

Позитрон-емісійна томографія

Використовується для вимірювання:

- Метаболізму глюкози
- Засвоєння кисню
- Регіональний церебральний кровоток
- Зв'язування з рецепторами

Кожна з цих технік дозволяє робити висновок про локалізацію нейронної активності, базуючись на припущенні, що вона супроводується змінами в метаболізмі, споживанні кисню або кровотоці.

From: **Brain Serotonin₂ Receptors in Major Depression: A Positron Emission Tomography Study**

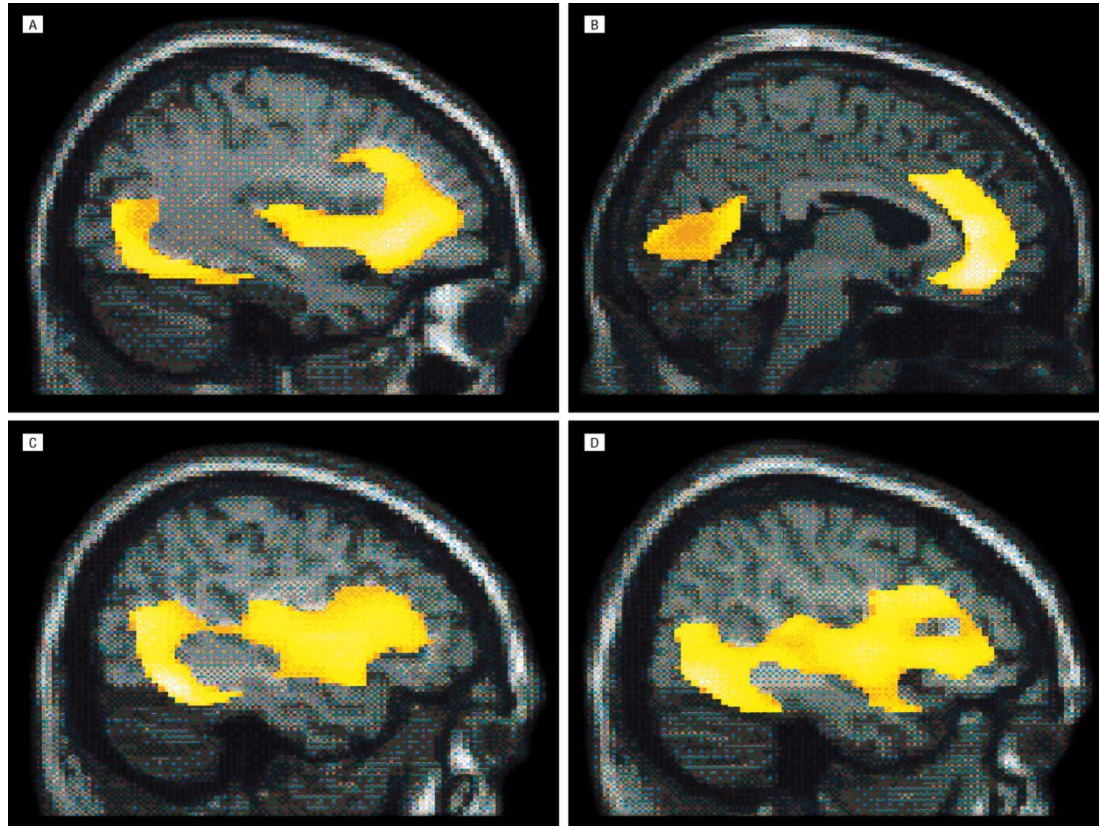


Figure Legend:

Representative areas of significant decreases in serotonin₂ receptor binding potential on the sagittal renderings of the brain (A, x = -38; B, x = 4; C, x = -48; D, x = 48) in 20 depressed patients. Coordinates are in millimeters from the origin at the midpoint of anterior commissure, in the coordinate frame used in statistical parametric mapping (SPM 96) software.

From: Brain Serotonin₂ Receptors in Major Depression: A Positron Emission Tomography Study

Arch Gen Psychiatry. 2000;57(9):850-858. doi:10.1001/archpsyc.57.9.850

Table 3. Cluster Size, *P* and *z* Values, Coordinates With *P* and *z* Values, and Serotonin₂ Receptor Binding Potential for Brain Regions With Highest Decreases in Binding in 20 Depressed Patients Compared With 20 Healthy Controls*

Voxels											
Cluster			Serotonin ₂ Receptor Binding Potential					Coordinates			Brain Region
Size	z Score	Corrected P	z Score	Corrected P	Depressed Patients	Healthy Control Subjects	Difference, %	x	y	z	
37 244	3.63	<.001	3.63	.01	2.0658 ± 0.5559	2.6998 ± 0.9135	-23.5	-32	22	-6	Left inferior frontal gyrus
			3.59	.02	1.9335 ± 0.5856	2.6477 ± 0.9585	-26.9	8	38	8	Right anterior cingulate
			3.56	.02	2.2644 ± 0.6671	2.9075 ± 0.7970	-22.1	-48	-56	-14	Left fusiform gyrus
			3.54	.02	2.0382 ± 0.5250	2.6206 ± 0.8789	-22.2	54	-14	-28	Right inferior temporal gyrus
			3.54	.02	2.1894 ± 0.6559	2.8868 ± 0.9522	-24.1	6	40	-10	Right medial frontal gyrus
			3.52	.02	1.9506 ± 0.6200	2.6899 ± 1.0128	-27.4	6	16	30	Right cingulate gyrus
			3.47	.02	2.0276 ± 0.6325	2.6996 ± 0.9556	-24.8	-22	58	6	Left superior temporal gyrus
			3.46	.02	1.9740 ± 0.5189	2.5553 ± 0.8495	-22.7	60	-54	-10	Right inferior temporal gyrus

*Coordinates are in millimeters from the origin at the midpoint of anterior commissure, in the coordinate frame employed in statistical parametric mapping (SPM 96).

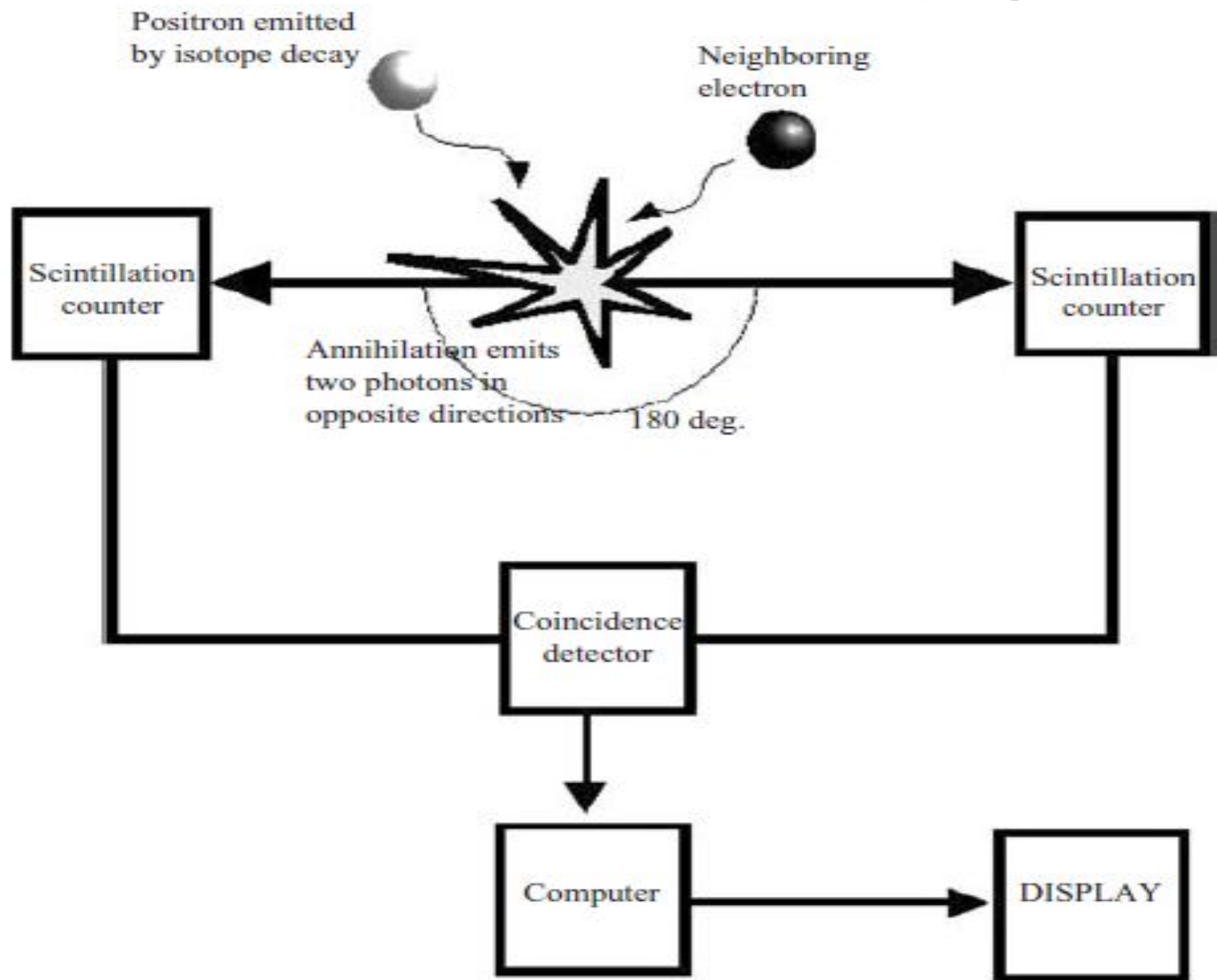
Table Title:

Cluster Size, *P* and *z* Values, Coordinates With *P* and *z* Values, and Serotonin₂ Receptor Binding Potential for Brain Regions With Highest Decreases in Binding in 20 Depressed Patients Compared With 20 Healthy Controls*

Позитрон-емісійна томографія

- Афінність хімічних речовин до специфічного типу нейротрансмітерних рецепторів дозволяє ученим із іншого боку підійти до вивчення функціонування мозку. Це дозволяє зробити радіоактивне маркування компонентів, які зв'язуються із рецепторами. Такі марковані речовини вносять у кровоток за допомогою однієї ін'єкції (болюсно) або постійної інфузії доки їх концентрація в мозку не стане стабільною. Цей метод можна використовувати для візуалізації щільності специфічного типу рецепторів по всьому мозку

Позитрон-емісійна томографія



Позитрон-емісійна томографія

- Створюється радіоактивна речовина шляхом приєднання ізотопу до молекули (^{18}F , ^{13}C , ^{123}I , ^{15}O)
- В організмі (мозку) ізотоп розпадається з вивільненням позитрону та нейтрино
- Позитрон зіштовхується з електроном з вивільненням гамма квантів (2х високоенергетичних фотонів)
- Завдяки тому, що вони завжди розлітаються в протилежних напрямках, їх реєстрація дозволяє формувати 3D зображення

Магнітно-резонансна томографія

- Апарат створює сильне магнітне поле $>1,5$ Тесла, що в 30 тис. разів потужніше за магнітне поле Землі.
- Магніт являє собою надпровідникові замкнені петлі дроту, через які пропущений електричний струм.
- Магніт в МРТ апараті вимкнути неможливо поки котушка знаходиться у рідкому гелії.
- Ще однією котушкою є антена, яка генерує радіочастотні імпульси.

Магнітно-резонансна томографія

Існують 3 МРТ режими, які базуються на механізмах релаксації (повернення до стану спокою)

І. «спін-решіточна» релаксація виникає, коли спіни віддають свою енергію та повертаються до свого звичайного квантового стану. Тривалість цієї релаксації маж назву T_1 релаксаційний час та він залежить від щільності мікроскопічного середовища протонів води (протони в атомах водню) в досліджуваній тканині. Це буде відображатися в різниці між мозковими структурами, такими як сіра речовина, яка має більш високий процент води у порівнянні з білою речовиною. Послідовність імпульсів, чутливих до відмінностей в тривалості T_1 релаксації називаються « T_1 -зваженими» зображеннями та вони зазвичай використовуються для структурних сканувань з великим розрішенням

Магнітно-резонансна томографія

2. Спін-спінова релаксація виникає в повздовжньому напрямку по відношенню до вектору намагніченості. Слід нагадати, що вектор намагніченості, який створює сигнал, складається з суми ансамблю диполів які прецесують з заданою частотою. Ця релаксація виникає через те, що деякі спіни обертаються швидше за інші у повздовжній площині. Коли це трапляється, ансамблі спінів виходять з фази один з одним і знижують сумарний вектор намагніченості. Запускаючим механізмом для цього виду релаксації є зіткнення між молекулами, що спричинює вихід з фази. Частота, з якою це трапляється, називається T_2 релаксаційною частотою. В різних тканинах цей показник може бути різним і для вияву цього використовують « T_2 -зважені» сканування

Магнітно-резонансна томографія

3. Ще один вид релаксації спричиняють локальні негомогенності в магнітному полі. Ці варіації спричиняють те, що деякі протони прецесують швидше за інші. Протягом декількох мілісекунд протони випадають із фази один з одним і повздовжній компонент вектору намагніченості буде зменшуватись швидше, ніж це очікується при стандартному T_2 . Ці зміни відносять до T_2^* і їх можна використовувати для дослідження змін у співвідношенні оксигенованого і неоксигенованого гемоглобіну, які відображають рівень метаболізму мозкової тканини. Ці сканування називають «функціональними» та виконують при фМРТ BOLD

