

4. Chicca, A., Raduner, S, Pellati, F, et al. (2009). Synergistic immunopharmacological effects of N-alkylamides in *Echinacea purpurea* herbal extracts. *International immunopharmacology*, 9(7), 850–858.
5. Cunha, J, Carlini EA, Pereira AE, et al. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175–185.
6. Dall'Acqua S, Perissutti B, Grabnar I, et al. (2015). Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic *Echinacea* extract formulated in softgel capsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 8–14.
7. Englund A, Morrison PD, Nottage J, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 19–27.
8. Fidyk K, Fiedorowicz A, Strzdała L, Szumny A. (2016).  $\beta$ -caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. *Cancer Medicine*.
9. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, et al. (2006). A pilot clinical study of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British journal of cancer*, 95(2), 197–203.
10. Hajdu Z, Nicolussi S, Rau M, et al. (2014). Identification of endocannabinoid system-modulating N-alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*. *Journal of natural products*, 77(7), 1663–1669.
11. Haller J, Freund TF, Pelczar KG, et al. (2013). The anxiolytic potential and psychotropic side effects of an *echinacea* preparation in laboratory animals and healthy volunteers. *Phytotherapy Research*, 27(1), 54–61.
12. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, et al. (2005). An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*, 435(7045), 1108–1112.
13. Hohmann AG, Tsou K, Walker JM. (1998). Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55, 212-2. *Neuroscience letters*, 257(3), 119–122.
14. Hohmann J, Rédei D, Forgo P, et al. (2011). Alkamides and a neolignan from *Echinacea purpurea* roots and the interaction of alkamides with G-protein-coupled cannabinoid receptors. *Phytochemistry*, 72(14), 1848–1853.
15. Ikeda H, Ikegami M, Kai M, Ohsawa M, Kamei J. (2013). Activation of spinal cannabinoid CB 2 receptors inhibits neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuroscience*, 250, 446–454.
16. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*, 39(2), 167–179.
17. Malek N, Kostrzewa M, Makuch W, et al. (2016). The multiplicity of spinal AA-5-HT anti-nociceptive action in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacological research*, 111, 251–263.
18. Malek N, Kucharczyk M, Starowicz K. (2014). Alterations in the anandamide metabolism in the development of neuropathic pain. *BioMed research international*, 2014.
19. McCormick M. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press.
20. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature*, 395(6700), 381–383.
21. Nicolussi S, Viveros-Paredes JM, Gachet MS, et al. (2014). Guineensine is a novel inhibitor of endocannabinoid uptake showing cannabimimetic behavioral effects in BALB/c mice. *Pharmacological research*, 80, 52–65.
22. Nowak JZ, Zawilska JB. (2004). *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN.
23. Ojha S, Javed H, Azimullah S, Haque ME (2016).  $\beta$ -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Molecular and cellular biochemistry*, 418(1–2), 59–70.
24. Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, et al. (2007). Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*, 52(2), 415–422.
25. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, de Fonseca FR. (2000). The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(6), 218–224.

26. Robson P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 107–115.
27. Starowicz K, Di Marzo V. (2013). Non-psychotropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: “magic bullet” or “multiple-target” strategies?. *European journal of pharmacology*, 716(1), 41–53.
28. Starowicz K, Malek N, Przewlocka B. (2013). Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2(3), 121–132.
29. Sugiura T. (2008). Biosynthesis of anandamide and 2-arachidonoylglycerol. In *Cannabinoids and the Brain* (pp. 15–30). Springer US.
30. Sviženská I, Dubový P, Šulcová A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—a short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(4), 501–511.
31. Touw, M. (1981). The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *Journal of psychoactive drugs*, 13(1), 23–34.
32. Vaughan CW, McGregor IS, Christie MJ. (1999). Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *British journal of pharmacology*, 127(4), 935–940.
33. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 12198–12203.

Jakub Mlost, Magdalena Kostrzewa, Katarzyna Starowicz – Instytut Farmakologii PAN, Zakład Farmakologii Bólu, Pracownia Patofizjologii Bólu, Kraków. **Dr hab. Katarzyna Starowicz**. Email: starow@if-pan.krakow.pl

## JAK BARDZO MOŻEMY PODGLĄDAĆ SWÓJ MÓZG I PO CO TO ROBIĆ?

Mariusz Stasiolek (Łódź)



### Streszczenie

To, co ukryte, budzi naszą ciekawość. W przypadku mózgu, dość szczelnie zamkniętego w czaszce, zainteresowanie podsyca mnogość jego funkcji. Mózg kieruje naszym ciałem, ale to nie wszystko - sprawia, że czujemy, myślimy, mamy wspomnienia. Jednak to wyrafinowane centrum dowodzenia jest również obiektem wielu problemów zdrowotnych. W takich sytuacjach na arenie pojawić się muszą lekarze, a wśród nich neurologi i neurochirurdzy, których orężem, oprócz szerokiej wiedzy i młoteczka neurologicznego lub skalpela, są badania obrazowe. Sposobów podglądania mózgu jest wiele i coraz więcej – możemy skorzystać z tomografii komputerowej, która w przeciągu kilkunastu sekund pokaże nam wnętrze czaszki. Jeśli potrzebujemy bardziej szczegółowych obrazów i mamy więcej czasu możemy posłużyć się rezonansem magnetycznym. Technika ta pozwala ocenić nie tylko strukturę mózgu, ale również jego czynność (dzięki funkcjonalnemu rezonansowi magnetycznemu) czy też szlaki połączeń pomiędzy poszczególnymi jego obszarami (dzięki traktografii), a nawet skład biochemiczny (dzięki spektroskopii). Toczące się w mózgu procesy, nawet na poziomie molekularnym, możemy również analizować na podstawie wyników badań radioizotopowych (np. PET – pozytonowej tomografii emisyjnej). Wachlarz możliwości ciągle rośnie, a wraz z nim nadzieja na poznanie kolejnych tajemnic ludzkiego mózgu i wykorzystanie tej wiedzy dla dobra człowieka.

Artykuł ten jest ilustrowanym przeglądem wybranych technik diagnostycznych, z jakich korzystamy na co dzień w praktyce klinicznej. W świecie, w którym medycyna coraz intensywniej wkracza w życie przeciętnego człowieka, podstawowa wiedza na ich temat może rozwiać wiele wątpliwości i przygotować do położenia się na ruchomym łóżku wjeżdżającym do środka tuby tomografu czy rezonansu magnetycznego.

