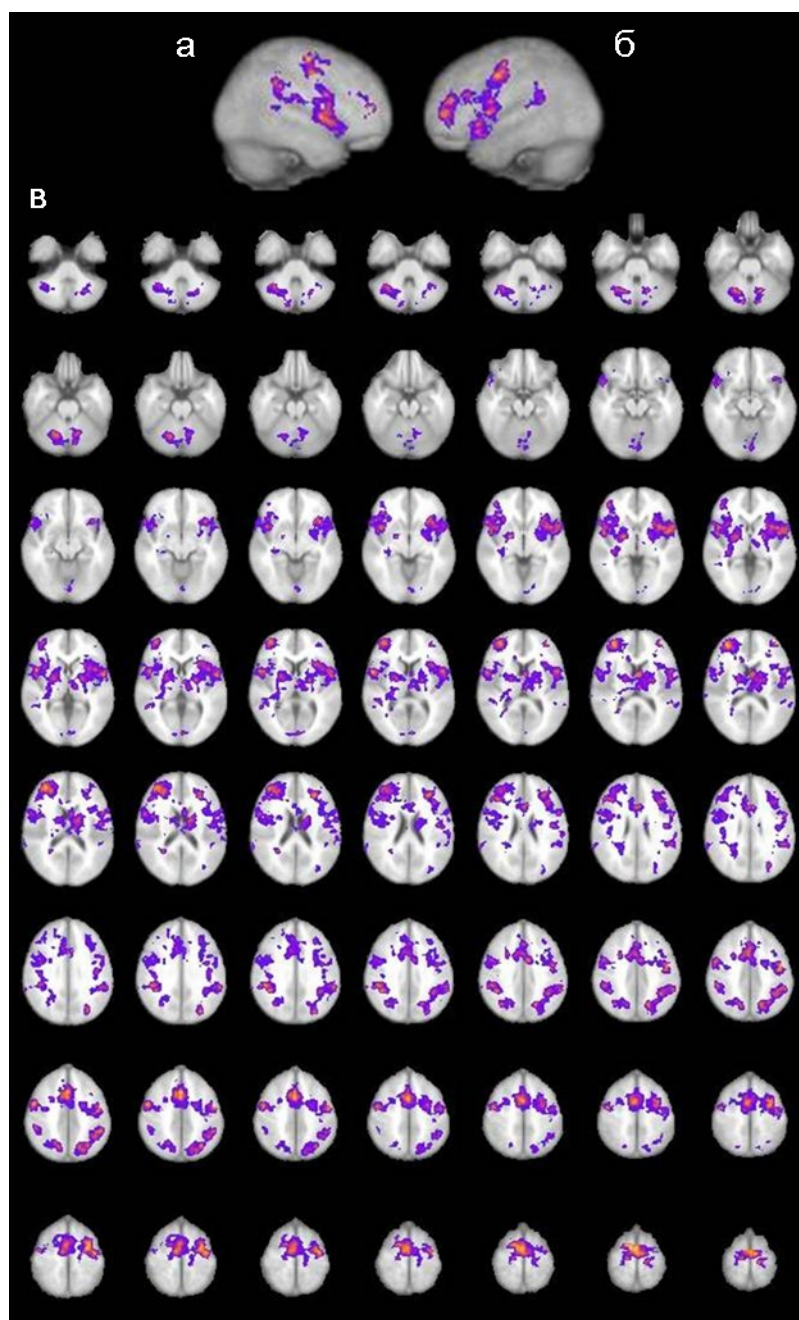
#### 5.2.4 Активирани моздане зоне пацијената за стимулус опадајућег низа бројева према полу

За подгрупу пацијената мушкараца и стимулус опадајућег низа бројева анализа вишег реда ( $Z > 2,5$ ;  $P = 0,05$ ) поред активности у говорним зонама (ИФГ, СТГ антериорно и постериорно) активирани су и зоне примарне моторне и визуелне коре, постцентрално, паријетално и префронтално десно, у лимбичком мозгу и церебелуму десно као и левом хипокампусу. (слика 5.17).



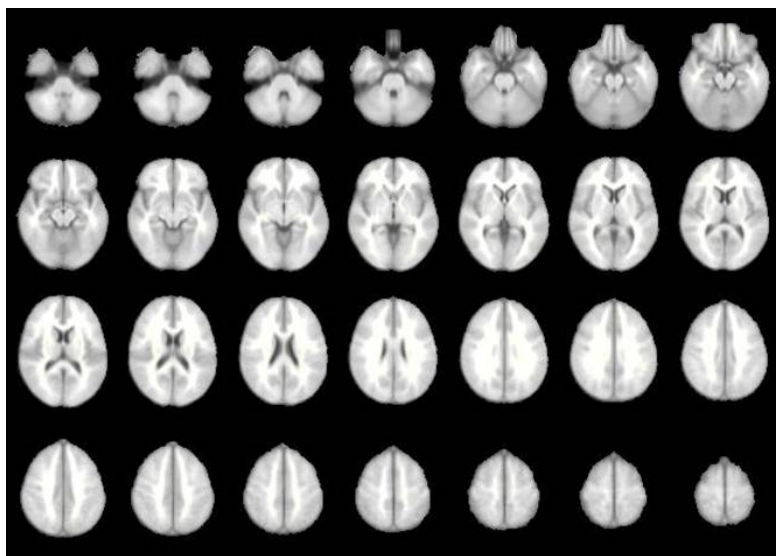
Слика 5.17. Статистичке фМР мапе активираних зона код волонтера мушкараца за стимулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак

За подгрупу пацијенткиња и симулус опадајућег низа бројева анализа вишег реда ( $Z > 2,5$ ;  $P = 0,05$ ) поред активности у говорним зонама (ИФГ, СТГ антериорно и постериорно) активирана су и суплементна моторна кора, зоне примарне моторне и визуелне коре, постцентрално, паријетално и префронтално обострано, у лимбичком мозгу и церебелуму обострано као и у десном хипокампу (слика 5.18, табела 5.6).

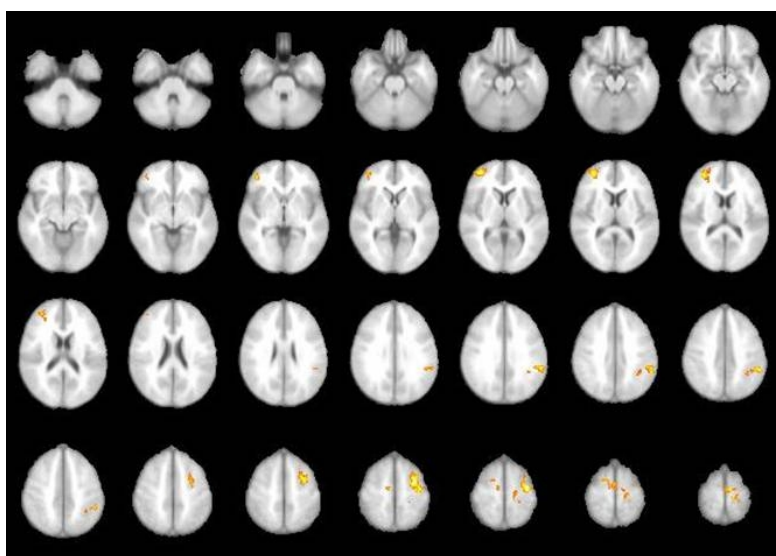


*Слика 5.18. Статистичке фМР мапе активираних зона код пацијенткиња за симулус опадајућег низа бројева: а) у десној хемисфери, б) у левој хемисфери и в) у аксијалним пресецима кроз цео мозак*

Директна евалуација разлика у хемодинамском одговору за задати стимулус опадајућег низа бројева није показала повећану активност код мушких пацијената у односу на пацијенткиње (слика 5.19), док је већа активност код пацијенткиња уочена у суплементној моторној зони, зони средњег фронталног гируса леве хемисфере, постцентралном гирусу леве хемисфере и десној префронталној кори (слика 5.20)



*Слика 5.19. Мање зона активираних више код мушкараца него код жена добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>2,5$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга*



*Слика 5.20. Мање зона активираних више код жена него код мушкараца добијене директном компарацијом анализом вишег реда ( $Z>2,5$ ;  $P=0,05$ ) хемодинамског одговора на задати стимулус опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга*

### 5.2.5 Индекс латерализације говора за посматране стимулусе код пацијената са туморима мозга

Посматрајући пацијенте појединачно за стимулус растућег низа бројева код свих пацијената осим једног идентификоване су примарне говорне зоне и израчунат индекс латерализације (Табела 5.7).

*Табела 5.7. Активирани примарне говорне зоне и индекс латерализације код пацијената са туморима мозга за стимулус растућег низа бројева*

| пацијент/пол | Брока<br>лево | Брока<br>десно | Вернике<br>лево | Вернике<br>десно | ИЛ    |
|--------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|-------|
| 1/м          | +             | -              | -               | -                | 1     |
| 1/м          | +             | +              | +               | +                | -0,18 |
| 1/м          | +             | +              | -               | -                | 0,48  |
| 1/м          | +             | +              | +               | +                | 0,35  |
| 2/м          | +             | +              | -               | -                | 0,27  |
| 3/м          | +             | +              | -               | +                | -0,4  |
| 4/ж          | -             | +              | +               | +                | 0,42  |
| 4/ж          | -             | +              | +               | +                | 0,45  |
| 5/ж          | +             | +              | +               | +                | 0,32  |
| 6/ж          | +             | -              | +               | -                | 1     |
| 7/ж          | +             | +              | +               | -                | 0,82  |
| 8/м          | +             | +              | -               | -                | 0     |
| 9/м          |               |                | неуспело        |                  |       |
| 10/ж         | +             | +              | +               | +                | -0,18 |
| 10/ж         | +             | +              | +               | +                | 0,17  |
| 11/ж         | +             | +              | -               | -                | -0,18 |
| 12/ж         | -             | +              | +               | -                | 0,31  |
| 13/м         | +             | -              | -               | -                | 1     |
| 14/м         | +             | +              | -               | -                | -0,26 |
| 15/м         | +             | +              | +               | +                | 0,80  |
| 16/ж         | +             | +              | +               | -                | 0,43  |
| 17/м         | +             | +              | +               | +                | 0,15  |

За стимулус опадајућег низа бројева примарне говорне зоне идентификоване су код свих пацијената (Табела 5.8).

**Табела 5.8. Активирани примарне говорне и индекс латерализације код пацијената са туморима мозга за стимулус растуће низа бројева**

| Пацијент/пол | Брока лево | Брока десно | Вернике лево | Вернике десно | ИЛ    |
|--------------|------------|-------------|--------------|---------------|-------|
| 1/м          | +          | +           | -            | -             | -0,69 |
| 1/м          | +          | +           | +            | +             | -0,61 |
| 1/м          | +          | +           | +            | -             | 0,12  |
| 1/м          | +          | +           | +            | -             | 0,23  |
| 2/м          | +          | +           | +            | -             | 0,64  |
| 3/м          | -          | +           | -            | +             | -1    |
| 4/ж          | -          | +           | +            | +             | 0,19  |
| 4/ж          | -          | +           | +            | +             | 0,11  |
| 5/ж          | +          | +           | +            | +             | -0,08 |
| 6/ж          | +          | -           | +            | -             | 1     |
| 7/ж          | +          | -           | +            | -             | 1     |
| 8/м          | +          | +           | +            | +             | -0,66 |
| 9/ж          | +          | +           | +            | +             | 0,37  |
| 10/ж         | +          | +           | +            | +             | 0,16  |
| 10/ж         | +          | +           | +            | +             | -0,03 |
| 11/ж         | +          | +           | +            | +             | 0,18  |
| 12/ж         | +          | +           | +            | +             | -0,31 |
| 13/м         | +          | +           | +            | +             | -0,25 |
| 14/м         | +          | +           | -            | +             | -0,5  |
| 15/м         | +          | +           | +            | +             | 0,41  |
| 16/ж         | +          | +           | +            | -             | 0,82  |
| 17/м         | +          | +           | +            | +             | -0,20 |

### 5.2.6 Доминантна говорна хемисфера, преоперативни и постоперативни статус посматраних пацијената

Доминантна говорна хемисфера код пацијената са туморима мозга одређена је на основу идентификованих говорних зона за оба симулуса, узимајући у обзир клинички статус пацијента, локализацију, градус тумора као и степен проширености тумора и могућност евентуалних неуроплатичних промена. (Табела 5.9). Доминантна рука одређена је на основу Единбург (*Edinburgh*) скура. Преоперативно ниједан од посматраних пацијената није имао моторне неуролошке дефиците

**Табела 5.9.** Преоперативни стањус у посматраној групи пацијената, доминантна говорна хемисфера одређена на основу описаних стимулуса и каснији клинички стањус пацијената

| Пацијент/пол/<br>доминантна<br>рука | преоперативни статус | доминантна<br>говорна<br>хемисфера | ресекција/<br>постоперативни<br>ток       |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------------------|---|
| 1/м/Д                               | без дефицита         | Л                                  | субтотална/ без дефицита                  |
| 2/м/Д                               | без дефицита         | Л                                  | нема података                             |
| 3/м/Л                               | без дефицита         | Д                                  | тотална / без дефицита                    |
| 4/ж/Д                               | без дефицита         | Л                                  | субтотална/<br>транзиторни дефицит говора |
| 5/ж/Д                               | лака дизартрија      | Л                                  | тотална/без новонасталих дефицита         |
| 6/ж/Л                               | без дефицита         | Л                                  | нема података                             |
| 7/ж/Д                               | без дефицита         | Л                                  | тотална /без дефицита                     |
| 8/м/Д-А                             | без дефицита         | Б                                  | тотална /без дефицита                     |
| 9/м/Д                               | без дефицита         | Л                                  | тотална /без дефицита                     |
| 10/ж/Д                              | без дефицита         | Б                                  | субтотална/блажа моторна афазиа           |
| 11/ж/Д                              | без дефицита         | Б                                  | тотална /без дефицита                     |
| 12/ж/Д                              | без дефицита         | Л                                  | праћење                                   |
| 13/м/Д                              | без дефицита         | Л                                  | праћење                                   |
| 14/м/Д                              | без дефицита         | Д                                  | тотална /без дефицита                     |
| 15/м/Д                              | без дефицита         | Л                                  | праћење                                   |
| 16/ж/Д                              | без дефицита         | Л                                  | субтотална/<br>транзиторни дефицит говора |
| 17/м/Д                              | без дефицита         | Б                                  | нема података                             |

док је код једног (пацијент 5) уочена блажа дизартрија и лака успореност говора. Оперативни захват начињен је у 11 пацијената, код три пацијента индиковано је даље праћење тока болести, док за 3 пацијента даљи клинички подаци нису били доступни. Тотална ресекција туморске масе начињена је у 6 пацијената, док је код преосталих 5 пацијената начињена субтотална ресекција тумора. У постоперативном периоду ни код једног од посматраних пацијената није регистровано присуство моторног дефицита. Транзиторни дефицити говорне функције у раном постоперативном периоду уочени су код 3 пацијента, док је перманентни дефицит, по типу благе моторне афазije, евидентиран код једног пацијента.