Прецесія



Магнітно-резонансна томографія

T1 weighted

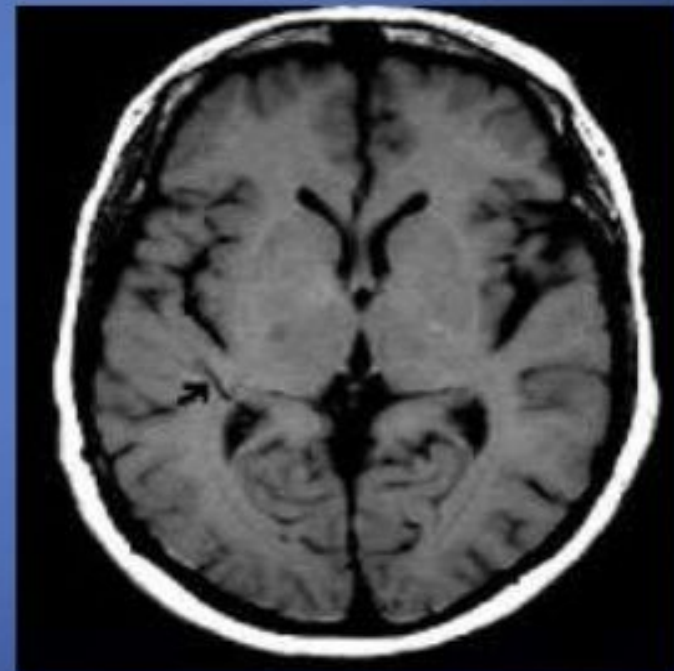
TR : 364 ms

TE : 15 ms

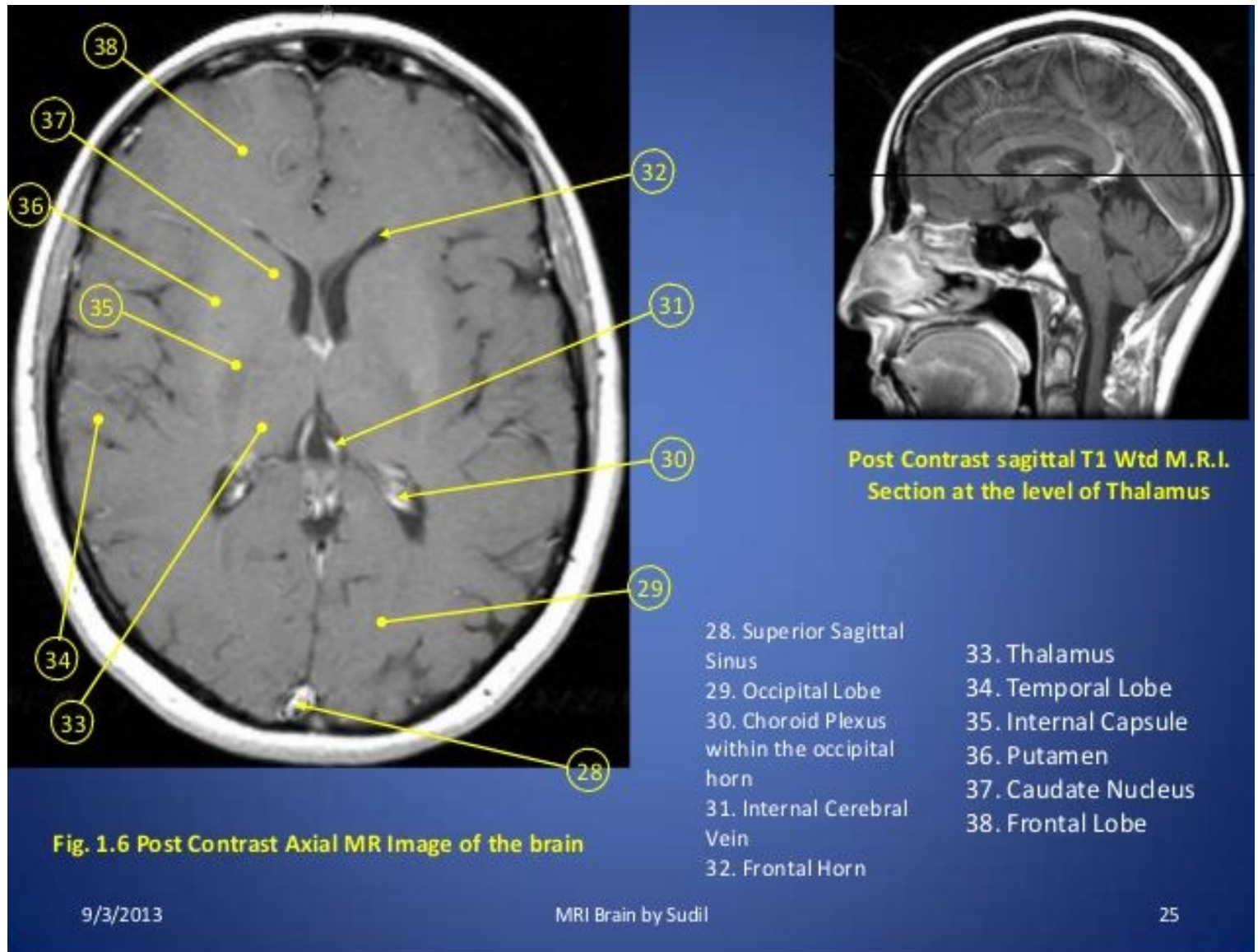
Or Proton-density
weighted:

