Volumetrijska analiza razvoja kortikalne i subkortikalne sive tvari kod čovjeka

Mandić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:153322

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Mandić

Volumetrijska analiza razvoja kortikalne i subkortikalne sive tvari kod čovjeka

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj rad je izrađen u Odsjeku za slikovni prikaz mozga pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga pod vodstvom doc.dr.sc. Milana Radoša, u sklopu znanstvenih projekata „Razvitak kortikalnih putova u čovjeka “108-1081870-1876„ i „Neuroimaging, neurogenomics and pharmacogenomics of frontal lobe connectivity: normal development and abnormalities in developmental cognitive disorders“ voditelja akademika Ivice Kostovića i predan je na ocjenu Odboru za diplomske radove u akademskoj godini 2013./2014.

1. SAŽETAK.....I

2. SUMMARY.....II

3. UVOD.....1

3.1. Razvoj mozga.....1

3.2. Anatomski smještaj, histološka građa i neuronske veze bazalnih ganglija.....2

3.2.1. Corpus striatum.....2

3.2.2. Globus pallidus.....4

3.2.3. Claustrum.....5

3.2.4. Corpus amygdaloideum.....5

3.3. Funkcija bazalnih ganglija.....7

3.4. Subkortikalna siva tvar prikazana metodom magnetske rezonancije.....7

4. HIPOTEZA.....9

5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....9

6. MATERIJALI I METODE.....10

6.1. Ispitanici.....10

6.2. MR snimanje.....10

6.2.1. Priprema slike prije obrade.....11

6.2.2. Obrada slika.....11

6.2.3. Trodimenzionalna rekonstrukcija površine.....13

6.3. Volumetrija pojedinih jezgara.....13

7. REZULTATI.....15

7.1. Volumeni subkortikalne sive tvari.....15

7.2. Volumen moždane kore.....23

7.3. Ukupni volumen moždanog tkiva.....23

7.4. Korelacija promjena volumena moždanog tkiva.....24

8. RASPRAVA.....25

9. ZAKLJUČAK.....29

10. LITERATURA.....30

11.ŽIVOTOPIS.....36

1. SAŽETAK

Naslov: Volumetrijska analiza razvoja kortikalne i subkortikalne sive tvari kod čovjeka

Autor: Dora Mandić

Tijekom razvoja mozga događaju se značajne promjene volumena različitih dijelova mozga i njihovih omjera. Najveće promjene događaju se u prvim godinama života. Poznavanje normalne dinamike razvoja kortikalne i subkortikalne sive tvari iznimno je bitno jer omogućuje rano prepoznavanje poremećenog razvoja mozga te time pruža priliku za raniju primjenu terapijskih procedura. U ovoj studiji analizirali smo promjene volumena moždanog tkiva na MR snimkama dobivenim snimanjem sedmero zdrave djece u dvama vremenskim razdobljima. Ispitanici su podijeljeni u dvije dobne skupine dojenčad i djeca u dobi od dvije godine. Rezultati ove studije pokazali su da u prvim dvjema godinama života postoji značajan rast volumena kortikalne sive tvari i talamusa. Za razliku od toga, ukupni volumen bazalnih ganglija ne pokazuje statistički značajnu razliku volumena u ovom razdoblju. Zaključak ove studije je da se značajan rast volumena kortikalne sive tvari i talamusa događa postnatalno u prvim godinama života, dok se povećanje volumena bazalnih ganglija odvija dominantno u prenatalnom razdoblju.

Ključne riječi: razvoj mozga, MR volumetrija, kortikalna siva tvar, subkortikalna siva tvar, bazalni gangliji

2. SUMMARY

Title: Volumetric analysis of cortical and subcortical gray matter development in humans

Author: Dora Mandić

In the course of brain development significant changes can be observed in the volumes of different brain parts and their ratios. The major changes are observed during the first few years of life. It is essential to be acquainted with the normal dynamic of cortical and subcortical grey matter development because it allows early detection of defective brain development thus providing an opportunity for earlier treatment. Therefore, it is vital to determine the normative values in order to detect certain impairment in the growth of the brain at an early stage and to provide proper treatment. In this study, we have analyzed the changes in the brain tissue volume in MR images that were obtained from 7 normal children in two different age groups: infants and two-year-old children. The results of this study showed a significant increase in the volume of cortical gray matter and thalamus in the first two years of life. Contrary to this finding, the basal ganglia did not show a statistically significant difference in volume in the analyzed age groups. The conclusion of this study is that the significant changes in the volume growth of cortical gray matter and thalamus occur postnatally, during the first few years of life, while the major changes in the volume growth of basal ganglia occur prenatally.