## 6. ДИСКУСИЈА

### 6.1. Неуробиолошка основа говора

Како је истакнуто у уводу „мистерије“ говора почеле су да се разоткривају средином 19-ог века, појавом пионирских радова Пјера Пола Броке и Карла Верникеа а модел говора који је тада установљен, који данас називамо класичним моделом говора, представљао је основу свих истраживања у овој области до данашњих дана. Према овом моделу за генерисање говора од кључног су значаја дискретни региони доминантне хемисфере великог мозга. Део инфериорног фронталног гируса, који обично називамо Брока зоном према класичном моделу говора повезује се са планирањем и реализацијом говора било кроз директну гласовну артикулацију било кроз писање док се темпоро-паријетални прелаз односно Вернике зона сматра рецептивном зоном, зоном која је одговорна за анализу и идентификацију лингвистичких стимулуса (*Binder 1997*). Брока зона обухвата оперкуларни и триангуларни део инфериорног фронталног гируса (*pars opercularis, pars triangularis*) што одговара цито-архитектонским зонама 44 и 45 по Бродману. Вернике зона према моделу лезијом изазваних дефицита локализована је у зону темпоро-паријеталног прелаза али прецизне границе ове зоне нису могле бити утврђене моделом лезијом изазваних дефицита и представљају предмет истраживања до данашњих дана. Према неким истраживачима Вернике зона укључује и планум темпорале, постериорне зоне супериорног темпоралног гируса као и супрамаргинални и ангуларни гирус. Цитоархитектонски ова зона обухватала би зоне 22, 40 и 39 по Бродману (*Tanner 2007*).

Проучавање говора по моделу из 19-ог века на основу неуролошких односно когнитивних дефицита проузрокованих можданим лезијама повезано

је са многим потешкоћама, а проучавање суптилнијих говорних феномена према овом моделу практично није било могуће те су истраживања говора у већем делу 20-ог века била усмерена више на истраживање комплексности лингвистичких функција него што су се бавила неуробиолошким аспектима говора. Ипак на основу бихевијористичких података развијени су високософистицирани модели говора који су укључивали мноштво различитих елемената (*McClelland 1981; Levelet 1989*). Говорна функција на овај начин декомпонована је на мноштво интерактивних субкомпоненти. Приказана на овај начин функција говора може се посматрати као специфичан модел процесирања информација. Тако Патерсон и сарадници (*Patterson 1987*) предлажу модел у коме се као одвојене гране посматрају процесирање речи као одговор на визуелни односно аудитивни стимулус као и генерисање говора кроз изговорену односно писану реч. Иако изузетно комплексни ови модели узимали су у обзир само процесирање појединачних речи али не и формулисање сложених односа међу речима односно формирање реченица или на пример организацију говорне функције код билингвалних особа. Проширивање ових модела тако да укључују и ове аспекте говора довело би до превеликог броја компоненти модела и самим тим модела који је практично неупотребљив. Унапређење овог модела предложили су „конекционисти“ (*Seidenberg 1989*) тако што су уместо увођења нових елемената модела повећали број конекција између постојећих елемената односно уводећи принцип паралелног процесирања информација у модел говора. У неурофизиологији ови модели, иако им се не може оспорити одређена вредност нису наишли на већи одзив првенствено зато што су били хипотетски и практично су се тешко могли доказати.

Неинванзивне технике идентификације можданих активности (ЕЕГ, ПЕТ, фМР, МEG...) у последњим деценијама дају свој допринос у редефинисању модела говора у оквиру различитих студија (*Petersen 1988; Binder 1997; Kurowski 2007*). Модел говора се мења и проширује али улога можданих зона које су Брока и Вернике дефинисали као кључне за реализовање говорне функције ни данас се не доводе у питање. Нова сазнања

која се готово свакодневно саопштавају расветљавају одређене аспекте говора указујући на његове сложене механизме у свим елементима од сензорних, преко меморијских до чулних и когнитивних (*Xiang 2010*).

У последњим деценијама студије говора које се заснивају на функционалним техникама снимања (фМР, ПЕТ) продуковале су огроман број резултата везаних за различите аспекте говора. У већини резултати се презентују кроз анализе вишег реда у оквиру релативно малих група (обично мање од 20, често мање од 10) (*Demonet 2005*). Најчешће су учесници ових студија млади високообразовани здрави волонтери. У студијама се користе различити стимулуси који се заснивају на класичном моделу говора и често се односе на генерисање говора на различитим когнитивним нивоима. Когнитивни аспекти крећу се у широком опсегу од перцепције до генерисања речи, уз међу нивое који одговарају семантичкој репрезентацији односно обради полазног стимулуса. Резултантна мрежа активираних зона у многоне зависи од врсте стимулуса и начина његове презентације (*Price 1996a,b; Price 2000*). Стимулуси се презентују најчешће аудитивно или визуално а нису ретке ни студије са интерном инцијацијом говора.

## **6.2. Утицај врсте говорних задатака на активирање можданих зона**

Функционална снимања високе просторне резолуције (фМР, ПЕТ) показала су да генерисање говора на аудитивни стимулс активира супериорни темпорални гирус билатерално (аудитивни кортекс), док стимулуси који подразумевају разумевање значења речи активирају постериорни средњи темпорални кортекс, постериорни темпоропаријетални и антериорни инфериорни темпорални кортекс доминантне хемисфере (*Price 2003*). Која од ових зона или комбинација зона ће бити активирана зависи од семантичког садржаја говорног задатка. Уколико стимулус захтева артикулацију говора, појачава се активност у постериорном супериорном темпоралном сулкусу и постериорном инфериорном темпоралном кортексу. Активација у постериорном супериорном темпоралном сулкусу повећава се уколико се речи или сублексички садржај понавља или чита али не и када се именују

слике (*Price 2000*). На основу овога може се закључити да је постериорни супериорни темпорални сулкус, што анатомски одговара Вернике зони одговоран за несемантичку артикулацију говора. За разлику од тога постериорни инфериорни темпорални кортекс, који је у непосредној близини фузиформне семантичке зоне активира се код различитих стимулуса који подразумевају претрагу речи као што је именовање слика или течан говор (*Binder 2006; Tivarus 2008*). Дакле, чини се да је ова зона одговорна за лексички и семантички аспект генерисања говора. Независно од тога која темпорална зона учествује у реализацији одређеног говорног задатка, планирање артикулације подразумева активност у антериорној инсуларној зони и зони фронталног оперкулума доминантне хемисфере. Процес фонолошког претраживања подразумева интеграцију активности у антериорној инсули/фронталном оперкулуму уз активност постериорног супериорног темпоралног сулкуса, односно постериорног инфериорног темпоралног кортекса доминантне хемисфере. Моторни аспекти говора одражавају се кроз идентификацију активности у сензорној и/или примарној моторној кори билатерално као и у суплементној моторној зони.

Код ортографски презентованих стимулуса уочавају се активности истих регија а једина зона која се поред наведених зона јавља је зона постериорног фузиформног односно лингвалног гируса. Ове зоне нису специфичне само за читање јер се активирају и код именовања слика. Оно што јесте специфично за читање је активирање визуалног кортекса и постериорног супериорног темпоралног сулкуса а овај тип специјализације назива се и функционалном интеграцијом, односно постоје хипотезе према којима за специфичне и важне задатке попут читања постоје посебне конекције визуалних и темпоралних зона, те би се у том смислу могло говорити о анатомској сегрегацији визуалног односно аудитивног „улаза“ са регијама које се активирају без обзира који од стимулуса је у питању (*Vigneau 2006*).

Функционалне студије мозга које се заснивају на фМР односно ПЕТ студијама у великој мери се слажу са класичним моделом говора из 19-ог века, с тим да је овај модел у одређеној мери редефинисан. Зона коју обично

називамо Вернике зоном према актуалним моделима говора смештена је у горњи део постериорног супериорног темпоралног сулкуса, а као критична зона за планирање артикулације говора све чешће се помињу антериорни инсуларни аспекти (*Ackermann 2004*). Активација ангуларног гируса није специфична само за визуално презентоване речи како се у једном тренутку сматрало већ се активира и када се ради о стимулусима са аспектима семантичких асоцијација. Приликом претраге семантичког садржаја активирају се и инфериорни и средњи темпорални режањ а активност постериорних аспеката инфериорног темпоралног режња уочава се код задатака везаних за читање и именоване. Према неким истраживачима ова регија је у директној моносинаптичкој вези са Брока зоном (*Di Virgilio 1997*) и на тај начин остварује се могућност ишчитавања семантичког садржаја кроз зоне које нису предвиђене класичним моделом говора. Новије студије које су се бавиле улогом антериорних аспеката темпоралног режња указују на значај ове регије у задацима који подразумевају семантичку меморију (*Simmons 2009; Binney 2010*). Резултати ових студија прилично су конвергентни и указују на круцијални значај антериорног инфериорног темпоралног гируса, антериорног фусиформног гируса и антериорног супериорног темпоралног сулкуса у задацима са компонентом семантичке репрезентације. Заправо анатомски региони који учествују у генерисању говора а који су у класичним моделу говора изостављени су зоне инфериорног темпоралног режња што се може објаснити чињеницом да је ова регија релативно ретко изложена исхемијским оштећењима те није могла бити идентификована на основу модела лезијом изазваних дефицита (*Price 2000*). Ипак улога појединих зона приликом извршавања говорних задатака са различитим фонолошким, ортографским, семантичким и когнитивним садржајем. Актуелни је предмет многих истраживања до данашњих дана.

Испитивање говора функционалном магнетном резонацом отворило је и потпуно нова поља истраживања различитих аспеката говора како у смислу идентификације можданих зона за различите задатке тако и специфичности организације говора код особа које се равноправно служе са два или више

језика (*Kim 1997; Price 1999*) као и специфичности у организацији говора између различитих група субјеката било да се подела врши према полу старосној доби, или неком другом критеријуму (*Phillips 2001; Olichney 2010*).

Прајс и сарадници (*Price 1999*) показали су да код особа које се равноправно служе са два језика постоје разлике које се односе на задатке превођења и задатак наизменичног изговарања речи на једном и другом језику. Према овој студији током превођења појачава се активност у anteriорном цингуларном кортексу и субкортикалним структурама док се активност у осталим паријеталним и темпоралним зонама које се повезују са семантичким садржајем говора смањује. Током превођења се такође повећава активност у зонама везаним за артикулацију (антериорној инсули, церебелуму и суплементној моторној зони). Промена стимулуса са једног језика на други доводи до интензивније активности Брока зоне и зоне супрамаргиналног гируса, односно зона везаних за фонолошке аспекте говора.

Према скорашњој студији Руа (*Roux 2008*) и сарадника у којој су директном кортикалном стимулацијом испитиване говорне зоне на стимулусе именована објеката, читања реченица, алфабетског записа бројева и читања арапских бројева, идентификовано је 259 можданих зона доминантне хемисфере које учествују у реализацији функције говора. Елоквентне говорне зоне у овој студији идентификоване су у регијама префронталног кортекса, инфериорног фронталног гируса, супрамаргиналног и ангуларног гируса, затим антериорних и постериорних аспеката супериорног темпоралног гируса, као и постериорних аспеката инфериорног темпоралног режња доминантне хемисфере.

Иако се донекле могу сматрати контроверзним, резултати функционалних снимања показале су разлике у можданом одговору између полова. Уколико се посматрају елоквентне мождане зоне према класичном моделу говора разлике у можданом одговору између полова уочене су како на нивоу артикулације говора (*Schlösser 1998; Weiss 2003; Kaiser 2007*) тако и семантичком нивоу (*Frost 1999; Kanasaku 2000; Baxter 2003*). Разлике су уочаване у активности ангуларног гируса, префронталној регији,

таламокапсуларној зони и церебелуму (*Frost 1999*) као и у регији (пре) кунеуса и цингуларним зонама (*Clements 2006*). Осим тога ефекат би/латерализације у зависности од пола осим у говорним зонама према класичном моделу говора уочен је и у фусиформној регији (*Chen 2007; Burman 2008*). Након објављивања једне од највише цитираних студија (*Shaywitz 1995*), готово да је опште прихваћено да на нивоу фонетике можда гворна мрежа код жена обухвата инфериорне фронталне регије обе хемисфере док је код мушкараца функција говора строго латерализована у оквиру доминантне хемисфере.

Иако се сматра да манипулација са бројевима има засебну семантичку и когнитивну основу, генерисање говора као и манипулација бројевима латерализована је у доминантној односно, левој хемисфери код већине одраслих особа са доминантном десном руком (*Pinel 2010*). Поред тога приликом изговарања низа бројева користи се уобичајен говорни апарат те је према основној хипотези ове дисертације било очекивано да ови стимулуси омогуће идентификацију примарних говорних зона према класичном моделу говора, односно Брока и Вернике зоне. У овој дисертацији фМР техником испитиван је можда одговор на два говорна задатка генерисање сукцесивног низа бројева у напред почев од 1 и генерисање сукцесивног низа бројева у назад почев од 30, код здравих волонтера и пацијената са туморима мозга. Првенствена намера ове студије била је да се избегну активности у зонама које нису есенцијалне за генерисање говора (аудитивна, визуална) као и да се минимизирају когнитивни и лингвистички аспекти говора.

Стимулуси су самоиницирани, уз очекивани континуални одговор односно течно генерисање бројева (без застоја) уз претпостављени минимални когнитивни садржај при бројању у напред као добро увежбану когнитивну функцију здравих одраслих особа и нешто захтевнији когнитивни задатак са израженијим семантичким аспектом бројање у назад. Према неким класификацијама стимулуси са бројањем могли би се сврстати у такозвани непропозициони говор у који поред бројања спада и рецитовање добро научених и много пута понављаних стихова (*Blank 2002*). Овакви стимулуси

подразумевају претрагу речи и активирање меоријских секвенци, и генерално се очекује активирање нижих нивоа говорне мреже која је повезана са претрагом речи и фраза, моторне аспекте говора и интерно праћење изговореног (*self monitoring*).

### **6.3. Мождани одговори на задате говорне стимулусе код здравих испитаника**

У овој дисертацији за групу од 12 здравих волонтера и стимулус сукцесивног бројања у напред, анализа вишег реда показала је активност у очекиваним говорним зонама према класичном моделу говора односно инфериорном фронталном гирусу (ИФГ), и супериором темпоралном гирусу (доминантно у антериорним аспектима СТГ) обе хемисфере. Осим примарних говорних зона уочене су и зоне активности у десној префронталној регији, десном хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално као и у прецентралном гирусу и суплементној моторној зони (Слика 5.1, Табела 5.1).

Како је стимулус био самоинициран очекивано су изостале активности у примарном визуалном и аудитивном кортексу док се активности у префронталној и хипокампадној регији које се сматрају меморијским зонама (*Moscovitch 2005*) такође могу сматрати очекиваним и у складу са дизајном стимулуса. Активност у лимбичкој регији посебно регији таламуса такође се према скорашњим истраживањима могу посматрати у склопу реализације меморијског аспекта посматраног говорног задатка (*Aggleton 2010*). Активности у суплементној моторној зони као и зони прецентралног гируса могу се објаснити планирањем и активирањем покрета вилице и језика. Активности у церебеларној регији на говорне стимулусе уобичајени су за фМР студије говора а осим што им се традиционално приписује улога у координацији покрета све чешће се јављају и студије којима се указује на улогу церебелума у реализацији когнитивних можданих функција (*Gordon 2007*).