**Abstract**

What is hidden inspires our interest. In the case of the brain, tightly enclosed in the skull, the curiosity is further fueled by the vast array of its function. The brain governs our body, but that's not all – it enables us to feel, think, recall. However, this sophisticated “headquarters” is by itself a target for various health problems. In such a situation there is a place for the doctor on the stage, in particular for neurologist and neurosurgeon and their tools – knowledge and neurological hammer or scalpel, but also neuroimaging. There are many ways to peek into the brain and the number of possibilities is constantly increasing. We can use computed tomography and gain access to the interior of the skull in a matter of minutes. When we need more details and have more time we can engage magnetic resonance imaging (MRI). This technique allows us not only to see the structure of the brain but also its function (functional MRI), pathways connecting particular brain region (tractography) or even the biochemical components of the tissue (spectroscopy). Processes ongoing in the brain can be also analyzed with methods engaging radionuclides (e.g. positron emission tomography, PET). Thanks to the growing spectrum of imaging modalities, we hope to get better insight into the mysteries of the human brain and in consequence find more effective ways of treatment.

The article summarizes in the simple way the neuroimaging techniques used on the everyday basis in the clinical medicine. In the world of fast expanding medical technology intruding into lives of average citizens, such knowledge may help to be ready to enter one of the scanners when indicated.

**Co mamy w głowie?**

Mózg to niespełna 100 miliardów neuronów, które tworzą misterną sieć bilionów połączeń. A przecież neurony to jedynie ok 10% elementów komórkowych mózgu. Pozostałym, głównie tzw. komórkom glejowym, jeszcze do niedawna przypisywano funkcję pomocniczą (m.in. podporową, odżywczą, obronną). Dzisiaj już wiemy, że tworzą one gigantyczną sieć regulacyjną, wchodząc w niezliczone interakcje z siecią połączeń neuronalnych. Całość obrazu komplikują dodatkowo różne rodzaje połączeń między neuronami (synaps) i innymi komórkami, a także ogromna liczba substancji służących do przekazania sygnału (tzw. neuroprzekazników) – każda związana z innym efektem, trwałością działania, różną zdolnością do oddziaływania na poszczególne komórki i współgrania z innymi neuroprzekaznikami. Wszystko to sprawia, że pojedynczy neuron nic nie znaczy – jest, ujmując temat obrazowo, jak odosobniona mrówka. Tymczasem mózg można porównać do ogromnego mrowiska, gdzie nieustannie coś się dzieje, gdzie panują żywe interakcje i gdzie podział funkcji jest określony, ale zachowana jest pewna plastyczność, dająca zdolność do reakcji na sytuacje nadzwyczajne. W bardzo dużym uproszczeniu – neurony odpowiedzialne za te same zadania również grupują się w osobne struktury, np. hipokampy są związane z tworzeniem pamięci; ciała migdałowe odpowiadają za emocje sterując układem „nagrody i kary”; z kolei substancja czarna i jądro ogoniaste razem

z mózdzkiem kontrolują płynność naszych ruchów. Jednakże pomimo tego, że każdy z nas dysponuje mózgiem ukształtowanym według bardzo zbliżonego planu, to ze względu na nieskończenie wielką ilość możliwych połączeń, nie ma na świecie dwóch ludzi o identycznych mózgach. Tym samym każdy z nas nosi wewnątrz czaszki wyjątkowy i niewyobrażalnie skomplikowany biomechanizm. Co więcej, ponieważ nasz mózg kształtuje się jeszcze długo po urodzeniu – aż do dorosłości, możemy powiedzieć, że jest to mechanizm w pewnym sensie „uszyty na miarę”. Niestety, doświadczenie wskazuje, że im coś bardziej skomplikowane, tym łatwiej może się zepsuć i tym trudniej znaleźć miejsce usterki.

**Dlaczego lekarz musi być też detektywem?**

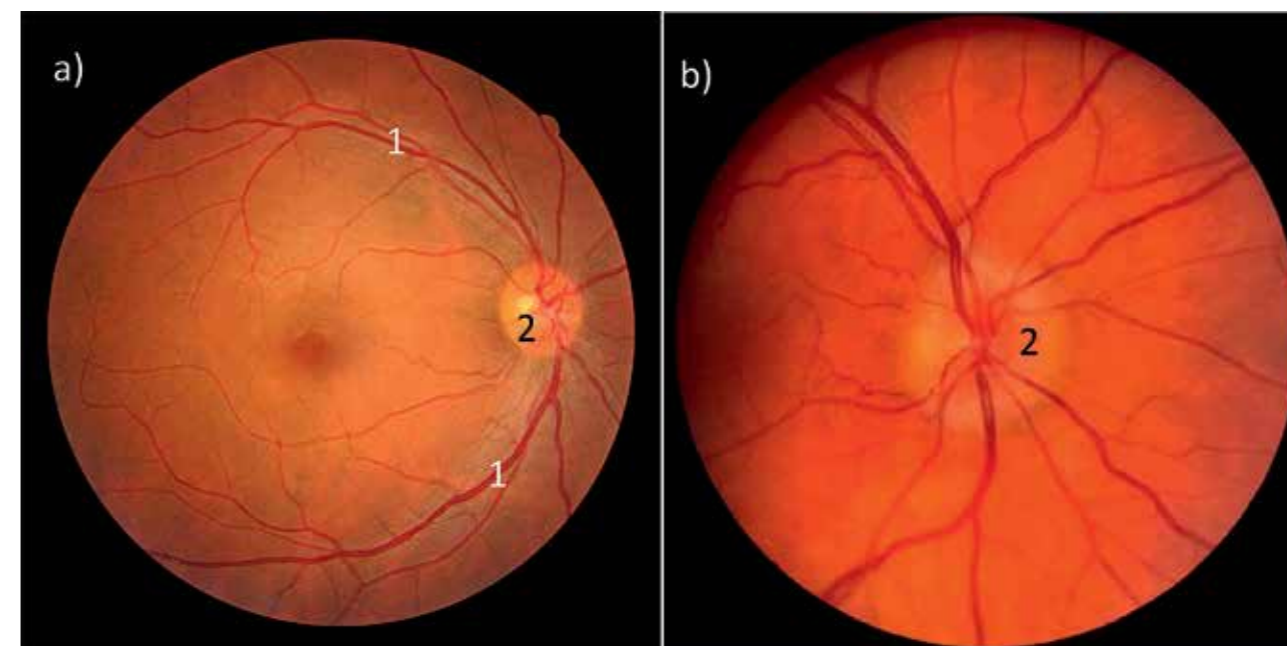
Nowotwory, udary, choroby zapalne, zaburzenia przemiany materii, deficyty związane ze stopniowym obumieraniem komórek mózgu (neurodegeneracja), jak i wiele innych chorób często o nieznanym przyczynie i mechanizmach, tworzą szeroki wachlarz patologii, z jakimi spotykamy się w codziennej praktyce na oddziale neurologii. Jak postępujemy z takimi pacjentami? Przypomina to trochę pracę detektywa. Pamiętać jednak trzeba, że jest to „gra” o najwyższą stawkę – ludzkie życie i zdrowie. Na początku dochodzenia najważniejszy jest wywiad lekarski, czyli opowieść pacjenta o jego własnej chorobie. Czasami musimy bazować na relacji najbliższych, a nawet przypadkowych obserwatorów, ponieważ niektórzy

