



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Gazdaság- és Társadalomtudományi Kar
Pszichológia Doktori Iskola

Bizonyíték a neurális
aktivitásnövekedésre
funkcionális MRI-ben

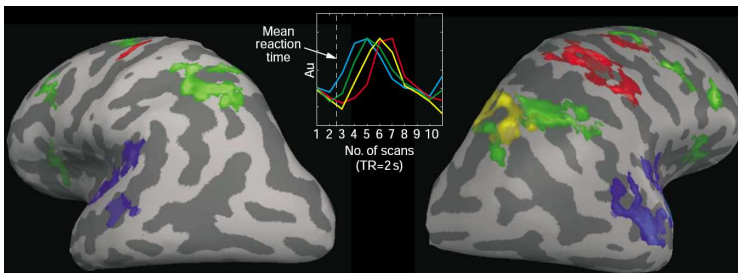
Ph.D. tézis

Mórocz István Ákos, M.D.

Boston, Massachusetts, U.S.A., 2009

Bevezető

E PhD értekezés olyan funkcionális mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárási módszereket mutat be, melyek mélyreható jelentőséggel bírnak a humán kognitív agytérképező tanulmányokra nézve. Egy olyan összetett szerkezet, mint az emberi agy, bármely adott időpillanatban, területének legnagyobb részén felméri azokat a számítóállományokat, amelyek rendelkezésre állnak. Ezek a területek lokális, regionális és távoli összeköttetésekkel rendelkeznek, a fehérállományban lévő axonális pályákon keresztül. Emellett valószínűleg kevésbé, vagy egyáltalán nem ismert sejtszintű, fiziológiai, fizikai és kémiai mechanizmusok is hozzájárulnak e szerkezet működéséhez^{2,4}.



Ábra 1 Mentális kronometriai példa egy szeriális összetett feladatra a téri-vizuális képzelet működése közben. Az elemzés alapja az ICA az fMRI adatokból. A különböző színek a különböző ICA komponenseket jelölik: a **kék** a hallási és a nyelvi területeket, a **zöld** főképp a bal PPC-t, a **sárga** a jobb PPC-t az IPS-ben, a **piros** pedig a szenzomotoros régiókat.⁸

Az elterjedt tomográfiai képalkotó módszerek alkalmatlanok arra, hogy idői felbontóképességükkel neurovaszkuláris szinten megragadják az agy gyorsaságát^{15,18,22,24}, aminek kártékony következményei vannak: a jelenlegi adatgyűjtési és elemzési módszerekre alapozott értelmezések szükségképpen nagyon kevés időpillanatot vesznek tekintetbe egy valószínűleg igen gazdag neurális válasznövekedési mintázatból. Az aktivitást jelölő foltok legjobb esetben is csak egy-két állomást mutatnak a mentális válasz kiváltásának folyamatából. Az ilyen epifenomenális hatások⁵ által elvakított utólagos következtetések figyelmen kívül hagyhatják egy esetleges neurológiai állapot forrását.

Az értekezés felépítése

E munka négy, már publikált tézis^{1,6,11,17} köré épül, amelyekben a kogníció során létrejövő metabolikus hatások jellemzésére legfőbb mérőeszközünkül többféle funkcionális MRI technika szolgált. Az értekezés célja, hogy összegyűjtsem és megosszam a közösséggel azokat a tapasztalatokat, amelyeket e négy tézis megalkotása során nyertem.