Интересантно је, међутим, да су анализе вишег реда према полу показале значајне разлике у активираним можданим регијама. Код мушкараца зоне активности осим примарних говорних зона билатерално уочене су у десном префронталном кортексу, суплементној моторној зони и



лимбичком мозгу лево (Слика 5.2), док је код жена осим строго латерализованих примарних говорних зона (доминантна лева хемисфера), уочена активност у десном хипокампу и церебелуму билатерално (Слика 5.3). Значајне разлике у хемодинамском одговору на стимулус бројање напред између мушкараца и жена уочене су у церебелуму, десном хипокампу, десној фронталној регији и суплементној моторној зони. Директна компарација хемодинамског одговора анализом вишег реда, између мушкараца и жена потврдила је већи хемодинамски одговор код мушкараца у односу на жене у десној префронталној регији и суплементној моторној зони (Слика 5.4) док се повећан хемодинамски одговор у антериорном аспекту десне инсуле може објаснити чињеницом да је у групи мушкараца код два субјекта уочена билатерална дистрибуција говора док је у групи жена лева хемисфера била доминантна за све посматране учеснице експеримента (Табеле 5.4 и 5.5). Директна компарација анализом вишег реда није потврдила већу активност жена у односу на мушкарце у десном хипокампу, лимбичком мозгу и церебелуму билатерално, што се може довести у везу са чињеницом да је хемодинамски одговор код мушкараца на овај стимулус био већи него код жена (мушкарци  $Z > 1.7$ , жене  $Z > 1.2$ ). Ипак директна компарација хемодинамског одговора показала је већу активност код жена у односу на мушкарце у постериорним аспектима инфериорног темпоралног гируса и медијалном фронталном гирусу односно орбитофронталном кортексу (Слика 5.5) који се повезују са претрагом речи односно формирањем епизодне меморије (Wais 2008).

За стимулус бројања назад генерално је уочен интензивнији хемодинамски одговор у свим активираним регијама. Као и за стимулус бројања напред уочен је хемодинамски одговор у примарним говорним зонама према класичном моделу говора билатерално. За разлику од стимулуса бројања напред код стимулуса бројања назад хемодинамски одговор уочен је како у антериорним тако и у постериорним аспектима СТГ. Поред лимбичког мозга и церебелума билатерално фМР мапе анализе вишег реда за групу здравих волонтера и стимулус бројања назад показале су

хемодинамски одговор и у префронталном кортексу билатерално, десном хипокампу, и паријеталном кортексу десне хемисфере (Слика 5.6; Табела 5.2). И код овог стимулуса активирани су зоне које се односе на моторне аспекте говора: суплементна моторна зона и зона прецентралног гируса.

Разлике у хемодинамском одговору према полу биле су сличне као и код стимулуса бројања напред. Највеће разлике уочене су церебеларним зонама које су билатерално активирани у групи жена док у групи мушкараца није евидентиран хемодинамски одговор у овој зони. За овај стимулус уочена је и билатерална активност префронталног кортекса за групу мушкараца док је код жена евидентирана активност префронталног кортекса искључиво у десној хемисфери. Хемодинамски одговор у десном хипокампу и овог пута уочен је само у групи жена, док су активности лимбичког мозга билатерално евидентирани за обе групе односно и код мушкараца и код жена.

За стимулус бројања назад уочена је и активност у паријеталном кортексу посматрајући целу групу (свих 12 волонтера). Паријеталном кортексу се приписују различите улоге од улоге медијатора при читању и писању (*Wais 2008*), преко реализације визуално-просторних функција (*Buccino 2001; Dismurget 1999; Lloyd 2006*) до новијих истраживања која указују на улогу паријеталног кортекса у претраживању епизодне меморије (*Wagner 2005*). У неурофизиолошком смислу зона паријеталног кортекса често се помиње и као зона пажње чиме су на неки начин обједињене све преходно поменуте могуће улоге паријеталног кортекса (*Lafargue 2008*). Генерално, одзив већег броја можданих зона за стимулус бројања уназад може се сматрати очекиваном због израженије когнитивне компоненте овог задатка.

Директна компарација хемодинамског одговора за стимулус бројања назад анализом вишег реда за две посматране групе (мушкарци и жене) показала је већи хемодинамски одговор код мушкараца него код жена у префронталном кортексу обе хемисфере, лимбичком мозгу билатерално, инсуларним регијама обе хемисфере и постериорним аспектима СТГ десне хемисфере (Слика 5.9) што се може објаснити као и у случају претходног стимулуса изразитијом доминацијом леве хемисфере за функцију говора код

жена него код мушкараца за посматрану групу волонтера. Већи хемодинамски одговор код жена у односу на мушкарце уочен је у регији десног хипокама и у постериорним аспектима инфериорног темпоралног гируса, односно фусиформног гируса (Слика 5.10)

Регија фусиформног гируса често се назива и зона визуалне репрезентације речи (*Dehaene 2002*). Генерално ова зона се сматра прелексичком а активност ове регије јавља се не само у функционалним студијама говора, већ и код меморијских студија као и студија можданог одговора на различите семантичке садржаје било да се ради испитивању визуалних или говорних функција (*Bokde 2006; Mechelli 2006*).

Студије говора код здравих волонтера показале су да мождане зоне које се идентификују функционалном магнетном резонанцом зависе од начина презентације задатка (визуално, аудитивно), као и различитих аспекта самог задатка (перцепција говора, артикулација говора, семантички садржаји, фонолошки односно ортографски аспекти) (*Price 2000; Burman 2008; Kitazawa 2005; Vikingstad 2000*).

Оба посматрана стимулуса подразумевају безгласно течно генерисање низа речи (бројева) са унутрашњом иницијацијом. Према нашим очекивања овако реализован стимулус требало је да активира основне односно примарне говорне зоне према класичном моделу говора, и према очекивањима оба ова стимулуса дала су у том смислу очекиване резултате с тим да се хемодинамски одговор код стимулуса бројања назад јављао и у постериорним зонама супериорног темпоралног гируса за који се традиционално везује Вернике зона. Према литератури могле су се очекивати одређене разлике у латерализацији примарних говорних зона између мушкараца и жена, и уочене разлике су у опсегу до сада објављених резултата (*Kaiser 2007*). Ипак по нашем мишљењу разлике у латерализацији говора у нашој студији пре су последица разлике у дистрибуцији говорних зона односно латерализацији говора код посматраних учесника експеримента. Наиме у групи жена утврђена је строга доминација леве хемисфере за све учеснице у студији, док је у групи мушкараца за два субјекта утврђена билатерална дистрибуција

говора те је повећана активност у говорним зонама десне хемисфере код мушкараца највероватније последица специфичне дистрибуције говора за посматране учеснике студије. Са друге стране разлике у активности у суплементној моторној зони за стимулус бројања напред, префронталној, одређеним лимбичким и церебеларним регијама, хипокампусу и инфериорном средњем темпоралном гирусу за нас су биле потпуно неочекиване.

Скорашње анатомске и неурофизиолошке студије показале су да церебелум осим што учествује у задацима везаним за координацију покрета има и важну улогу у когнитивним можданим функцијама и то посебно када се ради о предиктивним и препаративним функцијама, што се са анатомског аспекта може објаснити и директном везом између церебелума и церебралног кортекса (*Gordon 2007; Sekulić 2009; Keković 2010*). Активност супериорног паравермалног церебелума током реализације једноставног говорног задатка показала се интензивнијом код изговарања сугласника него код изговарања самогласника што се може довести у везу са временски дужим трајањем артикулације сугласника него самогласника (*Ghosh 2008*). Према Вајсу (*Weiss 2003*) и сарадницима предност жена у неким говорним задацима као што је течан говор може се тумачити различитим стратегијама у реализацији лексичких аспеката говора. Посебност ове студије у односу на друге студије генерисања говора је очекивана вербализација симболичког значења (бројева) и начин иницирања стимулуса. Наиме, коришћена је самоинициран стимулус за добро увежбан задатак бројања који укључује основне аспекте памћења и учења, а разлике које су уочене могу се тумачити различитим стратегијама које мушкарци и жене примењују у реализацији једноставног задатка проналажења речи у меморији односно учења (*Šveljo 2010a*). Аксмахер (*Axmacher 2009*) и Озеткин (*Özetkin 2009*) са сарадницима показали су да постоји комуникација између радне и дуготрајне меморије у задацима који подразумевају претраживање и формирање меморије. Аксмахер и сарадници отишли су и корак даље и показали да постоје различити модели можданог одговора за задатке са високим и ниским меморијским захтевима као и

различити модели možданог одговора у случајевима успешне и неуспешне претраге меморије.

Префронтални кортекс и хипокампадне структуре обично се повезују са меморијским функцијама и формирањем когнитивних стратегија. Показано је да је префронтални кортекс укључен у надзирање процеса и манипулацију информација везаних за радну меморију (*Veltman 2003*). Са друге стране, структуре медијалног темпоралног možданог режња обично су повезане са функцијама дуготрајне меморије (*Axmacher 2009; Piefke 2005*). У том смислу могло би се закључити да различити модели možданог одговора на задате стимулусе између полова, одражавају специфичне когнитивне и извршне стратегије о чему би требало водити рачуна приликом дизајнирања и евалуације студија говора. Сомер (*Sommer 2004*) и сарадници у својој студији указују да разлике у латерализацији говора које се често наводе као различите у мушкараца и жена могу нестати на већим узорцима или евентуално могу бити уочене само код специфичних задатака који до данас нису дефинисани.

Разлике у моделима možданих одговора сличне онима које су уочене у нашој студији могу се наћи и у студији о различитим možданим одговорима између полова на психолошки стрес (*Wang 2007*). Наиме у овој студији уочен је интензивнији одговор у префронталним регијама код мушкараца него код жена, док су лимбичке регије биле активније код жена него код мушкараца посматрајући сличан али знатно захтевнији стимулус. У закључку ове студије наводи се да су могући узроци различитог модела možданог одговора код мушкараца и жена последица различитог хормонског одговора на стрес (*Andreano 2009*). Са друге стране стимулуси коришћени у нашој студији: бројање у напред и бројање у назад тешко да се могу довести у везу са психолошким стресом.

Током 20-ог века, а нарочито средином 20-ог века било је опште прихваћено мишљење да у анатомском смислу између мозга жена и мозга мушкараца нема значајнијих разлика а да су евидентне разлике у понашању последица различитих биосоцијалних услова. Разлике у извршавању неких задатака између мушкараца и жена добро су познате, тако да је опште

прихваћено да су жене успешније у задацима који подразумевају вербализацију док мушкарци имају предност код задатака који подразумевају сналажење у простору (*Maccoby 1974*). Ипак, неуробиолошке основе предности мушкараца односно жена у извршавању ових задатака до данас нису утврђене. Наши резултати говоре у прилог хипотези да су могући узроци ових разлика различите мождане стратегије у извршавању одређених задатака и то како на нивоу меморије и учења односно когнитивном нивоу тако и на нивоу извршних функција. У прилог оваквом закључку говори и студија Груна и сарадника (*Grön 2000*) у којој су функционом магнетном резонанцом испитиване разлике у моделу можаног одговора између мушкараца и жена приликом решавања задатка сналажења у простору (тражење излаза у виртуелном лавиринту). Резултати ове студије показали су да је током релаизације овог задатка у групи жена већи хемодинамски одговор био у префронатлним и паријеталним регијама док је већи хемодинамски одговор код мушкараца уочен у хипокампаљним и парахипокампаљним регијама.

Овакви резултати су у складу са хипотезама еволуционе психологије који су се појавили на почетку овог века да се сексулани диморфизам код људи који се развио током еволуције у складу са биолошким и социјалним улогама мушкараца и жена, највероватније манифестује и кроз различите моделе можданог одговора код мушкараца и жена. Наиме према основним претпоставкама еволуција представља перманентан процес прилагођавања и одабирања те нема разлога да су се ови процеси зауставили када је у питању функционална организација мозга (*Luxen 2007*).

Ипак при интерпретацији резултата функционалних снимања треба бити опрезан нарочито када се ради о интерпретацији разлика између група без обзира да ли се ради о разликама према полу или према неком другом критеријуму (*Ihnen 2009*).

#### **6.4. Мождани одговори на задате говорне стимулусе код пацијената са туморима мозга**

У овој дисертацији анализа вишег реда код пацијената са туморима мозга начињена је за оба стимулуса и сва реализована фМР снимања. Иако резултате групних анализа за пацијенте са можданим лезијама треба узети са одређеном дозом опреза с обзиром на различите локализације туморских промена, различит степен инванзивности тумора и различит обим захваћеног можданог ткива, према нашем мишљењу добијени резултати у одређеној мери могу указати на потенцијалне правце даљих истраживања како феномена можданих функција код здравог мозга тако и различитих феномена везаних за патолошка стања мозга.

Генерално хемодинамски одговор за исте стимулусе био је израженији код пацијената него у контролној групи ( $Z > 2.5$ ). За стимулус бројање у напред анализом вишег реда идентификоване су примарне говорне зоне према класичном моделу говора у обе хемисфере. Пред тога као и код здравих волонтера активирани су и суплементна моторна зона и зона прецентралног гируса и лимбичког мозга билатерално, десна префронтална регија, десни хипокампус и церебелум билатерално (Слика 5.11; Табела 5.5). За разлику од здравих волонтера код пацијената са туморима мозга у већој мери активирани су регије постцентралног гируса односно сензорне моторне коре и окципиталних кортикалних регија. Разлике у кортикалном одговору између пацијената и здравих волонтера могу се објаснити са једне стране чињеницом да су пацијенти генерално показали већу заинтересованост и већу посвећеност тачном извршавању задатка који је пред њих постављен. Са друге стране разлике у кортикалном одговору између здравих волонтера и пацијената са туморима мозга могу се објаснити и компензаторним и адаптивним можданим механизмима код пацијената са туморима мозга. Наиме код већине ових пацијената мождане лезије угрожавале су говорне зоне у фронталним и/или темпоралним можданим режњевима. Иако код посматраних пацијената, осим у случају једног пацијента, нису уочени неуролошки дефицити везани за говор одређен степен измењеног кортикалног одговора на задате стимулусе био је очекиван.

Феномен кортикалне реорганизације до сада је најчешће испитиван код пацијената са можданим ударима (*Elebert 2004; Krakauer 2005*). Показано је да до кортикалних промена најчешће долази у регијама непосредно поред исхемичне промене (*Nudo 1996*) или у удаљеним зонама исте (*Frost 2003*) или контралатералне хемисфере (*Carmichael 2003; Fridman 2004*) при чему уобичајено долази до повећане активности регије која компензује реализацију задатка оштећеног подручја мозга, што се може објаснити теоријом дистрибуираног процесирања можданих функција односно ангажовањем паралалних кортикалних путева (*Feydy 2002*). Врста и начин настанка мождане лезије такође има утицаја на феномен кортикалне реорганизације као и степена опоравка. Наиме, уочено је да спорорастуће промене, укључујући и нискоградусне глиоме, не дају исти ниво клиничких симптома као акутно настале лезије и у случајевима приближно идентичне локализације и екстензивности (*Duffau 2005; Duffau 2006*) док код акутно насталих повреда мозга, готово 70% болесника показује мање или озбиљније неуролошке дефиците и након 11 година (*Varona 2004*). Овакви подаци иду у прилог хипотези да прогресивне мождане лезије са релативно спорим развојем остављају већи простор за кортикалну реорганизацију од акутних повреда мозга (*Duffau 2005; Dismurget 2007*).

