

Ανάπτυξη της μεθόδου της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας στην Ελλάδα

Ν. Σμυρνής,¹ Ι.Α. Μαλογιάννης,¹ Ι. Ευδοκίμης,² Μ. Παπαθανασίου,³
Α. Μαντάς,² Π. Μπαράς,⁴ Δ. Κελέκης,³ Γ.Ν. Χριστοδούλου¹

¹Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

²Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

³Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο

⁴Phillips Medical Systems A.E.

Ψυχιατρική 2005, 16:328–340

Την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκε διεθνώς μια νέα μέθοδος λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου, η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). Η μη επεμβατική αυτή μέθοδος επέτρεψε τη μελέτη του ανατομικού υποστρώματος γνωσιακών λειτουργιών στον άνθρωπο, με εξαιρετική χωρική ανάλυση, προσφέροντας ένα νέο εργαλείο στην από το παρελθόν γνωστή αναζήτηση της σύνδεσης εγκεφάλου και νου. Στο άρθρο που ακολουθεί γίνεται μια ανασκόπηση των βασικών αρχών εφαρμογής της μεθόδου και ακολουθεί η περιγραφή της πρώτης μελέτης στη χώρα μας με fMRI σε μια προσπάθεια καταγραφής των περιοχών που ενεργοποιούνται στην κατανόηση του προφορικού λόγου. Τέλος, γίνεται μια σύντομη συζήτηση των τωρινών και μελλοντικών πιθανών εφαρμογών της μεθόδου, με έμφαση στην Ψυχιατρική.

Λέξεις ευρετηρίου: νευραπεικονιστικές μέθοδοι, BOLD-fMRI, γνωσιακές λειτουργίες, λειτουργική ανατομία, κατανόηση λέξεων, επεξεργασία λόγου.

Εισαγωγή

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) αποτελεί μέθοδο λειτουργικής νευραπεικόνισης, η οποία

εκμεταλλεύεται την τεχνική του μαγνητικού συντονισμού, όπως η κλασική μαγνητική τομογραφία, προκειμένου να δημιουργήσει εικόνες του εγκεφάλου ευαίσθητες στη μεταβολή της αιματικής ροής

που παρατηρείται στο τριχοειδικό δίκτυο, όταν ο νευρικός ιστός «λειτουργεί».

Η μελέτη της λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου αποτέλεσε βασικό ενδιαφέρον κάποιων ερευνητών ήδη από τα τέλη του 19ου αιώνα. Μόλις το 1881 ο Ιταλός φυσιολόγος Angelo Mosso έκανε την παρατήρηση ότι στον άνθρωπο η νευρωνική δραστηριότητα σχετίζεται με την τοπική εγκεφαλική αιματική ροή.¹ Λίγα χρόνια αργότερα παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν από τους Roy και Sherrington σε πειραματόζωα.² Οι αντιρρήσεις όμως άλλων ερευνητών και η έλλειψη επαρκών πειραματικών μέσων οδήγησαν σε ελάττωση του ενδιαφέροντος για τη συγκεκριμένη παρατήρηση. Πέρασε από τότε περίπου μισός αιώνας μέχρι το 1955 που οι Kety και Sokoloff ανέπτυξαν την αυτοραδιογραφική μέθοδο μέτρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής,³ την οποία βελτίωσαν οι Ingvar και Lassen,⁴ χωρίς και πάλι να εκτιμηθούν δεόντως οι συγκεκριμένες τεχνικές. Ακολούθησε η ανάπτυξη της τεχνικής της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET),⁵ η οποία στη δεκαετία του 1980 άρχισε να χρησιμοποιείται και να επικρατεί στον χώρο των νευροεπιστημών.

Η πρώτη επιτυχής προσπάθεια μελέτης της λειτουργικής οργάνωσης του εγκεφάλου και χαρτογράφησης του με τη χρήση του μαγνητικού συντονισμού πραγματοποιήθηκε την άνοιξη του 1991 στο κέντρο Μαγνητικής Τομογραφίας του Γενικού Νοσοκομείου της Μασαχουσέτης στη Βοστώνη και έδωσε τη δυνατότητα εντοπισμού των εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται στη διάρκεια μιας συγκεκριμένης δοκιμασίας, προσφέροντας έναν ιδιαίτερα ικανοποιητικό βαθμό χωρικής ανάλυσης που έφθανε τα 2 mm και έναν βαθμό χρονικής ανάλυσης που έφθανε τα λίγα δευτερόλεπτα.

Βασικές αρχές του fMRI

Αρχές λειτουργίας της μαγνητικής τομογραφίας. Στη μαγνητική τομογραφία, το λαμβανόμενο σήμα το οποίο μετατρέπεται σε εικόνα προέρχεται σχεδόν αποκλειστικά από τα πρωτόνια του υγρού των ιστών (το υδρογόνο του ύδατος του υγρού των ιστών).

Κάθε πρωτόνιο, το οποίο είναι θετικά φορτισμένο και έχει μία γωνιακή ταχύτητα λόγω της κίνησης γύρω από τον άξονά του (spin), παράγει ένα στοιχειώδες μαγνητικό πεδίο. Οι άξονες των στοιχειωδών αυτών μαγνητικών πεδίων, προκειμένου για ένα δίκτυο πρωτονίων, διατάσσονται τυχαία. Όταν εφαρμοσθεί εξωτερικά το ισχυρό μαγνητικό πεδίο του μαγνητικού τομογράφου, όλα τα πρωτόνια διατάσσονται (όσον αφορά τα δικά τους πεδία) παράλληλα και αντιπαράλληλα με αυτό του μαγνήτη. Στη συνέχεια ο μαγνητικός τομογράφος εκπέμπει μία ώση ραδιοσυχνότητας που προκαλεί εκτροπή των πρωτονίων κατά 90° ή 180°, τα οποία ακολούθως επανέρχονται στην αρχική, προ του παλμού, θέση τους σε χρόνο που κυμαίνεται από αρκετά δέκατα του δευτερολέπτου μέχρι κάποια δευτερόλεπτα. Στη διάρκεια αυτού του χρόνου, το μαγνητικό πεδίο που είχε δημιουργηθεί εγκάρσιως (καθέτως) σε αυτό του μαγνητικού τομογράφου παράγει σήμα, το οποίο ανιχνεύεται από τη συσκευή. Εάν ένας νέος παλμός εφαρμοσθεί πριν την πλήρη επάνοδο όλων των πρωτονίων, ένα δεύτερο μικρότερο σήμα λαμβάνεται. Ο ρυθμός επανόδου περιγράφεται από τον χρόνο T1 (επιμήκης – χρόνος επανόδου των πρωτονίων στις προ της διεγέρσεως, κατά τον επιμήκη μαγνητισμό του τομογράφου, τιμές τους). Ο χρόνος αυτός εξαρτάται από το είδος του ιστού, το οποίο περιέχει τα πρωτόνια (π.χ. για το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο είναι πιο κοντά στο νερό, ο χρόνος αυτός είναι περίπου 3 sec, ενώ για τη λευκή ουσία, όπου τα μόρια του νερού αλληλεπιδρούν πιο ισχυρά με τις λιπιδικές μεμβράνες και τα ενδοκυττάρια σωματίδια, ο χρόνος αυτός περιορίζεται στο μισό δευτερόλεπτο). Έτσι, μεταβάλλοντας τους χρόνους μεταξύ των χορηγούμενων παλμών, η αντίθεση και τελικά η διακρίσιμότητα μεταξύ διαφορετικής σύστασης ιστών με διαφορετικούς T1 μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα σαφής.