pacjenci trafiają do szpitala w stanie uniemożliwiającym komunikację. Podobnie jak przy każdego rodzaju relacjach, uzyskany wywiad chorobowy może zawierać wiele subiektywnych opinii i interpretacji zdarzeń. Dlatego zawsze staramy się poszukiwać obiektywnych czynników – „dowodów” przybliżających nas do rozpoznania „sprawcy” choroby. Już badanie neurologiczne, obejmujące zestaw zadań wykonywanych przez pacjenta oraz testów pozwalających na ocenę automatycznych reakcji organizmu na różnego rodzaju bodźce (w tym np. znane wszystkim pukanie młoteczką neurologiczną w kolano, a właściwie ścięgno mięśnia czworogłowego uda), pozwala nam na wykrycie dużej liczby potencjalnych nieprawidłowości. A skorelowanie wyników badania z informacjami z wywiadu w istotnej części przypadków pozwala na wstępne określenie, czy w ogóle (?) a jeżeli tak – to której części układu nerwowego choroba dotyczy. Pozostają jeszcze pytania o szczegółową lokalizację zaburzeń, ich rozległość, rodzaj i ewentualny związek z innymi nieprawidłowościami, często dotyczącymi narządów, które w powszechnym mniemaniu nic wspólnego z układem nerwowym

wskazać sprawcę. Zakres badań dodatkowych jest obecnie bardzo szeroki i trzeba je dobierać zgodnie z informacjami uzyskanymi na wcześniejszych etapach. W obecnych czasach obok oznaczeń rozmaitych parametrów we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, a także badań elektrofizjologicznych, coraz większą rolę pełni diagnostyka obrazowa.

**Mózg pod lupą**

Pomijając wczesne etapy rozwoju, mózg człowieka znajduje się w zamkniętej kostnej puszcze, jaką stanowi czaszka. W takim razie czy możemy, oczywiście bez interwencji neurochirurgicznej, zobaczyć mózg gołym okiem? Zdecydowanie nie, ale okiem uzbrojonym w oftalmoskop jak najbardziej. Oftalmoskop jest narzędziem stanowiącym miniaturowe połączenie pomiędzy latarką i lunetą. Dzięki niemu możemy przez rozszerzoną źrenicę zajrzeć do wnętrza gałki ocznej, żeby obejrzeć jej dno, które wyściela siatkówka. Z embriologicznego punktu widzenia siatkówka jest wypustką mózgu, która zachowuje z nim bezpośrednią łączność za pośrednictwem długiego nerwu wzro-

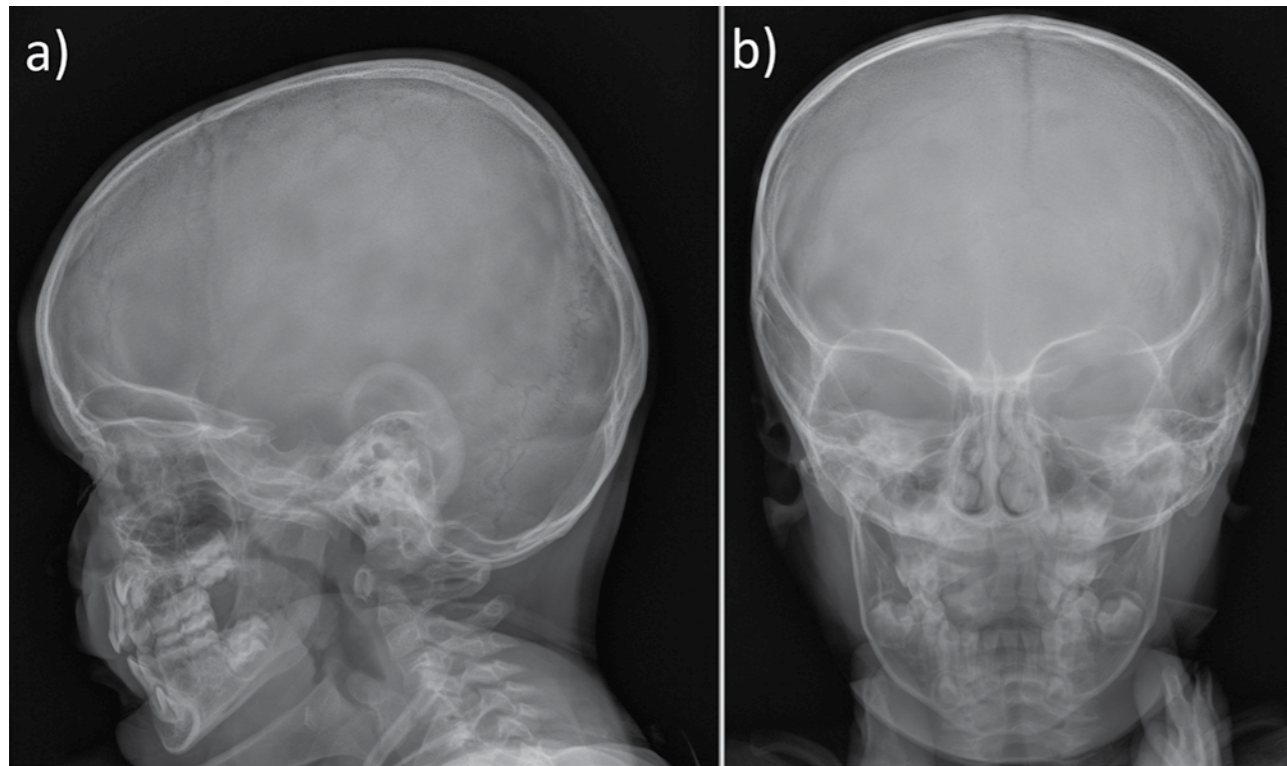


Ryc. 1. Dno oka widziane w badaniu oftalmoskopowym. a) Obraz prawidłowy, gdzie naczynia (1) rozchodzą się promieniście od tarczy nerwu wzrokowego (2). b) Tarcza zastoinowa, z uniesioną i obrzękniętą tarczą nerwu wzrokowego (2).