Опште узевши разумевање механизма који омогућавају кортикалну реорганизацију као и њихове динамичке карактеристике могу указати на нове правце у развоју терапеутских техника како неурохируршких тако и фармаколошких, генских и бихевијористичких. Појам кортикалне адаптације као што је већ раније поменуто није једнозначан феномен већ обухвата читав низ различитих феномена који се догађају унутар континуалног развоја мозга и промена које настају као последица можданих повреда, те можемо рећи да кортикални одговор код пацијената са можданим повредама на одређене стимулусе представља заправо адаптацију на нове услове у правцу умањења или чак потпуног елиминисања когнитивних, сензорних или моторних дефицита. Акутни или хронични дефицити могу нестати спонтано а могу бити и редуковани хируршким, фармаколошким, бихевијоралним или физикалним



третманима, међу којима је актуално обећавајућа техника транскранијалне магнетне стимулације (*Draganski 2004*). Актуална истраживања феномена кортикалне адаптације као и примери из клиничке праксе (*Dismurget 2007; Duffau 2005; Šveljo 2010b*) указују да функционална специјализација можданих зона није непроменљив резултат локалне мождане архитектонике. Способност неканонских говорних зона мозга да привремено или трајно компензују функције примарних говорних зона које су угрожене спорорастућом туморском лезијом, уз чињеницу да кортикална реорганизација показује низак ниво компензаторног механизма у очувању виталних можданих функција код акутних, нагло насталих лезија мозга, актуализује хипотезу да компензаторни механизми у својој основи имају неку врсту супервизираних учења, према којој би елоквентне мождане зоне играле улогу удаљеног супервизора (*Jordan 1992*).

За стимулус бројања напред посматрајући свих 17 пацијената анализом вишег реда, поред хемодинамског одговора у традиционалним говорним зонама инфериорног фронталног гируса и супериорног темпоралног гируса и то како у антериорним тако и постериорним аспектима, уочене су и активности у суплементној моторној зони, прецентралном гирусу, префронталној регији и хипокампу десно, затим лимбичком мозгу и церебелуму билатерално, које су уочене за овај стимулус и код здравих волонтера. Осим ових зона хемодинамски одговор уочен је и у постцентралним – сензори-моторним регијама као и у зони примарног визуалног кортекса. Разлике у моделу можданог одговора у односу на групу здравих волонтера за исти стимулус уочене су у зони постериорног СТГ, сензоримоторне коре и примарног визуалног кортекса. Ове разлике могу указати на неке од могућних механизма функционалне компензације нарушених можданих зона. Наиме, код већине ових пацијената угрожене су биле примарне фронталне односно темпоралне говорне зоне тако да се активност у сензори-моторној кори и постериорним аспектима СТГ могу објаснити појачаном интерном контролом извршавања задатка како услед појачане мотивације за тачно извршававање задатка у односу на здраве

волонтере, тако и услед феномена мождане адаптације на присутну мождану повреду. Активност у примарним визуалним зонама у извесној мери је била неочекивана али када се имају у виду посебне везе између визуалне и говорне функције нарочито када се ради о задатку читања, наша је претпоставка да је у овом случају компензаторни механизам наступио кроз визуализацију стимулуса односно бројева као компензаторни механизам за отежану комуникацију између меморијских зона средњег темпоралног режња и префронталне регије са примарним говорним зонама према класичном моделу говора, који је услед постојања туморске масе код већине посматраних пацијената био значајно компромитован.

Анализа вишег реда за мушке пацијенте показала је активности искључиво у примарним говорним зонама према класичном моделу говора а активност искључиво левог постериорног супериорног темпоралног гируса указује на доминантност леве хемисфере за говорну функцију за ову групу пацијента. Нису уочене активности моторне, сензоримоторне, префронталне и лимбичке регије за ову групу пацијената док је уочена активност у регији десног церебелума. Према нашим резултатима код пацијената мушког пола адаптивни механизми за реализацију посматраног задатка примарно су реализовани кроз визуелни кортекс. Као што је већ раније поменуто овакав резултат може бити последица специфичности локализације туморских промена за посматрану групу мушкараца која се чешће налазила у фронталним него у темпоралним регијама али и специфичном одговору на задати стимулус који је уочен за групу мушких волонтера који се углавном ослањао на суплементне моторне, примарне моторне и префронталне регије. Могући узрок резултатног модела можданог одговора анализом вишег реда за стимулус бројања напред код пацијента мушког пола може се објаснити компромитованим директним можданим путевима између меморијских и говорних односно моторних регија те је реализација специфицираног говорног задатка омогућена укључењем визуелног кортекса као неесенцијалне али у овом случају потенцијално значајне регије у извршавању траженог задатка. Наиме активности визуалног кортекса уочавају се како код директне

стимулације визуалним стимулусима тако и код замишљања одређене слике односно визуализације одређеног појма. Према Ганису (*Ganis 2004*) и сарадницима ментална визуализација почива на истим неуралним основама као и визуална перцепција, односно контролни когнитивни процеси функционишу на сличан начин у оба случаја док је сензорни део визуалне функције за ове процесе највероватније укључен на различите начине.

За групу пацијенткиња са туморима мозга анализом вишег реда појачан хемодинамски одговор уочен је у примарним говорним зонама ИФГ и СТГ билатерално. Зона активности постериорних аспеката СТГ у случају пацијенткиња готово да се поклапала са ангуларним гирусом. Могући узрок оваквог одговора на посматрани стимулус, као и за групу мушких пацијената може бити узрокован специфичностима локализације туморских промена. Наиме, у групи посматраних пацијенткиња туморске промене чешће су захватале темпорални режањ. Осим примарних говорних зона на стимулус бројања напред у групи пацијенткиња активирана је и суплементна моторна зона, примарне моторне зоне, сензори-моторне зоне, лимбички мозак, церебелум, префронтални кортекс билатерално и зона десног хипокампа, односно искључиво меморијске, моторне и сензорне зоне те није било значајнијих одступања од модела можданог одговора у односу на групу здравих волонтера, а разлике које су уочене у сензорним и моторним зонама могу се приписати већој концентрацији и самоконтроли пацјената у односу на здраве волонтере и можда делимично компензаторним адаптивним можданим механизмима који су се првенствено одвијали кроз хомологне говорне зоне контралатералне хемисфере.

Директна компарација разлика у хемодинамском одговору између пацијената према полу анализом вишег реда показала је већи хемодинамски одговор у медијалним инфериорним паријеталним структурама и anteriорним зонама инфериорног темпоралног гируса десно код мушкараца док је код жена већи хемодинамски одговор био у суплементној моторној зони, префронталним режњевима, ИФГ, anteriорним зонама СТГ, лимбичком мозгу и сензорним моторним зонама леве хемисфере (Слике 5.14 и 5.15).

Према неким студијама паријетални кортекс има интегративну улогу реализацији визуалних и сензоримоторних процеса (*Lloyd 2006*) те се већа активност ове регије код мушкараца него код жена може објаснити евидентираним адаптивним механизмима реализације задатог стимулуса укључивањем окципиталног кортекса у реализацију задатка код пацијената мушкараца. Већи одзив код жена у примарним моторним и говорним зонама такође се може објаснити променом модела можданог одговора код пацијената мушкараца и реализацију задатка кроз укључивање нових можданих зона првенствено визуалног и паријеталног кортекса.

За стимулус опадајућег низа бројева анализа вишег реда посматрајући све начињене фМР студије пацијената са туморима мозга осим у говорним зонама према класичном моделу говора (ИФГ, СТГ) обе хемисфере, идентификовала је повећан хемодинамски одговор и у моторним зонама (СМЗ, моторни и сензоримоторни кортекс), као и меморијским зонама (префронтални кортекс, хипокампус), и то билатерално (Слика 5.16; Табела 5.6). Осим тога зоне активности уочене су и у лимбичком мозгу, визуелном кортексу и церебелуму. За стимулус опадајућег низа бројева код пацијената са туморима мозга јавио се и значајан хемодинамски одговор у паријеталним можданим регијама обе хемисфере. Овакав модел можданог одговора може се сматрати очекиваним и у складу са преходним резултатима како код здравих волонтера тако и у поређењу са стимулусом растућег низа бројева код пацијената са туморима мозга. Активност у неканонским говорним зонама првенствено визуелном кортексу може се објаснити адаптивним можданим механизмима како је раније објашњено, који више иду у правцу компензације нарушене мождане архитектонике него у правцу реорганизације можданих зона односно преузимања одређених функција од стране других можданих зона. Интензиван мождани одговор у паријеталном кортексу највероватније је последица веће концентрације пацијената на извршавање овог задатка и интензивнијој интерној контроли тачности извршавања постављеног задатка. Интензивнији одзив у овој регији код пацијената са туморима мозга у односу на исту групу при извршавању задатка растућег низа бројева може се

објаснити као и код здравих волонтера већом сложенешћу постављеног задатка односно израженијом когнитивном компонентом код стимулуса опадајућег низа бројева.

Анализом вишег реда за пацијенте мушкарце и стимулус опадајућег низа бројева осим идентификованих говорних зона (ИФГ, СТГ) билатерално идентификоване су и моторне зоне и то: СМЗ, примарна моторна кора билатерално, сензоримоторна кора десне хемисфере и церебеларне регије обострано, затим меморијске зоне десног префронталног кортекса, левог хипокампа, лимбичког мозга и десног средњег инфериорног темпоралног режња, као и визуални и паријетални кортекс у склопу адаптивних механизма и повећане интерне контроле извршавања постављеног задатка (Слика 5.17).

Код пацијенткиња су осим говорних зона према класичном моделу говора (ИФГ, СТГ) билатерално идентификоване и мождане зоне које се односе на моторне аспекте говора и то: СМЗ, примарна и сензорна моторна кора и церебеларне регије обострано, меморијске зоне у префронталној регији и лимбичком мозгу обострано, и хипокампадној регији десно (Слика 5.18). Поред тога за стимулус опадајућег низа бројева дискретно је активиран и примарни визуални кортекс као и паријетални кортекс обе хемисфере што се као што је раније објашњено може довести у везу са адаптивним механизмима, односно интерној контроли извршавања задатка. У односу на пацијенте мушкарце знатно је интензивнији одзив био у паријеталној регији док је код мушкараца знатно интензивнији одзив при извршавању овог задатка био у примарном визуалном кортексу, те би се могло закључити да је код пацијената мушкараца промењен модел можданог одговора на стимулус укључивањем примарног визуалног кортекса док код пацијенткиња интензивнији одзив у паријеталној регији указује на већи степен интерне контроле односно интеграције говорних меморијских и моторних функција у сврху тачне реализације траженог задатка.

Директна компарација хемодинамског одговора анализом вишег реда није показала постојање већег нивоа хемодинамског одговора код мушкараца

у односу на жене док је код жена већи хемодинамски одговор идентификован у префронталној регији десне хемисфере, постцентралном гирусу леве хемисфере односно сензорној моторној зони, средњем супериорном фронталном гирусу леве хемисфере и суплементној моторној зони (Слике 5.19 и 5.20). Код разлика у хемодинамском одговору између мушкараца и жена, на овај стимулус по нашем мишљењу посебно би требало истаћи већи хемодинамски одговор код жена у средњем префронталном кортексу леве хемисфере. Наиме функционална снимања мождане активности која се баве проблемима (само-) свести конзистентно указују на улогу средњег префронталног кортекса у овим процесима (*Goldberg 2006; Gusnard 2001*). Према овим студијама појачана активност средњег супериорног гируса јавља се код задатака који подразумевају интроспекцију односно дефинисање интерног стања. У случају посматраног стимулуса ова активност може се објаснити појачаном интерном контролом извршавања задатка кроз појачану интроспекцију. Могло би се рећи да је нарушена мождана архитектоника код жена делимично компензована појачаним интерним механизмима (само) контроле.

Посматрајући хемодинамски одговор код оба стимулуса код пацијената са туморима мозга у односу на здраве волонтере уочава се како интензивнији хемодинамски одговор у свим евидентираним говорним меморијским, и моторним зонама тако и укључивање нових можданих зона првенствено сензорних моторних зона, затим визуалног и паријеталног кортекса у сврху исправне реализације тражених задатака у стању нарушене мождане архитектонике.

## **6.5. Латерализација говора и идентификација елоквентних говорних зона за задате стимулусе у здравих и болесних испитаника**

Доминантност једне хемисфере у односу на другу за поједине важне мождане функције попут моторне функције, функције говора, визуелне или аудитивне функције позната је као компонента функционалне организације великог мозга. Код прилижно 90% популације десна рука доминантна је за реализацију моторних функција док је код преосталих 10% доминантна лева рука (*Amunts 2000*). Неке особе било да припадају једној или другој групи не користе искључиво једну руку за задатке који захтевају фину моторику, већ за неке задатке користе једну а за друге другу руку. Овакве особе спадају у групу људи са мешовитом доминацијом хемисфера за моторну функцију (амбидекстери). Сматра се да особе са мешовитом доминацијом хемисфера обухватају приближно једну трећину укупне популације (33%) док особе са строгом доминацијом леве односно десне хемисфере чини приближно 64%, односно 4%, популације респективно (*Annett 1996*).

Неуробиолошке основе овог феномена још увек нису довољно истражене, међутим неке студије показале су да постоји анатомска асиметрија у величини фронталног и окципиталног режња, темпоралног и паријеталног планума као и anteriорних говорних регија између хемисфера и да је она у корелацији са доминантношћу једне односно друге руке (*Amunts 2000*). Ипак овакве студије нису успеле да објасне неурофизиолошку основу феномена доминантне хемисфере. Хипотезе с краја 19. и почетка 20. века указивале су на могућност да је доминантност једне односно друге хемисфере условљена индивидуалним разликама у дотоку крви у екстремитете, односно да дужина руке односно тежина костију условљавају доминантност једне односно друге руке. Амунтс и сарадници (*Amunts 2000*) у морфометријској студији дубине централног сулкуса леве и десне хемисфере код здравих волонтера са различитом доминацијом хемисфера за моторну функцију, показали су да код мушкараца постоји корелација између доминантне руке и дубине централног сулкуса доминантне хемисфере посебно код оних са доминантним десном руком док је код оних са доминантним левом руком тај

процент нешто мањи. Код жена међутим постојање овакве асиметрије није утврђено без обзира на доминантну руку за реализацију моторних функција.

Хипотеза о вези између доминантне моторне и доминантне говорне хемисфере успостављена је већ крајем 19. века. Наиме, Полу Броки приписује се хипотеза према којој је леве хемисфере доминантна за говор код особа са доминантном десном руком док је код особа са доминантном левом руком, за функцију говора доминантна десна хемисфера (*Harris 1993*). Касније студије говора на основу лезијом изазваних дефицита, посебно афазиије оповргле су ову хипотезу односно уочено је да не постоји обавезна корелација између доминантне говорне и моторне хемисфере.