Ο ρυθμός του χρόνου μηδενισμού του εγκάρσιου πεδίου, το οποίο δημιουργήθηκε με τον παλμό ραδιοσυχνότητας ονομάζεται T2 (εγκάρσιος). Συγκεκριμένα, ο χορηγηθείς παλμός είχε προσανατολίσει όλα τα πρωτόνια εγκάρσιως στο αρχικό πεδίο του

μαγνήτη σε ταλάντωση γύρω από τον άξονά τους στην ίδια φάση. Με τη διακοπή του παλμού για κάθε πρωτόνιο αρχίζει η απώλεια αυτής της φάσης, ο ρυθμός της οποίας καθορίζει τον χρόνο T2. Η απώλεια της κοινής φάσης οφείλεται στην ανομοιογένεια αυτού του ίδιου του μαγνητικού πεδίου κάθε πρωτονίου, αλλά και σε ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Τέτοιες ανομοιογένειες μπορούν να προκληθούν από ουσίες, οι οποίες έχουν παραμαγνητικές ιδιότητες, παραμορφώνουν το πεδίο και οδηγούν σε ταχύτερη απώλεια της φάσης και επομένως σε ελάττωση του σήματος.

BOLD fMRI – Οι πρώτες μελέτες. Το 1991, στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, οι Belliveau και συν. υπολόγισαν την εγκεφαλική αιματική ροή βασιζόμενοι στην ελάττωση του σήματος μαγνητικού συντονισμού έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου, που είναι ουσία με παραμαγνητικές ιδιότητες. Ακολούθως, η ίδια ομάδα πραγματοποίησε την πρώτη fMRI μελέτη σε ανθρώπους, με χορήγηση γαδολινίου, χαρτογραφώντας τον οπτικό φλοιό και την ενεργοποίησή του στην παρουσία οπτικού ερεθίσματος.⁶

Ακολουθώντας την παρατήρηση ότι η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι περισσότερο παραμαγνητική από την αιμοσφαιρίνη, την οποία είχε κάνει ο Faraday και την οποία υπολόγισε υπολόγισε πειραματικά ο Pauling,⁷ οι Ogawa⁸ και Turner,⁹ δουλεύοντας παράλληλα σε πειραματόζωα, κατέληξαν ότι είναι δυνατή η χρήση των παραμαγνητικών ιδιοτήτων της δεοξυαιμοσφαιρίνης για τη χαρτογράφηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας με τη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση μιας περιοχής του εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αιματικής ροής στην περιοχή και τη συνολική αύξηση της οξυγόνωσης. Η παροχή αίματος στην ενεργοποιημένη περιοχή είναι μεγαλύτερη από τις ανάγκες των κυττάρων σε οξυγόνο, με αποτέλεσμα την τοπική ελάττωση της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης. Η δεοξυαιμοσφαιρίνη όμως έχει παραμαγνητικές ιδιότητες και η μεταβολή αυτή στη συγκέντρωσή της προκαλεί αλλαγές στο μαγνητικό πεδίο,

που με τη χορήγηση μαγνητικού παλμού από τον μαγνητικό τομογράφο οδηγεί στη δημιουργία του σήματος του μαγνητικού συντονισμού. Για τον λόγο αυτόν, το σήμα χαρακτηρίζεται ως εξαρτώμενο από τον βαθμό οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent, BOLD). Λίγο αργότερα, το 1992, η μέθοδος BOLD-fMRI εφαρμόστηκε με επιτυχία από τρεις διαφορετικές ερευνητικές ομάδες,¹⁰⁻¹² σε αντίστοιχα πειράματα χαρτογράφησης της ανθρώπινης εγκεφαλικής λειτουργίας. Στη δεκαετία που ακολούθησε μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας και των μελετών που αφορούν τις νευροεπιστήμες προκύπτει από τη χρήση της τεχνικής αυτής.

Η απεικόνιση που λαμβάνεται με τη μέθοδο BOLD-fMRI θεωρείται ότι αποτελεί ανάλογο της νευρωνικής δραστηριότητας στη λειτουργούσα περιοχή και ακολουθεί τη φυσιολογία της προκλητής (από τη νευρωνική δραστηριότητα) αιμοδυναμικής απάντησης. Στα πλαίσια αυτά, η χρονική ανάλυση που προσφέρει φθάνει τα λίγα δευτερόλεπτα, καθώς η μέγιστη αιμοδυναμική απάντηση εμφανίζεται 5–8 sec μετά τη νευρωνική δραστηριότητα, ενώ η χωρική ανάλυση που προσφέρει είναι της τάξεως των 2–5 mm.¹³

Σχεδιασμός fMRI μελέτης. Οι μελέτες fMRI δεν μπορούν να υπολογίσουν την απόλυτη νευρωνική δραστηριότητα βασιζόμενες στην αιμοδυναμική απάντηση που αυτή προκαλεί. Αυτό που μπορούν να μετρήσουν είναι σχετικές μεταβολές στο επίπεδο οξυγόνωσης της αιμοσφαιρίνης και στην αιμοδυναμική δραστηριότητα, συνεπώς και στη νευρωνική δραστηριότητα. Για να μετρηθούν όμως σχετικές μεταβολές, είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός δύο καταστάσεων που θα συγκριθούν μεταξύ τους, για να προκύψει η διαφορά. Ο σχεδιασμός αυτός στηρίζεται στη μέθοδο της αφαίρεσης, η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Γερμανό φυσιολόγο Franciscus Donders πριν περίπου 130 χρόνια.¹² Ο Donders, μελετώντας αποκλειστικά λανθάνοντες χρόνους, πρότεινε ότι η αύξηση του λανθάνοντος χρόνου μιας γνωσιακής διεργασίας σημαίνει πρόσθετη γνωσιακή επεξεργασία. Έτσι, αφαιρώντας τον χρόνο απάντησης σε ένα φωτεινό ερέθισμα από τον

χρόνο απάντησης σε ένα έγχρωμο φωτεινό ερέθισμα, κατέληξε ότι η διαφορά των 50 ms που διεπίστωσε αντιπροσώπευε τον χρόνο επεξεργασίας του χρώματος.

Δύο σημεία, επί των οποίων έχει ασκηθεί κριτική στη συγκεκριμένη μέθοδο και πρέπει κάθε ερευνητής που την χρησιμοποιεί να έχει υπ' όψιν, είναι η παραδοχή ότι η εγκεφαλική δραστηριότητα κλιμακώνεται γραμμικά και η παραδοχή ότι οι γωσιακές διεργασίες είναι προσθετικές (υπόθεση της γνήσιας προσθήκης), δηλαδή ότι η προσθήκη της νέας δραστηριότητας δεν μεταβάλλει την προϋπάρχουσα. Οι ανωτέρω παραδοχές αποτελούν πεδίο εκτεταμένων συζητήσεων και προσπάθειας ανάπτυξης νέων μοντέλων στην πραγματοποίηση fMRI μελετών.¹³ Παρά ταύτα, ο σχεδιασμός μελετών βασιζόμενων στη μέθοδο της αφαίρεσης έχει δώσει πλήθος αξιόπιστων αποτελεσμάτων και συνεχίζει να αποτελεί το ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο. Ένα σημείο που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής από τους ερευνητές που πραγματοποιούν μελέτες λειτουργικής νευροεικόνισης βασιζόμενοι σε αυτό το μοντέλο, είναι η ανάγκη μεταβολής μιας και μόνο παραμέτρου μεταξύ των δύο συγκρινόμενων καταστάσεων (είτε στο ερέθισμα με διατήρηση της ίδιας διαδικασίας απάντησης είτε στη διαδικασία απάντησης με διατήρηση ίδιου του ερεθίσματος).

