

ANNA GRABOWSKA¹, LESZEK KRÓLICKI²

¹*Zakład Neurofizjologii,*

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Pasteura 3, 02-093 Warszawa

²*Zakład Medycyny Nuklearnej i Rezonansu Magnetycznego*

Akademii Medycznej w Warszawie, Szpital Bródnowski

Kondratowicza 8, Warszawa

EMISYJNA TOMOGRAFIA POZYTRONOWA (PET) I JEJ ZASTOSOWANIA W DIAGNOSTYCE KLINICZNEJ ORAZ W BADANIACH FUNKCJONALNEJ ORGANIZACJI MÓZGU

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił ogromny postęp w dziedzinie badań nad mózgiem. Postęp ten dokonał się między innymi dzięki rozwojowi technik obrazowania, czyli takich które umożliwiają „podglądanie czynności” oraz budowy struktur mózgowych u żyjącego człowieka. Jest rzeczą zrozumiałą, że techniki te wzbudzają ogromne zainteresowanie i nadzieję,

że w sposób bezpośredni będzie można obserwować jak pracuje mózg. Niniejszy artykuł ma na celu zaprezentowanie metody emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) oraz jej zastosowań zarówno w badaniach podstawowych, jak i klinicznych. W pracy przedstawiono również uwagi krytyczne płynące z dotychczasowych doświadczeń ze stosowania tej metody.

OPIS METODY

Techniki radioizotopowe, a wśród nich przede wszystkim emisyjna tomografia pozytonowa, należą do podstawowych metod pozwalających na badania czynnościowe ośrodkowego układu nerwowego. Metoda ta opiera się na idei przedstawionej przez de Hevesy'ego w latach 30-tych naszego wieku zakładającej, że wybrany związek chemiczny znakowany radioizotopem może być swoistym markerem określonych przemian biochemicznych w organizmie żywym.

Technika PET pozwala na pomiar stężenia substancji promieniotwórczej emitującej promieniowanie pozytonowe w wybranym obszarze mózgu. Czułość tej metody jest niezwykle wysoka. Technika ta umożliwia pomiar stężenia znakowanej substancji, nawet jeśli jej ilość wynosi kilkanaście pikomoli w 1–3 cm³. Pomiar stężenia są dokonywane w sposób nieinwazyjny nawet z głębokich struktur. Możliwości poznawcze tej techniki są ogromne, zależą tylko od wprowadzania nowych znaczników radioizotopowych.

Należy wymienić dwa czynniki wyróżniające PET spośród innych technik badawczych (MANDELKERN 1995):

— W odróżnieniu od klasycznych technik stosowanych w medycynie nuklearnej, radioizotopy wykorzystywane w technice PET należą do pierwiastków naturalnie występujących w organizmach żywych i biorących bezpośredni udział w przemianach metabolicznych (¹⁵O, ¹⁸F, ¹¹C). Stąd też są one bezpośrednimi znacznikami procesów życiowych. Za pomocą tej metody możliwe jest określenie: miejscowego przepływu krwi w mózgu, objętości krwi w wybranej strukturze mózgowia, miejscowego hematokrytu, nasilenia przemian metabolicznych tlenu czy glukozy, stopnia ekstrakcji tlenu z krwi do tkanki mózgowej, metabolizmu aminokwasów i protein czy też aktywności szeregu układów receptorowych (dopaminergicznego, benzodiazepinowego, serotoninergicznego, cholinergicznego). Podstawowym warunkiem wprowadzenia nowej techniki jest przede wszystkim uzyskanie odpowiedniego radiofarmaceutyku o dokładnie poznanej charakterystyce farmakodynamicznej, odpowiadającej badanemu procesowi biochemicznemu.

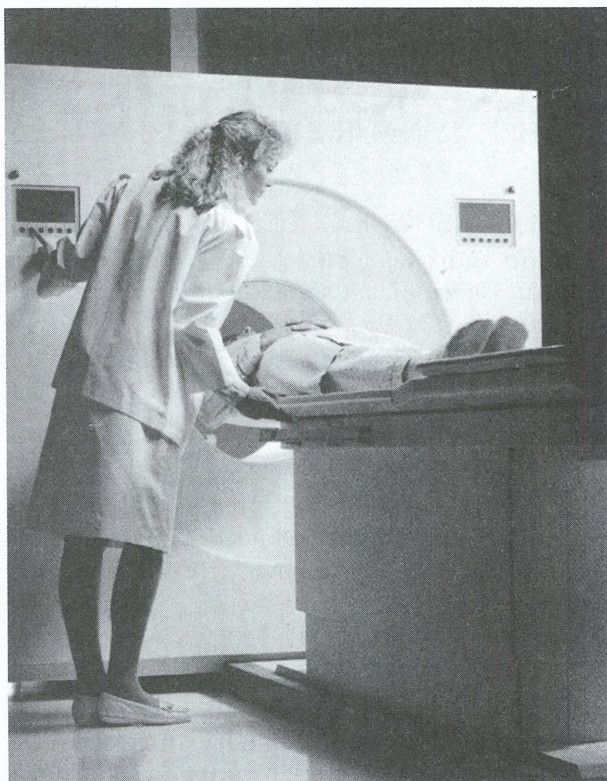
— Promieniowanie pozytonowe charakteryzuje się swoistymi tylko dla tego promieniowania parametrami. Z tego powodu pomiar ra-

dioaktywności, a tym samym pomiar stężenia danej substancji nie jest obciążony błędami wynikającymi z promieniowania rozproszonego. Właściwość ta pozwala na określanie stężenia badanego radiofarmaceutyku w wartościach bezwzględnych (co nie jest możliwe przy zastosowaniu klasycznych metod radioizotopowych).

Promieniowanie pozytronowe jest promieniowaniem cząsteczkowym; z jądra atomu następuje emisja pozytronów — cząstek o takich samych właściwościach fizycznych co elektron, różniących się jedynie ładunkiem elektrycznym (pozytrony posiadają ładunek dodatni). Pozytrony ulegają interakcji z napotykanymi elektronami, w wyniku czego następuje zjawisko anihilacji, to znaczy zamiany elektronu i pozytronu na dwa kwanty promieniowania gamma o ściśle określonej energii (511 keV), skierowane równoległe do siebie, ale biegnące w przeciwnych kierunkach.

Obecnie są stosowane dwie techniki pomiaru promieniowania. Jedną z nich to układ pomiarowy (gamma-kamera) rejestrujący promieniowanie o energii 511 keV, zaopatrzony w odpowiednio skonstruowane kolimatory ograniczające penetrację promieniowania rozproszonego. Gamma-kamery tego typu są kamerami ogólnego stosowania z możliwością pomiarów promieniowania pozytronowego. Drugi typ gamma-kamer to urządzenia przeznaczone tylko do badań z zastosowaniem radioizotopów pozytronowych (ryc. 1). Zbudowane są z pierścienia detektorów, a sygnał jest zapisywany w pamięci komputera tylko wówczas, gdy jednocześnie zarejestrowany zostanie przez dwa leżące równoległe do siebie detektory. Ten system jest określany mianem systemu koincydentnego. Zjawiskiem ograniczającym pomiary bezwzględne radioaktywności jest zjawisko pochłaniania promieniowania przez tkanki położone między miejscem anihilacji a detektorem. Stopień pochłaniania promieniowania jest możliwy jednak do oceny i błąd ten jest korygowany automatycznie.