i mózgiem w szczególności nie mają. Rzadkie są sytuacje, kiedy po tych dwóch etapach „medycznego śledztwa” mamy pewność rozwiązania problemu. Najczęściej udaje się stworzyć „listę podejrzanych”, nazywaną fachowo „listą rozpoznań różnicowych”. Proces różnicowania opiera się na dalszych, coraz bardziej szczegółowych badaniach, mających potwierdzić albo wykluczyć daną chorobę i ostatecznie

kowego. Rycina 1a przedstawia prawidłowy obraz dna oka, na którym widzimy rozchodzące się promieniście naczynia przebiegające przez siatkówkę (1) oraz miejsce powstawania nerwu wzrokowego (2) (tzw. tarcza nerwu wzrokowego). Jest wiele informacji, które okulista może odczytać z obrazu siatkówki. Jedną z najistotniejszych dla neurologa jest poszukiwanie oznak wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego,

który może być wynikiem urazu, krwawienia śródczaszkowego, albo np. guza utrudniającego krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego. Wzrost ciśnienia objawia się poprzez powstanie tzw. „tarczy zastoinowej”. To określenie dotyczy obrzęku tarczy nerwu wzrokowego związanego z utrudnionym odpływem krwi żyłnej (Ryc. 1b). Tarcza zastoinowa jest tylko objawem, więc szybko musimy ustalić jej przyczynę i wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przeciwnym razie wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego może w krótkim czasie nieodwracalnie uszkodzić mózg, a nawet doprowadzić do śmierci pacjenta. Na szczęście mamy więcej możliwości podglądania mózgu niż tylko przez dziurkę od klucza, jaką jest źrenica oka.



Ryc. 2. Zdjęcie AP (a) i boczne (b) prawidłowej czaszki dziecka. Mózgowie jest niewidoczne.

### Promienie X

Od 1895 roku, kiedy to Wilhelm Röntgen opublikował pracę dotyczącą promieniowania X, medycyna dokonała wielkiego skoku technologicznego. Jednak nie bez powodu ten wielki naukowiec otrzymał pierwszą w historii Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki (1901 rok). Z jego odkrycia korzystamy do dzisiaj, każdego dnia, wykonując zdjęcia rentgenowskie i tomografie komputerowe. Promieniowanie X to fale elektromagnetyczne wysyłane przez lampę rentgenowską, których nie widzimy gołym okiem, ale przenikają one przez nasze ciało i mogą zostać

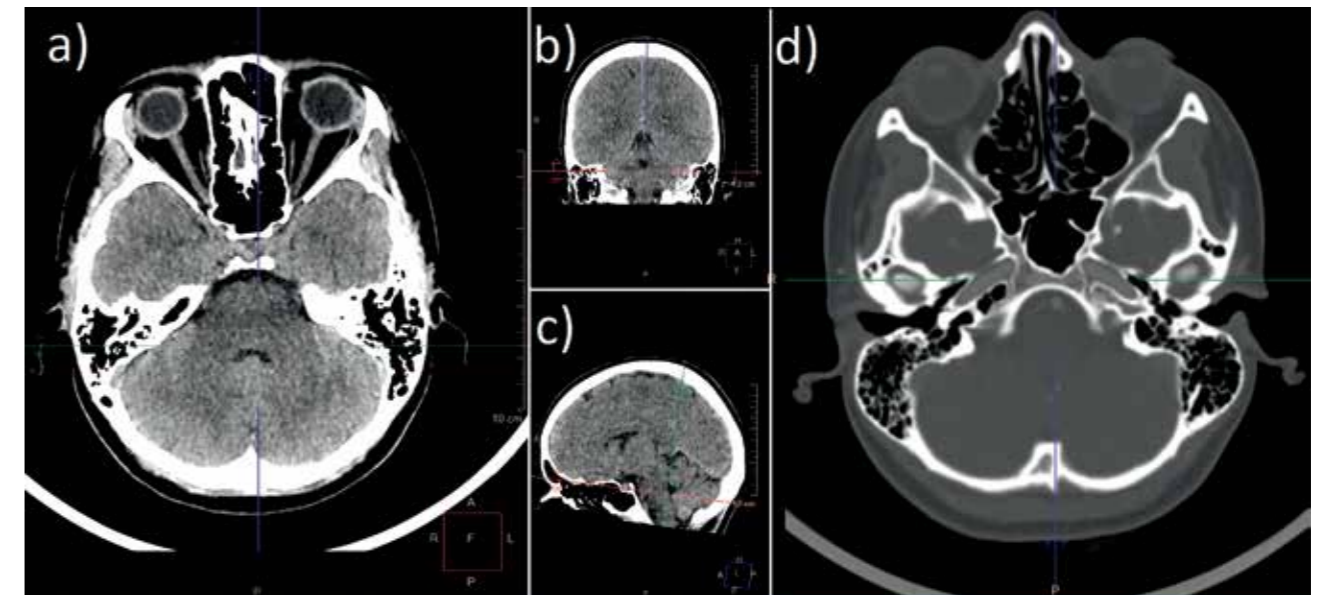
odczytane przez specjalne detektory. Głównym zastosowaniem tego promieniowania jest ocena struktur kostnych, natomiast pozostałe tkanki, takie jak mięśnie, tłuszcz czy tkanka nerwowa, są widoczne znacznie gorzej. W takim razie czy możemy podejrzeć mózg przy pomocy promieni X? Wykonanie pojedynczego zdjęcia rentgenowskiego czaszki, niezależnie czy w projekcji przód-tył (tzw. zdjęcie AP, Ryc. 2a) czy z profilu (tzw. zdjęcie boczne, Ryc. 2b) nic nam nie powie na temat mózgu. Tutaj musimy posłużyć się tomografią komputerową. Jest to badanie, w którym pacjent leży na specjalnym ruchomym łóżku i wjeżdża głową do wnętrza (pierścienia) tomografu. W tym samym czasie lampa rentgenowska obraca się bardzo szybko wokół głowy pacjenta i robi serię

zdjęć odbieranych przez ruchomy detektor. Wykonanie zdjęć z różnych stron sprawia, że obróbka komputerowa pozwala na odtworzenie zarysów struktur mózgu pochłaniających z różną intensywnością promieniowanie rentgenowskie (Ryc. 3).