Као што је већ раније показано генерисање и разумевање говора, подразумева активност дистрибуиране мреже кортикалних зона са специфичним улогама. Испитивање говорне функције на основу говорних односно когнитивних дефицита код пацијената са можданим лезијама, неуропсихолошке студије, електрокортикална стимулација и у новије време неинванзивне технике испитивања мождане активности (фМР, ПЕТ) показале су релативну доминантност једне од хемисфера у реализацији говора (*Adcock 2003*). Код већине људи лева хемисфера је доминантна за говор, али у неким случајевима постоје одступања од овог правила. Код особа са доминантном левом руком атипична дистрибуција говора, односно доминација десне хемисфере знатно је чешћа те је у једном периоду чак постојало опште мишљење да је доминантна хемисфера за моторну функцију уједно и доминантна хемисфера када је у питању функција говора. У својој књизи из 1976 године у којој се бави проблемима неуроллингвистике Луриа (*Luria 1976*) је указао да се такво правило не може сматрати универзалном истином јер се и код особа са доминантном левом руком, често јавља афазиија као последица мождане повреде леве хемисфере. Студије доминантне хемисфере на основу лезијом изазваних дефицита давале су контрадикторне податке када се ради о доминантној говорној хемисфери код особа са левом односно десном доминантном руком (*Knecht 2000*). Са појавом инванзивних техника мапирања говора (Вада тест, директна кортикална стимулација) утврђено је да лева



хемисфера не мора обавезно бити доминантна за говор односно да је мада знатно ређа, могућа доминација десне хемисфере или чак билатерална дистрибуција говора. Расмусен и Милнер (*Rasmussen&Milner 1977*) указали су да су могући узроци атипичне дистрибуције говора повреде леве мождане хемисфере у периоду раног развоја. Наиме, латерализација говора Вада тестом показала је да је код 92 до 99% пацијената са фармакорезистентном епилепсијом и доминантном десном руком лева хемисфера доминантна за функцију говора док је код пацијаната са недоминантном десном руком (доминантна лева рука или амбидекстери па чак и они са слабо доминантном десном руком) лева хемисфера била доминантна за говор код 15% испитаника који нису имали ране мождане повреде до 19% код испитаника који су имали мождане повреде у раном периоду развоја. Велики недостатак ових студија је што су се базирале на испитивању латерализације говора у патолошким стањима док је испитивање овог феномена у оквиру здраве популације било онемогућено услед високог степена инвазивности расположивих техника за утврђивање латерализације говора.

Како су студије лезијом изазваних дефицита сугерисале нове техника снимања показале су да не постоји обавезна корелација између доминантне моторне и доминантне говорне хемисфере. Наиме, Кнехт (*Knecht 2000*) сарадници показали су да је код чак 7,5% особа са доминантном десном руком десна хемисфера доминантна за говор.

## **6.6 Значај идентификације доминантне говорне хемисфере и примена фМР**

Идентификација доминантне говорне хемисфере од изузетног је значаја у оквиру припрема за неурохируршке интервенција како код пацијената са туморским променама које инклинирају ка можданим зонама које учествују у реализацији говора, тако и код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом темпоралне регије. Наиме, приликом оваквих интервенција постоји велики ризик од јатрогеног оштећења како можданог ткива тако и неуралних путева (*Duffau 2008a*), који могу довести до постоперативних неуролошких дефицита и тако значајно нарушити квалитет

живота пацијента у постоперативном периоду. Показано је да су меморијски и говорни постоперативни дефицити код пацијената са фармакорезистентном епилепсијом темпоралне регије у директној корелацији са адекватном преоперативном латерализацијом говора (*Bell 2000*).

ФМР показала се као корисна, неинванзивна алтернативна техника у прехирушким евалуацијама говора. Многе студије показале су добро слагање латерализације говора утврђене функционалном магнетном резонанцом и Вада тестом (*Lehéricy 2000; Carpentier 2001*). Иако се Вада тест сматра стандардом за одређивање латерализације говора, овом техником не добијају се информације о локализацији специфичних можданих зона које учествују у реализацији говора нити о њиховом релативном положају у односу на евентуалне мождане повреде што је од кључног значаја за оптимално планирање неурохируршке интервенције како у погледу приступа зони од интереса тако и у погледу утврђивања оптималног обима ресекције патолошки измењеног можданог ткива. У овом тренутку стандардном техником за локализацију елоквентних можданих зона сматра се директна кортикална стимулација (ДКС). Ова техника високо је инванзивна и даје информације о виталним можданим зонама унутар или у непосредној близини патолошки измењеног ткива које треба избећи приликом ресекције како би су избегли односно минимизирали постоперативни сензоримоторни, говорни или когнитивни дефицити. Ипак оптималан приступ често подразумева деликатан баланс између максималне ресекције и минималних постоперативних неуролошких дефицита, а могуће компликације током ДКС процедура као и релативно дуго време потребно за мапирање елоквентног кортекса учинили су да неинванзивне технике мапирања можданих функција, првенствено фМР постану обавезан део преоперативног протокола. У том смислу функционална магнетна резонанца сматра се техником са високим потенцијалом како за идентификацију елоквентног кортекса тако и за индиковање пацијената код којих је упутно локализовати елоквентне кортикалне зоне интраоперативно односно директном кортикалном стимулацијом.

Техником фМР може се проценити латеризација говора на основу расподеле активираних зона од интереса између хемисфера, и неуролошког односно клиничког статуса субјекта, водећи при томе рачуна о очекиваном одзиву на задати стимулус и неурофизиолошким основама BOLD сигнала.

Испитивани стимулуси код здравих волонтера дали су добру основу за процену латерализације говора. Наиме, на основу критеријума идентификације Брока и Вернике зоне код здравих волонтера за стимулус бројања напред утврђена је латерализација говора лево код 10/12 субјеката док је код два субјекта расподела говорних зона указивала је на билатералну дистрибуцију говора. Код свих субјеката активирана је Брока зона леве хемисфере док је хомологна регија десне хемисфере активирана код 4/12 субјеката. Вернике регија леве хемисфере активирана је код 9/12 субјеката док је хомологна регија десне хемисфере идентификована код 2/12 субјеката. Индекс латерализације код 11/12 субјеката био је у складу са проценом латерализације на основу расподеле говорних зона док је код једног од субјеката (субјекат 6) био нешто већи од очекиваног за билатералну дистрибуцију говора. Наиме, иако вредности индекса латерализације говора још увек нису утврђене, сматра се да уколико је индекс латерализације између  $-0,2$  и  $0,2$  да је дистрибуција говора билатерална док индекс латерализације већи од  $0,2$  указује на доминантност леве хемисфере а  $ИЛ < -0,2$  указује на десну хемисферу као доминантну за говор (*Gaillard 2002*).

За стимулус сукцесивног бројања назад расподела говорних зона указивала је на доминацију леве хемисфере код 10/12 субјеката док је код истих субјеката као и за стимулус бројања напред расподела говорних зона указивала на билатералну дистрибуцију говора. Код свих субјеката је идентификована Брока зона леве хемисфере док је код 7/12 субјеката идентификован и десни хомолог Брока зоне. Вернике зона леве хемисфере идентификована је код свих 12 субјеката док је десни хомолог Вернике зоне идентификован код 5/12 субјеката. Индекс латерализације код 10/12 субјеката указао је на леву хемисферу као доминантну за говор док је код преостала два субјекта указао на билатералну дистрибуцију говора. Код субјекта 6 код кога је

индекс латерализације за стимулус бројања напред био 0,24, за стимулус бројања назад индекс латерализације је био 0,1 док је код субјекта 2 индекс латерализације за сложенији стимулус дао вредност -0,24 како је за стимулус бројања напред ИЛ био -0,06 а идентификоване су Брока и Вернике зона билатерално за оба стимулуса и код овог субјекта коначни закључак је био да је дистрибуција говора билатерална.

Иако је функционална магнетна резонанца практично постала обавезни део преоперативног протокола у оквиру припрема за неурохируршке интервенције када се ради о латерализацији говора односно одређивању индекса латерализације као и оптималног избора стимулуса овај поступак још увек није у потпуности стандардизован, посебно када се ради о пацијентима са повредама мозга туморске етиологије. Наиме патолошка стања можданог ткива могу довести до адаптације можданог одговора кроз различите компензаторне механизме и/или механизам функционалне реорганизације мозга, које са друге стране могу бити потпуне, делимичне али и без значаја за обављање одређене мождане функције. Функционално мапирање елоквентних можданих зона може да идентификује ове феномене али у овом тренутку на основу фМР резултата није могуће рећи да ли је у питању феномен компензације или реорганизације нити колика је евентуална ефикасност ових процеса. Нешто бољи увид у ове феномене може се постићи праћењем пацијената у различитим стадијумима тока болести (*Šveljo 2010b, 2011; Fernandez 2004*), али су оваква разматрања у овом тренутку више од академског него од клиничког значаја. Студије које се баве овим проблемом релативно су малобројне са различитим методолошким приступима, често су рађене на малом узорку а при томе су узимају у обзир пацијенти са можданим лезијама различите етиологије. У неким студијама посебно се указује на могућност да постоје критични типови лезија, попут кавернома, глиома или и лезија са израженим ефектом масе у близини говорних зона које могу битно утицати на идентификацију и латерализацију говора функционалном магнетном резонанцом. Наиме како је раније објашњено функционална магнетна резонанца заснива се на локалној промени концентрације

дезоксихемоглобина, са друге стране интензитет ових промена и димензије зона у којима ове промене могу очекивати зависи од параметара вазореактивности који су одређеним патолошким стањима значајно нарушени (*Wellmer 2009*). Код кавернома и артеријско-венских малформација (АВМ) присуство хемосидерина и метахемоглобина доводи до одсуства сигнала у и око лезије што у крајњем може довести до лажно негативног фМР налаза. Са друге стране повећан проток крви код АВМ односно снижен код кавернома такође може довести до лажно позитивног односно лажно негативног BOLD одговора. Инфаркти, едеми, и различите цереброваскуларне болести које подразумевају стенозу такође могу довести до лажно позитивног односно лажно негативног фМР налаза (*Lehéricy 2002*). Руф (*Ruff 2008*) и сарадници указују на чињеницу да у близини глијалних и неглијалних лезија BOLD ефекат може бити измењен било у смислу повећања било у смислу смањења детектованог сигнала, услед поремећеног протока крви односно васкуларне ауторегулације у близини ових лезија. Са друге стране неки типови лезија који не нарушавају проток крви попут склерозе средњег темпоралног режња, или фокалне кортикалне дисплазије не сматрају се критичним за утврђивање елоквентних можданих зона.

Највише објављених фМР студија говора односи се на пацијенте са епилепсијом код којих је атипична дистрибуција говора много чешћа него у општој популацији (*Swanson 2007*). Клиничка интерпретација фМР мапа подразумева анализу добијених података и у неким случајвима израчунавање индекса латерализације. За одређивање индекса латерализације предлажу се различити методе израчунавања (*Jansen 2006*). У већини ове методе заснивају се на величини активираних регије односно броју активних воксела једне и друге хемисфере или ређе на интензитету хемодинамског одговора. Како овај поступак још увек није стандардизован различите студије користе различите критеријуме како у погледу одабраног критеријума (број воксела, интензитет BOLD сигнала...) тако и у погледу избора регије од интереса за латерализацију говора. У овом раду за одређивање индекса латерализације коришћена је метода која се базира на броју активираних воксела а за регије од интереса

одабране су регије инфериорног фронталног гируса и супериорног трмпаралног гируса односно Брока и Вернике зоне обе хемисфере.

Код здравих волонтера анализа фМР мапа и идентификација елоквентних говорних зона за задате стимулусе била је успешна код свих посматраних субјеката а латерализација говора на основу индекса латерализације израчунатог на основу описаног метода била је у складу са проценом латерализације на основу анализе фМР мапа. Код пацијената са туморима мозга међутим израчунати индекс латерализације за посматране стимулусе често је одступао од процене латерализације на основу добијених фМР мапа. Разлог овог неслагања може бити у специфичностима хемодинамског одзива у регијама у близини туморских промена и феномена мождане адаптације. Ипак узимајући у обзир ове чињенице као и то да одступање од нормалне васкуларизације можданог ткива услед присуства тумора не мора обавезно за последицу да има и измењен хемодинамски одговор у зонама елоквентног кортекса, идентификација елоквентних говорних зона и латерализација говора на основу формираних фМР мапа показала се успешном.

За стимулус сукцесивног бројања напред фМР снимање било је успешно код свих осим једног пацијента (21/22). Брока зона леве хемисфере идентификована је у 18/22 фМР снимања, као и хомологна зона десне хемисфере. Вернике зона леве хемисфере идентификована је у 13/22 фМР снимања, а десни хомолог Вернике зоне у 10/22 снимања (Табела 5.7). За стимулус бројања назад фМР идентификација елоквентних говорних зона била је успешна у свих 22 фМР снимања. Брока зона леве хемисфере идентификована је код 19/22 снимања а десни хомолог Брока зоне код 20/22 снимања. Вернике зона леве хемисфере идентификована је код 19/22 снимања док је десни хомолог Вернике зоне идентификован код 15/22 снимања (Табела 5.8).

Латерализација говора утврђена је на основу доступних неуролошких налаза, доминантне хемисфере за моторну функцију, локализације туморске масе, МР карактеристика тумора, патохистолошког налаза односно

предходних фМР налаза код пацијената код којих су били доступни, и формираних фМР мапа за оба посматрана стимулуса. Приликом процене доминантне хемисфере узиман је у обзир интензитет и облик хемодинамског одговора у појединим говорним зонама једне односно друге хемисфере за оба посматрана стимулуса, као и релативни положај ових зона у односу на туморску масу.

Код 11/17 пацијената утврђено је да је лева хемисфера доминантна за функцију говора. Код свих ових пацијената осим једног лева хемисфера је била и доминантна моторна хемисфера. Код два пацијента од којих је један био са доминантном левом руком а други са доминантном десном руком утврђена је десна латерализација говора. Код преостала 4 пацијента утврђена је билатерална дистрибуција говора (Табела 5.9).

Индекс латерализације био је у складу са проценом доминантне хемисфере на основу фМР мапа, клиничког статуса пацијента, карактеристика и локализације тумора код 20/21 успешног фМР снимања за стимулус сукцесивног бројања напред док је за стимулус сукцесивног бројања назад слагање између процењене доминантне хемисфере и индекса латерализације утврђено код 13/22 пацијента. Према нашим резултатима примењени метод идентификације доминантне говорне хемисфере на основу индекса латерализације код здравих волонтера дао је добре резултате док је код пацијената са туморима мозга овај параметар био у складу са процењеном латерализацијом говора код свих пацијената код којих је снимање било успешно за једноставнији стимулус односно стимулус бројања напред. За сложенији стимулус (бројање назад) који захтева активирање већег дела дистрибуиране говорне мреже међутим, индекс латерализације био је од ограниченог значаја. Према нашем мишљењу овакви резултати донекле су последица чињенице да присуство тумора доводи до одређеног степена могуће адаптације који се првенствено одвија кроз интензивнију активност хомологних говорних зона не доминантне хемисфере а потом и измењеног хемодинамског одговора у зонама блиским тумору, који према нашим

резултатима посебно долазе до изражаја код говорних стимулуса са већим когнитивним захтевима.