TR: 2000-3500 ms

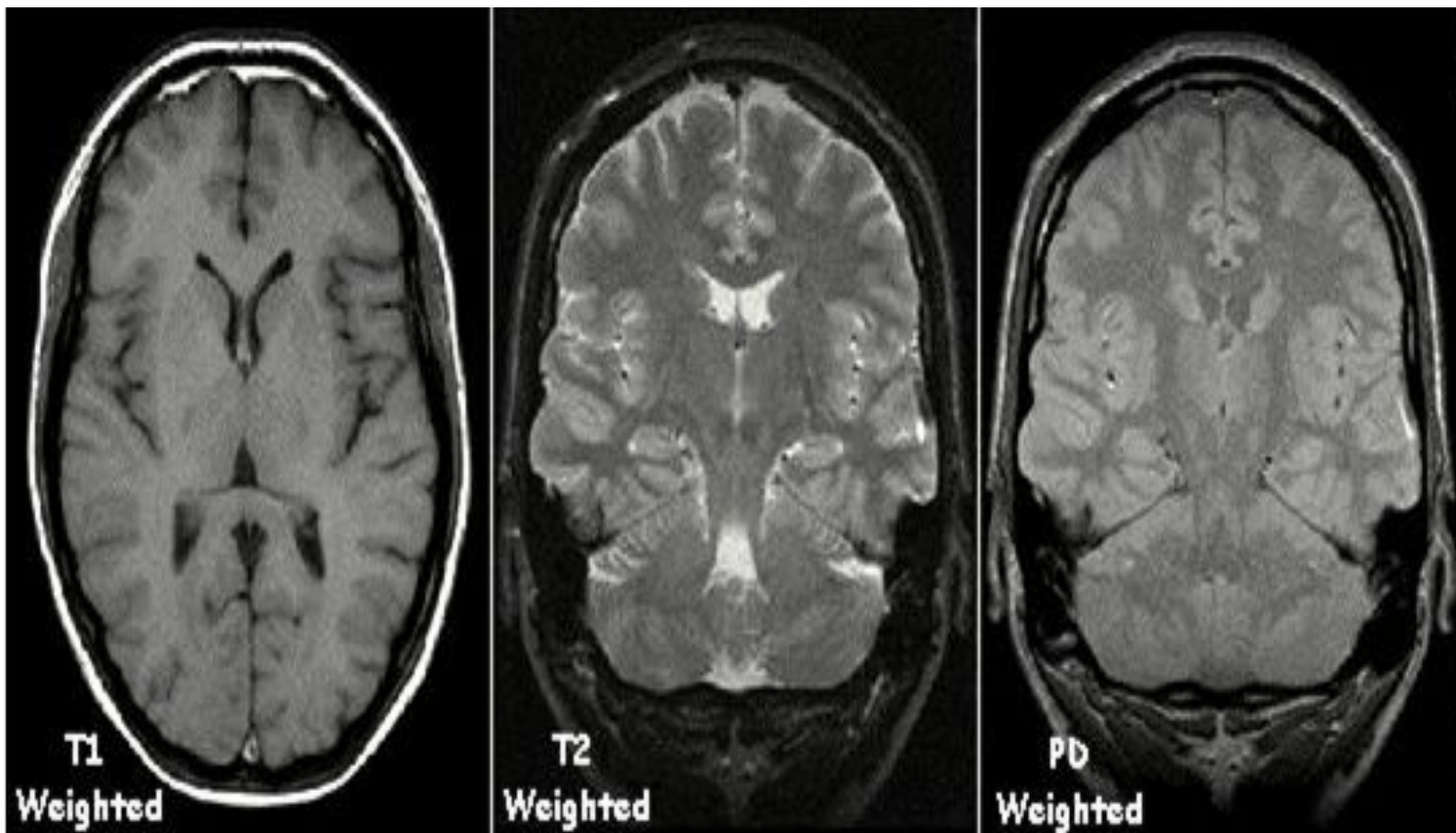
TE: 15 ms



Магнітно-резонансна томографія



Магнітно-резонансна томографія

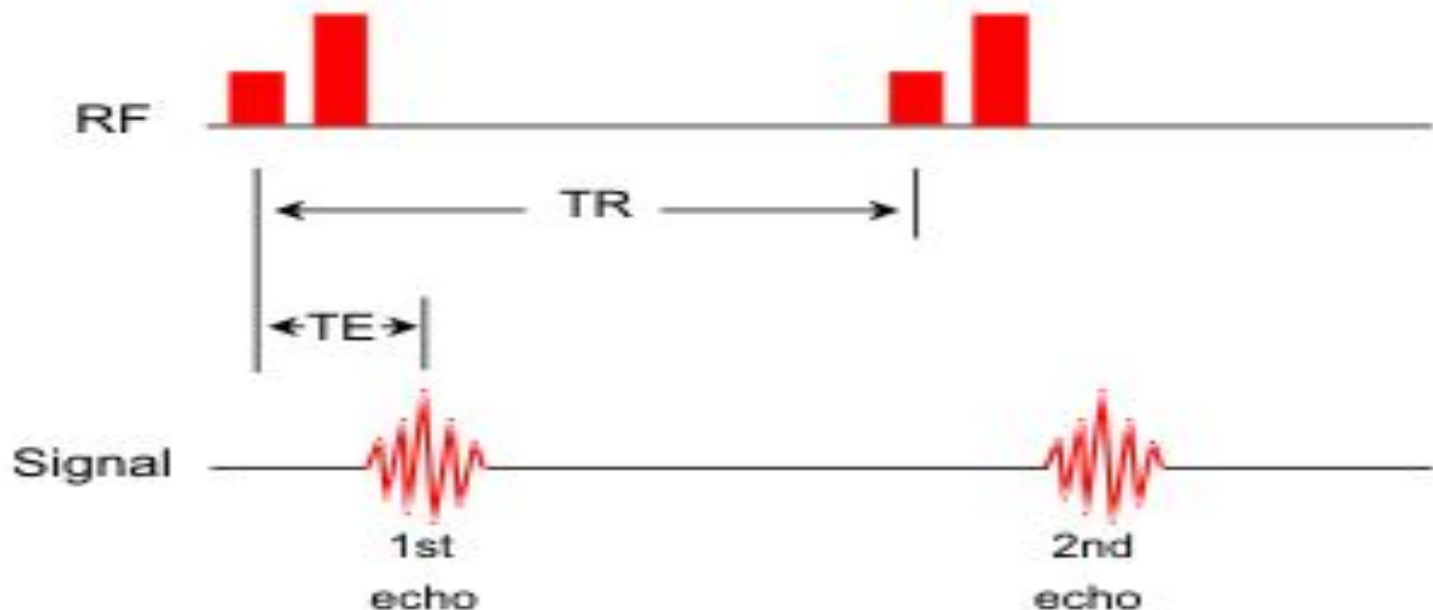


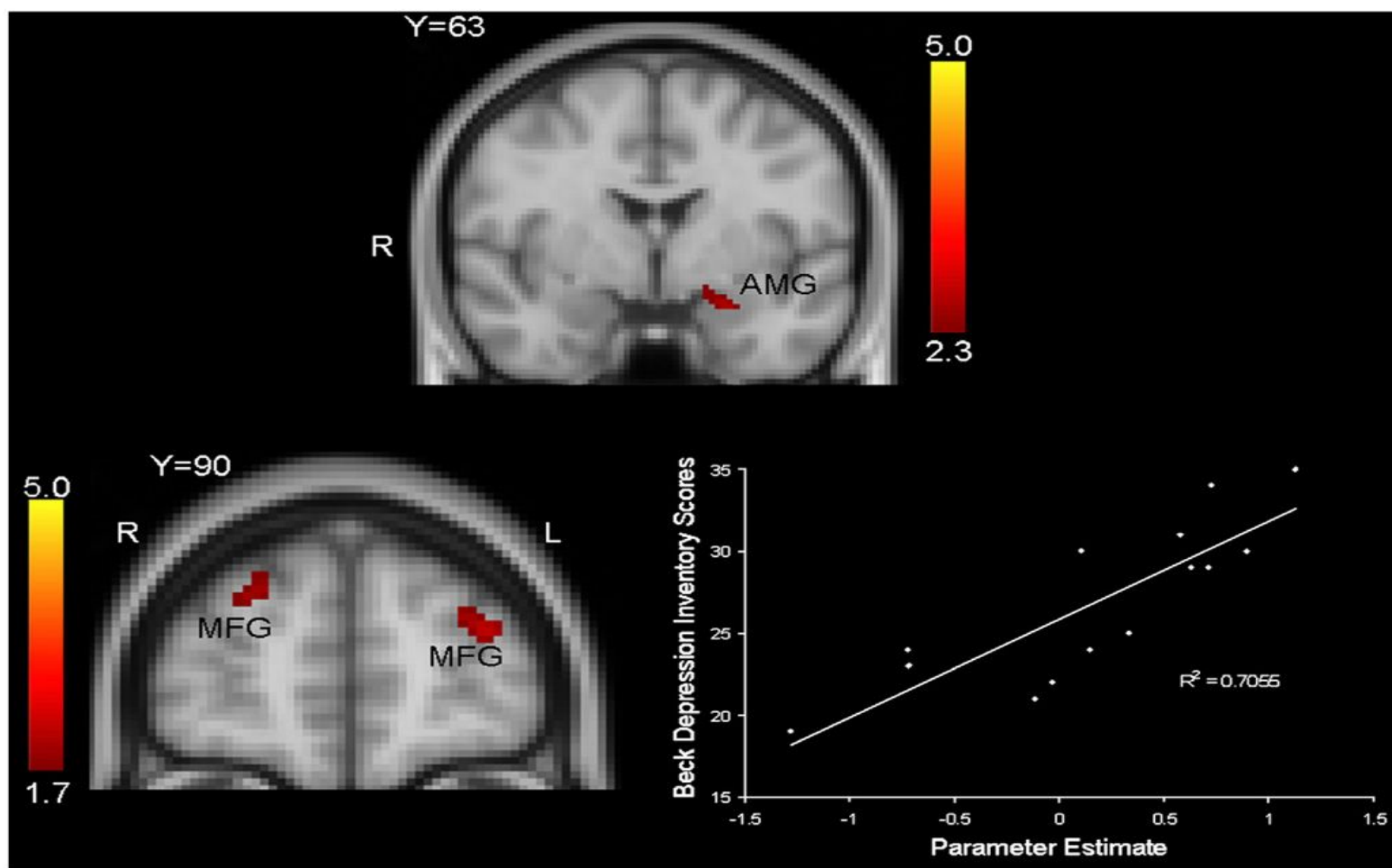
Магнітно-резонансна томографія

Найбільш важливі такі параметри як:

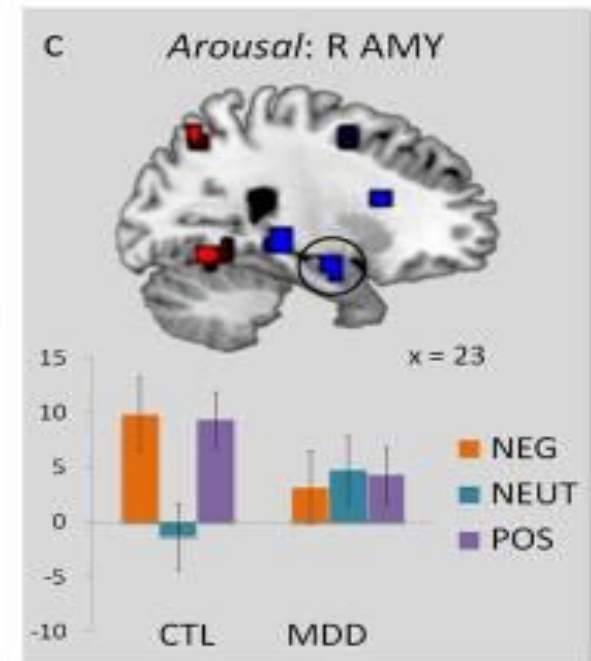
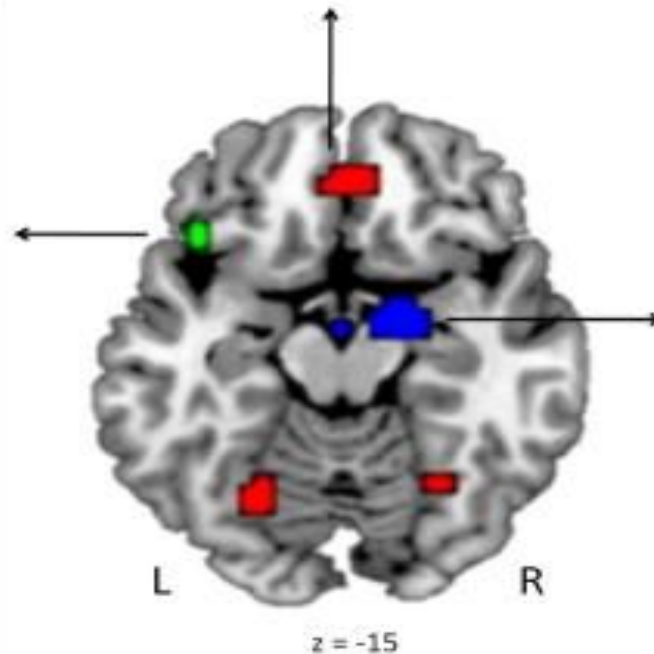
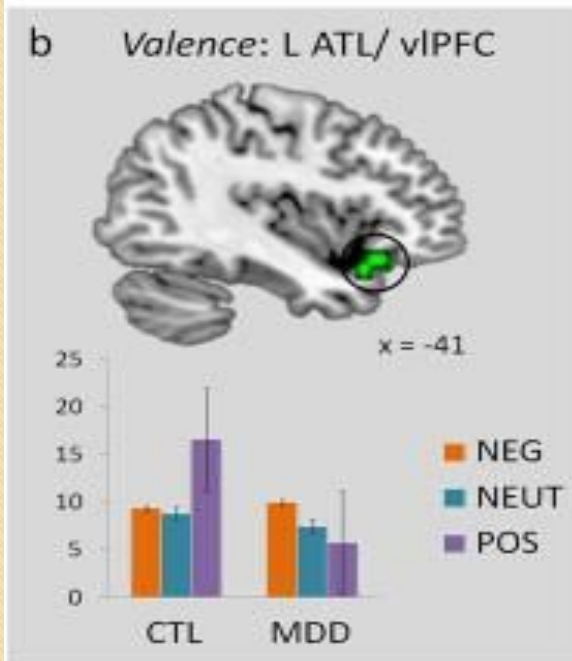
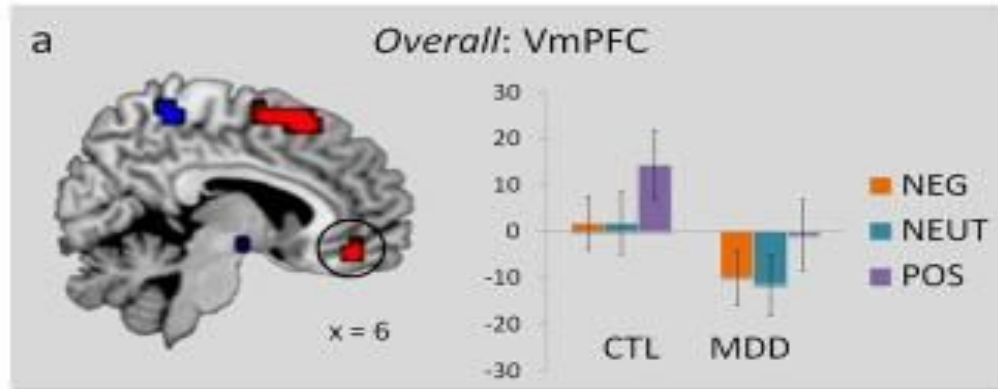
- Repetition time (TR) – час повтору імпульсів
- Echo time (TE) – час відлуння сигналу

Spin-echo Pulse Sequence Single Echo T1-weighted

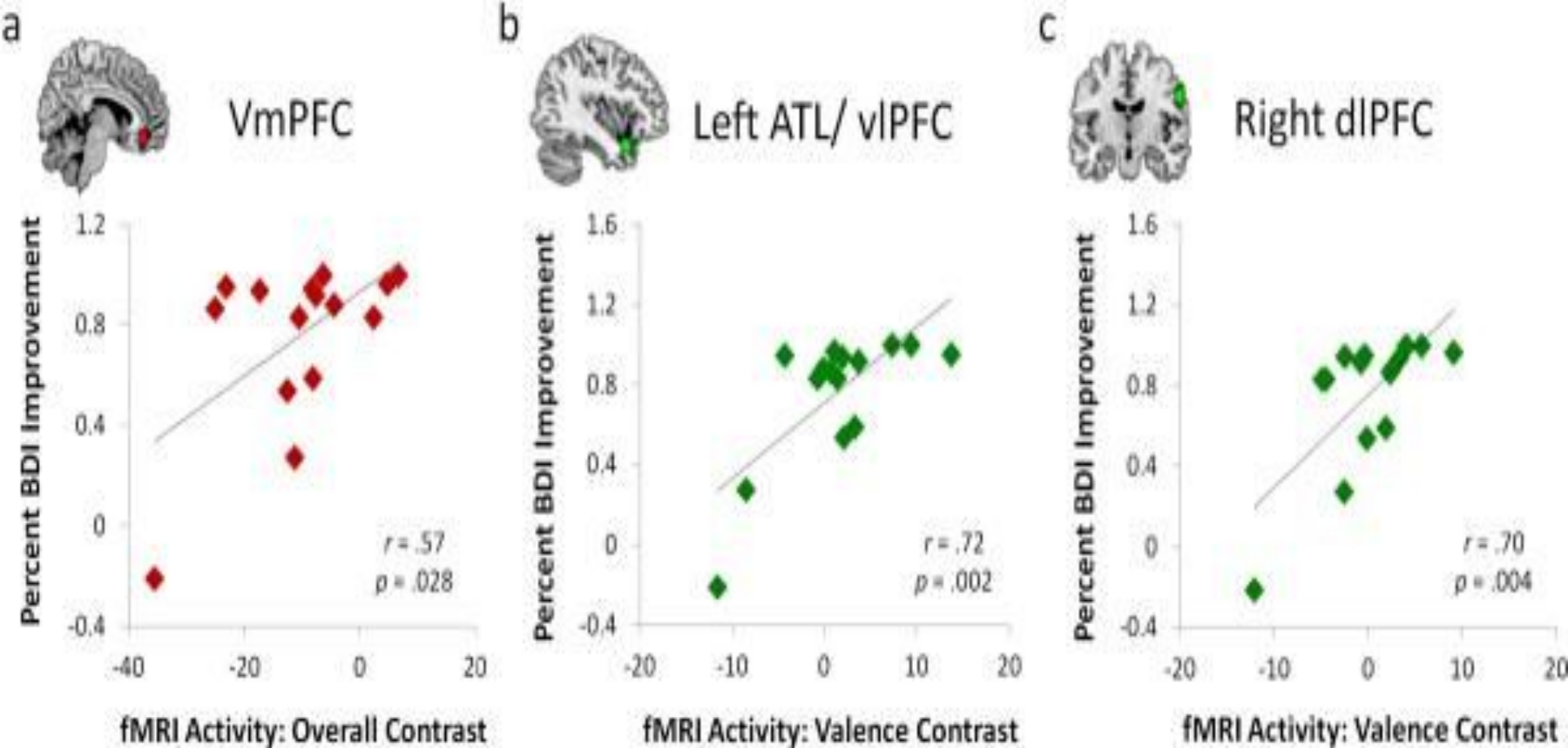




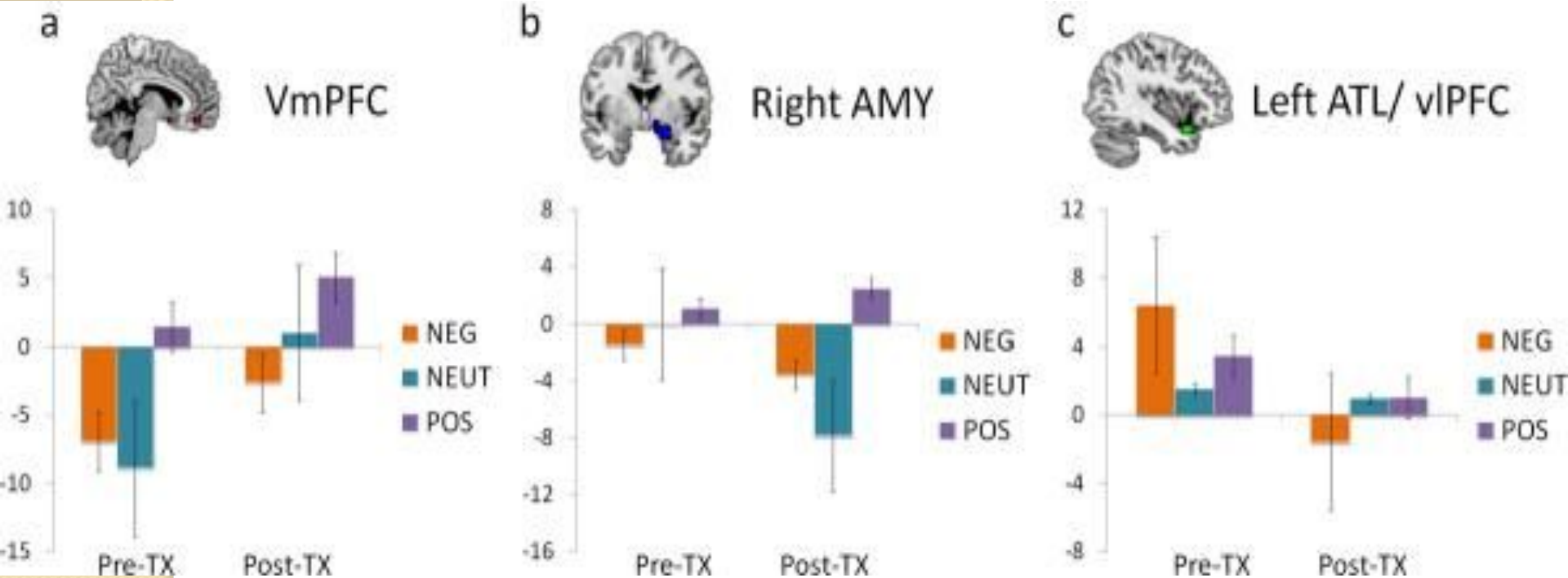
Coronal view depicting relatively greater activation in the left amygdala (AMY) in MDD participants in response to block of sad images, relative to blocks of neutral images, during runs without target events (i.e., runs 6 and 7). Cluster mean threshold $Z > 2.3$ and a cluster-corrected significance threshold of $p < 0.05$. The coordinates of peak activation in the left AMY is 32 mm, 63 mm, 25 mm. Bottom. Coronal view depicting relations between Beck Depression Inventory (BDI) scores and midfrontal activations to target events embedded within blocks of sad images in the MDD group (left) and scatterplot of this relation (right). Note: MFG: Middle Frontal Gyrus