Έτσι, ο κλασικός σχεδιασμός ενός πειράματος fMRI προβλέπει τη χρήση δύο διαφορετικών καταστάσεων, μιας κατάστασης ενεργοποίησης και μιας κατάστασης ελέγχου, οι οποίες εναλλάσσονται μεταξύ τους κατά περιόδους (epochs), ενώ στη διάρκεια μιας περιόδου εμφανίζεται αποκλειστικά η δοκιμασία ενεργοποίησης ή η δοκιμασία ελέγχου. Η διάρκεια κάθε περιόδου πρέπει να είναι τέτοια που να επιτρέπει την καταγραφή της προκαλούμενης αιμοδυναμικής απάντησης. Στη διάρκεια αυτή λαμβάνεται αριθμός εικόνων a , καθεμιάς αποτελουμένης από (συνήθως) 15–25 τομές που καλύπτουν όλο τον εγκέφαλο. Οι εναλλασσόμενες περίοδοι ενεργοποίησης και ελέγχου επαναλαμβάνονται αρκετές φορές, με σκοπό την ενίσχυση της στατιστικής ισχύος του αποτελέσματος (Εικόνες 1 και 2).

Ανάλυση δεδομένων. Η ανάλυση των δεδομένων μιας fMRI καταγραφής περιλαμβάνει μια αρχική χωρική επεξεργασία των δεδομένων και ακολούθως τη στατιστική τους επεξεργασία.

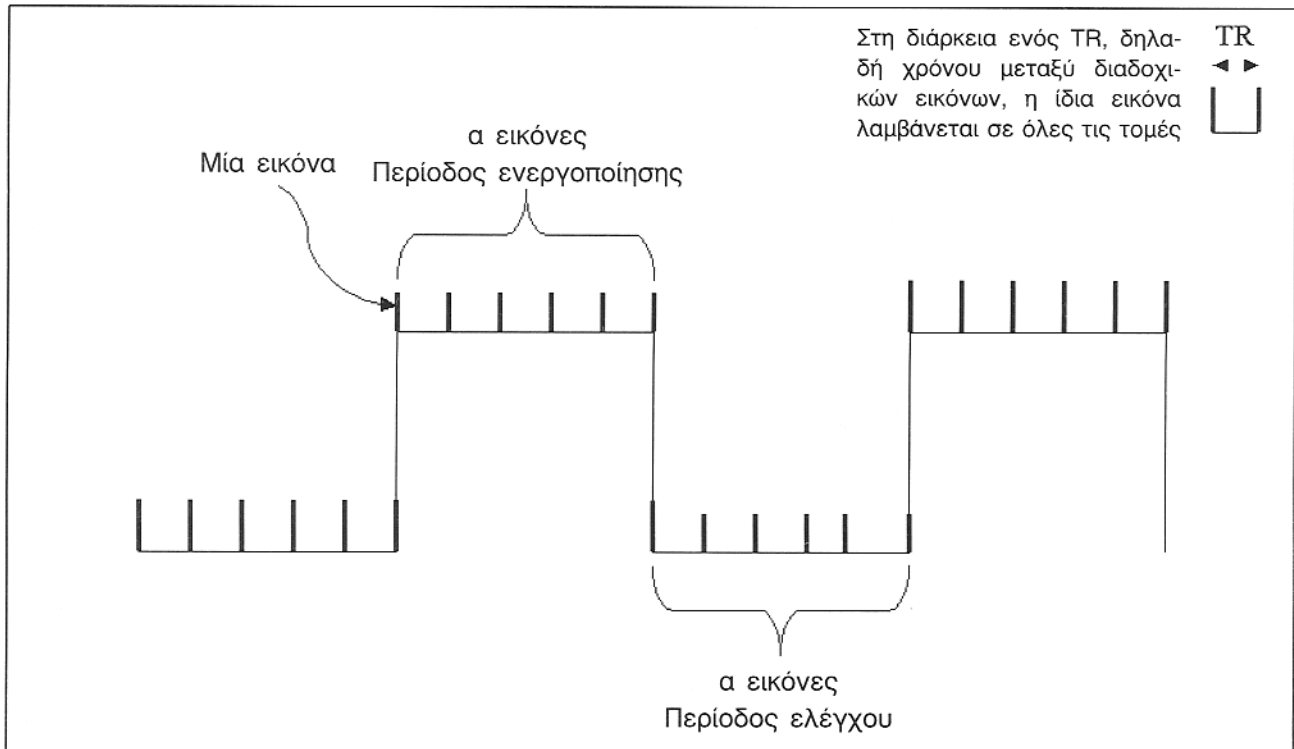
Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις κινήσεις της κεφαλής του εξεταζομένου, καθώς και σε κινήσεις προκαλούμενες από την αναπνοή και την καρδιακή κυκλοφορία. Αποτέλεσμα αυτών των κινήσεων είναι η αλλοίωση του BOLD σήματος. Για τον λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι διόρθωσης των συγκεκριμένων κινήσεων (realignment algorithms).¹⁵ Επίσης, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι που κάνουν δυνατή τη μεταφορά και προβολή των δεδομένων σε κλίμακα πρότυπης εικόνας, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση ενός άτλαντα συντεταγμένων για την έκφραση των αποτελεσμάτων, καθώς και για τη σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ επί μέρους εξεταζομένων.^{16,17} Τέλος, στα πλαίσια της χωρικής επεξεργασίας των δεδομένων, πραγματοποιείται εξομάλυνση του σήματος των δεδομένων με σκοπό την αύξηση του σήματος σε σχέση με τον θόρυβο.

Ακολουθεί η στατιστική ανάλυση των δεδομένων, η οποία ακολουθεί τους κανόνες του γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model) με πραγματοποίηση ως επί το πλείστον των στατιστικών δοκιμασιών t -test και ανάλυσης της διακύμανσης (ANOVA) και δημιουργία του στατιστικού χάρτη, ο οποίος αποτελεί μία εικόνα βασισμένη στη στατιστική που έχει πραγματοποιηθεί για κάθε στοιχειώδες σημείο (voxel).