Chciałbym tutaj podkreślić, że tomografia komputerowa, jak każde badanie obrazowe, ma swoje dobre i złe strony. Promieniowanie X nie jest obojętne dla organizmu i ma potwierdzone działanie mutagenne, dlatego nie powinniśmy używać go bez wyraźnych wskazań. Jednak w przeciwieństwie do innych metod pozwala w mgnieniu oka stwierdzić lub wykluczyć wiele z procesów odbywających się

wewnątrz czaszki. Średni czas skanowania mózgu to zaledwie kilkadziesiąt sekund. Dlatego, wracając do naszego pacjenta z tarczą zastoinową i podejrzeniem wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, może to być idealne badanie, aby szybko postawić diagnozę i zacząć działać. Dodatkowo w badaniu tomografii komputerowej można zastosować środek kontrastowy, który jest podawany do żyły i napływa do mózgu z krwią. Dzięki temu idealnie może zobaczyć nie tylko przebieg naczyń i ocenić czy nie doszło do ich uszkodzenia, ale również możemy poszukiwać części mózgu, do których krew nie dopływa prawidłowo. Ponadto dzięki najnowszym technologiom możemy tworzyć trójwymiarowe modele naczyń zaopatrujących mózg (Ryc. 4).

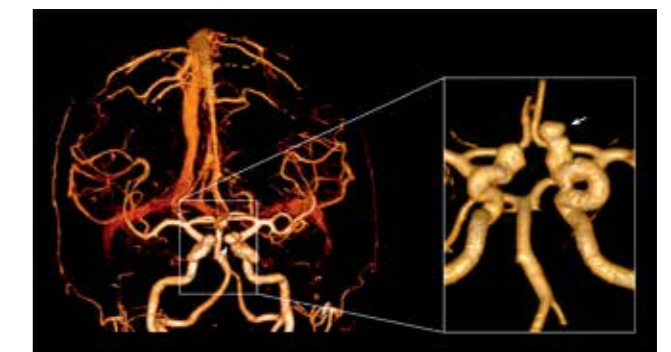
inne. Tutaj mamy do czynienia z bardzo silnym magnese, generującym pole magnetyczne do 100 000 razy silniejsze niż pole magnetyczne Ziemi. Kiedy pacjent wjeżdża do wnętrza tego magnesu, następuje uporządkowanie ruchu elektronów w atomach ludzkiego ciała. Następnie w kontrolowany sposób, przy pomocy fali radiowej, wybijamy elektrony z położenia równowagi, a później odbieramy sygnał zwrotny, jaki wysyłają powracając do położenia wyjściowego. Pomimo dość skomplikowanych zagadnień fizycznych leżących u podstawy działania rezonansu magnetycznego, należy wiedzieć, że jest to badanie całkowicie nieinwazyjne – bez narażenia pacjenta na szkodliwe promieniowanie. Jego mankamentem jest długi czas trwania. Jak wspomniano wcześniej zbadanie mózgu przy pomocy tomografii kompute-



Ryc. 3. Obrazy z tomografii komputerowej pokazujące mózgowie w trzech prostopadłych przekrojach: poprzecznym (a), czołowym (b) i strzałkowym (c). d) Specjalnie wykonana rekonstrukcja, która pozwala obejrzeć kości w najdrobniejszych szczegółach.

### We wnętrzu wielkiego magnesu

Zapewne wielu czytelników, widząc obrazy pochodzące z tomografii komputerowej, doszło do wniosku, że ich rozdzielczość pozostawia wiele do życzenia, a ich ocena przypomina raczej poszukiwanie innego odcienia szarego w szarym. Możliwe, że twórcy obrazowania przy pomocy rezonansu magnetycznego doszli do podobnych wniosków. Od lat 70. XX w. zaczęli prowadzić intensywne badania, które na początku ósmej dekady XX wieku zaprowadziły technikę rezonansu magnetycznego na pierwszy front diagnostyki obrazowej mózgu. Technika ta cały czas się rozwija, jednak jej kluczowe założenia pozostają niezmiennie. Z zewnątrz skaner rezonansu magnetycznego wygląda bardzo podobnie do tomografu komputerowego, jednak jego działanie jest zupełnie

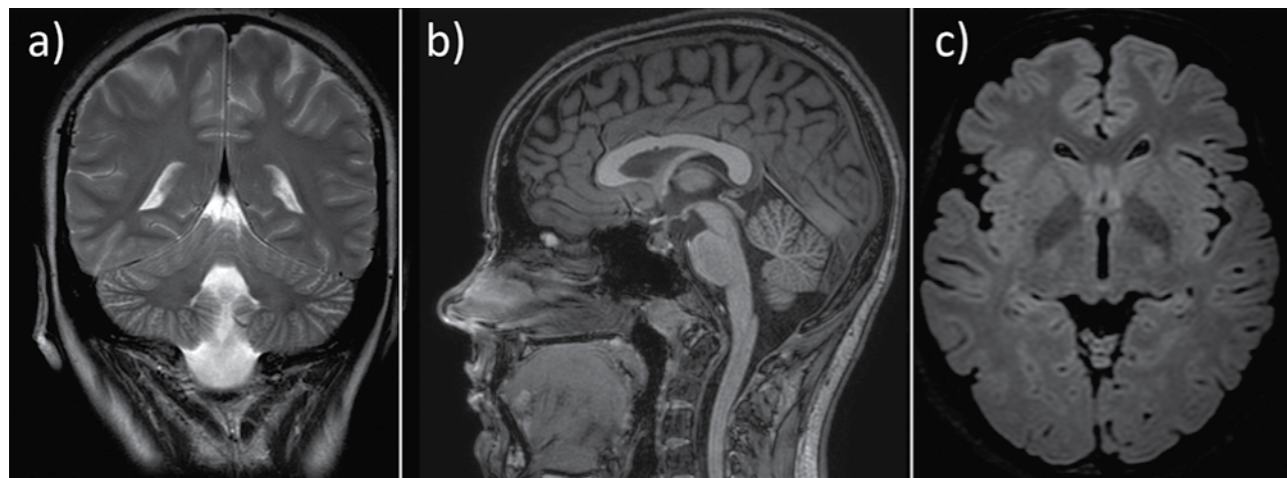


Ryc. 4. Trójwymiarowy model naczyń mózgu stworzony na podstawie badania tomografii komputerowej z kontrastem. Powiększony biały kwadrat pokazuje koło tętnicze Willisa, a strzałka wskazuje na tętniaka w obrębie lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej.

rowej zajmuje kilkadziesiąt sekund. Aby dokonać tego samego przy pomocy rezonansu magnetycznego potrzebujemy ponad 30 minut. Co więcej, musi to

być 30 minut, które pacjent spędzi bez poruszania głową. W przeciwnym razie powstają artefakty, które utrudniają lub nawet uniemożliwiają ocenę. Czy zatem gra jest warta świeczki? Kiedy zobaczymy jak ta świeczka oświetla szczegóły budowy mózgu zrozumiemy, że odpowiedź brzmi „tak” (Ryc. 5). Wartość diagnostyczna pozyskiwanych informacji jest na tyle duża i istotna dla zdrowia, że celem wykonania badania niejednokrotnie pacjentów znieczula się anestetycznie – dotyczy to zwłaszcza małych dzieci. Jednak obrazy mózgu o znakomitej rozdzielczości to nie wszystko, co oferuje nam rezonans magnetyczny. Poniżej przedstawiono kilka najciekawszych rozwiązań, które pozwalają podglądać mózg w jeszcze bardziej wyrafinowany sposób.