Radioizotopy stosowane w badaniach pozytronowych, jak wspomniano powyżej, są używane do znakowania naturalnie występujących w organizmie związków chemicznych. Związki te mogą być znakowane tlenem (^{15}O , $T_{1/2}$ — 123 s), węglem (^{11}C , $T_{1/2}$ — 20, 1 min.), lub fluorem (^{18}F , $T_{1/2}$ — 110 min). Poza tym jest stosowany azot (^{13}N , $T_{1/2}$ — 10 min.) i rubid (^{81}Rb lub ^{82}Rb). Pierwiastki te uzyskuje się w cyklotronach. Obecnie są dostępne cyklotrony montowane w pracowni PET. Poniżej omówiono podstawowe techniki PET stosowane w badaniach układu nerwowego (POWERS i współaut.



Ryc. 1. Gamma-kamera do badań metodą PET.

1985). Techniki te pozwalają na pomiar różnych wskaźników (np. przepływu krwi czy przemian metabolicznych glukozy) zapotrzebowania energetycznego mózgu, które jest proporcjonalne do jego aktywności.

PRZEPŁYW KRWI W MÓZGU

W badaniach przepływu krwi stosuje się znakowany ^{15}O dwutlenek węgla. Dwutlenek węgla podaje się w formie inhalacji. W obrębie mikrokrażenia płucnego ulega on reakcji chemicznej z cząsteczkami wody:



Znakowane cząsteczki wody ulegają w organizmie dystrybucji zgodnie z wielkością przepływu krwi. W obrębie naczyń włosowatych woda ulega szybkiej dyfuzji do tkanki mózgowej i ponownie do krwi. Jeśli inhalacja jest prowadzona w sposób ciągły, ustala się stan równowagi między stężeniem znakowanej wody we krwi i tkance mózgowej (zazwyczaj w czasie trzykrotnie dłuższym niż czas fizycznego półrozpadu ^{15}O , to znaczy w ciągu około 346 sekund). Pomiar radioaktywności w próbce krwi i w wybranym regionie mózgu pozwala wówczas na ocenę miejscowego przepływu krwi. Średni przepływ w obrębie istoty szarej i istoty białej podkorowej określony tą metodą wynosi 40 ml/100 g/min.

MIEJSCOWA OBJĘTOŚĆ KRWI W MÓZGU

Podanie badanemu znakowanego tlenem ^{15}O tlenku węgla służy do stabilnego znakowania erytrocytów. Ocena radioaktywności w danym obszarze mózgu i porównanie jej z aktywnością próbki krwi pozwala na określenie miejscowej objętości krwi w mózgu. Objętość krwi w mózgu oszacowana tą metodą wynosi 5,1 ml/100 g tkanki.

STOPIEŃ EKSTRAKCJI TLENU

Inna technika badań PET polega na podawaniu w formie inhalacji ^{15}O . W obrębie płuc ^{15}O łączy się z hemoglobina tworząc oksyhemoglobinę. Oksyhemoglobina dociera drogą naczyń tętniczych do krążenia tkankowego. Na tym poziomie część ^{15}O ulega dyfuzji do tkanki. Tlen bierze udział w procesach metabolicznych jako swoisty akceptor elektronów. Produktem końcowym tych reakcji jest woda (znakowana ^{15}O). Określając radioaktywność wody powstającej w przebiegu procesów metabolicznych w mózgu można ocenić, jaka część tlenu uległa dyfuzji z krwi do tkanki mózgowej, czyli stopień ekstrakcji tlenu z krwi do tkanki (ang. regional oxygen extraction fraction, OEF). W warunkach fizjologicznych frakcja tlenu dyfundująca do tkanki mózgowej wynosi 37%. W warunkach niedotlenienia stopień ekstrakcji tlenu wzrasta. Przyjmuje się, że wzrost stopnia ekstrakcji tlenu jest wskaźnikiem zaburzonej równowagi między przepływem krwi a zapotrzebowaniem na tlen przez tkankę nerwową.

Znając wartości ekstrakcji tlenu z krwi do tkanki, przepływu krwi i zawartość tlenu we krwi można ocenić wielkość zużycia tlenu w procesach metabolicznych, tak zwaną wartość CMRO₂. W warunkach prawidłowych wartość ta dla kory mózgowej i istoty białej podkorowej wynosi 3,75 ml/100 g/min.

BADANIE PRZEMIAN METABOLICZNYCH GLUKOZY

Znakowana glukoza okazała się nieprzydatna do badań procesów metabolicznych ze względu na różnorodność i szybkość jej przemian. W tym celu stosuje się analog glukozy, dezoksyglukozę. Dezoksyglukoza jest znakowa-

na ^{11}C lub ^{18}F (FDG). W tej formie jest transportowana przez barierę krew-mózg, a następnie ulega przemianie w przebiegu pierwszej reakcji cyklu Krebsa z udziałem heksokinazy. Produktem tej reakcji jest dezoksyglukozo-6-fosforan. Metabolit ten nie ulega dalszym przemianom i gromadzi się w komórkach proporcjonalnie do aktywności heksokinazy, a tym samym proporcjonalnie do poziomu procesów metabolicznych dla glukozy (zarówno do przemian tlenowych, jak i beztlenowych). Znając przebieg krzywej zaniku radioaktywności we krwi, stężenie glukozy we krwi i radioaktywność w badanej strukturze mózgu można określić, w wartościach bezwzględnych, zużycie glukozy w procesach metabolicznych (ang. CMRGlu, cerebral metabolic resistance for glucose). Wartość ta dla istoty szarej wynosi 5,38 mg/100 g/min.

BADANIE AKTYWNOŚCI UKŁADÓW RECEPTOROWYCH

W badaniach ośrodkowego układu nerwowego z zastosowaniem techniki PET można także analizować czynność układów receptorowych mózgu. W tym celu badanym podaje się znakowane substancje będące antagonistami lub agonistami dla określonego układu receptorowego. L-dopa znakowana ^{11}C lub ^{18}F , podobnie jak właściwy substrat, jest czynnie transportowana przez zakończenia presynaptyczne do komórek nerwowych układu dopaminergicznego. Oceniając więc radioaktywność w strukturach mózgowia możliwe jest uzyskanie mapy tego układu receptorowego i określenie jego aktywności. Podobna zasada badania dotyczy oceny dopaminergicznego układu receptorowego błony postsynaptycznej (z zastosowaniem metylspiperonu), układu receptorów benzodiazepinowych (z zastosowaniem flumazenilu) oraz układu serotonergicznego.

BADANIA FARMAKOLOGICZNE

Za pomocą techniki PET coraz częściej prowadzi się farmakodynamiczne badania leków. Stosując znakowane radioizotopowo leki ocenia się ich dystrybucję w obrębie poszczególnych struktur mózgowia lub też podając lek określa się jego wpływ na czynność systemów receptorowych, metabolizm czy przepływ krwi w mózgu.

ZASTOSOWANIE PET W BADANIACH DOTYCZĄCYCH LOKALIZACJI FUNKCJI W MÓZGU

Metoda PET znalazła zastosowanie nie tylko w diagnostyce medycznej ale i w badaniach podstawowych. Szczególne nadzieje budzi jej

użycie w badaniach dotyczących lokalizacji funkcji w mózgu. Stwarza ona bowiem unikalną możliwość zobrazowania pracy mózgu człowie-

ka. Metoda ta dostarcza niezwykle atrakcyjnego narzędzia do poznania funkcjonalnej architektury struktur mózgowych leżących u podłoża różnorodnych operacji umysłowych.