Keywords: brain development, MRI volumetry, cortical gray matter, subcortical gray matter, the basal ganglia

3. UVOD

3.1. Razvoj mozga

Mozak čovjeka se sastoji od različitih lako uočljivih struktura te se ugrubo može podijeliti na sivu (tijela neurona) i bijelu (aksoni neurona) tvar. Najveći dio sive tvari čine tijela neurona moždane kore dok samo manji dio čine duboke jezgre. Razvoj živčanog sustava započinje oko 3. tjedna embrionalnog života zadebljanjem ektoderma, odnosno stvaranjem neuralne ploče čija je stijenka građena od neuroepitelnih stanica koje su preteča svim stanicama središnjeg živčanog sustava (O'Rahilly i Müller 1994). Neuralna ploča će se tijekom razvoja pretvoriti u neuralnu cijev, a rostralni dio te cijevi će se zbog ubrzanog rasta proširiti u tri primarna moždana mjehurića: *prosencephalon, mesencephalon* i *rhombencephalon* (Judaš i Kostović 1997). Primarni mjehurići će se zbog svog ubrzanog rasta podijeliti u pet sekundarnih mjehurića: prosencephalon će se podijeliti na *telencephalon* i *diencephalon*; *mesencephalon* će ostati nepodijeljen, a *rhombencephalon* će se podijeliti u *metencephalon* i *myelencephalon* (Judaš i Kostović 1997). U telencefaličkom mjehuriću različita ekspresija morfogena dovest će do stvaranja dvaju proliferativnih područja: *pallium* i *subpallium* (Rubenstein et al. 1994). Od razvojne osnove palijuma razvit će se moždana kora, dok će od razvojne osnove subpalijuma nastati bazalni gangliji telencefalona. U stijenci fetalnog mozga ventrikularna i subventrikularna zona su glavno mjesto proliferacije svih neurona koji će kasnije činiti kortikalnu i subkortikalnu sivu tvar. Proširenje ventrikularne zone u subpalijumu naziva se ganglijski brežuljak, te je glavno mjesto nastanka neurona za bazalne ganglije i nekih subklasa interneurona za moždanu koru (Bystron et al.2008).

Definicija bazalnih ganglija često se mijenjala kroz povijest. Na temelju makroskopskog izgleda i anatomskog smještaja blizu baze mozga anatomi su *nucleus caudatus, putamen*, *globus pallidus* i *corpus amygdaloideum* nazvali bazalnim ganglijima. Iako naizgled morfološki i funkcionalno jedna skupina, to su zapravo vrlo različite nakupine jezgara (Khale 2006).

U novije vrijeme ova klasifikacija bazalnih ganglija na temelju anatomskog smještaja redefinirana je na temelju razvojnog porijekla i funkcionalnih veza različitih jezgara bazalnih ganglija. Bazalne

ganglije čine skupine funkcionalno povezanih jezgara koje su razvojno dijelovi različitih moždanih mjehurića. Tako se od prozencefaličkog, odnosno telencefaličkog mjehurića razvijaju *nucleus caudatus, putamen, corpus amygdaloideum* i *claustrum*, a od diencefaličkog mjehurića *globus pallidus* i *nucleus subthalamicus*, dok je *substantia nigra* razvojno dio mezencefalona (Judaš i Kostović 1997). U subkortikalnu sivu tvar ubrajat ćemo i *thalamus*, no o pojedinostima njegovog razvoja, anatomije i funkcionalnih povezinca u ovom radu neće biti govora. U daljnjem tekstu naziv bazalni gangliji podrazumjeva sljedeće jezgre: *nucleus caudatus, putamen, claustrum, globus pallidus* i *corpus amygdaloideum.*

3.2. Anatomski smještaj, histološka građa i neuronske veze bazalnih ganglija

3.2.1. Corpus striatum

Zajednički naziv za *nucleus caudatus* i *putamen* – *corpus striatum*, nastao je zbog njihovog izgleda (lat.*striatum* – isprugano) i povezanosti u ventralnom dijelu jezgrom za koju danas znamo da je zapravo dio limbičkog sustava, *nucelus accumbens septi*. Ova jezgra je slične građe kao i strijatum pa se zbog toga ponekad naziva ventralnim strijatumom (Chesselet 2000). U stražnjem dijelu *nucleus caudatus* i *putamen* razdvojeni su vlaknima kapsule interne, dok su u prednjem dijelu na razini prednjeg roga lateralne komore spojeni mostićima sive tvari, *ponti grisei*. *Nucleus caudatus* je siva tvar koja je cijelom svojom dužinom smještena uz lateralne moždane komore, a dijeli se na glavu, trup i rep. *Caput nuclei caudati* je rostralni dio jezgre i čini lateralno omeđenje prednjeg roga lateralne moždane komore. *Corpus nuclei caudati* je smješten pored gornjeg ruba talamusa, a duž srednjeg dijela komore. *Cauda nuclei caudati* se proteže pored stražnjeg dijela talamusa sve do donjeg roga lateralne moždane komore, kojoj čini krov, i završava u amigdaloidnim jezgrama. *Putamen* je najveći bazalni ganglij, oblika nepravilne prizme, smješten medijalno od inzule, lateralno graniči s kapsulom eksternom koja ga odvaja od klaustruma, a medijalno s *lamina medullaris lateralis* koja ga odvaja od globusa pallidusa. Ventralno se ispod putamena nalazi *commisura anterior*, a najbliži je bazi mozga u području *substantiae perforatae anterior*. *Nucleus accumbens septi* je medijalno produženje glave