wynosząca zaledwie 4–5%, ale dzięki technice obrazowania BOLD (ang. blood oxygen level dependent) możemy te różnice wykryć przy pomocy rezonansu magnetycznego. Badanie, które na to pozwala nazywa się funkcjonalnym rezonansem magnetycznym i polega na tym, że pacjent znajdujący się wewnątrz skanera rezonansu magnetycznego ma wykonywać określone zadanie np. ruszać palcami, wymieniać w pamięci słowa na literę M albo odejmować w pamięci liczbę 7 zaczynając od 100 (100...93...84... itd.). Podczas wykonywania tych czynności obserwujemy, jak zmienia się przepływ przez poszczególne części kory mózgu i tworzymy kolorową mapę pokazującą miejsca odpowiedzialne za poszczególne funkcje. Pytanie brzmi, do czego w medycynie potrzeba jest taka kolorowa mapa? W codziennej



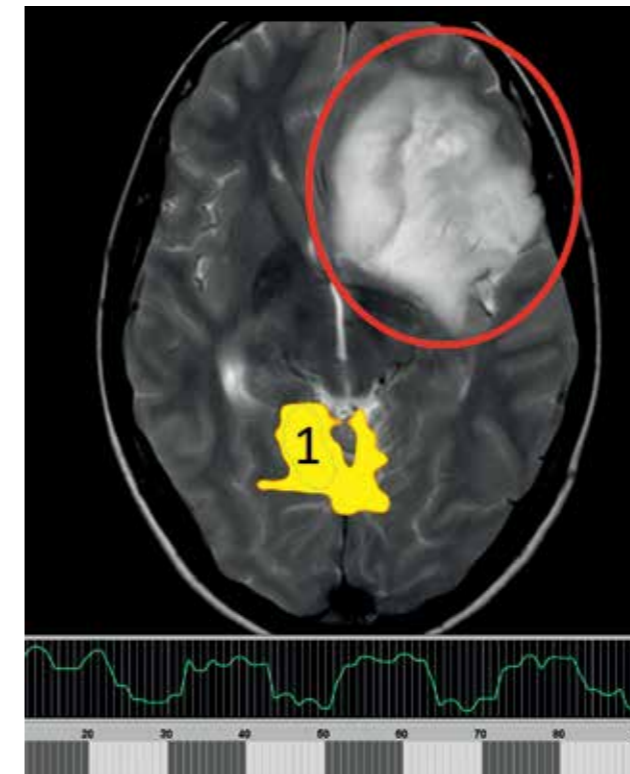
Ryc. 5. Obrazy mózgu w rezonansie magnetycznym w trzech prostopadłych przekrojach: czołowym (a), strzałkowym (b) i poprzecznym (c).

### Funkcjonalny rezonans magnetyczny

Największym skupieniem ciał komórek nerwowych (istoty szarej) jest kora mózgu, która pokrywa jego powierzchnię. Istnieją specyficzne obszary kory mózgowej odpowiedzialne za określone zadania np. w zakręcie przedśrodkowym znajduje się kora ruchowa, która zawiaduje czynnościami ruchowymi; z kolei w korze pokrywającej okolice bruzdy ostrogowej znajduje się kora wzrokowa, odpowiedzialna za odbieranie i przetwarzanie bodźców wzrokowych. Do prawidłowego funkcjonowania tkanki nerwowej potrzeba stosunkowo dużo krwi bogatej w tlen i substancje odżywcze. Z tego powodu, pomimo że mózg waży średnio tylko 1,5 kg, przepływa przez niego około 20% krwi pompowanej przez serce przy każdym skurczu. Dystrybucja tej krwi nie jest równomierna – tutaj podział następuje według zapotrzebowania, czyli te części istoty szarej, które pracują ciężiej dostają więcej krwi. Jest to różnica raczej niewielka,

praktyce lekarskiej najczęściej używają jej neurochirurdzy [1, 2]. Wyobraźmy sobie pacjenta z guzem mózgu (jak na rycinie 6), u którego planowany jest zabieg operacyjny. Żeby dostać się do guza trzeba wybrać odpowiednią drogę. Kierując się stworzoną mapą można próbować ominąć najważniejsze obszary kory mózgu i zminimalizować u pacjenta dodatkowe deficyty czynnościowe wynikające z techniki operacyjnej. Jest to jedynie prosty przykład wykorzystania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, jednak potencjał tej metody jest znacznie większy, o czym świadczą liczne badania prowadzone przy jego użyciu. Zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego pozwoliło na przykład uwidocznienie pozytywne zmiany w działaniu mózgu, jakie powstają pod wpływem przyjmowania leków przeciwdepresyjnych wśród osób cierpiących na depresję [3]. Zaobserwowano również jak zmienia się funkcjonowanie mózgu osób uzależnionych od narkotyków [4]. I to co budzi w naszym starszym społeczeństwie

duże zainteresowanie i emocje - funkcjonalny rezonans magnetyczny znalazł zastosowanie w badaniach nad markerami różnicującymi łagodne zaburzenia poznawcze od choroby Alzheimera [5]. Przyjmuje się, że pierwsza z tych chorób jest wstępem do choroby Alzheimera, a wczesne wykrycie łagodnych zaburzeń poznawczych może ułatwić prace nad lekami spowalniającymi przebieg choroby. Podsumowując, zastosowanie funkcjonalnego rezonansu magnetycz-



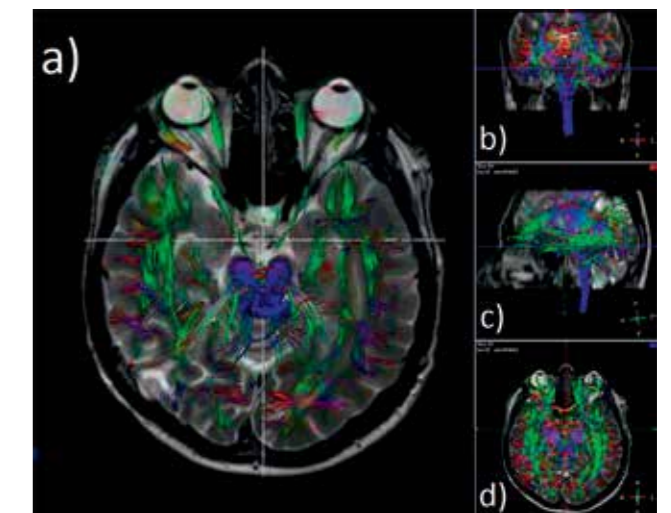
Ryc. 6. Obrazy z funkcjonalnego rezonansu magnetycznego pokazujące pobudzenie kory wzrokowej (żółta plama oznaczona cyfrą 1), przy występowaniu dużego guza w płacie czołowym i ciemieniowym lewej półkuli mózgu (guz otoczony czerwoną elipsą).

nego pozwala nam ocenić jak działają poszczególne obszary mózgu i stworzyć mapę pokazującą ich lokalizację. Jednak, tak jak to zaznaczono na wstępie, siła naszego mózgu bierze się z sieci połączeń. I tutaj rezonans magnetyczny po raz kolejny daje nam bardzo ciekawą perspektywę podglądania mózgu.