Wykorzystanie PET do badania aktywności neuronalnej związanej z różnymi stanami funkcjonalnymi opiera się na ocenie regionalnego metabolizmu glukozy, lub przepływu krwi w mózgu podczas wykonywania przez człowieka różnorodnych operacji umysłowych. Wzrost przepływu krwi lub zużycia glukozy w określonych rejonach mózgu wskazuje na szczególną aktywność tych rejonów w wykonywanych operacjach.

PET umożliwia więc obrazowanie stanów funkcjonalnych mózgu. Na to jednak, by ten funkcjonalny obraz można było właściwie zinterpretować, należy go odnieść do struktur mózgowych badanego człowieka. Dokładny obraz struktur mózgowych uzyskuje się dzięki innej nowoczesnej technice obrazowania mózgu — magnetycznemu rezonansowi (ang. magnetic resonance imaging, MRI). Obraz uzyskany w badaniach PET jest więc z reguły nakładany na obraz anatomiczny MRI. Dopiero połączenie tych dwóch metod umożliwia wgląd w architekturę funkcjonalną mózgu (por. ryc. 2Bb).

Pomimo dość długiej historii badań, istnieje bardzo wiele kontrowersji dotyczących udziału poszczególnych struktur mózgowych w różnorodnych funkcjach psychicznych. Dotychczas badania te opierały się głównie na danych klinicznych pochodzących z obserwacji zaburzeń, będących skutkiem uszkodzenia mózgu. Wnioski płynące z tych badań były niejednoznaczne, ponieważ uszkodzenia mózgu u człowieka z założenia mają bardzo niejednorodny i często rozległy charakter. Ponadto, badania pacjentów z uszkodzonym mózgiem dotyczą stanów patologicznych, które mogą znacznie różnić się od tego, co dzieje się w mózgu zdrowego człowieka. Poniżej przedstawiamy zastosowania metody PET w badaniach nad organizacją funkcjonalną mózgu, w szczególności zaś w badaniach nad udziałem różnych jego struktur w realizacji takich funkcji psychicznych jak mowa, uwaga, percepcja oraz pamięć.

Właściwa interpretacja i zrozumienie znaczenia wyników tych badań wymaga jednakże, choćby skrótowego, omówienia założeń leżących u ich podłoża. Mózg ludzki zawiera szereg struktur, specjalizujących się w różnorodnych funkcjach. Wykonanie każdego, nawet najprostszego zadania angażuje równocześnie wiele struktur i wymaga skomplikowanych interakcji pomiędzy różnymi okolicami mózgu. Jak zatem ze złożonego obrazu aktywności mózgowej widocznej w PET wydobyć te elementy, które wią-

załyby się ze specyficzną rolą danej struktury w badanej funkcji? Trudność tę badacze rozwiązują dzięki porównywaniu obrazu PET uzyskiwanego w dwóch zadaniach — eksperymentalnym i kontrolnym, dobranych tak, by różniły się między sobą ściśle określonymi komponentami. Różnicę pomiędzy wynikami uzyskanymi w tych dwóch sytuacjach przypisuje się wpływowi badanych komponentów. Dla przykładu, jeśli badacza interesują struktury odpowiedzialne za wypowiedzanie słów może on porównywać aktywność mózgową rejestrowaną w sytuacji głośnego i cichego czytania. Można bowiem z pewnym przybliżeniem założyć, że to co różni te dwie sytuacje to właśnie głośne wypowiedzanie słów. Jest rzeczą oczywistą, że ogromne znaczenie dla uzyskanych wyników ma dobór zadań, które stanowią niejako punkt odniesienia czy kontrolę dla zadań eksperymentalnych. O trudnościach interpretacyjnych z tym związanych będzie jeszcze mowa w końcowej części artykułu.

FUNKCJE MOWY

Gdy osobie badanej prezentuje się słowa metodą wzrokową lub słuchową, aktywizują one różne struktury w mózgu związane z analizą wzrokową, fonologiczną, semantyczną czy ortograficzną. Badania PET okazały się bardzo przydatne dla określenia, jakie struktury uczestniczą w analizie tych różnych aspektów materiału werbalnego (ryc. 2A).

W badaniach takich najczęściej stosuje się zadania różniące się od siebie pod względem operacji niezbędnych do ich wykonania. Osoba badana może, na przykład, biernie wpatrywać się w słowo, może je odczytywać w myśli, głośno odczytywać lub też, na przykład, określać znaczenie słowa poprzez dobieranie odpowiedniego czasownika. Różnice uzyskane w obrazie PET pomiędzy tymi różnymi sytuacjami przypisuje się określonym operacjom umysłowym. Wykazano, że bierna percepcja fonemów aktywizuje pola 22 i 42 według podziału Brodmana w obu półkulach (PAULESU i współaut. 1993), słuchanie słów — przednią część górnego zakrętu skroniowego oraz okolice skroniowo-ciemieniową lewej półkuli (ryc. 2Aa) (PETERSEN i współaut. 1988, WISE i współaut. 1991), zaś ocena rymów — okolice zakrętu nadbrzeżnego (pole 40) z lewej strony mózgu (POSNER i współaut. 1988). To ostatnie zadanie angażuje również okolice czołowe lecz najprawdopodobniej efekt ten wynika przede wszystkim z powtarzania słów. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi danymi neuropsychologicznymi i wskazują, że wymie-

nione obszary skroniowe stanowią okolicę zajmującą się kodowaniem fonologicznym.

Wypowiadanie słów wiąże się ze wzrostem przepływu krwi w dolnej korze przedczołowej (w polu 44 i 6 Brodmana to jest w rejonie okolicy u mowy Broca) (ryc. 2Ac), w korze sensomotorycznej, stanowiącej reprezentację twarzy i aparatu wokalnego (pole 4 Brodmana) oraz w dodatkowym polu ruchowym — pole 6a Brodmana (PETERSEN i współaut. 1988).

Zadania badające tak zwaną fluencję słowną (wypowiadanie jak największej liczby słów zaczynających się na daną literę) angażują grzbietowoboczną część kory przedczołowej i zakręt hipokampa, a więc okolice związane z pamięcią. Jednocześnie obserwuje się obniżenie aktywności w górnej korze skroniowej.

Istnieją kontrwersje co do ścisłej lokalizacji rejonów odpowiedzialnych za wzrokową reprezentację słów. Niektórzy autorzy lokalizują ten obszar w okolicy zakrętu kąowego (pole 39) (MENARD i współaut. 1996, HOWARD i współaut. 1992), inni wskazują, że wzrokowa reprezentacja słów mieści się w drugorzędowych okolicach wzrokowych (ryc. 2Ab) (PETERSEN i współaut. 1988).

Operacje semantyczne polegające na określaniu znaczenia podanego rzeczownika przez dobranie do niego odpowiedniego czasownika angażują przede wszystkim przednioboczną część kory przedczołowej (ryc. 2Ad; POSNER i współaut. 1988, PETERSEN i współaut. 1988, DEMONET i współaut. 1992).