kaudatusa koje se jasno može razlučiti samo na frontalnim presjecima moždanog tkiva. Ova jezgra smještena je u razini prednjeg roga lateralnih moždanih komora uz septalni dio moždane polutke, a ventralno se približava bazi na razini *tuberculum olfactorium* (Judaš i Kostović 1997). *Corpus striatum* je uvjerljivo najveća subkortikalna masa sive tvari u odrasla čovjeka čiji volumen iznosi oko 10 cm^3 (Schroder et al. 1975).

Većinu neurona strijatuma čine srednje veliki i veliki neuroni s dendritičkim trnovima. Srednje veliki neuroni s dendritičkim trnovima su glavni projekcijski GABAergički neuroni strijatuma i čine više od 75% ukupne populacije neurona (DiFiglia et al. 1976; Braak H. i Braak E. 1982), te se mogu podijeliti u dvije skupine: neuroni prve skupine sadrže encefalin i projiciraju se većinom u *globus pallidus externus*, dok neuroni druge skupine luče tvar P, a projekcije im idu u *globus pallidus internus* ili u *pars reticulata substantiae nigrae*.

Corpus striatum je najviše integracijskom mjesto ekstrapiramidnog motoričkog sustava. Neuronske veze strijatuma se dijele na aferentne iz moždane kore, talamusa i *substantiae nigrae* i eferentne za *globus pallidus* i supstanciju nigru. *Fibrae corticostriatales* polaze iz različitih area čeonog režnja (Brodmanove aree - BA 4, 6, 3, 9 i 11; McGeorge i Faull 1989) i završavaju bilateralno u različitim dijelovima strijatuma (Carman et al. 1965; Kemp 1970; Kemp i Powell 1970; Selemon i Goldman-Rakic 1985; McGeorge i Faull 1989). Ovu skupinu veza čine ekscitatorna, glutamatergička vlakna koja pristupaju izravno na srednje velike neurone strijatuma (Fonnum i sur. 1981). *Fibrae thalamostriatales* su projekcijska vlakna iz intralaminarne skupine talamičkih jezgara. Ova skupina veza je drugi najveći izvor ekscitatornih vlakana koja dolaze u strijatum (Haber i Gdowsky 2004), te također završavaju na srednje velikim neuronima strijatuma (Kemp 1970). *Fibrae nigrostriatales* dolaze većinom iz *pars compacta substanitae nigrae* (SNc), a njihov neurotransmiter je dopamin (Carpenter i Peter 1972). Osim dopaminergičkih vlakana iz SNc, iz područja mezenefalona u strijatum se projiciraju i dopaminergička vlakna iz *nucleus parabrachialis* i ventralnog tegmentalnog područja (VTA) (Haber et al. 2000). *Corpus striatum* šalje svoje efernetne veze u *globus pallidus* i substanciju nigru. Te veze čine aksoni srednje velikih neurona s dendritičkim trnovima i tvore dva puta: izravni *fibrae strionigrales* (SNr) i *striopallidales* (GPi) i neizravni put *fibrae striopallidales* (GPe).

Neuroprijenosnik izravnog puta je GABA i tvar P, a neizravnog GABA i encefalin (Gerfen and Young 1988; Flaherty i Graybiel 1993). Ove projekcije stijratuma čine vrlo važan dio ekstrapiramidnog motoričkog sustava (moždana kora – strijatum – palidum – talamus – moždana kora).

3.2.2. Globus pallidus

Globus pallidus je jedini bazalni ganglij koji razvojno potječe od diencefalona, a ne od telencefaona. Smješten je na granici diencefalona i telencefalona, medijalno od putamena, lateralno i ispod kapsule interne, a dorzalno od *substantiae perforatae anterior*. *Lamina medullaris medialis* ga dijeli na dva dijela: *externus* (lateralni, GPe) i *internus* (medijalni, GPi). Trokutasta je oblika, a na svježim preparatima je karakteristično blijede boje zbog mnoštva mijeliniziranih vlakana koja onuda prolaze. Neuroni paliduma su većinom multipolarni motorički, imaju dugačke dendrite s rijetkim trnovima, a postavljeni su okomito na ulazna strijatalna vlakna. Svi veliki neuroni paliduma su projekcijski inhibitorni GABAergički neuroni. Neuroni iz vanjskog segmenta se projiciraju u nucleus subthalamicus, dok se oni iz unutarnjeg projiciraju u talamus, nucleus habenularis lateralis i predunkulopontinu jezgru u tegmentumu mezencefalona. (DeVito i Anderson 1982)