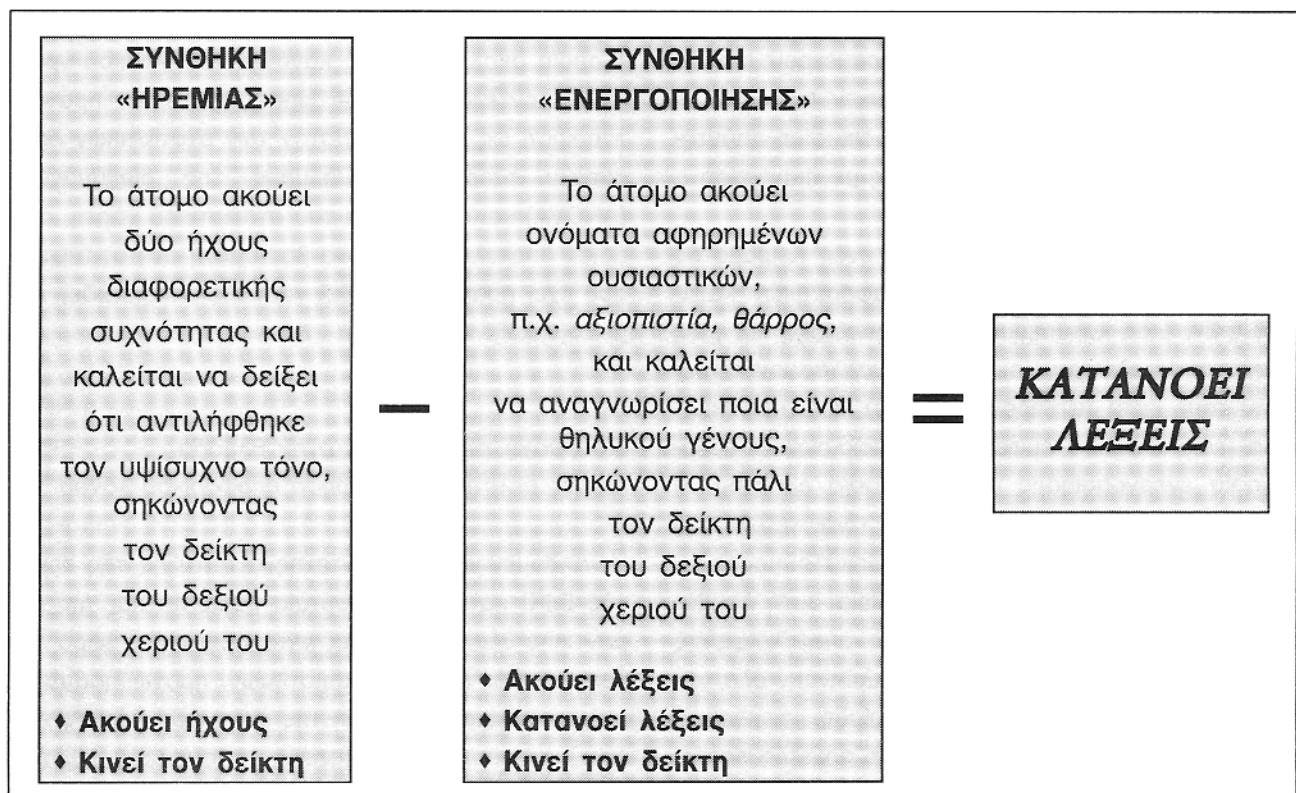
Εφαρμογή της μεθόδου στην Ελλάδα.

Πρώτη μελέτη – Κατανόηση προφορικού λόγου

Δεδομένης της ταχύτατης ανάπτυξης της τεχνικής fMRI κατά την τελευταία δεκαετία και της σημαντικής θέσης που έχει καταλάβει στον χώρο της έρευνας και των νευροεπιστημών, προχωρήσαμε σε μια ερευνητική ανάπτυξη της στη χώρα μας. Αρχικά πραγματοποιήθηκαν πιλοτικές καταγραφές ενεργοποίησης του κινητικού φλοιού τα αποτελέσματα των οποίων ήταν συμβατά με τη διεθνή βιβλιογραφία.



Εικόνα 1. Σχεδιασμός πειράματος fMRI.



Εικόνα 2. Σχεδιασμός πειράματος κατανόησης λόγου για fMRI.

Στη συνέχεια αποφασίσαμε την πραγματοποίηση fMRI μελέτης των ενεργοποιήσεων κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιας δοκιμασίας κατανόησης του προφορικού λόγου.

Ο ακριβής καθορισμός των ενεργοποιούμενων περιοχών, τόσο στην κατανόηση όσο και στην παραγωγή του λόγου, είναι μεγάλης κλινικής σημασίας, προκειμένου για ασθενείς, οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε εγκεφαλική χειρουργική επέμβαση, όπως ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες και επιληψία. Ειδικά σε ασθενείς με επιληψία, ο προεγχειρητικός καθορισμός των περιοχών του λόγου είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς συχνά οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν σε πολύ μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό άτυπη οργάνωση των εγκεφαλικών περιοχών του λόγου.^{18,19} Επίσης, οι βραδέως αναπτυσσόμενοι όγκοι οδηγούν σε αναδιοργάνωση των αντίστοιχων περιοχών του φλοιού και ακόλουθη εμφάνιση ατυπίας. Τα δεδομένα αυτά πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπ' όψιν και ο προεγχειρητικός καθορισμός των αντίστοιχων περιοχών στον εγκέφαλο του ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας, προκειμένου να καθορισθούν τα όρια της χειρουργικής επέμβασης και της εξαίρεσης εγκεφαλικού ιστού, διατηρώντας ανέπαφη τη γλωσσική λειτουργία. Μέχρι προσφάτως η προεγχειρητική εκτίμηση των περιοχών του λόγου βασιζόταν αποκλειστικά σε επεμβατικές τεχνικές. Μια από αυτές είναι η δοκιμασία ενδοκαρωτιδικής χορήγησης αμοβαρβιτάλης (Wada test), η οποία παρέχει πληροφορίες για την πλαγίωση των λεκτικών, αλλά και των μνημονικών λειτουργιών του ασθενούς.²⁰⁻²² Αν και η δοκιμασία Wada χρησιμοποιείται συχνά, έχει μερικούς σημαντικούς περιορισμούς. Είναι επεμβατική, με εμφάνιση επιπλοκών που φθάνουν το ποσοστό 3-5%,^{23,24} απαιτεί τον ασθενή συνεργάσιμο και σε εγρήγορση, πολλοί δε ασθενείς βρίσκουν την παράλυση και τη διακοπή της λεκτικής λειτουργίας που προκαλείται κατά τη δοκιμασία ιδιαίτερα δυσάρεστη,²⁵ ενώ τέλος παρέχει πληροφορίες που αφορούν αποκλειστικά την πλαγίωση των γλωσσικών λειτουργιών και όχι τον ακριβή εντοπισμό των περιοχών του λόγου. Μία άλλη τεχνική περιλαμβάνει τη χρήση

φλοιώδους ηλεκτρικού ερεθισμού είτε προεγχειρητικά με τη χρήση υποσκληρίδιων ηλεκτροδίων,²⁶ είτε διεγχειρητικά.²⁷⁻²⁹ Και οι τεχνικές αυτές είναι επεμβατικές, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και δυσάρεστες για τον εξεταζόμενο.