Wszystkie te dane wskazują, że procesy językowe, zależnie od ich charakteru, mogą angażować różne obszary mózgu. Rzucają one również światło na zagadnienie, które od lat stanowi przedmiot kontrowersji. Spór dotyczy tego, czy niezbędnym etapem procesu cichego czytania jest przekodowanie obrazu wzrokowego na formę fonologiczną, która stanowi dopiero podstawę analizy semantycznej. Badania Petersena i współautorów (1988) podważały ten, oparty dotąd jedynie na danych neuropsychologicznych, pogląd wskazując, że ciche czytanie wcale nie musi aktywizować obszarów związanych z analizą fonologiczną. Ostatnie badania MENARDA i współautorów (1996) jednakże dostarczają danych popierających tradycyjny punkt widzenia.

Szereg danych klinicznych sugerowało, że mózgową organizacja wiedzy zawartej w słowach opiera się o kategorie semantyczne. Znałe są na przykład przypadki wybiórczych trudności z nazywaniem obiektów żywych, podczas gdy nazywanie obiektów martwych pozostawało niezaburzone. Ostatnio opublikowane przez DAMASIO i współautorów (1996) dane pochodzą-

ce z badań PET pokazują, że w lewej okolicy skroniowej mózgu mieści się słownikowa reprezentacja językowa, która pośredniczy pomiędzy reprezentacją fonologiczną i semantyczną oraz że jest ona zorganizowana w sposób kategorialny, to jest w zależności od tego, czy osoba badana ma nazywać pokazywane jej fotografie twarzy, zwierząt czy narzędzi, pobudzony jest nieco inny region kory skroniowej (ryc. 2B). Warto zauważyć, że nazywanie rzeczowników jest związane z aktywnością pól, które nie są zaliczane do klasycznych obszarów mowy.

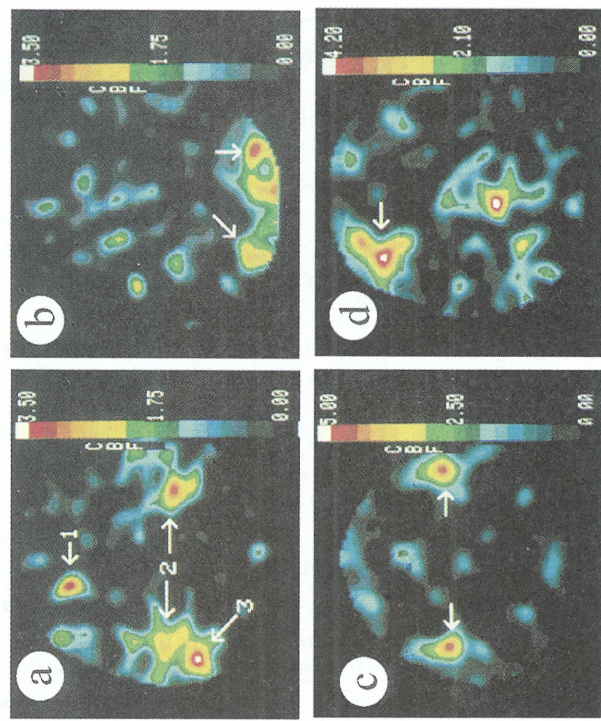
Badania PET dotyczące lokalizacji funkcji mowy potwierdzają tezę znaną od zeszłego stulecia, że mowa angażuje przede wszystkim struktury lewej półkuli. Pokazują one jednak, że struktury położone prawostronnie nie są całkowicie nieaktywne, lecz również mają swój udział w tych procesach. Ostatnio wykazano na przykład (SHAYWITZ i współaut. 1995), że zadanie fonologiczne polegające na ocenie rymów, pobudza u mężczyzn rejon dolnego zakrętu czołowego lewej półkuli, podczas gdy u kobiet pobudzeniu ulegają podobne okolice, lecz położone obustronnie. Praca ta stanowi więc potwierdzenie hipotezy sugerującej większą lateralizację mózgu mężczyzn i pokazuje jednocześnie, że różnice między płciami w zakresie lokalizacji funkcji mowy ograniczają się jedynie do niektórych z nich.

UWAGA

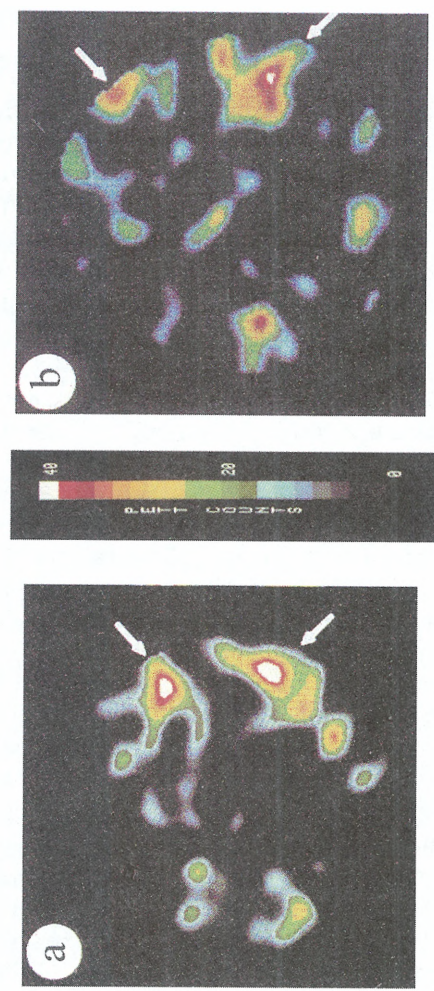
Uwaga stanowi bardzo atrakcyjny przedmiot badań zarówno ze względu na to, że warunkuje ona prawidłowy przebieg wielu procesów psychicznych, jak też i dlatego, że przynajmniej u człowieka wykazuje wyraźne cechy lateralizacji. Od dawna znany jest pogląd, że układ siatkowaty śródmózgowia oraz jądra śródbłaszczkowe wzgórza uczestniczą w przechodzeniu ze stanu snu do czuwania. Brak było jednak bezpośrednich dowodów wskazujących, że są one również istotne dla procesów utrzymywania uwagi w zadaniach percepcyjnych czy umysłowych. Ostatnio opublikowane badania z użyciem PET (KINOMURA i współaut. 1996) potwierdziły prawdziwość tej tezy w odniesieniu zarówno do zadań wzrokowych, jak i somatosensorycznych.

Badania PET wykazały również, że jeszcze dwa systemy odgrywają istotną rolę w procesach uwagi: korowy, obejmujący górną część płata ciemieniowego i grzbietową płata czołowego prawej półkuli (PARDO i współaut. 1991) oraz drugi — leżący w części przyśrodkowej płatów czołowych, obejmujący przednią część zakrętu obręczy (POSNER i współaut. 1988).