Aferentne veze za *globus pallidus* dolaze iz strijatuma, subtalamičke jezgre i substancije nigre. Strijopalidalna vlakna potječu iz kaudatusa i putamena i projiciraju se u oba segmenta paliduma kako je ranije opisano. Nigropalidalna vlakna i vlakna iz subtalamičke jezgre završavaju u GPi (Nauta i Cole,1987). Eferentne veze globusa palidusa mogu se podijeliti u tri snopa: *ansa lenticularis*, *fasciculus lenticularis* i palidosubtalamička vlakna. Iz GPi izlaze prva dva snopa (*ansa* i *fasciculus lenticularis*) koji se spajaju u Forelovom polju H2 (prerubralno područje) i tvore *fasciculus thalamicus* te završavaju u VA-VL kompleksu jezgara talamusa (Parent i DeBellefeuille 1982). Palidosubtalamička vlakna smještena su najkaudalnije, izlaze iz GPe, prolaze kroz kapsulu internu i završavaju u subtalamičkoj jezgri (Shink et al. 1996).

3.2.3. Claustrum

Claustrum je tanka ploča sive tvari smještena između moždane kore inzule i putamena. Od ovih struktura ga razdvaja medijalno *capsula externa*, a laterano *capsula extrema*. Možemo ga podijeliti u dorzalni kompaktni i ventralni difuzni dio kojeg razdvajaju snopovi vlakana *commisurae anterior* i *fasciculus uncinatus*, a proteže se do amigdala (Brockhaus 1940, Kowiański et al. 1999). Porijeklo klaustruma je i danas predmet velikih rasprava te ne postoji jedinstvena teorija razvoja klaustruma (Nieuwenhuys 2012). Dva su glavna tipa neurona u klaustrumu: mali zrnati neuroni i veći neuroni s dendritičkim trnovima.

Claustrum je prema mnogim neuroanatomskim studijama dvosmjerno povezan s korteksom. Recipročne veze uključuju primarnu senzoričku (BA 3,1 i 2), motoričku (BA 4) i vidnu (BA 17) moždanu koru, asocijativna somatosenzorička (BA 5 i 7), slušna (BA 22), motorička (BA 6) i vidna (BA 18 i 19) područja. Osim navedenih postoje i veze s orbitofrontalnim (BA 12), prefrontalnim (BA 46), temporopolarnim (BA 38) i cingularnim (BA 24) područjima. Većina projekcija klaustruma završava u sloju 4 vidne kore, a pretpostavlja se kako je klaustrum dio vizualne svijesti (LeVay i Sherk,1981).

3.2.4. Corpus amygdaloideum

Corpus amygdaloideum je skupina jezgara smještena u vrhu sljepoočnog režnja ispod moždane kore parahipokampalne vijuge i čini prednju, gornju i medijalnu stijenku donjeg roga lateralnih moždanih komora. Kroz povijest, jezgre amigdale su bile grupirane na različite načine. Danas se c*orpus amygdaloideum* dijeli u dvije glavne skupine: bazolateralnu i kortikomedijalnu skupinu jezgara. Jezgre kortikomedijalne skupine su *nucleus corticalis amygdalae* i *nucleus medialis amygdalae*. *Nucleus centralis amygdalae* se svrstava u ovu skupinu iako ju je funkcionalno najbolje razmatrati odvojeno. Jezgre bazolateralne skupine su *nucleus lateralis, nucleus basalis* i *nucleus basalis accessorius amygdalae*. U čovjeka je bazolateralna skupina jezgara razvijenija, a osobito lateralna jezgra. U

površinskom dijelu jezgara neuroni formiraju slojeve, tako *nucleus corticalis, centralis* i *medialis* imaju površni sloj koji je siromašan stanicama i dva dublja sloja (Amaral et al. 1992; De Olmos 2004). Neuroni u ovim jezgrama su slični srednje velikim neuronima s dendritičkim trnovima u strijatumu, a sadrže široku paletu neuroprijenosnika (Hall 1972; Amaral et al. 1992; De Olmos 2004). U bazolateralnoj skupini jezgara neuroni obojeni Golgi-metodom mogu se podijeliti u dvije velike grupe: slični piramidalnim neuronima s dendritičkim trnovima i ne-piramidalni neuroni s oskudnim dendritičkim trnovima (Braak H. i Braak E. 1983; McDonald 1992). Predominantni neuroni u bazolalteralnoj skupini su skupina slična piramidalnima.