### Traktografia

Istnieje wiele typów komórek nerwowych, ale w klasycznej, uproszczonej postaci możemy założyć, że ciało komórki nerwowej ma liczne, krótkie wypustki (dendryty) i pojedynczą długą wypustkę (akson). To właśnie akson działa jak długi kabel telefoniczny, który łączy odległe rejony mózgu. Jednak na jego drodze może stanąć przeszkoda, np. guz, albo może zostać uszkodzony przez zmiany zapalne, jakie

występują np. w stwardnieniu rozsianym. I wtedy, pomimo prawidłowego działania ośrodków istoty szarej, informacja nie jest przekazywana lub jest nieefektywnie przekazywana do odpowiednich punktów docelowych. Do czego tutaj możemy wykorzystać rezonans magnetyczny? Aksony, podobnie jak kable telefoniczne, są otoczone warstwą izolatora – mieliny. Mielina jest osłonką białkowo-lipidową, co powoduje, że woda otaczająca aksony nie może się przemieszczać swobodnie, tylko musi odnajdować drogę pomiędzy hydrofobowymi sznurami aksonów owiniętych w mielinę. Tym samym ruchy dyfuzyjne wody są zaburzone – dyfuzja nie jest swobodna. Dzięki rezonansowi magnetycznemu, a dokładniej technice obrazowania tensora dyfuzji, możemy ocenić te zaburzenia i określić, w jakim kierunku przebiegają aksony i co ze sobą łączą. Ostatecznym produktem traktografii są „barwne pióropusze”, będące odwzorowaniem dróg nerwowych (Ryc 7). Z tej techniki ponownie skorzystać mogą neurochirurdzy, aby dowiedzieć się czy zmiana guzowata jedynie rozsuwa bardzo istotne drogi przewodnictwa, czy też nacieka je i uszkadza [6, 7]. Taka wiedza może zmienić postępowanie operacyjne i pomaga określić rokowanie co do stanu neurologicznego pacjenta. Traktografia pozwoliła również zobrazować i dzięki temu lepiej zrozumieć



Ryc. 7. Obrazy z traktografii pokazujące drogi nerwowe w postaci kolorowych nitek. Mózg widoczny w trzech prostopadłych przekrojach: poprzecznym (a i d), czołowym (b) i strzałkowym (c).

stopień zaniku aksonów u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, u których część neuronów ulega uszkodzeniu we wczesnym okresie rozwoju [8]. Ponadto dane z traktografii mogą posłużyć jako kolejny marker choroby Alzheimera. Wykazano, że wraz z postępem choroby zanikają włókna dochodzące do hipokampów, wzgórz i ciał migdałowych. Tym samym mamy kolejne narzędzie, które może pomóc

w uchwyceniu wczesnych, być może istotnych z punktu widzenia terapii etapów choroby [9, 10].

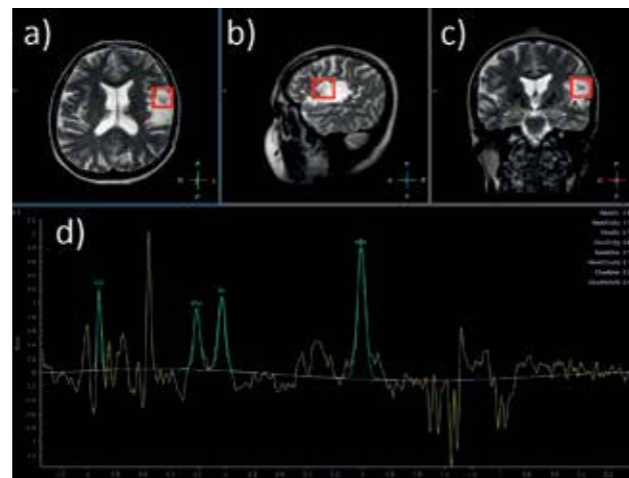
W pierwszej części przedstawiono, w jaki sposób można podglądać budowę i częściowo funkcję mózgu przy pomocy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Trzeba jednak pamiętać, że pomimo znacznego zaawansowania tych technik nadal bez odpowiedzi pozostaje wiele pytań na temat procesów zachodzących w mózgu. Złożoność tego problemu uwypuklają badania spektroskopii rezonansu magnetycznego.

### Biochemia mózgu

Tak jak to zaznaczono wcześniej, przekazywanie sygnałów między neuronami odbywa się za pomocą szeregu zróżnicowanych neuroprzekazników. Poszczególne grupy neuronów mogą posługiwać się różnymi zestawami neuroprzekazników, a te ostatnie mogą działać aktywnie lub hamująco, a na dodatek wzmacniać albo osłabiać efekt wywierany przez inne cząsteczki z tej grupy. Tego typu procesy ze zrozumiałych względów są bardzo trudnym obiektem obrazowania. Próby oceny wspomnianych interakcji na poziomie biochemicznym prowadzi się z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego. Jest to technika rezonansowa opierająca się na założeniu, że różne substancje chemiczne będą wysyłały odmienny sygnał w polu magnetycznym aparatu. Tym samym oceniając dany rejon mózgu uzyskujemy widmo sygnału, na którym naniesione są piki takich istotnych biologicznie substancji jak cholina, kreatynina, glutamina i wiele innych (Ryc 8). Pik jest miejscem na osi „x” przypisanym do sygnału danej substancji chemicznej, a im jest tej substancji więcej, tym pik jest wyższy. Do tej pory powstały tysiące badań dotyczących spektroskopii, gdzie m.in. oceniano odmienności w składzie biochemicznym pomiędzy różnymi guzami mózgu [11], analizowano wpływ podawania leków na różne obszary mózgu pacjentów z chorobami psychicznymi [12] czy poszukiwano kolejnych biomarkerów choroby Alzheimera [13].