Η ανάπτυξη των μεθόδων λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου τα τελευταία χρόνια έχει προσφέρει μία χρήσιμη, μη επεμβατική, ακίνδυνη και εύκολα ανεκτή από τον εξεταζόμενο εναλλακτική λύση για τον προεγχειρητικό εντοπισμό των περιοχών του λόγου. Μια σειρά μελετών τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET),³⁰⁻³⁴ μαγνητο-εγκεφαλογραφίας (MEG),^{18,35} και λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI)³⁶⁻³⁹ είχε ως αντικείμενο την πλαγίωση και τον ακριβή εντοπισμό των λειτουργιών του λόγου, τόσο σε πληθυσμούς υγιών όσο και σε πληθυσμούς ασθενών. Πρόσφατες μάλιστα μελέτες συνέκριναν τη χρήση της μαγνητο-εγκεφαλογραφίας με τη δοκιμασία Wada⁴⁰ και με τον φλοιώδη ηλεκτρικό ερεθισμό,^{18,19} προκειμένου να εντοπισθούν οι φλοιώδεις περιοχές που συμμετέχουν στην κατανόηση του λόγου, και βρέθηκε σχεδόν πλήρης σύμπτωση των αποτελεσμάτων τους.

Πιο συγκεκριμένα, μαγνητο-εγκεφαλογραφικές μελέτες σε υγιείς ανέδειξαν την ενεργοποίηση των οπίσθιων τμημάτων της αριστερής μέσης κροταφικής έλικας κατά τη διαδικασία κατανόησης του προφορικού λόγου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια με τη χρήση του ίδιου πρωτοκόλλου σε συγκριτικές μελέτες καθορισμού των περιοχών του λόγου σε ασθενείς με τη χρήση τόσο της μαγνητο-εγκεφαλογραφίας όσο και διεγχειρητικής πραγματοποιούμενου ηλεκτρικού ερεθισμού.^{18,35}

Όσον αφορά στην ανασκόπηση των μελετών χρήσης της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας για τον εντοπισμό των περιοχών του λόγου, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια.⁴¹ Σε κάποιες μελέτες σύγκρισης της τεχνικής της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας με τη δοκιμασία WADA, τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της αντικατάστασής της δοκιμασίας Wada από τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία, καθόσον τα αποτελέσματα από τη χρήση της τελευταίας είναι σύμ-

φωνα με αυτά της δοκιμασίας Wada, παρέχοντας μάλιστα επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τον ακριβή εντοπισμό των περιοχών των υπεύθυνων για το λόγο.⁴² Σε άλλες όμως μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας με τη δοκιμασία Wada⁴³ και με τον ηλεκτρικό φλοιώδη ερεθισμό⁴⁴ τα αποτελέσματα, όσον αφορά στον εντοπισμό των περιοχών της γλωσσικής λειτουργίας, δεν εμφάνιζαν σύμπτωση μεταξύ τους. Δεδομένης της παρατηρούμενης αυτής ετερογένειας, καθώς και της διαπιστωθείσης αξιοπιστίας των αντίστοιχων αποτελεσμάτων με τη χρήση μαγνητο-εγκεφαλογραφίας, αποφασίσαμε την πραγματοποίηση μελέτης των ενεργοποιούμενων εγκεφαλικών περιοχών κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας κατανόησης προφορικού λόγου και σύγκρισης των αποτελεσμάτων μας με αυτά που έχουν προκύψει και τεκμηριωθεί σε αντίστοιχες μαγνητο-εγκεφαλογραφικές μελέτες.

Υλικό και μέθοδος

Υλικό. Εξετάστηκαν 6 υγιείς δεξιόχειρες με ελεύθερο νευρολογικό και ψυχιατρικό ιστορικό, μέσης ηλικίας 30,66 ετών (25–38). Όλοι οι εξετασθέντες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

Λήψη εικόνων. Για τη λήψη των εικόνων χρησιμοποιήθηκε μαγνητικός τομογράφος 1.5 Tesla (Gyrosan MT-Intera 1.5T Philips Medical System) με ειδικό λογισμικό για τη λήψη ακολουθιών fMRI ευαίσθητων στα επίπεδα οξυγόνωσης των τριχοειδικών αγγείων του εγκεφαλικού ιστού (BOLD). Ελήφθησαν T2 εικόνες (TE 50 ms, TR 3 s, 64 x 64 matrix, voxel size 3.59 x 3.59 x 4, FOV 3.70) με τη χρήση τεχνικής Echo Planar Imaging. Ελήφθησαν 24 οβελιαίες τομές πάχους 4 mm, οι οποίες κάλυπταν όλο τον εγκέφαλο (12 συνεχόμενες τομές σε κάθε ημισφαίριο). Μία σειρά 128 διαδοχικών εικόνων ελήφθη σε κάθε τομή.

Δοκιμασία ενεργοποίησης. Η συνθήκη ενεργοποίησης περιελάμβανε τη διάκριση μεταξύ θηλυκών και ουδέτερων αφηρημένων ουσιαστικών από τον εξεταζόμενο. Η συνθήκη ενεργοποίησης εναλλασσόταν με συνθήκη ελέγχου, κατά την οποία ο εξεταζόμενος έπρεπε να διακρίνει μεταξύ δύο τόνων χαμηλής και υψηλής συχνότητας, αντιστοίχως. Κάθε σειρά των 128 εικόνων αποτελείτο από οκτώ περιόδους ελέγχου και οκτώ περιόδους ενεργοποίησης, οι οποίες εναλλάσσονταν μεταξύ τους, με έναρξη την περίοδο ελέγχου. Κάθε περίοδος διαρκούσε 24 δευτερόλεπτα και στη διάρκεια αυτή λαμβάνονταν 8 εικόνες (ένας κύκλος δοκιμασίας ελέγχου - δοκιμασίας ενεργοποίησης διαρκούσε λοιπόν 48 δευτερόλεπτα και περιελάμβανε 16 εικόνες, ενώ η όλη καταγραφή περιελάμβανε 8 κύκλους, σύνολο 384 δευτερόλεπτα ή 6,4 λεπτά και 128 εικόνες).

Στη δοκιμασία ενεργοποίησης, ο εξεταζόμενος άκουγε ελληνικά αφηρημένα ουσιαστικά θηλυκού ή ουδέτερου γένους που είχαν ηχογραφηθεί στον Η/Υ και είχε πάρει την οδηγία να σηκώνει τον δείκτη του δεξιού χεριού κάθε φορά που άκουγε ένα θηλυκό ουσιαστικό. Στη δοκιμασία ελέγχου, ο εξεταζόμενος άκουγε δύο τόνους συχνότητας 500 Hz ή 700 Hz που παράγονταν από τον Η/Υ και είχε λάβει την οδηγία να σηκώνει τον δείκτη του δεξιού χεριού του κάθε φορά που άκουγε έναν τόνο υψηλής συχνότητας. Και στις δύο δοκιμασίες η ένταση του σήματος (100 Db SPL), η διάρκειά του (0,75 sec), η διάρκεια της προσπάθειας (3 sec) και η συχνότητα των θετικών στόχων (θηλυκό αφηρημένο ουσιαστικό ή τόνος υψηλής συχνότητας — ένας στόχος κάθε οκτώ δευτερόλεπτα) ήταν όμοια για τις δύο συνθήκες (συνθήκη ενεργοποίησης και συνθήκη ελέγχου) (Εικόνα 2).