Dvije velike skupine amigdaloidnih jezgara primaju različite projekcije. Aferentne projekcije kortikomedijalne skupine dolaze primarno iz njušnih dijelova mozga (Carmichel et al. 1994) putem *striae olfactoriae lateralis* i projekcije iz hipotalamičkog i talamičkog područja. Bazolateralna skupina prima projekcije asocijativnih područja kore inzule, sljepoočnog režnja (slušno BA 22, vidno BA 20 i 21) i hipokampusa. Subkortikalna vlakna dolaze iz tegmentuma moždanog debla: serotoninska iz neurona *nuclei raphe*, dopaminergička iz ventralnog tegmentalnog područja i noradrenergička iz neurona *locus coeruleus*, prvenstveno kao *stria terminalis* i završavaju u *nucleus centralis amygdalae* (Aggelton et al. 1980; McDonald 1998). Eferentni putevi amigdala projiciraju se u hipotalamus, dorzalni talamus, jezgre moždanog debla, strijatum i moždanu koru. Hipotalamičke projekcije amigdale sastoje se od dvaju puteva: projekcije *stria terminalis* koje većinom potječu iz koritkomedijalne skupine, i ventralni amigdalofugalni put koji kreće iz bazolateralne skupine jezgara, te prolazi ispod putamena i globusa palidusa i završava u septalnom preoptičkom području i hipotalamusu (Berk i Finkelstein 1981). Talamus prima eferentna vlakna obje skupine jezgara amigdale preko ventralnog amigdalofugalnog puta, dok moždano deblo prima projekcije pomoću istog puta većinom iz bazolateralne skupine jezgara (Hopkins 1975; Aggleton i Mishkin 1984). *Stria terminalis* sadrži eferentne projekcije bazolateralne skupine jezgara za *corpus striatum* i za moždana područja sljepoočnog (entorinalna moždana kora, subikulum i asocijativna slušna područja) i čeonog režnja (orbitalna moždana kora i BA 8, 9, 45, 46, 24, 25 i 32; Amaral i Price 1984).

3.3. Funkcija bazalnih ganglija

Bazalni gangliji su modulacijski sustav silaznih motorički puteva. Moždana kora se projicira u bazalne ganglije izravnim vezama, te neizravno preko *nuclei pontis* u koru malog mozga. I *cerebellum* i bazalni gangliji preko talamusa djeluju povratno na premotoričku i motoričku moždanu koru, s time da se bazalni gangliji projiciraju i u moždanu koru čeonog režnja. Unutarnje i vanjske veze bazalnih ganglija stvaraju jedan glavni neuronski put i tri pomoćna. Temeljni neuronski krug je *cortex-striatum-GPe-nucleus subthalamicus-GPi/SNr-thalamus-cortex*. Pomoćne krugovi čine veze *striatum* (GABA) – SNr/SNc (DA) – *striatum*, GPe (GABA) – *nucleus subthalamicus* (Glu) – Gpi/GPe i projekcije kore velikog mozga preko pontinih jezgara u koru malog mozga i nazad preko projekcija Purkinjeovih stanica u duboke jezgre, tractus cerebellothalamicus u talamus i talamokortikalnim projekcijama u moždanu koru. Ovim krugovima su zatvorene i povezane funkcionalne petlje motoričkog (motorička moždana kora), kognitivnog (dorzolateralna prefrontalna moždana kora) i limbičkog (orbitalna i medijalna prefrontalna moždana kora) sustava, te povezani važni moždani sustavi za planiranje i provedbu različitih akcija. Amigdaloidne jezgre i njihove funkcionalne poveznice održavaju ravnotežu autonomnog i endokrinog sustava. Sudjeluju u modulaciji nagona i doživljavanju i izražavanju emocija te učenju i pamćenju (Judaš i Kostović 1997). Funkcija klaustruma još uvijek nije poznata, a pretpostavlja se da sudjeluje u vizualnoj svijesti (LeVay i Sherk,1981).

3.4. Subkortikalna siva tvar prikazana metodom magnetske rezonancije

Najpreciznija metoda za proučavanje građe ljudskog mozga *in vivo* je magnetska rezonancija (MR). Metoda magnetske rezonancije temelji se na interakciji magnetnog momenta jezgara atoma s primijenjenim magnetnim poljem uz istodobnu pobudu jezgara s elektromagnetnim zračenjem (radiovalovima). Oslikavanje magnetskom rezonancijom je neinvazivno i neionizirajuće pa je stoga pogodno za istraživanje razvoja ljudskog mozga. Najveći dio promjena volumena mozga i izgleda

moždanog tkiva se događa u perinatalnom razdoblju gdje je MR najbolja metoda za praćenje ovih promjena (Sowell et al. 2002). Iako ukupni volumen mozga ne pokazuje značajne razlike između prijevremeno rođene djece snimane u terminu i djece rođene u terminu, studije pokazuju da se razvoj mozga *ex utero* ipak razlikuje od onoga *in utero* i da postoji sporiji rast subkortikalnih struktura (bazalni gangliji) u djece rođene prije termina (Peterson et al. 2000). Trenutno dostupni podaci govore u prilog tome da se volumeni subkortikalnih struktura (osim talamusa koji povećava svoj volumen) ne mijenjaju značajno u prerano rođene djece niti kroz djetinjstvo, dok volumen korteksa pokazuje velike promjene (Durston et al 2001; Peterson et al. 2003; Brain Development Cooperative group 2012; Gousias et al. 2012).