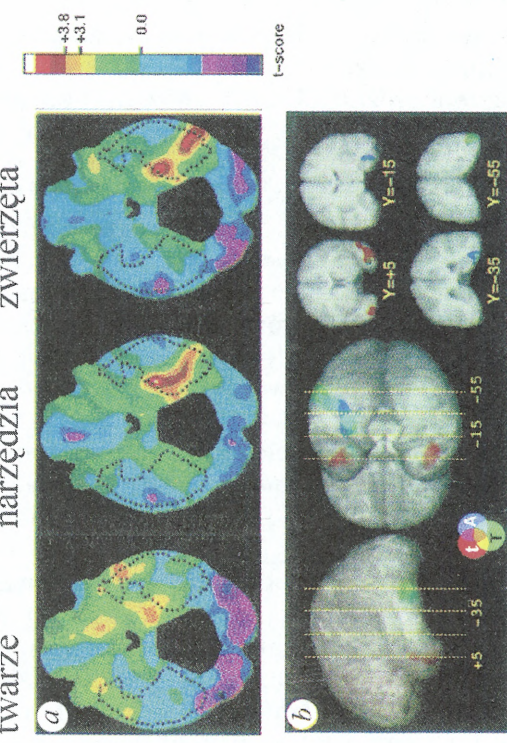
A



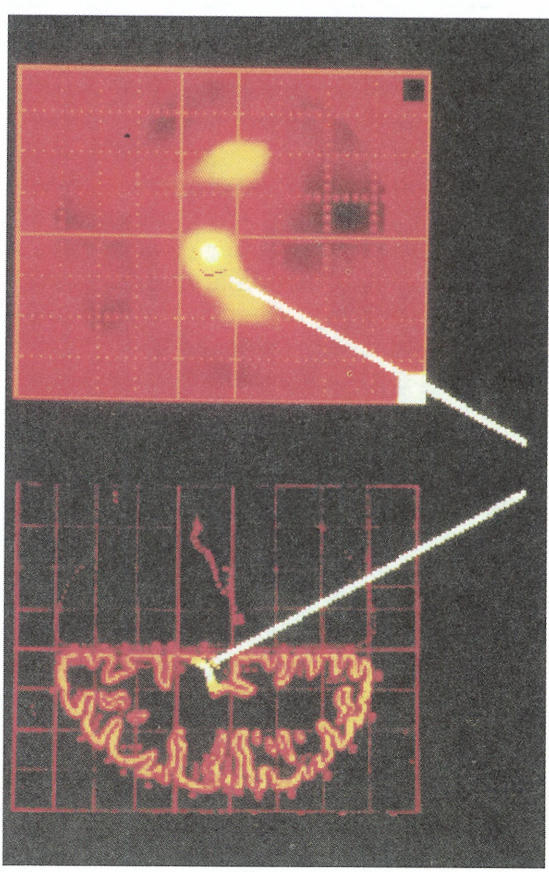
C



twarze narzędzia zwierzęta



D



przednia część zakreśtu obręczy

Wiele obserwacji klinicznych wskazuje, że dominującą rolę w procesach uwagi odgrywa prawa półkula. Badania prowadzone w ostatnich latach za pomocą PET dostarczyły dodatkowych danych potwierdzających tezę o szczególnym udziale prawej półkuli w procesach uwagi. Wykazano (PARDO i współaut. 1991), że utrzymywanie uwagi w zadaniach percepcyjnych jest związane z pobudzeniem kory przedczołowej prawej półkuli (głównie pola 9 Brodmana) oraz górnej części kory ciemieniowej prawej półkuli (głównie pola 7 Brodmana) (ryc. 2C).

Badania PET (POSNER i współaut. 1998) wykazały, że oprócz wyżej opisanego systemu uwagi, związanego głównie z kierowaniem uwagi na bodziec, istnieje jeszcze inny angażujący głównie przednią część zakrętu obręczy. Pełni on istotną rolę w tych sytuacjach, gdy jest wymagana koncentracja na określonym działaniu (ang. attention for action).

PERCEPCJA

Dość powszechnie jest akceptowana teza, że kora wzrokowa nie jest jednorodna, lecz jej różne obszary specjalizują się w analizie różnych aspektów informacji wzrokowej. I tak uważa się na przykład, że oddzielny obszar (pole V4) zajmuje się percepcją barwy, zaś inny obszar (V5) jest zaangażowany w percepcję ruchu. Dane te opierają się przede wszystkim na badaniach przeprowadzonych na małpach. Choć na ogół przyjmuje się, że organizacja układów percepcyjnych u człowieka i małp jest zbliżona, trudno było o bezpośrednią weryfikację tych danych. Dotychczas posługiwano się głównie danymi psychofizycznymi oraz nielicznymi opisanymi przypadków bardzo wybiórczych zaburzeń

po uszkodzeniach różnych obszarów kory wzrokowej. Dopiero badania z użyciem metody PET pokazały, iż rzeczywiście u człowieka rejon odpowiadający polu V4 u małp (położony w zakręcie językowatym oraz wrzecionowatym kory przedwzrokowej) jest szczególnie zaangażowany w percepcję kolorów, zaś rejon stanowiący odpowiednik pola V5, (zlokalizowany na styku płatów skroniowego, ciemieniowego i potylicznego) odpowiada szczególnie silnie na bodźce ruchome (ZEKI i współaut. 1991). Badania te dostarczają więc bezpośrednich dowodów potwierdzających tezę o specjalizacji różnych obszarów kory wzrokowej w percepcji różnych aspektów napływającej informacji. Wykazano jednocześnie, że zgodnie z oczekiwaniami, położone niżej w hierarchii pola V1 i V2 są zaangażowane zarówno w percepcję barwy, jak i ruchu.

Jednym z najczęściej stosowanych bodźców w badaniach elektrofizjologicznych są prążki (ryc. 3). Umożliwiają one kontrolowanie dwóch istotnych cech bodźców wzrokowych — ich nachylenia i częstotliwości przestrzennej (gęstości elementów). Badania pojedynczych neuronów w korze wzrokowej kota i małpy dowiodły, że wykazują one szczególną wrażliwość na te cechy specjalizując się w ich detekcji. Oznacza to, że w korze wzrokowej obraz zostaje niejako rozłożony na komponenty, charakteryzujące się różną częstotliwością i nachyleniem. Badania prowadzone za pomocą PET pozwoliły na określenie, jakie struktury u człowieka są zaangażowane w rozróżnianie tych podstawowych cech (GULYAS i ROLAND 1995). Stwierdzono, że rozróżnianie częstotliwości przestrzennej bodźców aktywizowało liczne struktury, położone w odległych od siebie częściach mózgu (w płacie potylicznym, skroniowym, ciemieniowym

Ryc. 2. Miejscowy przepływ krwi przez mózg podczas wykonywania różnych funkcji psychicznych.

A. Percepcja, wypowiadanie i generowanie słów. a — słuchowa percepcja słów (zadanie polegało na pasywnym słuchaniu rzeczowników prezentowanych z częstotliwością 1/s) przez słuchawki, b — wzrokowa percepcja słów (zadanie polegało na pasywnym patrzeniu na ekran, na którym wyświetlano rzeczowniki z częstotliwością 1/s), c — wypowiadanie słów (osoby badane miały powtarzać prezentowane słowa), d — generowanie słów (osoby badane miały dobierać odpowiednie czasowniki do prezentowanych rzeczowników). Prezentowane obrazy stanowią różnicę pomiędzy opisanymi sytuacjami eksperymentalnymi a następującymi sytuacjami kontrolnymi: a, b — patrzenie na punkt fiksacji, c — pasywna słuchowa percepcja słów, d — powtarzanie słów prezentowanych słuchowo. (Za Petersen i współaut. 1988, zmodyfikowane). B. Nazywanie wzrokowo prezentowanych przedmiotów: fotografii twarzy znanych osób, zwierząt i narzędzi. a — obraz PET, b — obraz PET nałożony na obraz MR (magnetycznego rezonansu) obrazujący anatomię mózgu. Kolory czerwony, niebieski i zielony odpowiadają obszarom pobudzenia przy nazywaniu twarzy, zwierząt i narzędzi. Sytuacją kontrolną dla wszystkich trzech typów bodźców była prezentacja nieznanymi twarzy bądź w pozycji odwróconej o 180°, bądź normalnej. Osoby badane miały określić, czy twarz była odwrócona czy też nie. (Za DAMASIO i współaut. 1996, zmodyfikowane). C. Uwaga. Zadanie polegało na zliczaniu liczby pauz, które co jakiś czas przerywały jednostajną stymulację dotykową dużego palca. a. stymulacja lewego palca (uwaga skierowana na lewo), b. stymulacja prawego palca (uwaga skierowana na prawo). Sytuację kontrolną stanowiła rejestracja przepływu krwi w stanie spoczynku przy oczach zamkniętych. (Za Pardo i współaut. 1991, zmodyfikowane). D. Czucie bólu. Ból wywoływano bodźcem termicznym stosowanym na prawą rękę. Sytuację kontrolną stanowiło zastosowanie w tym samym miejscu bodźca termicznego wywołującego uczucie ciepła. (Za JONES i współaut. 1991, zmodyfikowane).