Group differences in overall activity (red overlay), arousal-related activity (blue overlay), and valence-related activity (green overlay). Parameter estimates (arbitrary units) for each trial type during the first session are plotted for controls (CTL) and depressed patients (MDD)



Regions within the Group Difference ROIs that showed a correlation between MDD patients' pre-treatment contrasts and subsequent symptom improvement after CBT. Scatterplots denote percent improvement in BDI scores along the x-axis, and parameter estimates (arbitrary units) corresponding to: a) overall activity within the vmPFC ROI, b) valence-related activity (negative vs. positive) within the left ATL/ vIPFC ROI, and c) valence-related activity within the right dlPFC ROI. Red denotes results stemming from the overall contrast, whereas green denotes results stemming from the valence contrast. Scatterplots and associated correlation coefficients illustrate the relationship between symptom improvement scores and the voxels that were identified as significantly correlating with those scores

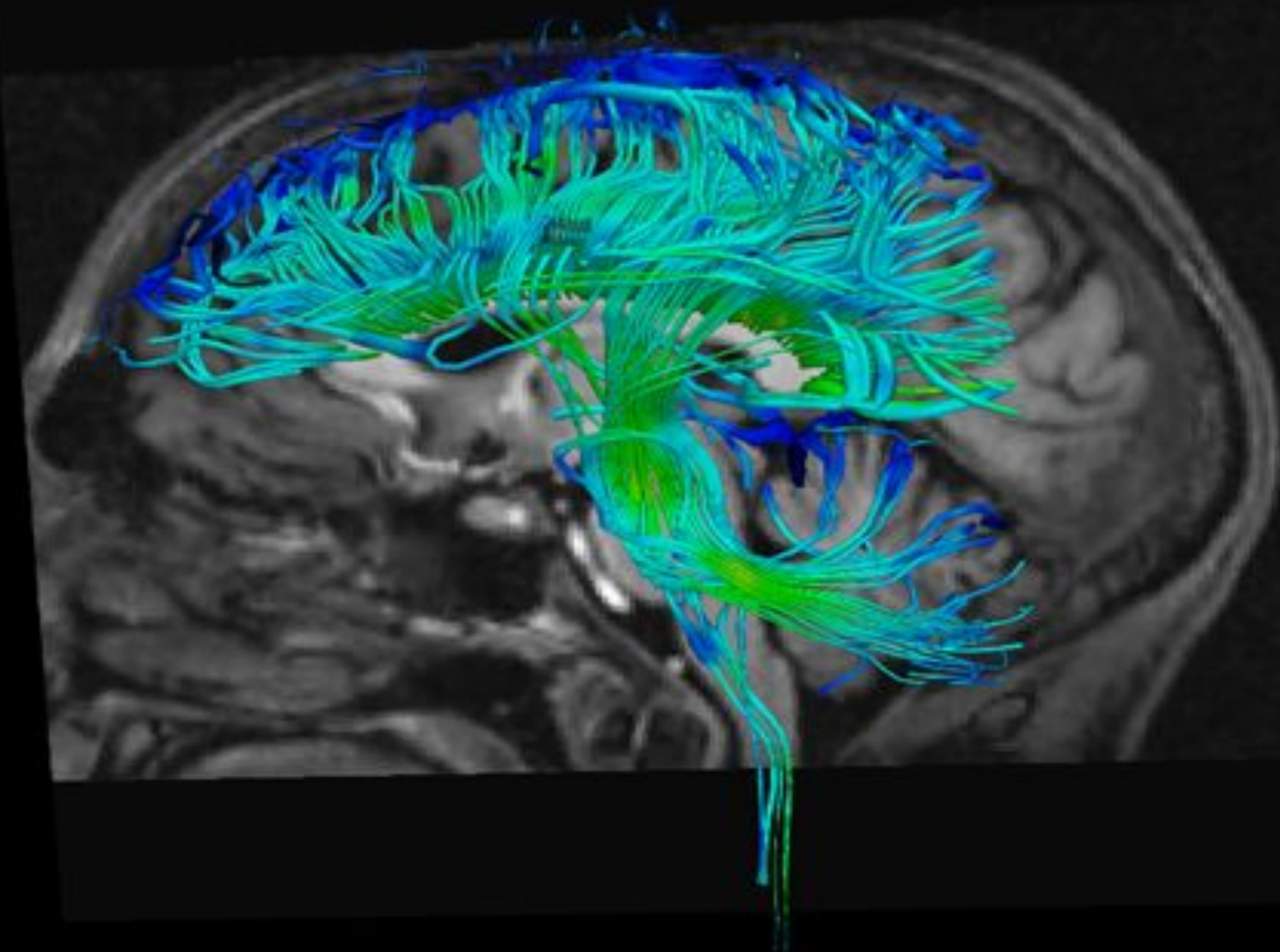


Regions within the Group Difference ROIs whose activity patterns varied as a function of treatment in MDD patients. Parameter estimates (arbitrary units) for each trial type during the first (pre-treatment) and second (post-treatment) sessions are plotted for MDD patients with functional data from both scans, a subset of the patient group presented in Figure 1. Error bars denote standard error of the mean.

Відносні характеристики ПЕТ та фМРТ

ПЕТ	фМРТ
Картування рецепторів й інших нейроактивних сполук	Повторні сканування
Пряме вимірювання метаболізму глюкози	Можливий аналіз одного об'єкту
Немає електромагнітних артефактів; кращий сигнал навколо синусів мозку	Більш високе просторове розрішення
Тихе середовище для аудіальних завдань	Більш високе темпоральне розрішення
Легко комбінується з методом викликаних потенціалів та іншими методами у зв'язку з тим, що немає магнітного поля	Встановлення гемодинамічної відповіді та виокремлення змінних, зв'язаних із стимулом та завданням.
Можна використовувати для виміру метаболізму у стані спокою та порівнювати із скануваннями, знятими через декілька днів або довгих періодів в рамках однієї сесії	Можна оцінювати динамічні взаємозв'язки між регіонами мозку
	Менша ціна

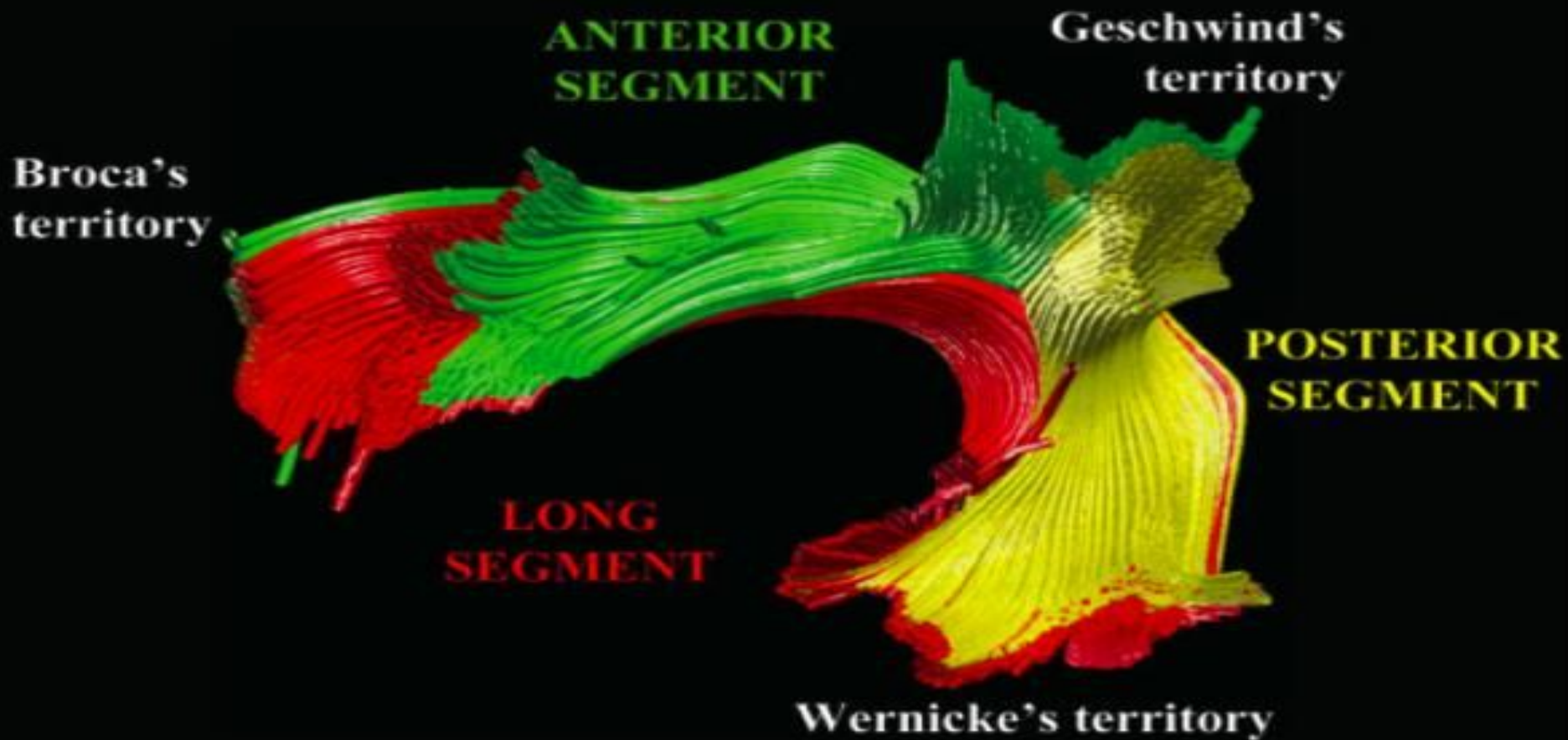
Дифузна спектральна томографія



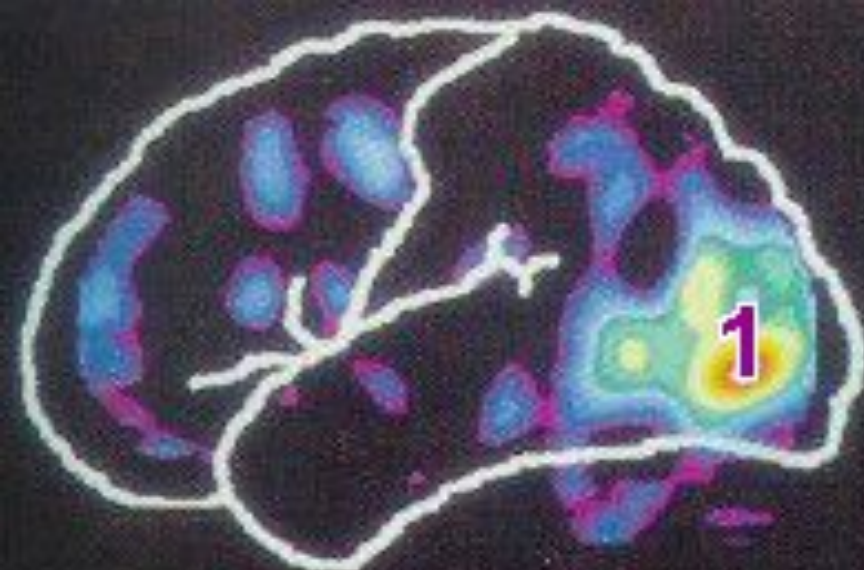
Дифузна спектральна томографія

Ця техніка дозволяє ідентифікувати шляхи білої речовини у мозку людини і зміни у цих структурах під дією різних змінних (наприклад, вік або тренування). Дифузна спектральна томографія (ДСТ) є різновидом МРТ, яка базується на принципі дифузії молекул води у біологічних тканинах. Так, біля трактів білої речовини дифузія найбільш легко йде уздовж цих шляхів, утворюючи тензор дифузії (генералізацію вектору), який буде великим по осі тракту та малим – у інших напрямках. В наукових статтях в таких скануваннях зазвичай компоненти на осях x , y , z позначають різними кольорами, таким чином, цілий блок позначений одним кольором означає, що пучковий тракт йде вздовж осі x , y або z на зображенні.