Budući da je broj djece koja se rađaju prije termina, a time i patologija vezana uz to, sve veći, nužno je znati raspon MR nalaza koji se smatra normalnim kako bi se na vrijeme krenulo s terapijskim intervencijama i tako poboljšao rezultat liječenja ove djece. U skladu s time ova studija je jedna od rijetkih koja se bavi normalnim razvojem mozga odmah nakon rođenja.

4. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja je da su zbog dvosmjerne povezanosti moždane kore i subkortikalne sive tvari promjene volumena moždane kore praćene proporcionalnim promjenama volumena subkortikalne sive tvari.

5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI

Opći cilj ovog istraživanja je odrediti ukupni volumen moždanog tkiva, moždane kore i subkortikalne sive tvari i njihove međusobne odnose u razdoblju od rođenja do druge godine života.

Specifični ciljevi su:

1. Odrediti ukupni volumen moždanog tkiva, moždane sive i bijele tvari u dojenčadi i dvije godine stare djece
2. Odrediti ukupni volumen pojedinih struktura subkortikalne sive tvari u dojenčadi i dvije godine stare djece
3. Usporediti promjene volumena pojedinačnih struktura između dojenčadi i dvije godine stare djece.
4. Usporediti promjene volumena moždane kore s promjenama volumena pojedinačnih struktura subkortikalne sive tvari u dojenčadi i dvije godine stare djece.

6. MATERIJALI I METODE

6.1. Ispitanici

Ova studija je izrađena u sklopu dvaju projekata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu („*Neuroimaging, neurogenomics and pharmacogenomics of frontal lobe connectivity: normal development and abnormalities in developmental cognitive disorders*“ i „Razvitak kortikalnih putova u čovjeka“) pod vodstvom akademika Ivice Kostovića. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu izdalo je suglasnost za provođenje ovih projekata (broj: 04-1132-2006 i 04-76/2007-576).

U ovu studiju uključeno je sedmero ispitanika (četiri djevojčice i tri dječaka) dojenačke dobi (do 6 mjeseci starosti, i djece u dobi od dvije godine . Troje ispitanika snimljeno je u dva navrata (unutar prvih šest mjeseci i nakon navršene dvije godine života), dvoje ispitanika snimljeno je u prvih šest mjeseci, a preostalih dvoje ispitanika u drugoj godini života. Ispitanici iz ove skupine snimani su zbog različitih zdravstvenih indikacija, no u studiju su uključeni samo oni ispitanici koji su imali uredna neurološka testiranja i morfološki radiološki nalaz magnetske rezonancije (MR) unutar granica normale za dob.

6.2. MR snimanje

Sva snimanja su učinjena na Poliklinici Neuron pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga na MR uređaju snage magnetskog polja 3 tesla (Magentom Trio Tim, Siemens, Njemačka). Pacijenti i ispitanici snimani su u 12 kanalnom prijamniku za glavu, a za volumetrijsku analizu korištene su visoko-rezolucijska 3D MPRAGE sekvenca u sagitalnoj ravnini sa sljedećim postavkama snimanja: TR/TE=2300/3 ms , kut savijanja=9º, matriks=256 x 256, veličina voksela= 1 x 1 x 1 mm i koronarna T2 sekvenca sa sljedećim postavkama snimanja: TR/TE=2000/90 m, kut savijanja=150 º , matriks=256 x 254, voksel=1,2 x 1 x 4 mm. Granice pojedinih subkortikalnih dijelova mozga

određene su uz pomoć referentnih neuroanatomskih atlasa (Mai, 2003). Automatska segmentacija endokranijalnih volumena nije moguća u prvim godinama života jer se tada događaju intenzivne razvojne promjene u mozgu koje dovode do kontinuiranog mijenjanja intenziteta signala iz pojedih dijelova endokranijalnog prostora (npr. bijela tvar je na početku prve godine života pretežno hipointenzivna dok je na kraju druge godine života pretežno hiperintenzivna na T1 MPRAGE snimkama). Zbog navedenih razloga još uvijek ne postoji pouzdan računalni program koji bi u ovoj dobi mogao pouzdano segmentirati osnovne endokranijalne volumene. Zbog toga je kod ove skupine ispitanika volumetrijska analiza učinjena ručno. Ovakav način segmentacije traži dobro poznavanje neuroanatomije, a vremenski je vrlo dugotrajan.