Ανάλυση δεδομένων. Η ανάλυση των εικόνων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPM 99 (Wellcome Institute, UK). Αρχικά πραγματοποιήθηκε η χωρική επεξεργασία των εικόνων, η οποία περιελάμβανε διόρθωση για τυχόν κινήσεις της κεφαλής και κινήσεις προκαλούμενες από τον καρδιακό παλμό και την αναπνοή, μεταφορά των εικόνων στις διαστάσεις μιας πρότυπης εικόνας με βάση τις συν-

τεταγμένες του ανατομικού άτλαντα των Talairach και Tournoux,¹⁷ που χρησιμοποιείται διεθνώς ως σύστημα αναφοράς για τα αποτελέσματα μελετών λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας και εξασφαλίζει τη συγκρισιμότητα αυτών και, τέλος, εξομάλυνση του σήματος με σκοπό την ενίσχυση του σήματος προς τον θόρυβο. Στο επόμενο στάδιο καθορίστηκε η αφαίρεση του σήματος ενεργοποίησης από το σήμα ηρεμίας για κάθε κάθε σημείο ενεργοποίησης (voxel) και τέλος αναζητήθηκαν τα στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα για κάθε voxel με το κριτήριο t και με το κριτήριο της διορθωμένης σημαντικότητας ($p=0,05$).

Αποτελέσματα

Και οι έξι εξετασθέντες παρουσίασαν ενεργοποίηση στην αριστερή μέση κροταφική έλικα (Brodmann 21)· πέντε από τους έξι παρουσίασαν τη μέγιστη ενεργοποίηση στην περιοχή αυτή και μόνον ένας παρουσίασε τη μέγιστη ενεργοποίηση στη δεξιά μέση κροταφική έλικα, αλλά και αυτός παρουσίασε σημαντική ενεργοποίηση και στην αριστερή μέση κροταφική έλικα.

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τις ενεργοποιηθείσες περιοχές στο αριστερό και το δεξιό ημισφαίριο, στον κροταφικό και μετωπιαίο φλοιό (περιοχές Brodmann εντός παρενθέσεως) για κάθε εξετασθέντα (κωδικό εξετασθέντων 1–6).

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τις συντεταγμένες (x, y, z) της μέγιστης σημειακής (voxel) ενεργοποίησης, τις περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες αυτή η ενεργοποίηση αντιστοιχεί (ενεργοποιηθείσες περιοχές), τον αριθμό (Kc) των σημείων (voxel) που ανήκουν στην ίδια ομάδα με τον μέγιστα ενεργοποιημένο καθώς και τον βαθμό στατιστικής σημαντικότητας αυτής της ενεργοποίησης (κριτήριο διορθωμένης σημαντικότητας $p=0,05$).

Στην εικόνα 3, οι περιοχές ενεργοποίησης προβάλλονται για κάθε εξετασθέντα σε ανατομικό περίγραμμα (glassbrain), καθώς και σε πρότυπη ανατομική εικόνα T1.

Συζήτηση

Τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά προηγούμενων fMRI μελετών, οι οποίες χρησιμοποίησαν επίσης δοκιμασίες κατανόησης προφορικού λόγου και ανέδειξαν περιοχές ενεργοποίησης στην οπίσθια άνω κροταφική αύλακα και στη μέση κροταφική έλικα αριστερά (Brodmann 21/22), καθώς και στην κάτω και μέση μετωπιαία έλικα (Brodmann 9, 44–46). Αντίστοιχες ενεργοποιήσεις μικρότερης έκτασης σημειώθηκαν και σε αυτές τις μελέτες στο δεξιό ημισφαίριο.^{137,39}

Τα ευρήματά μας έρχονται επίσης σε συμφωνία με αυτά προηγούμενων μαγνητο-εγκεφαλογραφικών μελετών που χρησιμοποίησαν δοκιμασίες κατανόησης του προφορικού λόγου και τα οποία έχουν επικυρωθεί συγκρινόμενα με τεχνικές άμεσου φλοιώδους ερεθισμού. Σε σχέση με τα πρωτόκολλα αυτά, στη μελέτη μας πραγματοποιήσαμε επίσης μια δοκιμασία κατανόησης προφορικού λόγου, διαλέγοντας όμως διαφορετικό ερέθισμα σε διαφορετική γλώσσα.⁴¹ Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συμμετοχή όμοιων φλοιικών λεκτικών κυκλωμάτων οδηγεί στην ανάδειξη αντίστοιχων ενεργοποιήσεων, οι οποίες δύνανται να αναδειχθούν με τη χρήση διαφορετικών επί μέρους ερεθισμάτων και διαφορετικών τεχνικών λειτουργικής απεικόνισης.

Συμπεράσματα – Μελλοντικές εφαρμογές

Η επιτυχής εγκατάσταση και εφαρμογή της μεθόδου fMRI στις πρώτες πιλοτικές καταγραφές και στη μελέτη της κατανόησης του προφορικού λόγου ανοίγει το δρόμο για την εφαρμογή της και σε άλλες μελέτες. Ήδη στα δώδεκα περίπου χρόνια εφαρμογής της, στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφεται πλήθος εργασιών που την εφαρμόζουν, προκειμένου να διερευνήσουν τη λειτουργική ανατομία κινητικών και αισθητικών περιοχών, καθώς και πιο πολύπλοκων γνωσιακών διεργασιών. Επίσης, ήδη κάναμε αναφορές στις δυνατότητες κλινικής χρήσης της μεθόδου προς καθορισμό και ακριβή εντοπισμό εγκεφαλικών λειτουργιών σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε νευροχειρουργική επέμβαση.

Πίνακας 1. Ενεργοποιηθείσες περιοχές στο αριστερό και το δεξιό ημισφαίριο, στον κροταφικό και μετωπιαίο φλοιό (περιοχές Brodmann εντός παρενθέσεως) για κάθε εξετασθέντα (κωδικοί εξετασθέντων 1–6).