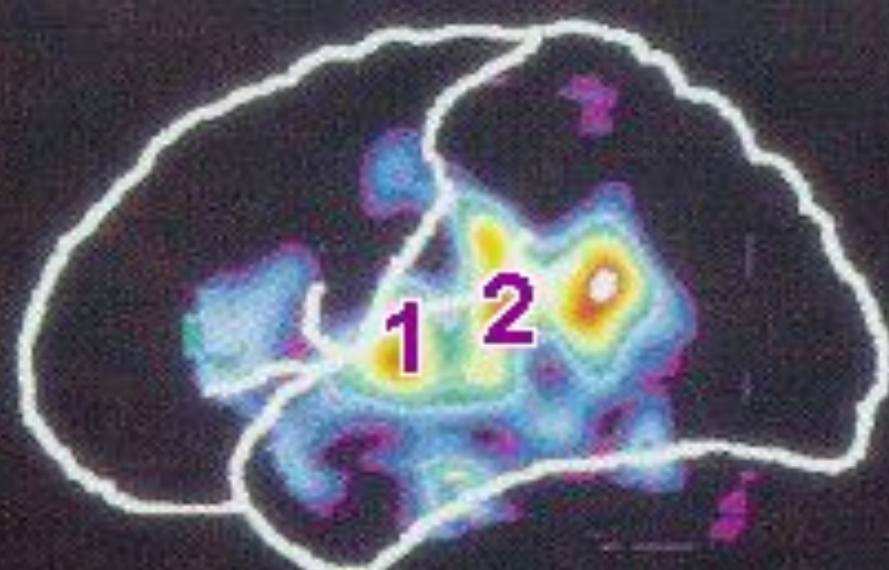
ДСТ можна використовувати для вивчення структури пучкових трактів у здорових осіб або популяціях пацієнтів, або він може доповнювати інші візуалізаційні методи.



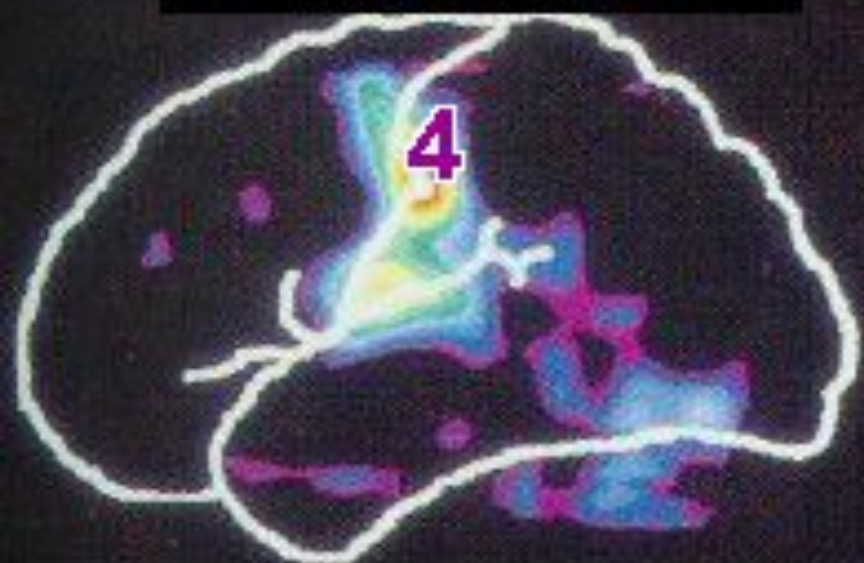
Routes between Broca's and Wernicke's Areas in the human brain: A direct path (red), corresponding to the arcuate fasciculus, and an indirect path via the inferior parietal cortex ('Geschwind's territory'), consisting of an anterior segment (green), and a posterior segment (yellow)



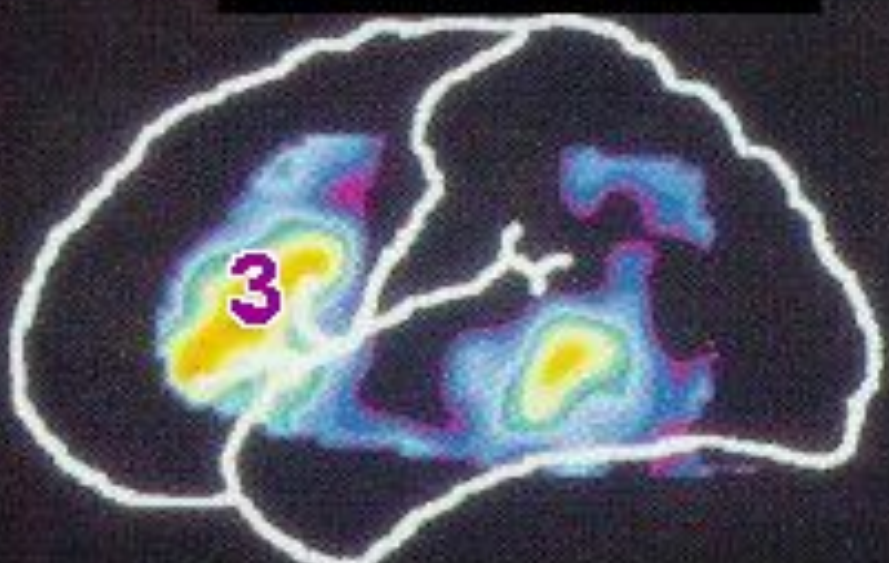
Passively viewing words



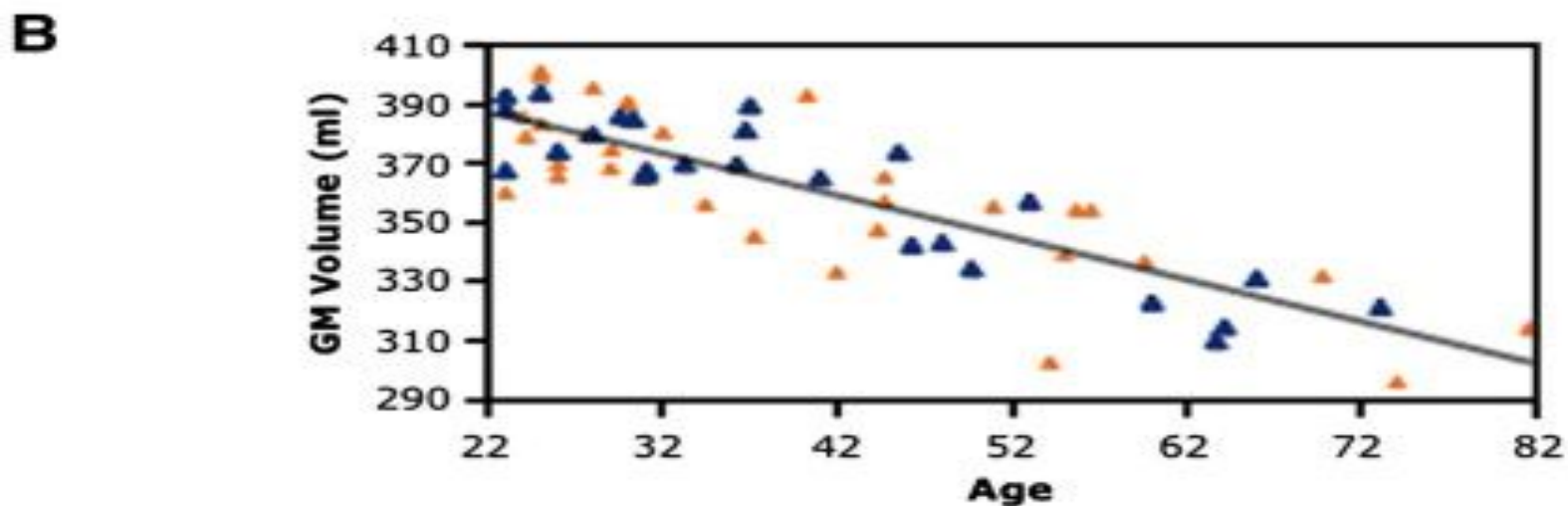
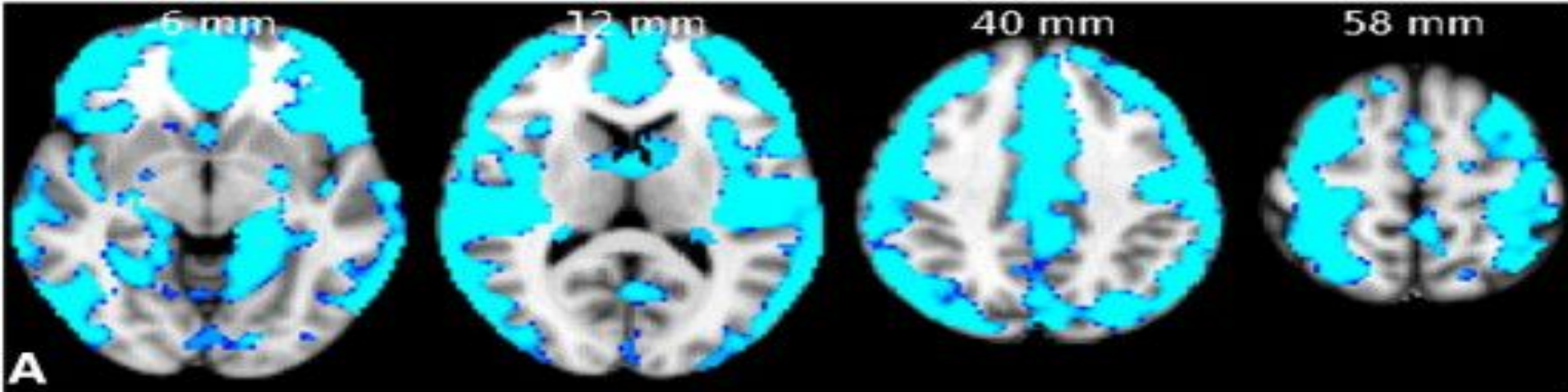
Listening to words



Speaking words

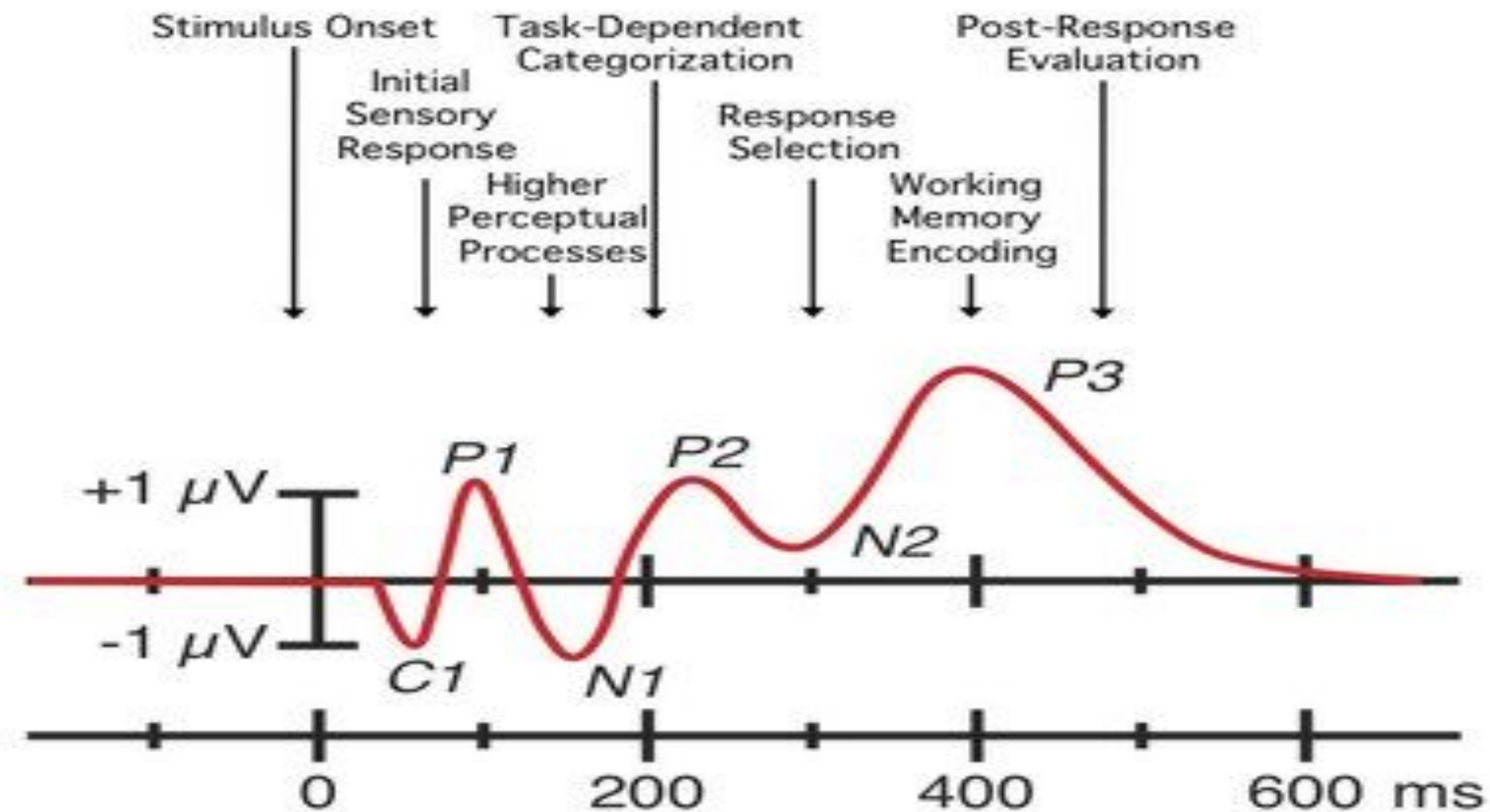


Generating Verbs



VBM-style analysis of GM changes with age. (A) Coloured voxels show regions demonstrating significant negative correlations between GM volume and age ($p < 0.05$, fully corrected for multiple comparisons across space). Clusters are overlaid on the MNI152 template brain. Images are shown in radiological convention. (B) Plot to illustrate relationship between age and mean GM volume across all significant voxels. The orange triangles represent female subjects.