i czołowym). Rozróżnianie nachylenia aktywizowało podobne, choć nie identyczne miejsca, przy czym ogólnie obszar pobudzony, zwłaszcza w płacie ciemieniowym i potylicznym, był w tym zadaniu mniejszy. Duża liczba aktywnych pól w mózgu w obu doświadczeniach świadczy o tym, że nawet stosunkowo proste zadania wzrokowe wymagają współdziałania licznych struktur połączonych w funkcjonalną sieć. Warto również zwrócić uwagę na niesymetryczny rozkład pobudzenia mózgu w czasie analizy wzrokowej, obejmujący przede wszystkim tylne struktury, położone prawostronnie i przednie, położone lewostronnie.

Zagadnieniem, które ma istotne znaczenie z punktu widzenia praktyki klinicznej jest mózgowa reprezentacja bólu. W szeregu przeprowadzonych dotąd badań porównywano obraz przepływu krwi w mózgu w sytuacji stymulacji bodźcami cieplnymi wywołującymi bądź wrażenie bólu, bądź ciepła. Porównanie obrazów PET w tych dwóch sytuacjach wykazało, że bodziec bólowy wywołuje wzrost aktywności w przedniej części zakrętu obręczy (ryc. 2D) (ROLAND 1992, TALBOT i współaut. 1991). Ponadto niektóre badania wskazywały na aktywację wzgórza (ryc. 2D). Udział kory somatosensorycznej, stanowiącej reprezentację czuciową stymulowanego miejsca (JONES i współaut. 1991, ROLAND 1992, TALBOT i współaut. 1991), pozostaje nadal kontrowersyjny.

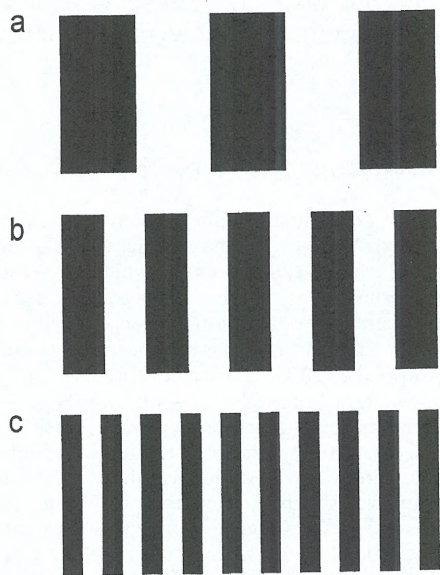
Interesujące dane uzyskano również na temat tak zwanych bóli fantomowych, czyli bóli umiejscawianych w amputowanej kończynie pacjenta. Bóle te są bardzo dotkliwe i stanowią ogromny problem w medycynie. Badania pro-

wadzone za pomocą mapowania aktywności mózgowej ujawniły, że po utracie kończyny obszar korowej reprezentacji tej kończyny jest stopniowo zajmowany przez reprezentację innych, sąsiednich części ciała. Bóle najprawdopodobniej pojawiają się wówczas, gdy proces ten następuje powoli i wiąże się z utrzymywaniem się reprezentacji amputowanej części ciała (KEW 1996).

PAMIĘĆ

Badania lokalnego przepływu krwi w mózgu za pomocą PET pozwoliły ostatnio na weryfikację dotychczasowych danych dotyczących udziału różnych struktur mózgowych w pamięci werbalnej (GRASBY i współaut. 1993). W badaniu stosowano dwa zadania — jedno nie przekraczające i drugie przekraczające pojemność pamięci bezpośredniej. W pierwszym zadaniu osoby badane miały zapamiętać i powtórzyć serie pięciu słów czytanych głośno przez eksperymentatora. W trakcie badania trwającego około 2 min. prezentowano dziewięć takich pięcioelementowych zestawów, z których każdy zawierał inne słowa. Odtworzenie następowało zaraz po ekspozycji każdej serii. W drugim zadaniu osoby badane proszono o zapamiętanie piętnastoelementowego zestawu słów. Podczas trwania dwuminutowego badania PET tę samą listę prezentowano trzykrotnie, zapewniając tym samym jej wyuczenie i przechowanie w magazynie pamięci długotrwałej. Po każdej ekspozycji proszono osoby biorące udział w badaniu o odtworzenie prezentowanych słów. Obraz PET uzyskany podczas pierwszego zadania porównywano z obrazem uzyskanym przy drugim zadaniu. Zakładano przy tym, że zadania te różni obecność komponentu pamięci długotrwałej. Stwierdzono, że pamięć długotrwała angażuje dodatkowo korę przedczołową, przedklinek i tylną część zakrętu obręczy. Jednocześnie obserwowano spadek przepływu w górnym zakręcie skroniowym. Obraz PET uzyskany podczas dwu zadań pamięciowych odnoszono również do wyników uzyskanych w stanie biernego odpoczynku. Porównanie to wykazało wzrost aktywności we wzgórzu, lewym zakręcie obręczy, prawym zakręcie hipokampa, mózdzku i górnym zakręcie skroniowym. Dane te pokazują, że wiele różnych, czasem odległych od siebie regionów mózgu uczestniczy w mechanizmach pamięci werbalnej. Dowodzą one ponadto, że pamięć długoterminowa i krótkoterminowa może angażować zarówno te same, jak i różne struktury.

SHALLICE i współautorzy (1994) interesowali się lokalizacją szczególnego rodzaju pamięci,



Ryc. 3. Czarno-białe prążki o różnej częstotliwości przestrzennej (a, b, c) — typowe bodźce w badaniach nad percepcją wzrokową.

jaka jest pamięć epizodyczna. Bada się ją na ogół poprzez świadome odtwarzanie przez osobę badaną wydarzeń z przeszłości. Autorzy ci stwierdzili, że podczas zapamiętywania pobudzony jest obszar lewej kory przedczołowej i tylna część zakrętu obręczy, podczas gdy odtwarzanie angażuje przede wszystkim kory przedczołową położoną prawostronnie i przedklinek. Dane te są zbieżne z opisanymi wyżej wynikami pracy dotyczącymi pamięci długotrwałej. Pobudzenie lewej kory przedczołowej

podczas zapamiętywania obserwowano również w badaniach pamięci operacyjnej.