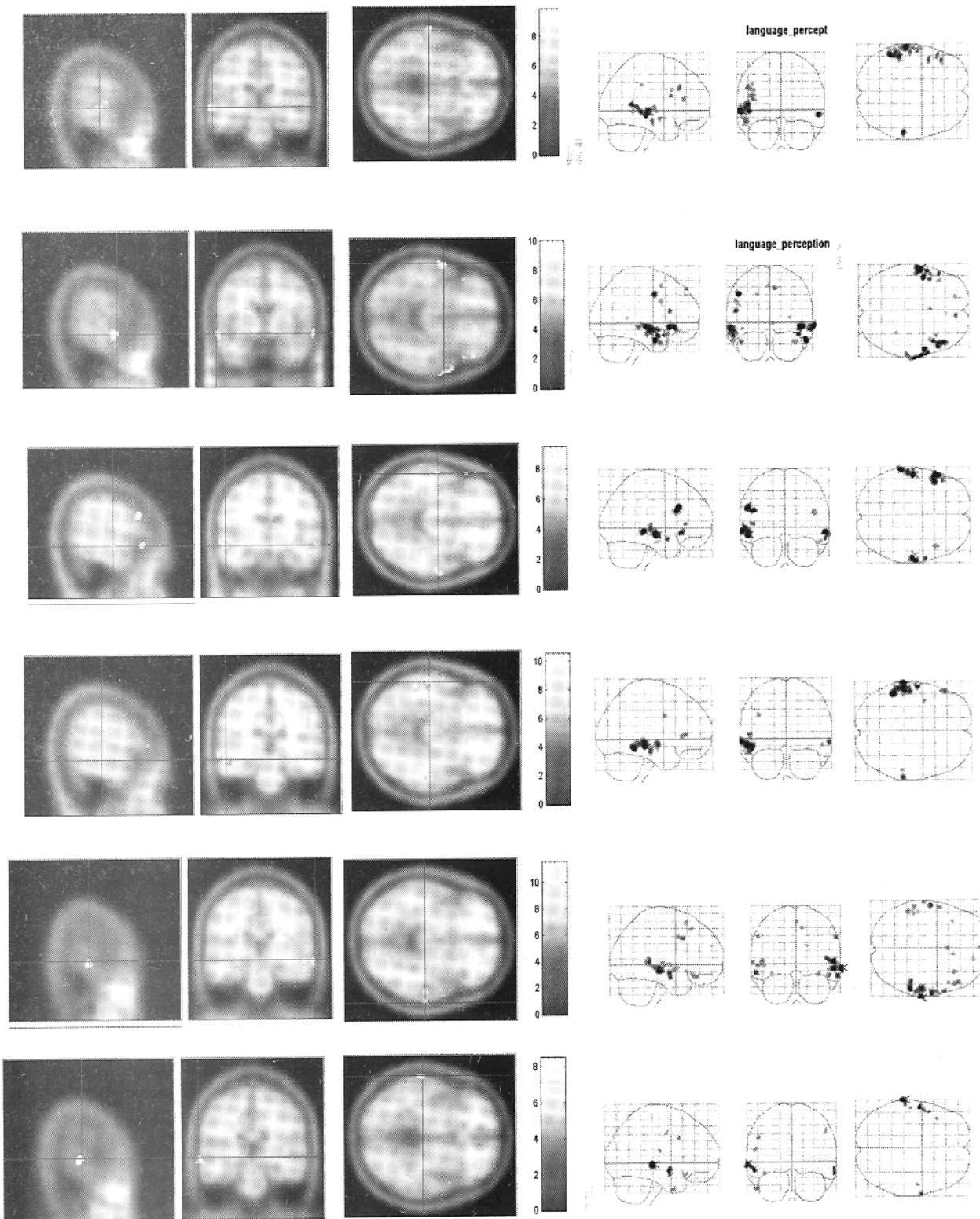
Κροταφικός λοβός	Αριστερά	Δεξιά	Μετωπιαίος λοβός	Αριστερά	Δεξιά
Μέση έλικα (21)	1,2,3,4,5,6	1,2,3,4,5,6	Μέση έλικα (9)	1,3,6	5
Μέση έλικα (22)	1,5	5	Μέση έλικα (46)	1	3
Μέση έλικα (20)	4		Μέση έλικα (6)	5	
Άνω έλικα (22)	1,5	5	Κάτω έλικα (47)	2,3,5,6	2,5
Άνω έλικα (21)	3		Κάτω έλικα (9)	1,2,3	
Άνω έλικα (38)	2	2	Κάτω έλικα (45)	2,3	
Άνω έλικα (41)	5		Κάτω έλικα (46)	4	
Κάτω έλικα (20)	3		Άνω έλικα (6)	2,5	5
(21)	4	5	Άνω έλικα (8)	2	2
			Άνω έλικα (9)		5

Πίνακας 2. Συντεταγμένες (x, y, z) της μέγιστης σημειακής (voxel) ενεργοποίησης και ενεργοποιηθείσες περιοχές του εγκεφάλου.

Εξετασθείς	Kc	p	Συντεταγμένες (x,y,z)	Ενεργοποιηθείσες περιοχές
1	299	< 0,001	-62, -24, -2	Αριστερή μέση κροταφική έλικα (21)
2	217	< 0,001	-62, -2, -10	Αριστερή μέση κροταφική έλικα (21)
3	212	< 0,001	-56, -14, -10	Αριστερή μέση κροταφική έλικα (21)
4	394	< 0,001	-56, -26, -10	Αριστερή μέση κροταφική έλικα (21)
5	187	< 0,001	70, -24, -6	Δεξιά μέση κροταφική έλικα (21)
6	60	< 0,001	-68, -26, -2	Αριστερή μέση κροταφική έλικα (21)

Εξάλλου, στον χώρο της Ψυχιατρικής, η μέθοδος του fMRI έχει ήδη εφαρμοσθεί ευρύτατα με σταθερά και τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Είναι γνωστό και πολυσυζητημένο το εύρημα της μετωπιαίας υπο-

λειτουργίας κατά την πραγματοποίηση δοκιμασιών δρώσης μνήμης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.^{45,46} Η μελέτη των ακουστικών ψευδαισθήσεων έχει αποτελέσει επίσης αντικείμενο έρευνας με τη μέθοδο του



Εικόνα 3. Περιοχές που ενεργοποιούνται στο πείραμα κατανόησης λόγου (παρουσιάζονται οι συντεταγμένες x, y, z των μέγιστων ενεργοποιήσεων και οι προβολές τους σε ανατομικό περίγραμμα και σε T1).

fMRI. Χαρακτηριστικό εύρημα στις μελέτες αυτές είναι η ελαττωμένη δραστηριότητα του πρωτογενούς ακουστικού φλοιού, καθώς και η παρουσία μεταβολών της ενεργοποίησης του συνειρμικού ακουστικού φλοιού σε ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από σχιζοφρένεια και εμφάνιζαν ακουστικές ψευδαισθήσεις.^{47,48} Επίσης η μελέτη με fMRI της συναισθηματικής απάντησης ασθενών με σχιζοφρένεια σε συναισθηματικά φορτισμένες εικόνες ανέδειξε ελαττωμένη δραστηριότητα της αμυγδαλής.⁴⁹ Παρόμοιες μελέτες σε φυσιολογικά άτομα επιβεβαίωσαν τον ρόλο της αμυγδαλής, αλλά και του προμετωπιαίου φλοιού και της έλικας του προσαγωγίου, στη συναισθηματική έκφραση με εμφάνιση χαρακτηριστικών ενεργοποιήσεων στις περιοχές αυτές.⁵⁰ Μελέτες fMRI έχουν επίσης πραγματοποιηθεί και σε αρκετές άλλες νοσολογικές οντότητες της ψυχιατρικής, ανοίγοντας νέους δρόμους προβληματισμού και έρευνας. Ενδεικτικά μόνο αναφέρουμε την ανεύρεση υποφλοιώδους δυσλειτουργίας σε fMRI καταγραφές ασθενών με σύνδρομο Tourette,⁵¹ καθώς και τη χρήση της με-

θόδου για τη μελέτη περιοχών ενεργοποίησης σε ασθενείς με τοξίκωση ή σύνδρομο στέρησης από κοκαΐνη, στις οποίες αναδείχθηκε ενεργοποίηση του μεταϊχμιακού συστήματος και υποφλοιωδών περιοχών (όπως του επικλινούς πυρήνα) κατά τη διάρκεια της τοξίκωσης και ενεργοποίηση ανώτερων φλοιικών περιοχών (όπως του προμετωπιαίου φλοιού) στη διάρκεια της στέρησης.^{52,53}

Τέλος, στα πλαίσια της αναφοράς μας στους τομείς μελέτης και εφαρμογής της μεθόδου της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, είναι σκόπιμο να αναφερθούμε και στη δυνατότητα συνδυασμού της μεθόδου με παράλληλες καταγραφές ηλεκτρο-εγκεφαλογραφίας (EEG) ή μαγνητο-εγκεφαλογραφίας (MEG). Με τον τρόπο αυτόν, επιδιώκεται η αξιοποίηση της αξιολογής χωρικής και της αρκετά καλής χρονικής ανάλυσης που προσφέρει το fMRI με τη χρονική ανάλυση της τάξης των msec που προσφέρουν οι άλλες δύο μέθοδοι, κάνοντας έτσι εφικτές ακόμη πιο άρτιες νευραπεικονιστικές μελέτες.