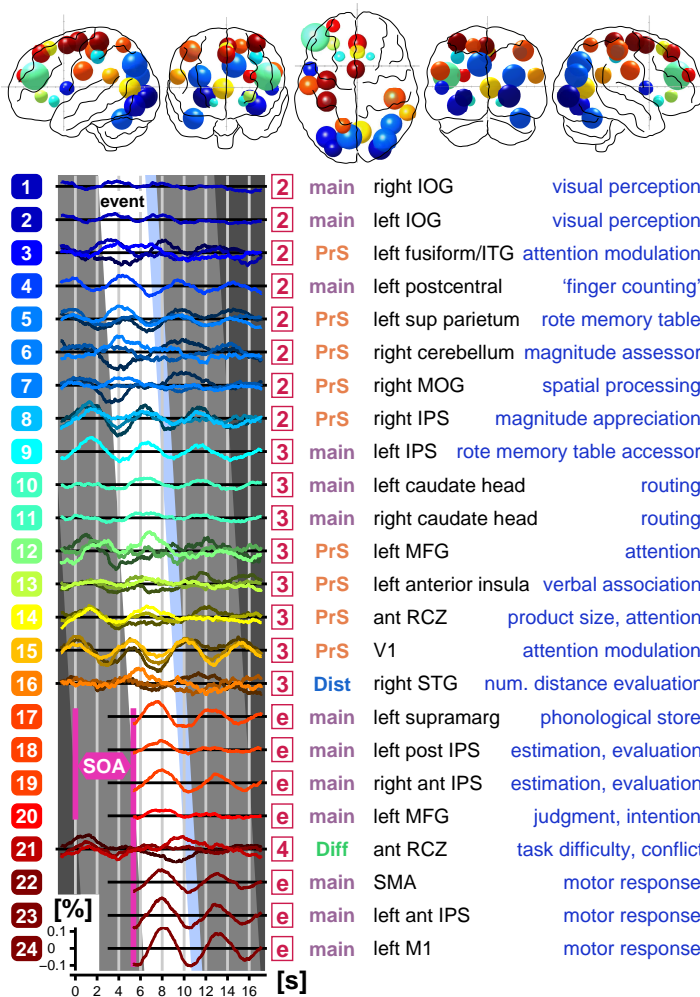
A vizsgálatokban egészséges és neurológiai állapotban lévő személyek vettek részt. A kísérletek különféle kognitív feladatokból álltak, blokk elrendezésű és eseményhez kötött válasz pa-

radigmák felhasználásával. Az adatgyűjtés sokmetszetes 2D és 3D képalkotási technikákkal történt. Az adatelemzéshez a szokásos módon korreláltattuk az fMRI jelet a modellgörbékkel az általános lineáris modell keretében. Az eredményül kapott aktivációs térképek szilárd fókuszpontokat mutattak számos agyterületen. Ennek ellenére az idekapcsolódó mentális folyamatok tekintetében e térképek csak túlegyszerűsített és statikus leképezései ezeknek.

A négy tézisnek van egy közös tulajdonsága: mindegyikben a gondolkodási folyamatok függesége és a lomha képalkotó tempó közötti idői diszkrepanciát vizsgáljuk. Ez a viszonylag túl alacsony számú mintavétel jelenti a kognitív képalkotás leginkább kedvezőtlen behatároltságát. Ez vezet értekezésem sarkalatos pontjához, amely csüggesztő kérdések forgatagát kavarja fel az általánosságban kiszámított aktivációs térképek teljességével kapcsolatban – olyan kérdéseket, amelyek megválaszolása nyilvánvalóan nem egyszerű célkitűzés.

Diszkusszió

A funkcionális agyi képalkotásnak egy kardinális célja, hogy feltárja a kognitív gondolkodási folyamatok mögött húzódó neurális válasznövekedési folyamatokat, amelyek a jelek idői lefutási mintázatába ágyazódnak be, és így elvben az fMRI adatok idői és téri spektrumából fejthetőek vissza. A neurális válasznövekedés átfogó térképéhez az adatgyűjtés során szükséges a magas mintavételi gyakoriság. Azok a BOLD hatások, amelyeket keresünk, elsősorban azoknak az oszcillációs elektromos jelenségeknek, az úgynevezett ‘gamma-kitöréseknek’ a metabolikus megfelelői, amelyek együttesen rezonálnak^{19,24} akár néhány másodpercen keresztül is^{3,7,14,15,15,20,23,24}. Az egy képet készítő képalkotó technikák^{10,13,21} olyan sebesség elérését ígérik, ami szükséges az agy belső időbeosztásának feltérképezéséhez. Sőt, többváltozós mintacsoportosító⁹ és gépi tanulóalgoritmusok formájában új elemzési fogalmak fogják elősegíteni a szokásos régióalapú és voxel-alapú BOLD szignál értelmezések túlhaladását, valamint absztrakt agyi mikroállapotok¹² meglehetősen új szemléletének bevezetését, melyek maradéktalanul felépítik az agyi folyamatok feladatfüggő alegységeinek téri-idői jelterét. Az aktivációfókuszok komplex idői lefutását az alábbi ábra vázolja fel.