Са друге стране како је сврха фМР у оквиру преоперативних припремама поред латерализације говора и идентификација елоквентних говорних зона које могу бити потенцијално угрожене приликом ресекције можданог ткива стимулус бројања назад показао се успешнијим у идентификацији говорних зона темпоралног режња, те у ствари, ни један од ових стимулуса – појединачно – не даје довољно добру основу за клиничку интерпретацију фМР резултата. Са друге стране сет ових стимулуса показао се на посматраном узорку успешним у евалуацији функционалног статуса пацијената у оквиру преоперативних припрема.

Као илустрација ове тезе може се навести пацијент 1 код кога је мапирање елоквентних говорних зона начињено у четири наврата: седам година након првобитне ресекције тумора, једанаест месеци касније, три месеца након реоперације и годину дана после реоперације. Евалуација говора приликом првог прегледа показала је доминацију леве хемисфере за говор за оба говорна задатка, на овом прегледу уочена је и прогресија болести (повећање дијаметра тумора) у односу на контролни преглед начињен годину дана раније. Приликом другог прегледа евалуација говора истим стимулусима показала је различиту доминацију хемисфера, за стимулус бројања напред остала је доминантна лева хемисфера док је за нешто сложенији стимулус индекс латерализације указао на десну хемисферу као доминантну. Приликом ресекције очуване су идентификоване говорне зоне леве хемисфере и постоперативном евалуацијом говора утврђена је доминација леве хемисфере за оба говорна задатка. Пример овог пацијента јасно указује на могуће лажно позитивне односно лажно негативне резултате фМР снимања услед описаних механизма измењеног BOLD одговора и указује на сет описаних стимулуса као добру основу за клиничку евалуацију говора како у погледу идентификације дистрибуиране мреже говорних зона и латерализације говора тако и у погледу идентификације измењених функционалних стања током прогресије болести. Потенцијално овакав или сличан сет парадигми могао би



се показати корисним како за праћење тока болести тако и за испитивање феномена мождане адаптације (*Šveljo 2011*).

Идентификација доминантне говорне хемисфере само на основу индекса латерализације повезана је са многим тешкоћама (*Chlebus 2007, Seghier 2008*). Наиме индекс латерализације у многоме зависи од одабраних параметара статистичке анализе које су често прилагођене индивидуалним разликама у хемодинамском одговору код различитих субјеката те је тешко успоставити униформне технике анализе фМР сигнала. У литератури се предлажу различити начини израчунавања индекса латерализације (*Abbott 2010*) којима је донекле могуће превазићи ограничења која се односе на параметре статистичке анализе и индивидуалне разлике између субјеката, међутим за проблеме везане за измењен BOLD одговор услед измењене васкуларизације или ефекта масе тумора за сада није предложено адекватно решење. Студије су показале да крвни судови унутар глиомских туморских промена губе способност нормалне ауторегулације (*Pronin 1997*) што доводи до измењеног BOLD одговора. Показано је такође да BOLD одговор може бити значајно редукован унутар хемисфере у којој се налази тумор у односу на контралатералну хемисферу (*Schreiber 2000*). Осим тога уочено је да степен латерализације битно зависи од одабраног стимулуса и препорука је да се приликом евалуације говора посебно код пацијената са туморима мозга користе најмање два различита говорна задатка, чиме се може постићи већа сензитивност и специфичност фМР налаза (*Ramsey 2001*).

Већ је поменуто да је предност фМР у идентификацији елоквентних можданих зона што истовремено даје информације о структуралним променама можданог паренхима и информације о елоквентним функционалним структурама. Релативни однос елоквентног кортекса и локализације тумора омогућава процену ризика од потенцијалних постоперативних неуролошких дефицита као и селектовање пацијената код којих је упутно користити директну кортикалну стимулацију током операције. Функционална магнетна резонанца показала се изузетно корисном у процени функционалног статуса пацијената и доношење одлука о њиховом даљем

третману (*Baciu 2003; Liegeois 2006; Petrella 2006*). Ипак постоји више аспеката клиничке примене фМР-а који до данас нису довољно разјашњени. Ово се посебно односи на феномене везане за потенцијалне промене хемодинамског одговора услед присуства тумора или других патолошки измењених стања мозга (*Schreiber 2000; Krings 2001*). Како се фМР заснива на индиректној идентификацији неуралне активности, веома је важно да се резултати фМР снимања у неурофизиолошком смислу анализирају са одређеном дозом опреза (*Giussani 2010*). Евалуација резултата фМР снимања у смислу процене ризика подразумева искуство, добро познавање неурофизиологије, свих елемената аквизиције и анализе сигнала, као и неуролошку евалуацију клиничког статуса пацијента. Иако је у неким студијама (*Haberg 2004*) показано да се ризик од неуролошког дефицита може проценити на основу растојања активне зоне од маргине тумора, по нашем мишљењу овакав приступ на овом степену развоја фМР технике, од ограниченог је значаја. Наиме, мерење овог растојања слично као и израчунавање индекса латерализације говора у великој мери зависи од различитих фактора, у првом реду параметара статистичке анализе, а осим тога треба имати у виду да током краниотомије долази до одређених померања можданих структура.

Када се ради о идентификацији елоквентних моторних зона фМР показала је изузетно добре резултате код оптималног избора типа и обима ресекције тумора (*Petrella 2006; Šveljo 2009*). Овако добри резултати могу се објаснити чињеницом да је функционална организација мождане коре јасно дефинисана и практично једнака унутар здраве популације, док у болесника са туморима мозга може бити донекле измењен услед компресивног ефекта туморске масе и у неким случајевима компензаторних и/или адаптивних механизма. Функционална организација говора са друге стране још увек није довољно испитана (*Demonet 2005*), а постоје и значајни варијетети у функционалној организацији говора унутар здраве популације. Функционална магнетна резонанца у овом тренутку са релативно високим процентном сигурности може да идентификује примарне говорне зоне према класичном моделу говора (Брока и Вернике зона), али не досеже довољан степен

поузданости у мапирању осталих / хипотетичких говорних зона (*Vigneau 2006*), за које се претпоставља да би могле учествовати у реализацији различитих аспеката говора (фонемски, семантички, когнитивни ...).

Осим директног оштећења елоквентних говорних зона, до постоперативног неуролошког дефицита може доћи и услед јатрогеног оштећења неуронских путева што такође треба узети у обзир приликом процене ризика од постоперативних дефицита (*Duffau 2008a,b*). Код свих посматраних болесника са транзиторним или трајним дефицитима говора радило се о туморима, који су инклинирали ка зони лучног фасцикулуса и по нашем мишљењу у случају транзиторних дефицита највероватније се радило о привременој онеспособљености влакана лучног фасцикулуса услед постоперативног едема, док је трајни дефицит у једног од болесника иако је начињена субтотална ресекција тумора највероватније настао као последица јатрогено изазваног дефицита. Слична искуства у клиничким апликацијама преоперативних фМР мапирања уочена су и у другим Центрима те се све чешће у оквиру преоперативних припрема препоручује и дифузионо векторско МР снимање (DTI- Diffusion Tensor Imaging) као допунске МР технике (*Glasser 2008*), у мапирању елоквентног можданог кортекса. Овом техником омогућена је визуализација влакана беле масе између кортикалних зона од интереса, чије јатрогено оштећење може довести до постоперативних дефицита (*Jellison 2004*). Како DTI даје информације о морфологији неуралних трактуса, које су комплементарне информацијама о локализацији елоквентних можданих зона (*Šveljo 2007a*) које се добијају техником функционалне магнетне резонанце, њено увођење у стандардне преоперативне протоколе треба да доведе до даљег побољшања процене ризика од неурохируршке интервенције у болесника са туморима мозга (*Duffau 2008c; Romano 2009*).

## 6.7. Функционална магнетна резонанца за и против

Функционална магнетна резонанца је веома брзо након првих теоријских поставки, и практичне потврде могућности идентификације неуралне активности овом техником, нашла своју примену како у истраживачким апликацијама тако и у клиничкој пракси. Ипак, још увек постоји много аспеката примене ове технике који нису довољно разјашњени, и предмет су актуелних истраживања и научних расправа.

Најчешћи аргументи противника ове технике односе се на чињеницу да се функционалном магнетном резонанцом идентификују секундарни ефекти неуралне активности. Са друге стране, добра просторна резолуција и чињеница да се на овај начин макар и посредно могу идентификовати активне мождане регије приликом извршавања одређених задатака, довео је до потврђивања или оповргавања многих хипотеза које су деценијама биле важеће у неурофизиологији, неуропсихологији и другим сродним дисциплинама, као и много нових сазнања о функционисању нервног система. Иако се у овом тренутку фМР сматра првенствено квалитативном техником, резултати фМР снимања, ипак претстављају објективнију меру менталног статуса испитаника него алтернативне технике које су се користиле деценијама у назад. Веза између фМР сигнала и неуралне активности је активно поље истраживања (*Pike 2011, Kruger 2012*) и развијају се различите технике које треба да омогуће индивидуализацију хемодинамског одговора што би значајно унапредило могућности квантитативне анализе фМР података.

На садашњем нивоу технологије и поред супериорности фМР-а на нивоу просторне резолуције, у односу на друге технике неинванзивне идентификације нервне активности, када се ради о временској резолуцији фМР значајно заостаје. То је са једне стране условљено технологијом, а са друге кашњењем које се неминовно јавља између неуралне активности и хемодинамског одговора. Комбинована техника истовременог ЕЕГ снимања (техника испитивања мождане активности са добром временском резолуцијом) и фМР сигнала (техника испитивања мождане активности са

добром просторном резолуцијом) која се интензивно развија могла би да допринесе превазилажењу овог недостатка и да отвори нове просторе како у истраживачким тако и у клиничким апликацијама (*Novitskiy 2011*).

Функционалној магнетној резонанци често се замера и да по својој природи подржава локализационистички приступ, односно принцип функционалне сегрегације у неурофизиологији. По нашем мишљењу такве замерке су резултат недовољног познавања процедуре аквизиције, обраде и интерпретације добијених резултата. Наиме, фМР експеримент се може успешно интерпретирати само уколико је полазна хипотеза постављена у складу са технолошким и методолошким ограничењима односно предностима технике. Успешан фМР експеримент обично не полази од претпоставке ће бити локализована зона задужена за реализацију одређене функције, већ да ће бити идентификована група односно мрежа зона која се за различите задатке различито активира. Полазећи од ове претпоставке, у оквиру ове дисертације потврдили смо хипотезу да у реализацији задатака из истог семантичког домена али са различитим когнитивним садржајем (сукцесивно бројање у напред и сукцесивно бројање у назад), у задатку са већим когнитивним садржајем (бројање у назад) учествује више засебних можданих зона које претстављају део говорне мреже, од меморијских, преко примарних говорних до примарних и суплементних моторних зона. У том смислу по нашем мишљењу приликом дизајна фМР експеримента и интерпретације добијених резултата добар полазни основ представља актуелни неурокогнитивни модел можданих функција као динамичке мреже велике скале, који смо имали у виду приликом избора стимулуса, дефинисања технике снимања, припреме, обраде и интерпретације добијених резултата.

Број студија, које се заснивају на фМР подацима експоненцијално расте из године у годину (*Seixas 2008*), а већина студија се заснива на строго квалитативним или строго квантитативном приступу. У овој дисертацији паралелно су приказани резултати добијени на оба начина. Уочене разлике у идентификованим активним можданим зонама квалитативном и квантитативном анализом односно директном компарацијом између

различитих група, указују на потребу усавршавања и стандардизовања поступака, аквизиције, припреме и обраде сигнала како би се добијене квантитативне разлике могле интерпретирати на адекватан начин и са одећеним степеном поузданости (*Samanez-Larkin 2008, Pike 2011*)

И поред свих наведених недостатака функционална магнетна резонанца је активно поље истраживања и налази своју примену не само у медицини и психологији већ и у форензици и маркетингу, што научну и стручну јавност ставља пред различите етичке изазове (*Seixas 2008; Šveljo 2008*) сличне онима са којима се суочава у области генетских истраживања. На пример фМР студије могу бити дизајниране тако да указују на морална расуђивања код појединаца или група што доводи у питање основне постулате на којима почива савремена цивилизација, односно принцип слободне воље и слободе личности (*Garnet 2011*).

И поред свега тога, или захваљујући томе, функционална магнетна резонанца је активно поље истраживања на свим нивоима од базичних феномена повезаности неуралног и васкуларног одговора преко усавршавања хардверских компоненти МР уређаја и напредних техника обраде сигнала до дизајна стимулуса и интерпретације добијених резултата, те се и напредак и разрешење неких од дилема изнетих у овој дисертацијим може очекивати у свим аспектима ове комплексне технике која има значајне импликације у различитим научним дисциплинама а потенцијално и у свакодневном животу.

## **7. ЗАКЉУЧЦИ**

1. У овој дисертацији је коришћењем функционалне магнетне резонанце (фМР) за идентификацију елоквентних говорних можданих зона у здравих и оболелих особа, по установљеној процедури снимања (два говорна стимулуса - стимулус сукцесивног бројања у напред и стимулус сукцесивног бројања у назад) припреме и обраде фМР сигнала, показано да се одабраним стимулусима могу идентификовати нижи нивои дистрибуиране мреже елоквентних говорних можданих зона.
2. Елоквентне говорне зоне у овој студији идентификоване су у регијама префронталног кортекса, инфериорног фронталног гируса, супрамаргиналног и ангуларног гируса, затим anteriорних и постериорних аспеката супериорног темпоралног гируса, као и постериорних аспеката инфериорног темпоралног режња доминантне хемисфере.
3. Резултати наше студије за задатак сукцесивног бројања у напред код здравих волонтера показали су зоне дистрибуиране говорне мреже у прецентралне регије и регија инфериорног фронталног гируса док су за задатак бројања назад у већој мери активирани и регије темпоралног режња доминантне хемисфере.
4. Уочене су и разлике у хемодинамском одговору према полу у смислу већег хемодинамског одговора код мушкараца у префронталној регији, суплементној моторној зони и примарним моторним регијама док је код жена интензивнији одговор за задате стимулусе уочен у темпоралним регијама, лимбичком мозгу и церебелуму што је директним анализом

разлика у BOLD одговора између мушкараца и жена у већој мери потврђено за задатак са већим когнитивним садржајем односно бројање у назад.

5. Овакви резултати указују на могућност постојања различитих можданих стратегија у извршавању појединих задатака, било да се ради о појединцима или групама што отвара нове могућности у дијагностичким и терапеутским апликацијама функционалне магнетне резонанце. Наиме, док резултати групне анализе за субјекте мушкарце указују да су се при реализацији постављених задатака ослањали на зоне које су према досадашњим сазнањима у корелацији са радном меморијом, резултати за групу жена указали су да су се више ослањале на зоне које су, према досадашњим сазнањима, у корелацији са процесима везаним за трајну меморију.
6. Испитивани стимулуси показали су се као добра основа за процену доминантне хемисфере код здравих волонтера док је процена доминантне хемисфере код пацијената са туморима мозга била отежана, што је објашњено адаптивним и компензаторним механизмима мозга код спорорастућих можданих повреда.
7. Код пацијената са туморима мозга генерално, хемодинамски одговор на задате стимулусе био је интензивнији него код здравих волонтера. Поред можданих зона које су идентификоване код здравих волонтера код пацијената са туморима мозга идентификоване су и зоне активности у постцентралним, паријеталним и окципиталним регијама. Уочене разлике између различитих група према полу треба тумачити са одређеном дозом опреза како због чињенице да се ради о релативно малим групама тако и због различитих локализација можданих повреда у групи пацијената са туморима мозга.
8. Наши резултати указали су такође на потребу увођења дифузионог тензор МР снимања, односно МР трактографије којом је могуће визуализовати снопове нервних влакана између појединих зона елоквентног кортекса, у стандарне протоколе у оквиру припрема за



неурохируршке интервенције јер је појава неуролошких дефицита последица и јатрогеног оштећења како елоквентних можданих зона тако и неуралних веза између њих.