Development of the functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) method in Greece

N. Smyrnis,¹ I.A. Malogiannis,¹ I. Evdokimidis,² M. Papathanasiou,³ A. Mantas,² P. Baras,⁴ D. Kelekis,³ G.N. Christodoulou¹

¹Psychiatric Clinic of the Athens University, Eginition Hospital, Athens

²Neurologic Clinic of the Athens University, Eginition Hospital, Athens

³B' Actinologic Laboratory of the Athens University, «Sismanogleion» General Hospital, Athens

⁴Phillips Medical Systems S.A.

Psychiatriki 2005, 16:328–340

In the last decade, a new method for the imaging of function in the human brain was developed, namely Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). This non-invasive method enabled the study of the anatomic substrate of cognitive functions in man with very high spatial

resolution, thus offering a new tool in the old search of the connection between brain and mind. In the article that follows a review of the basic principles for applying the method is attempted and then follows the description of the first study in Greece using fMRI in which the brain areas activated during speech comprehension are recorded. Finally, a short discussion of the current and future possible applications of the method is given, with emphasis to psychiatry.

Key words: *neuroimaging methods, BOLD-fMRI, cognitive functions, functional anatomy, word comprehension, speech processing.*

N. Σμυρνής, Ψυχίατρος, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Βασ. Σοφίας 74, 11528, Αθήνα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mosso A. Über den Kreislauf des blutes im menschlichen Gehirn. Von Veit, Leipzig, 1881.
- Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of blood supply of the brain. *J Physiol* 1890, 11:85-108.
- Landau WM, Freygang WH, Roland LP, Sokoloff L, Kety S. *Trans Am Neurol Assoc* 1955, 80:125-129.
- Lassen NA, Hoedt-Rasmussen K, et al. Regional cerebral blood flow in man determined by krypton. *Neurology* 1963, 13:719-727.
- Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron emission transaxial tomograph for nuclear imaging. *Radiology* 1975, 114:89-98.
- Belliveau JW, Kennedy D, McKinstry RC. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991, 254:716-719.
- Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxy-hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1936, 22:210-216.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance Med* 1990, 14:68-78.
- Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J. Echo planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance Med* 1991, 22:159-166.
- Ogawa S, Tank D, Menon R. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:5951-5955.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:5675-5679.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance Med* 1992, 25:390-398.
- Friston K. Imaging cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 1997, 1:21-27.
- Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychologica* 1969, 30:412-431.
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement related effects in Fmri time-series. *Magnetic Resonance Med* 1996, 35:346-355.
- Friston KJ, Ashbuhner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995, 2:165-189.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic atlas of the Human Brain. Thieme Medical, New York, 1988.
- Papanicolaou AC, Simos PG, et al. Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurgery* 1999, 90:85-93.
- Simos PG, Papanicolaou AC, et al. Localization of language specific cortex using MEG and intraoperative stimulation. *J Neurosurgery* 1999, 91:787-796.
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurgery* 1960, 17:266-282.
- Loring DW, Meador KJ, et al. Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia* 1990, 28:831-838.
- Woods RP, Dodrill C, Ojemann, G. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann Neurol* 1988, 23:510-518.
- Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KL, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel J, Jr (ed): *Surgical Treatment of Epilepsies*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1993:341-357.
- Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography. *Stroke* 1987, 18:997-1004.
- Desmond JE, Sum JM, et al. Functional MRI measurement

- of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 1995, 118:1411-1419.
26. Lesser R, Gordon B, Uematsu S. Electrical stimulation and language. *J Clin Neurophysiol* 1994, 11:191-204.
 27. Luders H, Lesser RP, Hahn J, et al. Basal temporal language area demonstrated by electrical stimulation. *Neurology* 1986, 36:505-510.
 28. Ojemann GA. Functional mapping of cortical language areas in adults. Intra-operative approaches. *Adv Neurol* 1993, 63:155-163.
 29. Ojemann, GA. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behav Brain Sci* 1983, 2:189-203.
 30. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988, 331:585-589.
 31. Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 1992, 256:846-849.
 32. Demonet JF, Chollet F, et al. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 1992, 115:1753-1768.
 33. Demonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RSJ. A PET study of cognitive strategies in normal subjects during language tasks: influence of phonetic ambiguity and sequence processing on phoneme monitoring. *Brain* 1994, 117:671-678.
 34. Price CJ, Wise RJS, Warburton EA, et al. Hearing and saying. The functional neuro-anatomy of auditory word processing. *Brain* 1996, 119:919-993.
 35. Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Papanicolaou AC. Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1998, 15:364-372.
 36. McCarthy G, Blamire AM, Rothman DL, Gruetter R, Shulman RG. Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:4952-4956.
 37. Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, et al. Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1995, 52:593-601.
 38. Cuenod CA, Brookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH, Le Bihan D. Functional MRI during word generation using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology* 1995, 45:1821-1827.
 39. Binder JR, Swanson SJ, et al. Determination of language dominance using functional MRI. A comparison with the WADA test. *Neurology* 1996, 46:978-984.
 40. Breier JI, Simos PG, et al. Language dominance determined by Magnetic Source Imaging. A comparison with the Wada procedure. *Neurology* 1999, 53:938-945.
 41. Malogiannis IA, Valaki C, et al. Functional magnetic resonance imaging (fmri) during a language comprehension task. *J Neurolinguistics* (υπό δημοσίευση).
 42. Brockway JP. Two functional magnetic resonance imaging (fMRI) tasks that may replace the gold standard, Wada testing, for language lateralization while giving additional localization information. *Brain Cogn* 2000, 43:57-59.
 43. Worthington C, Vincent DJ, et al. Comparison of functional magnetic resonance imaging for language localization and intracarotid speech amygdala testing in presurgical evaluation for intractable epilepsy. Preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997, 69:197-201.
 44. Schlosser MJ, Luby M, Spencer DD, Awad IA, McCarthy G. Comparative localization of auditory comprehension by using functional magnetic resonance imaging and cortical stimulation. *J Neurosurgery* 1999, 91:626-635.
 45. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43:114-124.
 46. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans Soc London B Biol Sci* 1996, 351:1495-1503.
 47. David AS, Woodruff PW, et al. Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport* 1996, 7:932-936.
 48. Woodruff PW, Wright IC, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia. A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997, 154:1676-1682.
 49. Schneider F, Weiss U, et al. Differential amygdala activation, in schizophrenia during sadness. *Schizophrenia Res* 1998, 34:133-142.
 50. Schneider F, Grodd W, et al. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. *Psychiatry Res* 1997, 76:78-82.
 51. Peterson BS, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:326-333.
 52. Breiter HC, Gollub RL, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997, 19:591-611.
 53. Maas LC, Lukas SE, et al. Functional MRI of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1998, 155:124-126.