Метод викликаних потенціалів



Нейропластичність

Здатність мозку у будь-якому віці змінюватись у відповідь на подразники як для адаптації, так і відновлення від пошкоджень.

Нейропластичність включає

- Нейрогенез – утворення нових нейронів та гліальних клітин.
- Утворення синапсів, їх модифікація та елімінація
- Ремоделювання дендритів
- Аксональний спрутінг
- Міграцію нейронів

Аксональний спрутінг

Процес, під час якого повністю диференційований нейрон «вмикає» нейронну програму росту, створює конус росту та продовжує аксон або його колатераль для створення нових зв'язків. Як приклад можна навести зміни після інсульту, коли навколо ураженої зони утворюється гліальний «рубець», який розширяється на декілька сотень мікрометрів в періінфарктну кору. В цій зоні утворюються спеціальні інгібуючі та підтримуючі ріст молекули, які утворюють спеціальну зону, що дозволяє відновлення аксону.

Нейрогенез

У дорослому мозку відбувається

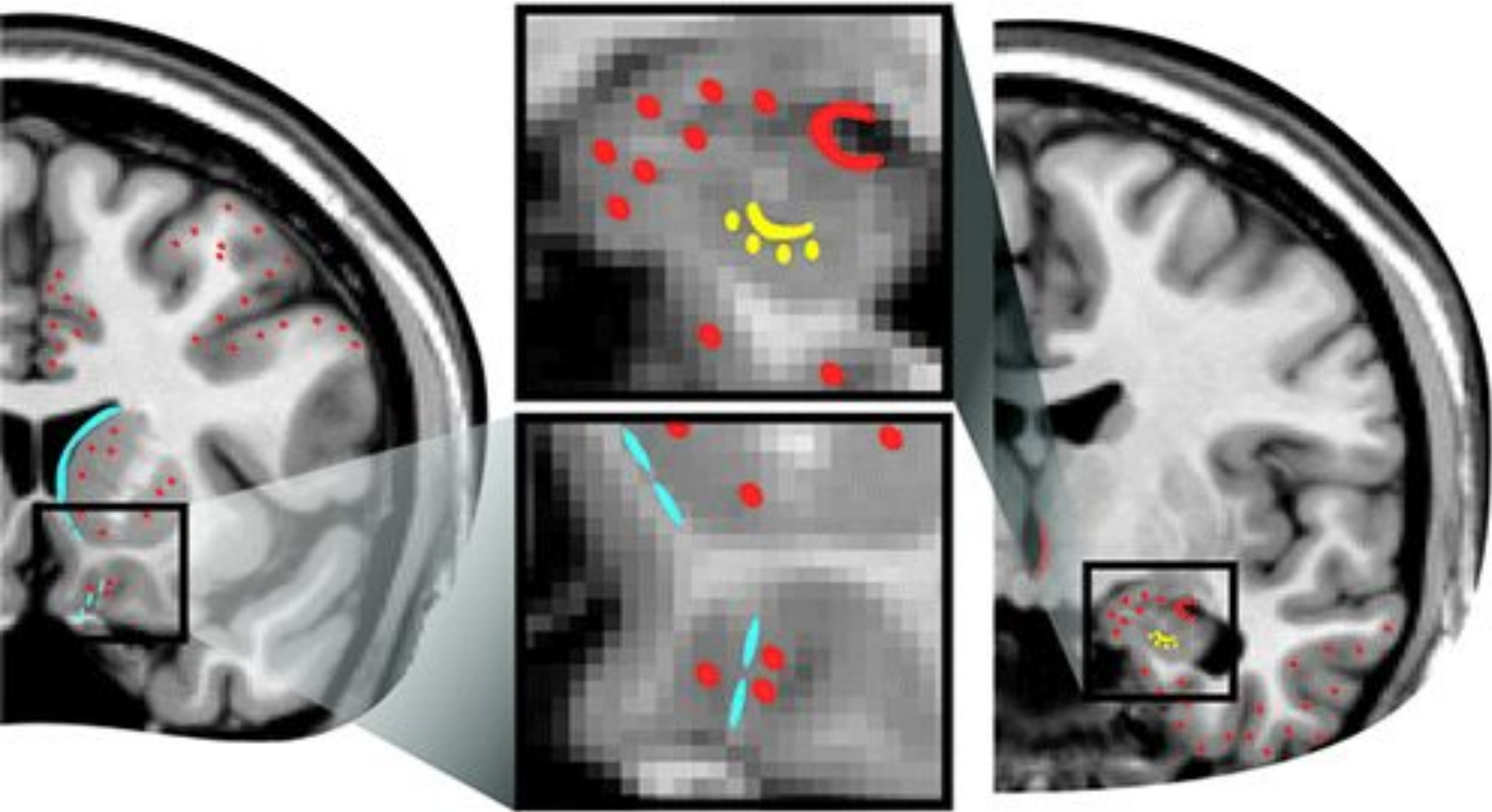
- Народження
- Міграція
- Дозрівання
- Функціональна інтеграція нових нейронів

Для дослідження цього процесу використовують мічений бромдеоксіурідин (BrdU), синтетичний нуклеотид, який вбудовується у клітини, які діляться та замінює тімідин

Нейрогенез

Наразі відомо, що утворення нових нейронів відбувається у 2х ділянках:

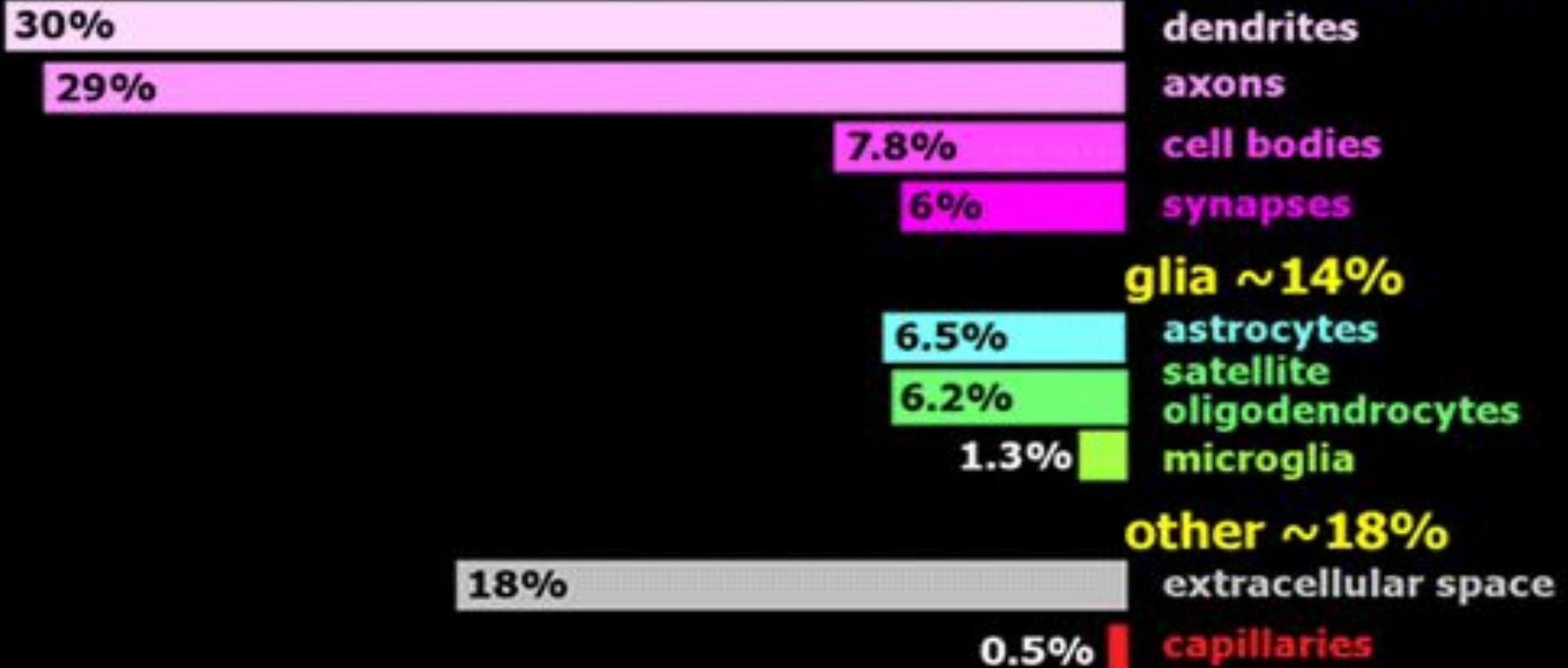
- Субвентрикулярна зона, біля нюхової цибулини (SVZ)
- Субгранулярна зона зубчатої звивини в гіпокампі
- Є докази й щодо інших ділянок



It is now generally accepted that adult neurogenesis occurs in two locations in all mammals, including humans. Neurons born in the subventricular zone adjacent to the caudate (solid blue area) migrate ventrally, then rostrally (blue dashes), to be incorporated into the olfactory bulb. Neurons born in the subgranular zone of the dentate gyrus (solid yellow area) are incorporated into the dentate gyrus (yellow dots). Although controversial, there is evidence in adult primates for generation of new neurons in other ventricular regions (solid orange areas) and incorporation of new neurons into other cortical and subcortical areas (orange dots)

Estimate % of Gray Matter Volume

neurons ~73%



Imaging-based studies provide estimates of gray-matter volume associated with particular psychiatric disorders or treatments, but do not allow identification differences at the cellular level. Of particular interest is whether reduced neuronal numbers are likely to be present in areas with less gray-matter volume. A recent review provided estimates of the volume fractions occupied by the major constituents of cortex (right). Note that much of the cortical volume is occupied by neurons (shades of pink). Their analysis concluded that most gray-matter volume differences reported in depression are likely due to synaptic pruning and dendritic regression, rather than cell loss

Control**CMS****CMS + Tx**

Exposure of rats to 6 weeks of unpredictable chronic mild stress (CMS; pink) induces depressive-like behaviors (e.g., anhedonia, learned helplessness) and multiple detrimental effects in the hippocampus and medial prefrontal cortex (mPFC), including decreases in neurogenesis, dendritic length, and synaptic density, as compared with control conditions (white). Both behavioral and structural deficits can be reversed by administration of antidepressants (Tx) during the final 2 weeks of CMS (CMS + Tx; blue). Schematic representations of mPFC neurons under the three conditions illustrate average dendritic changes. The authors of this study noted that these results were independent of neurogenesis, suggesting that restoration of normal dendritic length and synaptic density underlie behavioral recovery.

Електроенцефалографія

- Дельта-ритм (1-4 ГЦ). Асоційований із сном у здорових осіб. Окрім того у дорослих осіб його сила збільшується при пошкодженнях мозку та пухлинах. Існує зв'язок між дельта-активністю та метаболізмом глюкози (зворотня кореляція). Цей ритм є переважно інгібуючим
- Тета-ритм (4-8 ГЦ). При бадьорості існує 2 основних види тета-ритму. Перший, розповсюджений по всьому мозку, пов'язаний із сонливістю та порушенням обробки інформації. Другий, який реєструється переважно у середній передній ділянці мозку, - із фокусуванням уваги, розумовими зусиллями та ефективною обробкою даних щодо стимулів.

Електроенцефалографія

- Альфа-ритм (8-12 ГЦ). У здорови осіб реєструється у стані розслабленої бадьорості та при заплющених очах. Його активність більша в задніх ділянках кори. Асоційований із функціонуванням зорової системи за відсутності візуальних стимулів.
- Бета-ритм (13-30 ГЦ). Реєструється переважно у фронтально-центральных ділянках мозку та відображає загальну збудливу активність мозку. Посилюється при фокусуванні уваги за звичайному збудженні у стані бадьорості.
- Гамма-ритм (36-44 ГЦ). Посилення відмічається при фокусуванні уваги, збудженні, інтегруванні різних аспектів стимулу у одне ціле, обробці сенсорної інформації.

Синаптична пластичність

Процес, під час якого синаптичні зв'язки зміцнюються або послаблюються. Він є ключовим механізмом для збереження інформації в ЦНС.

Він включає:

- Довготривалу потенціацію – довготривале посилення збудливої синаптичної передачі.
- Довготривалу депресію – довготривале пригнічення синаптичної передачі.