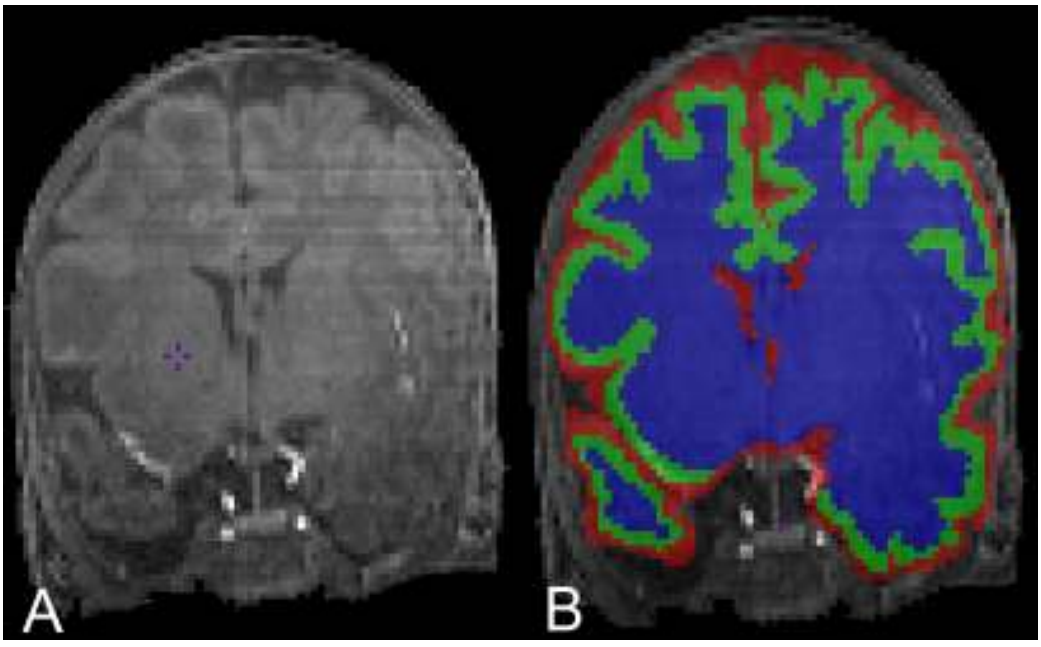
6.2.1. Priprema slike prije obrade

Djelomično automatska procedura za obradu slika magnetske rezonancije razvijena je adaptirajući i kalibrirajući programe razvijene na Montreal Neurological Institute. Slike su prvo pretvorene na izotropnu veličinu voksela od 0,15 mm. Intenziteti voksela su korigirani zbog nehomogenosti magnetskog polja koristeći N3 – neparametrijsku automatsku korekciju intenziteta (Non-parametric Non-uniform intensity Normalization), u promjeru od 5 mm od voksela, te s krajnjim ishodom korigiranog utjecaja nehomogenosti magnetskog polja. Maska tkiva mozga dobivena je postavljanjem praga intenziteta voksela.

6.2.2. Obrada slika

Tijekom razvoja mozga kvalitativne karakteristike tkiva (mjerene na slikama dobivenim metodom magnetske rezonancije) razlikuju se od karakteristika odraslog mozga. T1 (longitudinalna) i T2 (transverzalna) relaksacijska vremena prilikom primjene metode magnetske rezonancije ovise o pokretljivosti vodikovih protona. Nadalje, dinamika histogenetskih događaja (u koju su uključene i

stanične i izvanstanične prolazne promjene u sastavu tkiva) unutar mozga koji se razvija reflektira se kao promjena u T1/T2 intenzitetu signala tkiva specifičnom za pojedinu fazu razvoja. U mozgu koji se razvija, kompozicija i gustoća stanica, količina mijeliniziranih i nemijeliniziranih aksona, postotak vode koji se nalazi u izvanstaničnom matriksu, te sâm sadržaj izvanstaničnog matriksa, za razliku od odraslog mozga, uzrokuju preokret intenziteta signala između moždane kore i bijele tvari. Početna segmentacija, klasifikacija voksela u tkiva prema njihovim intenzitetima, obavljena je koristeći algoritam za umjetnu neuralnu mrežu. Naime, prvo se kroz čitav volumen (sve rezove) ručno postavljaju točke koje označavaju samo pojedine voksele tkiva, te ih se pridružuje u sljedeće klase tkiva: 0-pozadina, 1-likvor, 2-moždana kora, 3-bijela tvar s bazalnim ganglijima. Najmanje 100 točaka po tkivu je korišteno za pouzdanu procjenu njihovih srednjih intenziteta i varijacija. U prvim godinama života događaju se intenzivne razvojne promjene u mozgu koje dovode do kontinuiranog mijenjanja intenziteta signala iz pojedinih dijelova intrakranijalnog prostora (npr. bijela tvar je na početku prve godine života pretežno hipointenzivna dok je na kraju druge godine života pretežno hiperintenzivna na T1 MPRAGE presjecima). Posljedično, prvotno segmentirane slike moraju su ručno popraviti kako bi se ispravili krivo klasificirani vokseli, koristeći MNI modul Display (Slika 1.).