Ciekawe, że większość prac z użyciem metody PET nie wskazuje na szczególne zaangażowanie w procesie zapamiętywania przyśrodkowych struktur skroniowych, których uszkodzenie wywołuje amnezję. Przypuszcza się, że być może w hipokampie zachodzi jedynie rozsięte pobudzenie neuronów (SHALLICE i współaut. 1994), nie ujawniające się dostatecznie wyraźnie w PET.

KLINICZNE ZASTOSOWANIA PET

W przebiegu niektórych chorób ośrodkowego układu nerwowego podstawowym obrazem klinicznym są objawy otępienne. W otępieniu na tle naczyniowym w badaniach radioizotopowych stwierdza się liczne, różnej wielkości ogniska braku przepływu krwi i zużycia glukozy, położone w obu półkulach mózgu.

W otępieniu występującym w przebiegu choroby Alzheimera spadek przepływu krwi i zużycia glukozy obserwuje się symetrycznie w obu okolicach ciemieniowo-skroniowo-potylicznych. Wzorzec ten jest wprost patognomoniczny dla tej jednostki chorobowej. Spadek przepływu krwi i zużycia glukozy w tej jednostce chorobowej są zjawiskami wtórnymi w stosunku do spadku poziomu przemian metabolicznych w tych okolicach.

W chorobie Parkinsona obserwuje się spadek przepływu krwi w obrębie jąder podstawy i wzgórza. Bardziej swoiste wyniki uzyskuje się w badaniach układów receptorowych. U chorych na chorobę Parkinsona badanie z zastosowaniem fluoro(18)-DOPA wskazuje na prawidłowe gromadzenie znacznika w obrębie jąder podstawy. Znacznik ten znakuje receptory postsynaptyczne, które w tej jednostce chorobowej nie ulegają uszkodzeniu. Przyczyną zespołu chorobowego jest ograniczona synteza dopaminy przez neurony skupione w obrębie istoty czarnej. Zastosowanie beta-CIT, radiofarmaceutyku znakującego receptory presynaptyczne wykazuje z kolei brak gromadzenia się znacznika. Badania te pozwalają na różnicowanie między chorobą Parkinsona i innymi jednostkami chorobowymi, których obraz kliniczny jest zbliżony. Stanowią one około 20% przypadków rozpoznawanych jako choroba Parkinsona. Leczenie tych chorych i rokowanie są zupełnie odmienne.

Innym przykładem zastosowania radioizotopowych badań czynnościowych jest diagnostyka padaczki. Czynnikiem decydującym o podwzięciu leczenia operacyjnego padaczki jest

przedoperacyjne określenie położenia ogniska padaczkorodnego. Pozwala to na właściwe planowanie zabiegu operacyjnego. Stosuje się zasadę wykonywania szeregu badań lokalizacyjnych, spośród których istotną rolę przypisuje się przedstawianym napadom (tzw. faza „interictal”) przepływ krwi i metabolizm glukozy w ognisku padaczkorodnym są znacznie upośledzone, natomiast w trakcie napadu padaczkowego (faza „ictal”) odwrotnie, znacznie podwyższone. W badaniach tych wykorzystuje się zarówno technikę pomiaru przepływu krwi, jak i ocenę metabolizmu glukozy.

Kolejnym zastosowaniem technik radioizotopowych jest diagnostyka zmian nowotworowych w obrębie układu nerwowego. Badania te są stosowane w dwóch celach: w celu określenia stopnia złośliwości nowotworu (podwyższone zużycie glukozy przez guz nowotworowy świadczy o jego złośliwości) oraz stwierdzenia ewentualnego wznowienia procesu nowotworowego po leczeniu operacyjnym i radioterapii. W ocenie wznowienia procesu nowotworowego inne techniki diagnostyczne często okazują się zawodne, natomiast badanie z zastosowaniem deoksyglukozy lub znakowanej metioniny pozwalają w sposób swoisty odróżnić tkankę nowotworową od zmian pooperacyjnych i po radioterapii (tab. 1).

Tabela 1. Podstawowe badania kliniczne z zastosowaniem metod radioizotopowych

Neurologia	choroby otępienne: choroba Alzheimera, otępienie naczyniopochodne, w przebiegu AIDS, choroba Parkinsona
Psychiatria	schizofrenia, depresja, ocena właściwego dawkowania leków
Neurochirurgia	określenie położenia ogniska padaczkorodnego, nawrót procesu nowotworowego, ustalenie stopnia złośliwości procesu nowotworowego

Zaburzenia w przepływie krwi i czynności układów receptorowych zostały również opisane u chorych cierpiących na różne schorzenia psychiatryczne. Przykładem może być schizofrenia, w przebiegu której stwierdza się zwię-

kszony przepływ krwi w obrębie płatów czołowych oraz zwiększoną aktywność układu receptorowego dopaminergicznego. Zastosowanie odpowiedniej dawki leków prowadzi do normalizacji tych wskaźników.

OGRANICZENIA METODY PET

Gwałtowny rozwój technik obrazowania mózgu, jaki dokonał się w ostatnim dziesięcioleciu, pozwolił na wizualizację pracującego mózgu i ukazanie obszarów uczestniczących w realizacji różnych procesów umysłowych. Badania te i ich interpretacja napotykają jednak wiele trudności, które ograniczają potencjał poznawczy, jaki teoretycznie metody te niosą ze sobą (SERGENT 1994). Wyniki badań PET są często niejednoznaczne lub nawet sprzeczne. Poniżej przedstawiamy zasadnicze słabości metody PET, stanowiące najczęstsze źródło obserwowanych rozbieżności.

Podstawową wadą metody PET jest jej niska rozdzielczość czasowa. Wykazuje więc ona stosunkowo małą przydatność do badań, w których istotnym elementem jest obserwacja zmian aktywności mózgowej w czasie. W tego typu badaniach wykorzystuje się inne metody, na przykład elektrofizjologiczne (por. inne artykuły w niniejszym numerze Kosmosu). Minimalny czas skaningu potrzebny na detekcję wystarczającej liczby fotonów wynosi kilkadziesiąt sekund. Powstający obraz odpowiada więc zsumowanym procesom mózgowym zachodzącym w tym stosunkowo długim odcinku czasu. Z tego względu w badaniach PET na ogół stosuje się zadania, które według założeń eksperymentatorów, zapewniają w miarę jednorodną aktywność mózgową w trakcie ich wykonywania.

Już we wstępie wspomniano, że wyniki badań PET mają względny charakter. Ocena, jakie obszary mózgu warunkują prawidłowy przebieg określonej funkcji, opiera się na porównaniu dwóch obrazów, uzyskanych podczas wykonywania różnych zadań. Wzorec aktywności mózgowej związanej z wykonywaniem określonej funkcji uzyskuje się poprzez odjęcie jednego obrazu od drugiego. Ostateczny wynik więc zależy w ogromnym stopniu od doboru zadań i od teoretycznych przesłanek leżących u ich podstawy. Sprzyja to oczywiście niejednoznaczności uzyskiwanych wyników i ich interpretacji.

Kolejna trudność wynika z niepewności założenia, iż podczas trwania badania osoba rzeczywiście wykonuje oczekiwane przez eksperymentatora operacje umysłowe oraz że wyko-

nuje tylko te a nie inne operacje. Nigdy jednak nie możemy mieć pewności, że założenie to jest prawdziwe. W trakcie badania pacjenci (nawet wbrew ich własnej woli) mogą myśleć o zupełnie innych sprawach, nie związanych z samym badaniem. To zaś w oczywisty sposób może zmniejszać uzyskiwany obraz pracy mózgu.