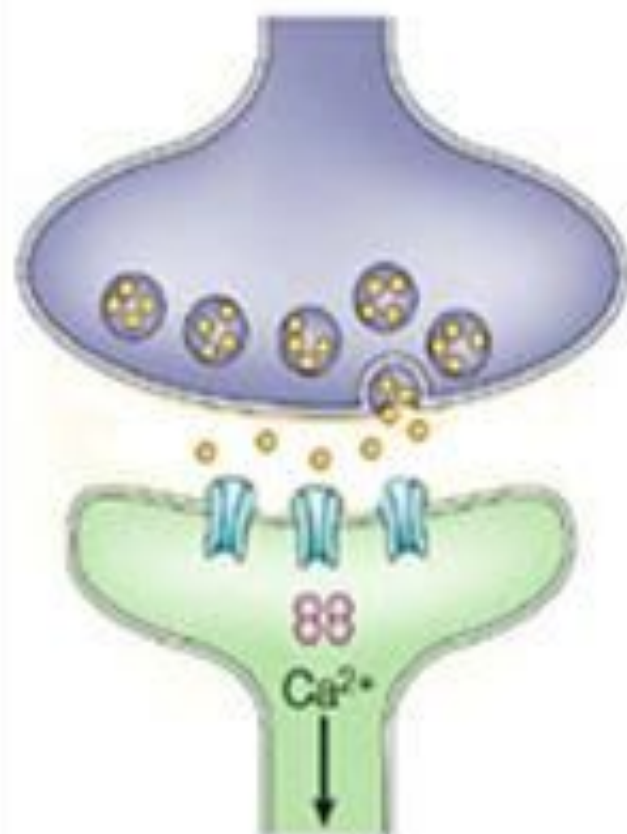
Синаптична пластичність

Найбільш вдало цей процес описує знаменитий постулат Дональда Хебба (Donald Hebb, 1949), який є одією з найбільш вживаних фраз в нейронауці:

«Коли аксон клітини А знаходиться достатньо близько для збудження клітини В та постійно бере участь у її деполяризації, в дію включаються процеси або метаболічні зміни в одній або обох клітинах, які полегшують ефективність клітини А, як такої, що деполяризує клітину В».

Таким чином, вчений описав механізм, за допомогою якого постсинаптичний нейрон (В) може стабілізувати свої зв'язки з поруч розташованим пресинаптичним нейроном (А), якщо він активує постсинаптичний нейрон достатньо сильно.

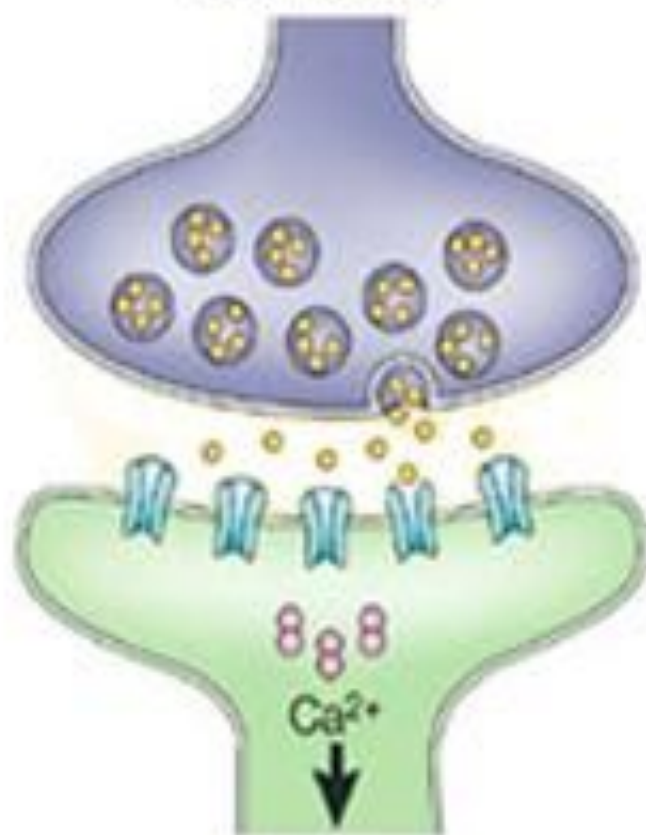
Initial State



Repeated
Stimulation

LTP
→

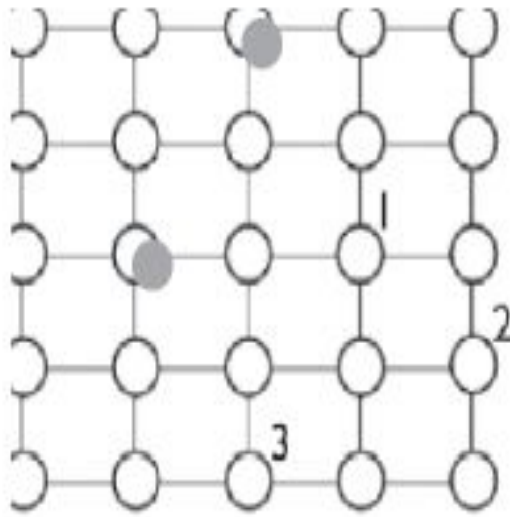
1 week Later



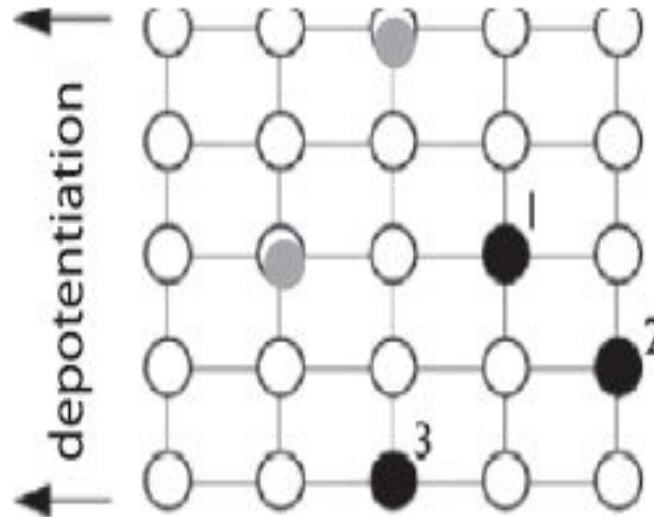
Властивості синаптичної пластичності

- Індукція змін швидка та довготривала. Зміни в силі синапсу можуть бути індуковані доволі нетривалою високочастотною стимуляцією. Результуюча потенціація може тривати від декількох хвилин до кінця життя. Це дозволяє запам'ятовувати дуже короткі епізоди протягом всього життя. Наприклад те, що не потрібно вставляти пальці у розетку
- Довготривала потенціація забезпечує клітинний механізм для пов'язування входів до різних синапсів клітини. Ймовірність створення ДП залежить від кількості стимульованих аферентів – феномен, який називається кооперативністю. Чим сильніший стимул, тим він задіє більше нейронів та призведе до ДП.
- Якщо сильні та слабкі вхідні сигнали стимулюють нейрони разом, це призведе до формування ДП, якщо тільки слабкі – ні.

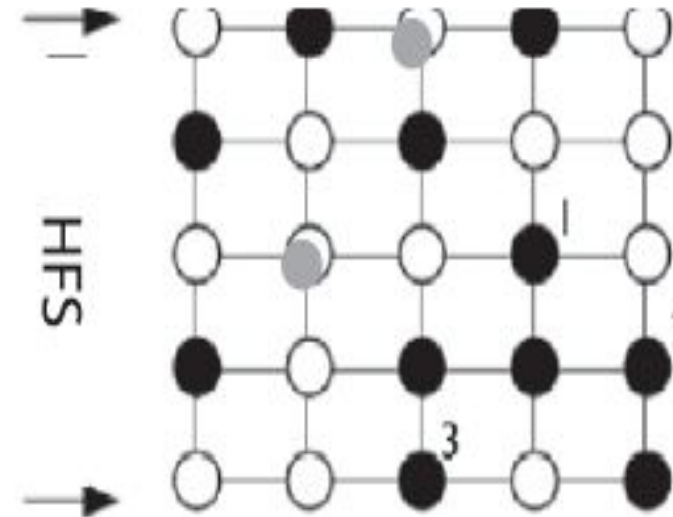
Network after
reversal of potentiation



Network after
learning

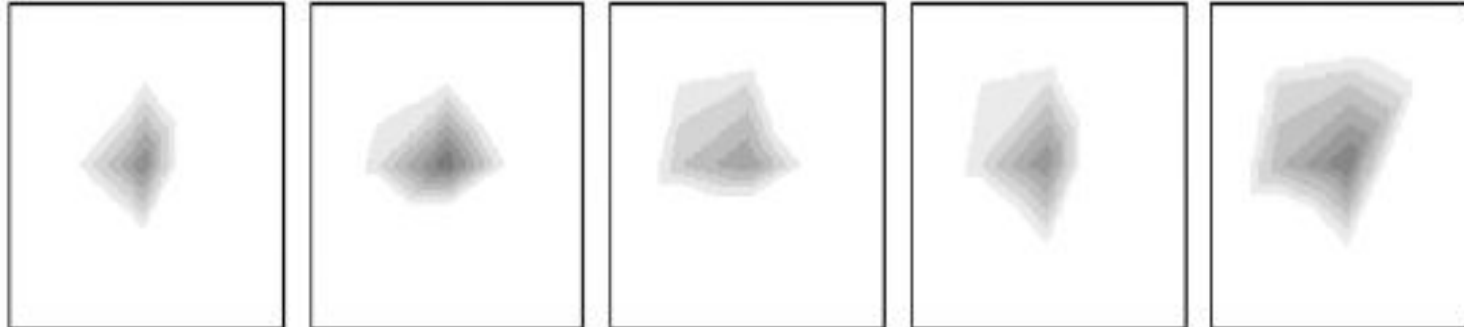


Network after
additional potentiation

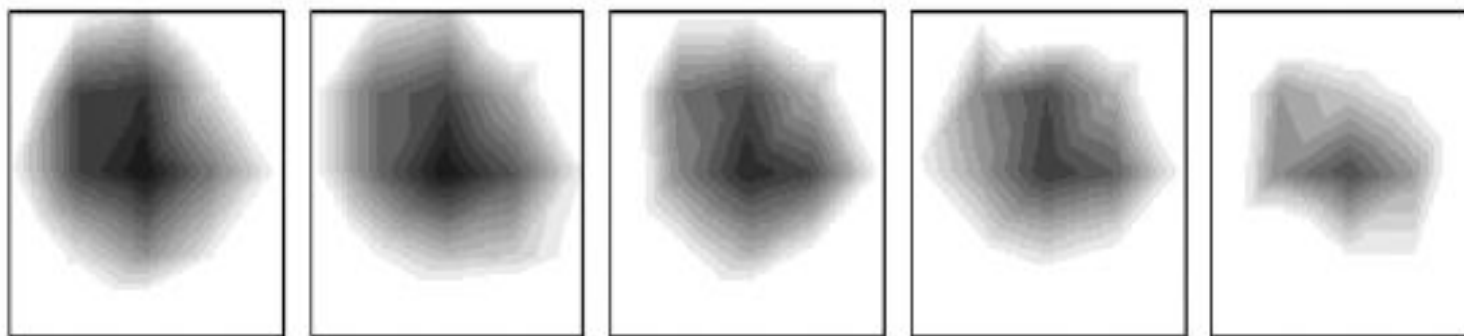


Лінії – нейронні процеси. Чорні кола – експериментально посилені синапси. Сірі кола – синапси, посилені до експерименту. Білі кола – незадіяні синапси.

MONDAY
before practice)



FRIDAY
(after practice)



Week 1

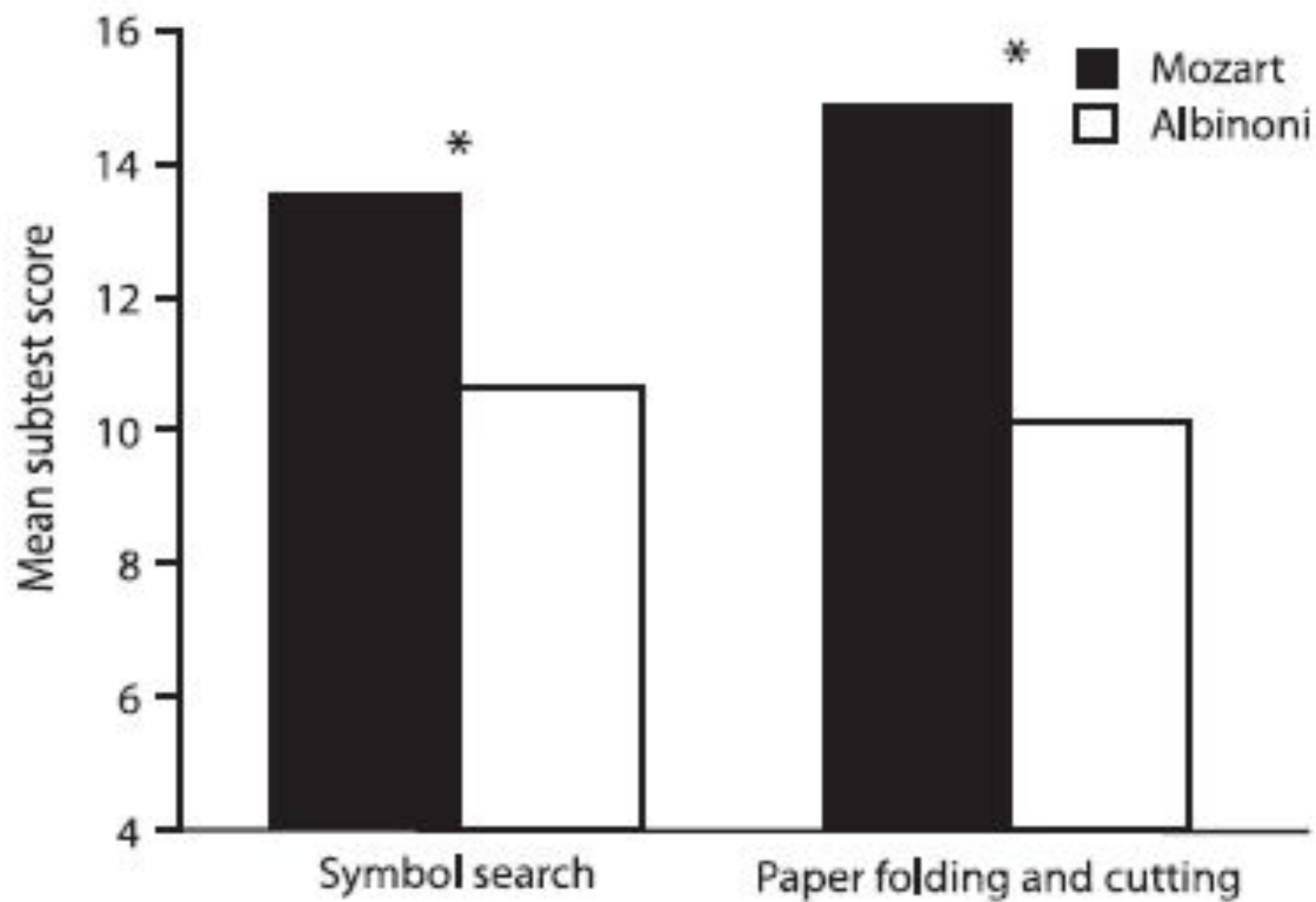
Week 2

Week 3

Week 4

Week 5

Зміни в карті вхідних сигналів в моторній корі в області розгинача пальців після практики на піано з понеділка по п'ятницю. Зверху – до гри на піаніно, знизу – після. Слід відмітити 2 різних процеси – один відповідає за швидку зміну карт від понеділка до п'ятниці, а інший - за повільні та більш дискретні зміни в картах понеділка.