Ábra 2: Az agyi aktivációk hierarchikus folyamata mentális szorzás és becslés közben, egészséges kontrollszemélyek esetében. Az idői lefutásokat eseményhez kötött, időben eltoló átlagolási technikával számítottuk ki. A fehér átló a fázis idői eltolódását mutatja egy aritmetikai eseményre. Az átló teteje az esemény kezdetét, az alja pedig az esemény végét jelöli. A dobozok színei, amelyekben a fehér számjegyek találhatóak, időben megfelelnek az ábra tetején bemutatott agyterületek színeinek.¹⁶

Az aktivációk pályáinak és időileg felbontott funkcionális összeköttetéseinek részletes leírása előre fogja mozdítani az egészséges és a patológikus dinamikus agyi mintázatoknak megkülönböztetését, valamint általánosabb perspektívából tekintve elősegíti az emberi kogníció neurális kapcsolási sémájának ábrázolását.

1. Bitan, T., Manor, D., Morocz, I. A. & Karni, A. Effects of alphabeticality, practice and type of instruction on reading an artificial script: An fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* **25**, 90–106, 2005.
2. Buzsáki, G. *Rhythms of the brain* (Oxford University Press, Inc., 2005).
3. Buzsáki, G., Kaila, K. & Raichle, M. Inhibition and brain work. *Neuron* **56**, 771–783, 2007.
4. Damasio, A. R. *Descartes' error* (Putnam, G.P., and Sons, New York, NY, USA, 1994).
5. Del Cul, A., Baillet, S. & Dehaene, S. Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol* **5**, e260, 2007.
6. Dickey, C. C. *et al.* Auditory processing abnormalities in schizotypal personality disorder: an fmri experiment using tones of deviant pitch and duration. *Schizophr Res* **103**, 26–39, 2008.
7. Engel, A. K., Engel, A. K., Fries, P. & Singer, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* **2**, 704–716, 2001.
8. Formisano, E. & Goebel, R. Tracking cognitive processes with functional MRI mental chronometry. *Curr Opin Neurobiol* **13**, 174–181, 2003.
9. Friston, K. J. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science* **326**, 399–403, 2009.
10. Hennig, J., Zhong, K. & Speck, O. Mr-encephalography: Fast multi-channel monitoring of brain physiology with magnetic resonance. *Neuroimage* **34**, 212–219, 2007.
11. Karni, A. *et al.* An fmri study of the differential effects of word presentation rates (reading acceleration) on dyslexic readers' brain activity pattern. *J Neuroling* **18**, 197–219, 2005.
12. Lehmann, D., Pascual-Marqui, R. D., Strik, W. K. & Koenig, T. Core networks for visual-concrete and abstract thought content: A brain electric microstate analysis. *Neuroimage* **49**, 1073–1079, 2010.
13. Lin, F.-H. *et al.* Event-related single-shot volumetric functional magnetic resonance inverse imaging of visual processing. *Neuroimage* **42**, 230–247, 2008.
14. Logothetis, N. K. The ins and outs of fmri signals. *Nat Neurosci* **10**, 1230–1232, 2007.

15. Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**, 150–157, 2001.
16. Morocz, I. A., Cosman, E., Wells, W. M. & van Gelderen, P. Prefrontal networking during mental arithmetic. In *Annual meeting of the OHBM*, 1147 (The Organization of Human Brain Mapping, Toronto, ONT, Canada, 2005).
17. Morocz, I. A., Karni, A., Haut, S., Lantos, G. & Liu, G. fMRI of triggerable auras in musicogenic epilepsy. *Neurology* **60**, 705–709, 2003.
18. Niessing, J. *et al.* Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* **309**, 948–51, 2005.
19. Pastalkova, E., Itskov, V., Amarasingham, A. & Buzsáki, G. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science* **321**, 1322–1327, 2008.
20. Peppiatt, C. M., Howarth, C., Mobbs, P. & Attwell, D. Bidirectional control of cns capillary diameter by pericytes. *Nature* **443**, 700–704, 2006.
21. Rabrait, C. *et al.* High temporal resolution functional mri using parallel echo volumar imaging. *J Magn Reson Imaging* **27**, 744–753, 2008.
22. Sigman, M., Jobert, A., Lebihan, D. & Dehaene, S. Parsing a sequence of brain activations at psychological times using fmri. *Neuroimage* **35**, 655–668, 2007.
23. Takano, T. *et al.* Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* **9**, 260–267, 2006.
24. Womelsdorf, T. *et al.* Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* **316**, 1609–1612, 2007.