Interpretacja wyników PET najczęściej polega na określeniu obszarów z największym metabolizmem lub największym przepływem krwi i przypisaniu im funkcji stanowiących podstawę wykonywanych przez osobę badaną operacji. Rozumowanie takie całkowicie pomija fakt, iż połączenia w mózgu mają charakter nie tylko pobudzający ale i hamujący. Te ostatnie zaś mogą mieć zasadnicze znaczenie dla przebiegu badanych funkcji. Ponadto wiadomo, iż nabieranie wprawy w danym zadaniu wiąże się z obniżeniem aktywności obszarów w nie zaangażowanych. Jest więc możliwe, że struktury wykonujące daną funkcję w sposób bardziej efektywny będą wykazywały mniejszy stopień pobudzenia niż struktury mniej efektywne.

Przedstawione trudności metodyczne i teoretyczne, na jakie napotykają badacze stosujący PET, nie przesądzają o nieprzydatności tej metody w badaniach nad mózgiem. Wręcz przeciwnie, z metodą tą ciągle wiąże się ogromne nadzieje. Uświadomienie sobie jej ograniczeń może jednak stanowić ważny krok na drodze ulepszania samej metody oraz sposobu przeprowadzania i interpretacji badań.

PET oraz inne metody obrazowania mózgu stwarzają nowe perspektywy dla zrozumienia funkcjonalnej organizacji mózgu człowieka. Jednakże po okresie ogromnego entuzjazmu, jaki towarzyszył wprowadzeniu metody PET do badań nad mózgiem, obecnie stosunek do tej metody jest znacznie bardziej krytyczny ze względu na szereg ograniczeń i trudności interpretacyjnych z nią związanych. Coraz częściej też jest wyrażany pogląd, że jedynie równoczesne używanie różnych metod daje możliwość rzetelnej weryfikacji uzyskanych danych oraz gwarantuje postęp wiedzy o mózgu, procesach umysłowych i o relacjach pomiędzy nimi.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) AND ITS APPLICATION IN CLINICAL DIAGNOSIS AND FUNCTIONAL BRAIN ORGANIZATION STUDIES

Summary

Recent advances in positron emission tomography (PET) and other brain-imaging techniques have made it possible to visualize the working brain while a human subject is thinking, speaking or planning an action. PET provides researchers with an opportunity to infer the neuroanatomy of a given function. Subjects either inhale or are injected with a radioactive material that binds to a physiologically active compound in the body. This serves as a tracer of blood flow and metabolic processes that reflect the activation of a given structure by emitting gamma rays

which may be detected through a tomograph. PET research has produced findings that extend our knowledge on several important issues such as cerebral representation of language, perception, attention or memory. It has also proven to be an important source of information for clinical diagnosis of various neurological and psychiatric diseases. The present article provides a short review of main achievements in those fields. However, functional brain imaging is not exempt from methodological and theoretical difficulties. The main limitations of the method have been outlined.

LITERATURA

- DAMASIO H., GRABOWSKI T. J., TRANEL D., HICHA R. D., DAMASIO A. R., 1996. *Neural basis for lexical retrieval*. *Nature* 380, 499-505.
- DEMONET J.-F., CHOLLET F., RAMSAY S., CARDEBAT D., NESPAULOUS J. L., WISE R., RASCAL A., FRACKOWIAK R., 1992. *The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects*. *Brain* 115, 1753-1768.
- GRASBY P. M., FRITH C. D., FRISTON K. J., BENCH C., FRACKOWIAK R. S., DOLAN R. J., 1993. *Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function*. *Brain* 116, 1-20.
- GULYAS B., ROLAND P. E., 1995. *Cortical fields participating in spatial frequency and orientation discrimination: Functional anatomy by positron emission tomography*. [W:] HENKIN R. E. (red.) *Human Brain Mapping* 3, 133-152, Nuclear Medicine, Mosby 1996.
- HOWARD D., PATTERSON K., WISE R., BROWN W. D., FRISTON K., WEILLER C., FRACKOWIAK R., 1992. *The cortical localization of the lexicons: Positron emission tomography evidence*. *Brain* 115, 1769-1782.
- JONES A. K. P., BROWN W. D., FRISTON K. J. Gr., L. Y., FRACKOWIAK R. S. J., 1991. *Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography*. *Proc. R. Soc. London, Ser. B* 244, 39-44.
- KEW J. J. M., 1996. *PET studies of plasticity in human amputees*. Paper presented at the 2nd meeting of European Neuroscience, Strasbourg.
- KINOMURA S., LARSSON J., GULYAS B., ROLAND P. E., 1996. *Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei*. *Science* 271, 512-515.
- MANDELKERN M. A., 1995. *Nuclear techniques for medical imaging: Positron Emission Tomography*. *Ann. Rev. Nucl. Sci.* 45, 205-254.
- MENARD M. T., KOSSLYN S. M., THOMPSON W. L., ALPERT N. M., RAUCH S. L., 1996. *Encoding words and pictures: A positron emission tomography study*. *Neuropsychologia* 34, 185-194.
- PARGO J. V., FOX P., RAICHEL M. E., 1991. *Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography*. *Nature* 349, 61-64.
- PAULESU E., FRITH C. D., FRACKOWIAK R. S. J., 1993. *The neural correlates of the verbal component of working memory*. *Nature* 362, No. 6418, 342-345.
- PETERSEN S. E., FOX P. T., POSNER M. I., MINTUN M., RAICHEL M. E., 1988. *Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing*. *Nature* 331, 585-589.
- POSNER M. I., PETERSEN S. E., FOX P. T., RAICHEL M. E., 1988. *Localization of cognitive operations in the human brain*. *Science* 240, 1627-1631.
- POWERS W. J., MARCUS E., RAICHEL E., 1985. *Positron Emission Tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man*. *Stroke* 16, 361-376.
- ROLAND P., 1992. *Cortical representation of pain*. *TINS* 15, 250-253.
- SERGEANT J., 1994. *Brain-imaging studies of cognitive functions*. *TINS*, 17, 221-226.
- SHALLICE T., FLETCHER P., FRITH C. D., GRASBY P., FRACKOWIAK R. S., DOLAN R. J., 1994. *Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory*. *Nature* 368, 633-635.
- SHAYWITZ B. A., SHAYWITZ S. E., PUGH K. R., CONSTABLE R. T., SKUDLARSKI P., FULBRIGHT R. K., BRONEN R. A., FLETCHER J. M., SHANKWEILER D. P., KATZ L., GORE J. C., 1995. *Sex differences in the functional organization of the brain for language*. *Nature* 373, 607-609.
- TALBOT J. D., MARRET S., EVANS A. C., MEYER E., BUSHNELL M. C., DUNCAN G. H., 1991. *Multiplex representation of pain in human cerebral cortex*. *Science* 251, 1355-1358.
- WISE R., CHOLLET F., HADARU, FRISTON K., HOFFNER E., FRACKOWIAK R., 1991. *Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval*. *Brain* 114, 1803-1817.
- ZEKI S., WATSON J. D. G., LUECK C. J., FRISTON K. J., KENNARD C., FRACKOWIAK R. S. J., 1991. *Direct demonstration of functional specialization in human visual cortex*. *J. Neurosci.* 11, 641-649.