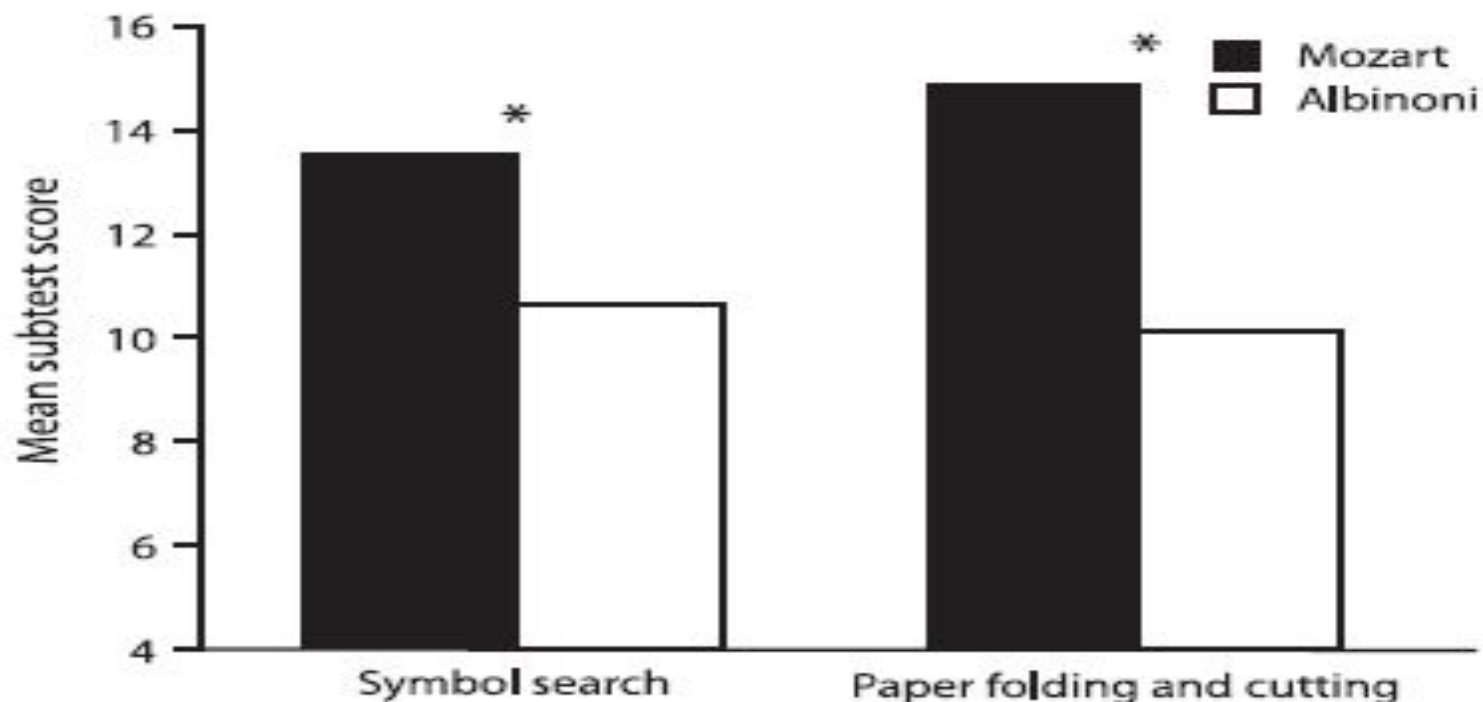
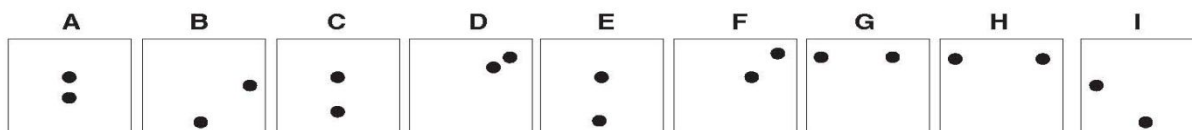
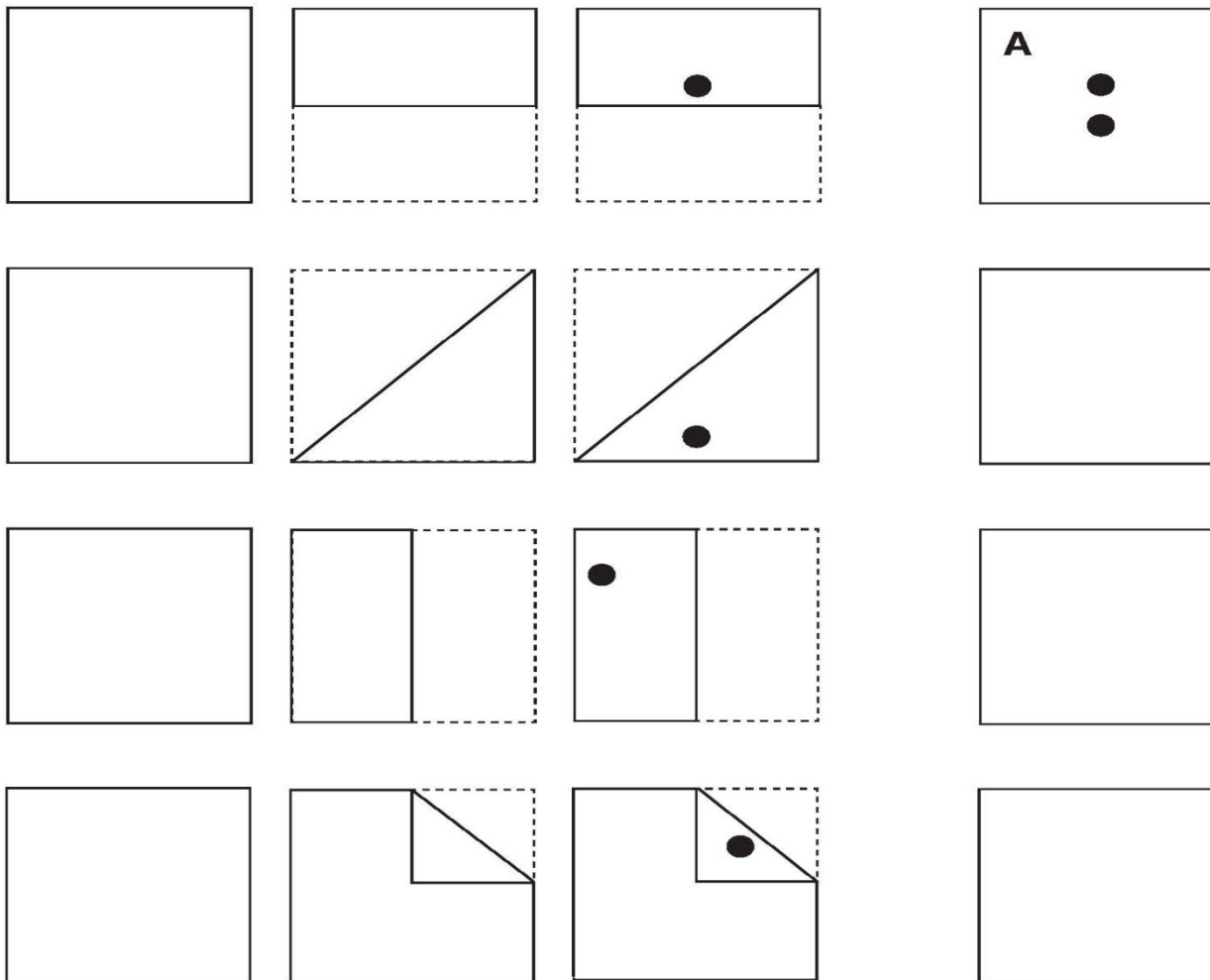


FIGURE 10.2 Participants' performance on the letter-number sequencing test (a measure of working memory skills) and the paper folding and cutting test (a measure of visuospatial constructive skills). Participants were tested shortly after listening to either an up-tempo sonata of Mozart in a major key, which conveyed a mood of happiness, or a slow-tempo adagio of Albinoni in a minor key, which conveyed a mood of sadness. Participants performed better on both tests after listening to the Mozart piece compared to the Albinoni piece. This work illustrates that the "Mozart effect" has little to do with learning per se. Rather, music listening seems to affect performance for better or for worse on a wide variety of tests by changing arousal and mood just before testing. Asterisks denote statistical significance. (Adapted

Paper Folding: Square is folded once, then hole punched, then unfolded. Select pattern of holes & write Letter as shown on first item.



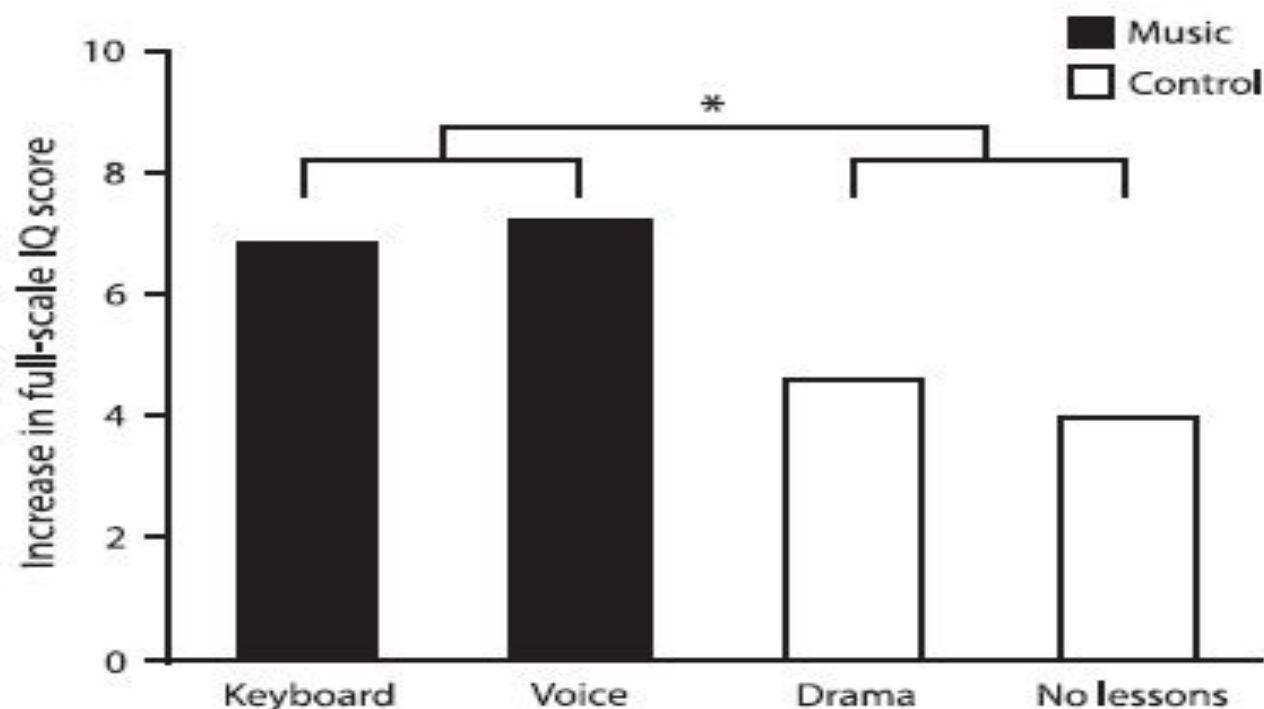


FIGURE 10.3 A large sample of children was randomly assigned to one of four groups. Two groups received music training (keyboard or vocal), a first control group received drama training, and a second control group received no training. The primary measures of interest were scores on the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III) obtained before and after training. Children in the music groups showed greater improvements between pre- and post-assessment than the two control groups. This study demonstrates a causal effect of music lessons on a range of cognitive skills during development. Asterisks denote statistical significance. (Data replotted from Schellenberg, 2006.)