Rezonans magnetyczny to nie jedyna technika, która pozwala nam „ogłądać” procesy biochemiczne w mózgu. Możemy posłużyć się również technikami radioizotopowymi, takimi jak pozytronowa tomografia emisyjna (ang.: *positron emission tomography*, PET). Można powiedzieć, że w założeniu PET jest odwrotnością tomografii komputerowej. W tomografii komputerowej wysyłamy promieniowanie z zewnętrznego źródła (lampa rentgenowska). W badaniu PET podajemy pacjentowi radiofarmaceutyk, np. glukozę znakowaną izotopem fluoru, i odbieramy sygnał

emitowany przez obszary organizmu, w których radiofarmaceutyk się gromadzi. Ponieważ wiele procesów patologicznych, takich jak np. nowotwory, jest związane z rosnącym metabolizmem glukozy, znakowana radioizotopem cząsteczka gromadzi się w większym stopniu w miejscu guza. Rozpadające się atomy fluoru będą ostatecznie prowadzić do emisji dwóch fotonów, które wychwycone przez detektory, wskażą miejsce patologii. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że dawka radiofarmaceutyku jest minimalna, okres jego półtrwania krótki, wydalanie z organizmu szybkie, a generowana energia tak niewielka, że badanie



Ryc. 8. Obrazy ze spektroskopii, gdzie na obrazach mózgu w trzech prostopadłych przekrojach czerwonym kwadratem oznaczono miejsce guza (biały obszar), którego skład biochemiczny oznaczono. Część d) przedstawia widmo substancji biochemicznych z oznaczonymi pikami kreatyniny (Cr i Cr2), choliny (Cho) i N-acetylo-asparaginianu (NAA).

PET jest uważane za bardzo bezpieczne. Badania radioizotopowe nie ograniczają się tylko do onkologii, a podawane radiofarmaceutyki mogą być bardziej specyficzne. Idealnym przykładem jest wymieniona kilkakrotnie choroba Alzheimera [14, 15]. W przebiegu tej choroby dochodzi do odkładania się w mózgu złogów nieprawidłowych białek: beta-amyloidu i konglomeratów białka tau. Możliwe jest opracowanie przeciwciał znakowanych radioizotopami, które po podaniu do organizmu będą łączyły się z tymi substancjami, pasując do nich jak klucz do zamka. Możemy w ten sposób zyskać nie tylko bardzo czuły marker obecności złogów, ale potencjalnie sposób na ocenę stopnia zaawansowania choroby Alzheimera.

Obie wymienione techniki badawcze (spektroskopia i PET) pogłębiają nasze możliwości przyżyciowej oceny skomplikowanych procesów biochemicznych toczących się w mózgu. Ten obszar obrazowania wymaga jednak dalszego intensywnego rozwoju.

### Podsumowanie

Artykuł w przekrojowy i uproszczony sposób dotyka najważniejszych zagadnień dotyczących diagnostyki obrazowej mózgu. Możliwości są duże i cały czas rosną wraz z rozwojem wiedzy i technologii medycznych. Mimo to wydaje się, że ciągle stawiamy więcej pytań niż znajdujemy odpowiedzi. Bez wątpienia jednak diagnostyka obrazowa stanowi jeden z najważniejszych kierunków rozwoju współczesnej medycyny.

### Podziękowanie

Współczesna medycyna osiągnęła poziom złożoności, w którym sukces nie jest możliwy bez współpracy ludzi specjalizujących się w jej różnych obszarach. Ani ten artykuł ani wiele innych ciekawych i wartościowych rzeczy nie powstałoby bez wspaniałych radiologów, z którymi mam zaszczyt współpracować: Michała Podgórskiego i Piotra Grzelaka.

### Bibliografia

- Altman NR, Bernal B (2015) Pediatric applications of functional magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 45:382–396. doi: 10.1007/s00247-015-3365-1
- Coburger J, Karhu J, Bittl M, Hopf NJ (2012) First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy. *J Neurosurg Pediatr* 9:660–4. doi: 10.3171/2012.2.PEDS11426
- Gudayol-Ferré E, Peró-Cebollero M, González-Garrido AA, Guàrdia-Olmos J (2015) Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. doi: 10.3389/fnhum.2015.00582
- London ED, Kohno M, Morales AM, Ballard ME (2015) Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain Res* 1628:174–185. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.044
- Terry DP, Sabatinelli D, Puente AN, et al (2015) A Meta-Analysis of fMRI Activation Differences during Episodic Memory in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Neuroimaging* 25:849–860. doi: 10.1111/jon.12266
- D'Andrea G, Trillo' G, Picotti V, Raco A (2017) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Pre-intraoperative Tractography in Neurosurgery: The Experience of Sant' Andrea Rome University Hospital. In: *Acta Neurochir. Suppl.* pp 241–250
- O'Donnell LJ, Suter Y, Rigolo L, et al (2017) Automated white matter fiber tract identification in patients with brain tumors. *NeuroImage Clin* 13:138–153. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.023
- Reid LB, Cunnington R, Boyd RN, Rose SE (2016) Surface-Based fMRI-Driven Diffusion Tractography in the Presence of Significant Brain Pathology: A Study Linking Structure and Function in Cerebral Palsy. *PLoS One* 11:e0159540. doi: 10.1371/journal.pone.0159540
- Preti MG, Makris N, Papadimitriou G, et al (2014) A Novel Approach of Groupwise fMRI-Guided Tractography Allowing to Characterize the Clinical Evolution of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 9:e92026. doi: 10.1371/journal.pone.0092026
- Lee S, Seo J, Lee J, et al (2014) Differences in early and late mild cognitive impairment tractography using a diffusion tensor MRI. *Neuroreport* 25:1393–1398. doi: 10.1097/WNR.0000000000000279
- Verma A, Kumar I, Verma N, et al (2016) Magnetic resonance spectroscopy — Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA Clin* 5:170–178. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.04.002
- Strzelecki D, Grzelak P, Podgórski M, et al (2015) Comparison of metabolite concentrations in the left dorsolateral prefrontal cortex, the left frontal white matter, and the left hippocampus in patients in stable schizophrenia treated with antipsychotics with or without antidepressants. *1H-NMR spectroscopy. Int J Mol Sci* 16:24387–24402. doi: 10.3390/ijms161024387
- Wang H, Tan L, Wang H-F, et al (2015) Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis* 46:1049–1070. doi: 10.3233/JAD-143225
- Watanabe H, Ono M, Saji H (2015) Novel PET/SPECT Probes for Imaging of Tau in Alzheimer's Disease. *Sci World J* 2015:1–6. doi: 10.1155/2015/124192
- Oukoloff K, Cieslikiewicz-Bouet M, Chao S, et al (2015) PET and SPECT Radiotracers for Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem* 22:3278–304.