9. Уочене разлике у квантитативним и квалитативним анализанма фМР података указују на потребу даљег усавршавања технике како у домену аквизиције фМР сигнала тако и техника припреме и обраде сигнала и последично интерпретације фМР мапа.
10. Даља унапеђења технике могу се очекивати у свим аспектима од базичних феномена повезаности неуралног и васкуларног одговора преко усавршавања хардверских компоненти МР уређаја и напредних техника обраде сигнала до дизајна стимулуса и интерпретације добијених резултата.

## 8. ЛІТЕРАТУРА

- Abbott DF, Waites AB, Lillywhite LM, Jackson GD: fMRI assessment of language lateralization: An objective approach. *Neuroimage* 2010; 50:1446-1455
- Ackermann H, Riecker A: The contribution of insula to motor aspects of speech production: A review and a hypothesis. *Brain Lang.* 2004; 89:320-328
- Adcock JE, Wise RG, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* 2003; 18:423-438
- Aggleton JP, O'Mara S, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT: Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *European Journal of Neuroscience* 2010, 31:2292-2307
- Amunts K, Jancke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 2000; 38: 304-312
- Andreano JM, Cahill L: Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn. Mem* 2009, 16:248-266
- Annett M. Laterality and types of dyslexia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1996;20:631-636
- Applications guide: Magnetom SP, Version A2.5/A2.7; Part 2; SIEMENS AG 1989.
- Axmacher N, Haupt S, Cohen MX, Elger EC, Fell J: Interference of working memory with long-term memory formation. *Eur J Neurosci* 2009, 29(7):1501-1513
- Baciu M, Le Bas JF, Segebarth C, Benabid AL: Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganisation and motor deficit in patients with tumours and vascular malformations. *European Journal of Radiology* 2003;46:139-46
- Baxter LC, Saykin AJ, Flashman LA, Jonson SC, Guerin SJ, Babcock DR, Wishart HA: Sex differences in semantic language processing: A functional MRI study. *Brain Lang* 2003, 84:264-272
- Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. General multi-level linear modelling for group analysis in fMRI. *Neuroimage* 2003, 20: 1052-1063
- Bell BD, Davies KG, Haltiner AM, Walters GL. Intracarotid amobarbital procedure and prediction of postoperative memory in patients with left temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2000; 41: 992-997
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T: Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* 1997; 17(1):353-362
- Binder JR, Medler DA, Westerbury CF, Liebenthal E, Buchanan L: Tuning of the human left fusiform gyrus to sublexical orthographic structure. *Neuroimage* 2006; 33: 739-748
- Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Lambon Ralph MA: The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: Evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex* 2010; advance access doi:10.1093/cercor/bhq019
- Blank CS, Scott SK, Murphy K, Warurton E, Wise RJS: Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain* 2002, 125: 1929-1838
- Bloch F: The principle of nuclear induction. Nobel Lecture 1952; [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1952/bloch-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/bloch-lecture.html)
- Bokde ALW, Lopez-Bayo P, Meindl T, Pechler S, Born C, Faltraco F, Teipel SJ, Möller HJ, Hampel H: Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain* 2006, 129:1113-1124
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ: Action observation activates premotor and parietal areas in somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 2001, 13: 400-404
- Burman DD, Bitan T, Booth JR: Sex differences in neural processing of language among children. *Neuropsychologia* 2008, 46:1349-1362
- Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 2003; 9:64-75

- Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD, Constable RT: Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1241–1254
- Chen C, Xue G, Dong Q, Jin Z, Li T, Xue F, Zhao L, Guo Y: Sex determines the neurofunctional predictors of visual word learning. *Neuropsychologia* 2007, 45:741-747
- Chlebus P, Mikl M, Brázdil M, Paqourková M, Krupa P, Rektor I: fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res* 2007; 179:365-374
- Clare S: Functional MRI: Methods and Applications, PhD Thesis. University of Nottingham; 1997
- Clements A, Rimrodt S, Abel J, Blankner J, Mostofsky S, Pekar J, Denckla M, Cutting L: Sex differences in cerebral laterality of language and visuospatial processing. *Brain Lang* 2006, 98:150-158
- Cohen MS, Weisskoff R M, Rzedzian R R , Kantor HL: Sensory Stimulation by Time-Varying Fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 409-414.
- Cohen MS, Bookheimer SY: Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neuroscience* 1994; 17:268-277
- Crow TJ. Who forgot Paul Broca? The origin of language as test case for speciation theory. *J. Linguistic* 2005 41:133-156
- Dehaene S, Le Clec`H G, Poline J, Le Bihan D, Cohen L: The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* 2002, 13:521-325
- Demonet JF, Thierry G, Cardebat D: Renewal of the Neurophysiology of Language Functional Neuroimaging. *Physiol Rev* 2005; 85: 49-95
- Detre JA: Clinical Applicability of Functional MRI, Invited Review. *J. Magn. Reson. Imaging* 2006; 23:808–815
- Di Virgilio G, Clarke S: Direct interhemispheric visual input to human speech areas. *Human Brain Mapping* 1997; 5:347-354
- Dismurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST. Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature Neuroscience* 1999 2(6): 563-567
- Dismurget M, Bonnetblanc F, Duffau H: Contrasting acute and slow growing lesions a new door to brain plasticity. *Brain* 2007; 130: 898-914
- Draganski B, Gaser C, Bush V, Schuierer G, Bogdahn U, May A.: Neuroplasticity: Changes in gray matter induced by training *Nature* 2004; 427: 311-312
- Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA: Paul Broca`s historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 2007; 130(5):1432-1441
- Duffau H: Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005; 4:476–486
- Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping connectionism and plasticity – a review. *Journal of Neuro-Oncology* 2006; 79:77-115
- Duffau H, Leroy M, Gatignol P: Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: An electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 2008a; 46:3197-3209
- Duffau H, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E: White matter functional connectivity as an additional landmark for dominant temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008b; 79:492-495
- Duffau H: The anatomo-functional connectivity of language revisited: New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 2008c; 46(4):927-934
- Elebert T, Rockstroch B. Reorganisation of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist* 2004; 10:129-141
- Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M, Allard M: Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke* 2004; 35:2171-2176

- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. Longitudinal Study of Motor Recovery After Stroke, Recruitment and focusing of Brain Activation. *Stroke* 2002; 33: 1610-1617
- Finger S: Paul Broca (1824-1880). *J Neurol.* 2004; 251:769-770
- Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004; 127:747-758
- Friston KJ, Jezzard P, Turner R: Analysis of functional MRI time-series. *Human Brain Mapping* 1994; 1:153-171
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Fracowiak RSJ, Turner R: Movement related effects in fMRI time series. *Mag. Res. Med.* 1996; 35:346-355
- Frost J, Binder J, Springer J, Hammeke T, Bellgowan P, Rao S, Cox R: Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain* 1999, 12:199-208
- Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ, Nudo RJ. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery. *J Neurophysiol* 2003;89:3205-3214
- Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Braniecki SH, Papero PH, Weinstein J, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH: Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 2002; 59, 256-265
- Garnett A, Whitely L, Piwowar H, Rasmussen E, Iles J. Neuroethics and fMRI: Mapping a fledgling relationship, *PloS One* 2011; 6(4): e18537. doi:10.1371/journal.pone.0018537
- Ganis G, Thompson WL, Kosslyn SM: Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Cognitive Brain Research* 2004; 20:226-241
- Ghosh SS, Tourville JA, Guenther FH: A Neuroimaging Study of Premotor Lateralization and Cerebellar Involvement in the Production of Phonemes and Syllables. *J Speech Lang Hear Res* 2008, 51:1183-1202
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AC, Rapoport JL: Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1997; 21:1185-1201
- Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C: Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010; 66:113-120
- Glasser MF, Rilling JK: DTI Tractography of the human brains language Pathways. *Cerebral Cortex* 2008; 18:2471-2482
- Goldberg II, Harel M, Malach R. When the brain loses its self: Prefrontal inactivation during sensorimotor processing. *Neuron* 2006; 50: 329-339
- Gordon N: The cerebellum and cognition. *Eur J Paedi Neurol* 2007, 11:232-234
- Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature Neuroscience* 2000, 3(4): 404-408
- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichke ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *PNAS* 2001; 98(7): 4259-4264
- Haberg A, Kvistad KA, Unsgard G, Harldseth O. Preoperative blood oxygen level-dependant functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors: clinical applications and outcome. *Neurosurgery* 2004; 54: 902-914
- Harris LJ: Broca on cerebral control for speech in right-handers and left-handers: a note on translation and some further comments. *Brain Lang* 1993; 45:108-120
- Hashemi R.H, Bradley WG, Lisanti CJ: MRI :The Basic, Second Edition. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- Huda W, Slone R: Review of radiological physics, Second Edition. Philadelphia USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Ihnen SKZ, Church JA, Petersen SE, Schlaggar BL: Lack of generalizability of sex differences in the fMRI BOLD activity associated with language processing in adults. *NeuroImage* 2009, 45:1020-1032

- Jansen A, Menke R, Sommer J, Forster AF, Bruchmann S, Hempleman J, Weber B, Knecht S. The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI—robustness and reproducibility. *Neuroimage* 2006, 33: 204–217
- Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat S, Alexander AL: Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiology* 2004; 25:356-369
- Jenkinson M, Smith S.M. A Global Optimisation Method for Robust Affine Registration of Brain Images. *Medical Image Analysis* 2001, 5(2): 143-156
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002, 17(2): 825-841
- Jordan MI, Rumelhart DE: Forward models: Supervised learning with a distal teacher. *Cognitive Science* 1992; 16: 307-354
- Kaiser A, Kuenzli E, Zappatore D, Nitsch D: On females' lateral and males' bilateral activation during language production, a fMRI study. *Int. J Psychophysiol* 2007, 63:192-198
- Kandel E, Schwartz J, Jessell T.: *Principles of Neuroscience*, Third Edition. Norwalk: Appleton and Lange; 1991
- Kanasaku K, Yamaura A, Kitazawa S: Sex Differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb Cortex* 2000,10(9):866-872
- Kekovic G, Stojadinovic G, Martac L, Podgorac J, Sekulic S, Culic M: Spectraland fractal measures of cerebellar and cerebral activity in various types of anesthesia. *Acta Neurobiol Exp* 2010, 70(1):67-75
- Kim KHS, Relkin NR, Lee KM, Hirsch J: Distinct cortical areas associated with native and second languages. *Nature* 1997; 388:171-174
- Kitazawa S, Kanasaku K: Sex difference in language lateralization may be task-dependent [Letter to the editor]. *Brain* 2005, 128(5):E30
- Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, Henningsen H: Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123 (1): 74-81.
- Koch C, Gallese V. Neural Correlates. In: *Toward a Science of Consciousness*, Tucson III Conference (Audiotape). 1998; [www.consciousness.arizona.edu](http://www.consciousness.arizona.edu)
- Kragh H: Relativity and quantum theory from Sommerfeld to Dirac. *Ann. Phys.* 2000; 9 (11-12): 961-974
- Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. *Semin Neurol* 2005; 25: 384-395
- Krings T, Reinges MHT, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach JM, Thron A: Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 749-760
- Kruger G, Granziera C. The history and role of long duration stimulation in fMRI. *Neuroimage* 2012; doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.045
- Kurowski KM, Blumstein SE, Palombo CL, Waldestein R, Burton MW: Nasal consonant production in Broca's and Wernicke's aphasics: Speech Deficits and neuroanatomical Correlates. *Brain Lang.* 2007; 100(3): 262–275
- Kwong KK: Functional Magnetic Resonance Imaging with Echo Planar Imaging. *Magnetic Resonance Quarterly* 1995; 11:1-20
- Lafargue G, Duffau H: Awareness of intending to act following parietal cortex resection. *Neuropsychologia* 2008, 46:2662-2667
- Lanczik M, Keil G: Carl Wernicke's Localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry. *History of Psychiatry* 1991; 2: 171-180.
- Lauterbur P: All Science is Interdisciplinary – from Magnetic Moments to Molecules to Men. Nobel Lecture 2003; [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2003/lauterbur-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/lauterbur-lecture.html)
- Lauterbur PC: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973, 242:190-191.
- Lee RG, Vandoneklaar P. Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can. J Neurol Sci* 1995, 22:257-263

- Lehéricy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M: Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000, 54:1625–1633
- Lehéricy S, Blondi A, Sourour N, Vlaicu M, du Montcel ST, Cohen L, Vivas E, Capelle L, Faillot T, Casasco A, Le Bihan D, Marsault C: Arteriovenous brain malformations: Is functional MR imaging reliable for studying language reorganizations in patients? Initial observations. *Radiology* 2002; 223:672–682
- Levelt WJM: *Speaking: from intention to articulation*. Cambridge, MA: MIT Press; 1989
- Liegeois F, Helen Cross J, Gadian DG, Connelly A. Role of fMRI in the Decision-Making Process: Epilepsy Surgery for Children. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:933-40
- Lukatela G: *Statistička teorija telekomunikacija i teorija informacija*. Beograd, Građevinska knjiga; 1991
- Lloyd D, Morrison I, Roberts N: Role for Human Posterior Parietal Cortex in visual processing of aversive objects in peripersonal space. *J Neurophysiol* 2006, 95: 205-214
- Luria AR: *Basic problems in neurolinguistics*. The Hague: Mouton; 1976
- Luxen MF: Sex differences, evolutionary psychology and biosocial theory: Biosocial theory is no alternative. *Theor Psychol* 2007, 17:383-394
- Maccoby E, Jacklin CN: *The psychology of sex differences*. Stanford University Press 1974
- Mackert BM, Leistner S, Sander T, Liebert A, Wabnitz H, Burghoff M, Curio G, Macdonald R, Thrams R: Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2008; 39:979-986
- Mansfield P, Morris PG: *NMR Imaging in Biomedicine*, in *Advances in Magnetic Resonance*. New York: Academic Press: 1982
- Mansfield P, Pykett IL: *Biological and Medical Imaging by NMR*. *J. Magn. Reson.* 1978; 29: 355-373
- Mansfield P: Snap-Shot MRI. Nobel Lecture 2003; [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2003/mansfield-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/mansfield-lecture.html)
- Matsumoto A: *Sexual Differentiation of the Brain..* Boca Raton – London – New York – Washington, D.C: CRC Press; 2000
- McClelland JL, Rumelhart DE: An interactive activation model of context effects in letter perception: Part 1. An account of basic findings. *Psychological Reviews* 1981;88, 375-407,
- Mechelli A, Sartori G, Orlandi P, Price CJ: Semantic relevance category effects in medial fusiform gyri. 2006, 30:992-1002
- Menon V, Desmond JE: Left superior parietal cortex involvement in writing: integrating fMRI with lesion evidence. *Cognitive Brain Research* 2001, 12: 337-340
- Mesulam MM: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology* 1990; 28: 597–613
- Moscovitch M, Rosenbaum Shayana R, Gilboa A, Addis Rose D, Westmacott R, Gradz C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L: Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J. Anat.* 2005, 207:35-66
- NRPB-National Radiological Protection Board. Revised Guidance on Acceptable Limits of Exposure during Nuclear Magnetic Resonance Clinical Imaging. *Br. J. Radiol.* 1983; 56:974-977.
- Novitskiy N, Ramautar JR, Vanderperren K, De Vos M, Mennes M, Mijovic B, Vanrumste B, Stiers P, Van den Bergh B, Lagae L, Sunaert S, Van Huffel S, Wagemans J. The BOLD correlates of the visual P1 and N1 in single-trial analysis of simultaneous EEG-fMRI recordings during a spatial detection task. *Neuroimage* 2011; 54(2): 824-35
- Nudo RJ, Milliken GW. Reorganisation of movement representation in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 1996;75:2144-9
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast dependent on Blood Oxygenation. *PNAS* 1990a; 87: 9868-9872

- Ogawa S, Lee TM: Magnetic Resonance Imaging of Blood Vessels at High Fields: In Vivo and in Vitro Measurements and Image Simulation. *Magn. Reson. Med.* 1990b; 16:9-18
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *PNAS* 1992; 89: 5675-79
- Olichney JM, Taylor JR, Chan S, Yang JC, Stringfellow A, Hillert DG, Simmons AL, Salmon DP, Iragui-Madoz V, Kutas M: fMRI responses to words repeated in congruous semantic context are abnormal in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2476-2487
- Özетkin I, McElree B, Staresina BP, Davachi L: Working memory retrieval: contributions of the left prefrontal cortex, the left posterior parietal cortex, and hippocampus. *J Cogn Neurosci* 2009, 21(3):581-593
- Pascual-Leone A, Amedi A, Fregini F, Merabet LB: The Plastic Human Brain Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28:377-401
- Patterson K, Shewell C: Speak and spell: dissociations and word class effects. In *The Cognitive Neuropsychology of Language* (ed. Coltheart M, Sartori G, Job R), London: Erlbaum 1987
- Pauling L, Coryell CD: The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin *PNAS* 1936; 22:210-216
- Penfield WG, Rasmussen T. *The Cerebral Cortex of Man*, New York. Macmillan. 1952
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME: Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988; 331:585-589
- Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, Pekala JS, Voyvodic JT: Preoperative Functional MR Imaging Localisation of Language and Motor Areas: Effect on Therapeutic Decision Making in Patients with Potentially Resectable Brain Tumors. *Radiology* 2006;240(3): 793-802
- Phillips M, Lowe MJ, Lurito JT, Demidzic M, Mathews VP: Temporal lobe activation demonstrates sex-based differences during passive listening. *Radiology* 2001; 220:202-207
- Pike GB: Quantitative functional MRI: Concepts, issues and future challenges. *NeuroImage* 2011; doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.046
- Piefke M, Weis PH, Markowitsch HJ, Fink GR: Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Hum Brain Mapp* 2005, 24:313-324
- Pinel P, Dehaene S: Beyond hemispheric dominance: Brain regions underlying the joint lateralization of language and arithmetic to the left hemisphere. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2010; 22(1):48-66
- Pinker S, Prince A: On Language and Connectionism: Analysis of a Parallel Distributed Processing Model of Language Acquisition. *Cognition* 1988; 28: 73-193
- Pourtaux N, Bookheimer SY: Clinical Challenges of fMRI, in *Functional MRI: Basic Principles and Clinical Applications*. Editors Scott FH, Feroze MB. New York: 2006 Springer Science
- Price CJ, Wise RJS, Frackowiak RSJ : Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cerebral Cortex* 1996a; 6:62-70
- Price CJ, Wise RJS, Warburton EA, Moore CJ, Howard D, Patterson K, Frackowiak RSJ, Friston KJ: Hearing and saying: the functional neuroanatomy of auditory word processing. *Brain* 1996b; 119: 919-931
- Price CJ, Green DW, von Studnitz R: A functional imaging study of translation and language switching. *Brain* 1999, 122:2221-2235
- Price CJ: The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J. Anat.* 2000 197: 335-359
- Price CJ, Winterburn D, Giraud AL, Moore CJ, Noppeney U: Cortical localization of the visual and auditory word form areas: A reconsideration of the evidence. *Brain Lang.* 2003; 86 : 272-286
- Pronin IN, Holodny AI, Kornienko VN, Petraikin AV, Golovanov AV, Lee HJ: The use of hyperventilation in contrast-enhanced MR of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiology* 1997;18:1705-08

- Purcell E: Research in nuclear magnetism. Nobel Lecture 1952; [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1952/purcell-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/purcell-lecture.html)
- Raković D: Osnovi biofizike. Beograd: IASC I IEFPG; 2008
- Ramsey NF, Sommer IEC, Rutten GJ, Kahn RS: Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 2001; 13:719-733
- Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann NY Acad Sci* 1977;299:355-369
- Romano A, D` Andrea G, Minniti G, Mastronardi L, Ferrante L, Fantozi LM, Bozzao A: Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resection. *Eur Radiol* 2009; 19: 2798-2808
- Roux FE, Lubrano V, Lauwers-Cances V, Giussani C, Démonet JF: Cortical areas involved in Arabic number reading. *Neurology* 2008; 70:210-21
- Ruff IM, Petrovic Brennan NM, Peck KK, Hou BL, Tabar V, Brennan CW, Holodny AI. Assessment of the language laterality index in patients with brain tumors using functional MR imaging: effects of thresholding, task selection, and prior surgery. *AJNR* 2008; 29:528-535
- Samanez-Larkin GR, D'Esposito M. Group comparisons: imaging the aging brain. *SCAN* 2008; 3:290-297
- Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey S, Brodie J: Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64:492-498
- Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, Hennig J. The Influence of Gliomas and Nonglial Space-occupying Lesions on Blood-oxygen-level-dependent Contrast enhancement *AJNR* 2000;21:1055-63
- Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging* 2008; 26(5): 594-601
- Seidenberg MS, McClelland JL: A distributed developmental model of word recognition and naming. *Psychological Reviews* 1989; 96:523-568.
- Seixas D, Ayres Basto M: Ethics in fMRI studies. *Clin Neuroradiol* 2008; 18:79-87
- Sekulic S, Podgorac J, Stojadinovic G, Kekovic G, Martac Lj, Culic M: Spectral changes of rat cerebral and cerebellar activity under different anesthesia regimes [abstract]. *Proceedings of the Conference: Consciousness and its Measures. Joint workshop for COST actions: Consciousness and NeuroMath Limassol 2009*, 61-61
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, Gore JC: Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995, 373:607-609
- Simmons WK, Martin A: The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(5):645-649
- Šljivić B: Anatomija centralnog živčanog sistema. Beograd: Naučna knjiga; 1964
- Smith S: Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping* 2002; 17(3): 143-155
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckman CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vicker J, Zhang Y, De Stefano N, Brady MJ, Matthews PM: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004a; 23: 208-219
- Smith SM: Overview of fMRI analysis. *BRIT J RADIOL* 2004b; 77: S167-S175
- Sommer IE, Aleman A, Bouma A, Kahn R: Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. *Brain* 2004, 127:1845-1852
- Stein DG, Brailowski S, Will B: *Brain Repair*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1995
- Stippich C: Clinical Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Review Article. *Clin Neuroradiol* 2008; 18:45-53



- Šveljo O: Prostorno pozicioniranje i procesiranje nuklearnih magnetorezonantnih signala, u Nuklearna Magnetna Rezonanca u Onkologiji, (Baltić VV urednik). Novi Sad: Znamenje; 2002a. Str. 52-5
- Šveljo O: Osnovne komponente nuklearnog magneto-rezonantnog uređaja u: Nuklearna Magnetna Rezonanca u Onkologiji, Baltic VV urednik. Novi Sad: Znamenje; 2002b. Str. 75-8
- Šveljo O, Koprivšek K, Lučić M, Prvulović M: Diffusion tensor imaging as fMRI complementary tool in evaluation of brain connectivity. Proceedings of Neuromth Workshop 2007a, December 4-5, Rome, Italy; pp 109-110
- Šveljo O, Koprivšek K, Lučić M, Marković Ž, Prvulović M. Funkciono MR snimanje u detekciji elokventnih moždanih zona. Acta chirurgica iugoslavica 2007b; 54(3): 39-41
- Šveljo O, Koprivšek K, Lučić M, Prvulović M, Marković Ž, Reljin B, Čulić M: Clinical fMRI: Methodological and ethical considerations. BCR 2008; Vrnjačka Banja, Srbija. Abstract Book pp.42
- Šveljo OB, Koprivšek KM, Lučić MA, Prvulović MB, Minić Lj, Kojadinović Ž: Funkcionalna magnetna rezonanca u proceni rizika neurohirurške resekcije tumora mozga. Acta chirurgica iugoslavica 2009; 56 (4):31-36
- Šveljo OB, Koprivšek KM, Lučić MA, Prvulović MB, Čulić M: Gender differences in brain areas involved in silent counting by means of fMRI. Nonlinear Biomedical Physics 2010a, 4(Suppl 1):52
- Šveljo O, Koprivšek K, Lučić MA, Minić LJ: Funkcionalna magnetna rezonanca u ispitivanju adaptacije moždane kore kod bolesnika sa niskogradusnim gliomom. Vojnosanit Pregl 2010, 67(11): 941-944
- Sveljo O, Koprivsek K, Lucic M: Adaptability of language-related brain network in a low-grade glioma patient. Neural Regen Res. 2011, 6(30): 2372-2375
- Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Binder JR. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. Neuropsychol Rev 2007, 17:491-504
- Szaflarski JP, Binder JR., Possing ET, McKiernan K A, Ward BD, Hammeke TA: Language lateralization in left-handed and ambidextrous people. Neurology 2002; 59:238-244
- Tanner DC: Redefining Wernicke's Area: Receptive Language and Discourse Semantics. J Allied Health 2007; 36:63-66
- Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK: Oxygen Dependence of the Transverse Relaxation Time of Water Protons in Whole Blood at High Field. Biochim. Biophys. Acta. 1982;714: 265-270
- Tivarus ME, Hillier A, Schmalbrock P, Beversdorf DQ: Functional connectivity in an fMRI study of semantic and phonological processes and the effect of L-Dopa. Brain Lang. 2008; 104:42-50
- Toševski J: Polni um. Anatomija polne emocionalnosti. Beograd: Narodna knjiga; 1997
- Tsapkini K, Vivas AB, Triarhou LC: 'Does Broca's area exist?' Christofredo Jakob's 1906 response to Pierre Marie's holistic stance. Brain and Language 2008; 105:211-219
- Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA: Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults Study of 272 cases. J Neurol 2004; 251: 1507-1514
- Veltman DJ, Rombouts SARB, Dolan RJ: Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. NeuroImage 2003, 18:247-256
- Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N: Meta-Analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. Neuroimage 2006; 30:1414-1432
- Vikingstad EM, Paige George K, Johnson AF, Cao Y: Cortical language lateralisation in right handed normal subjects using functional magnetic resonance imaging. J Neurol Sci 2000, 175:17-27
- Villringer A. Understanding functional neuroimaging methods based on neurovascular coupling. Adv. Exp. Med. Biol. 1997; 413:177-93
- Wada J, Rasmussen T: Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. J. Neurosurg. 1960; 17: 266-282

- Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL: Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trend in Cognitive Sciences* 2005, 9(9): 445-453
- Wais PE: fMRI signals associated with memory strength in the medial temporal lobes: A meta-analysis. *Neuropsychologia* 2008, 46:3185-3196
- Wang J, Korczykowski M, Rao H, Fan Y, Pluta J, Gur RC, McEwen S, Detre JA: Gender difference in neural response to psychological stress. *SCAN* 2007, 2:227-239
- Weiss E, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer E, Hoptman M, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker W, Delazer M: Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci.Lett* 2003, 352:191-194
- Wellmer J, Weber B, Urbach H, Reul J, Fernandez G, Elger CE: Cerebral lesions can impair fMRI-based language lateralization. *Epilepsia* 2009; 50(10):2213-2224
- Willems RM, Miriam de Boer M, de Ruiter JP, Noordzij ML, Peter Hagoort P, Toni I: A Dissociation Between Linguistic and Communicative Abilities in the Human Brain. *Psychological Science* 2010; 21:8-14
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady JM, Smith SM. Temporal Autocorrelation in Univariate Linear Modelling of FMRI Data. *Neuroimage* 2001; 14(6):1370-1386
- Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multi-level linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage* 2004, 21(4): 1732-1747
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1992, 12: 900-918
- Xiang HD, Fonteijn HM, Norris DG, Hagoort P: Topographical functional connectivity pattern in the perisylvian language networks. *Cerebral Cortex* 2010; 20:549-560

## БИОГРАФИЈА АУТОРА

Мр Оливера Швељо дипл. инж, (1966) дипломирала је на Факултету Техничких Наука у Новом Саду на одсеку за електронику и телекомуникације 1994. године. Школске 1995/96 године радила је као професор у Средњој електротехничкој школи „Михајло Пупин“ у Новом Саду а наредне две године као истраживач сарадник у Заводу за експерименталну онкологију, Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици. Од 1999. године ради у Центру за имџинг дијагностику, Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици.

Последипломске студије на Универзитету у Београду, смер биомедицинско инжењерство уписала је 1995. године. Све предвиђене испите положила је са највишим оценама (просечна оцена на последипломским студијама 10). Магистарку тезу под насловом „Анализа утицаја неких параметара протокола прегледа грудног коша компјутеризованом томографијом на дијагностички квалитет добијене слике“ са успехом је одбранила 2004. године. Научне и стручне радове објављује од 1995. године и до данас је учествовала у изради више од 50 научних радова објављених у домаћим и међународним часописима, односно презентована на домаћим и међународним стручним скуповима као и три поглавља у књигама о техничким аспектима томографских снимања. Укључена је у међународне пројектне активности *COST Action BM0601- NeuroMath* за период 2007-2011. године у радној групи *WG3*, у оквиру теме неинванзивне технике испитивања моторних и когнитивних функција. Члан је удружења за Биомедицинско инжењерство и медицинску физику Србије, Удружења радиолога Србије, Друштва за заштиту од зрачења Србије и ESR (European Society of Radiology).

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Оливера Швелџо

број уписа \_\_\_\_\_

### Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

„Детекција елоквентних говорних можданих зона  
функционалном магнетном резонанцом“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 25.03.2012

  
\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : Оливера Швељо

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм : Биомедицинско инжењерство

Наслов рада: „Детекција елоквентних говорних можданих зона функционалном  
магнетном резонанцом“

Ментор: Др Милка Ђулић, научни саветник и

Проф. Др Бранимир Рељин

Потписани \_\_\_\_\_

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 26.03.2012



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Детекција елоквентних говорних можданих зона функционалном магнетном резонанцом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 26.03.2012