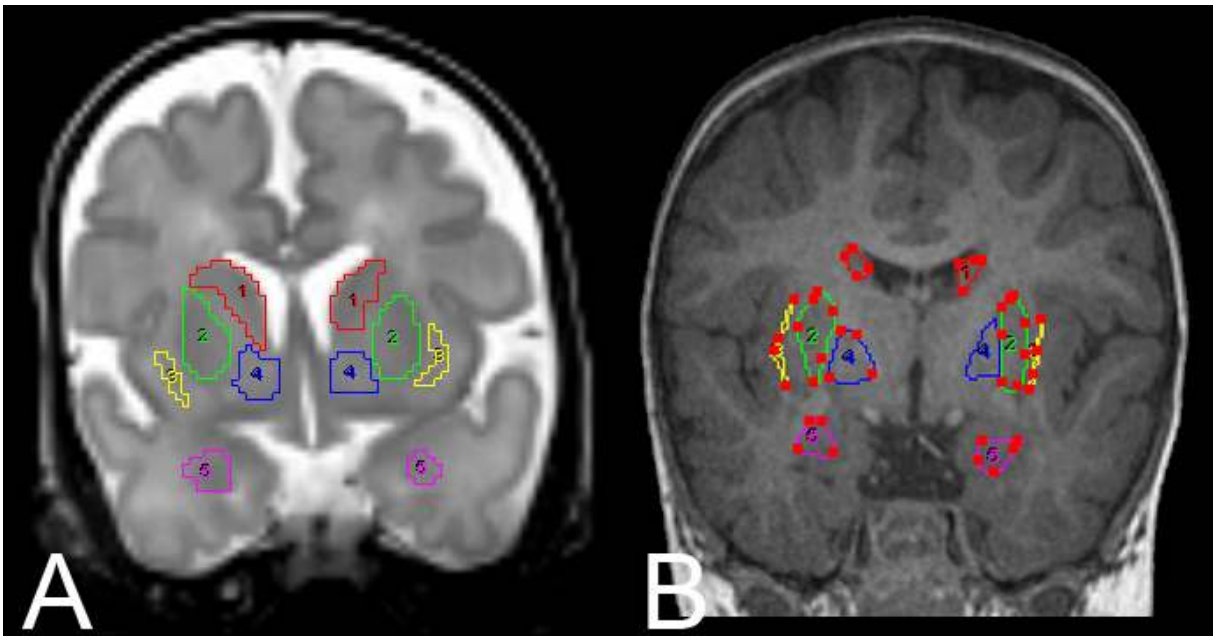
Slika 1. Snimka mozga prije označavanja pojednih klasa tkiva (A) i ista snimka nakon ručnog označavanja različitih vrsti tkiva (B). Plavo - bijela tvar s bazalnim ganglijima, zeleno - siva tvar, crveno - cerebrospinalni likvor

6.2.3. Trodimenzionalna rekonstrukcija površine

Slike volumena svake od moždanih polutki nakon oslikavanja metodom magnetske rezonancije ručno su registrirane u stereotaksijski prostor (predložak odraslog mozga). Registracija hemisfera u ICBM152 stereotaksijski prostor učinjena je koristeći MNI modul, Register. Za registraciju je korišteno 4 do 6 ručno dodanih, anatomski odgovarajućih točaka u dječjem mozgu koje odgovaraju anatomskim točkama u odraslom mozgu. Nakon dodavanja točaka svaka od moždanih polutki je automatski koregistrirana s odraslim mozgom koristeći tri translacije, tri rotacije, te jedno proporcionalno uvećanje. Ovakav način registracije moždanih polutki u stereotaksijski prostor bio je potreban kao preduvjet za izračun i rekonstrukciju vanjske površine kako bi se iste kasnije mogle međusobno registrirati (Slika 2.).

6.3. Volumetrija pojedinih jezgara

Kako bi odredili volumene pojedinih jezgara subkortikalne sive tvari korišten je program Analyze 8.1. (Mayo Clinic, Sjedinjene Američke Države). Ispitanici su snimani u dva navrata, kako je već navedeno. Volumetrijska analiza u prvoj godini života (MR1) obrađivana je na T2 koronarnim snimkama (slika 3A.), dok su u drugoj godini života (MR2) korištene T1 MPRAGE snimke (Slika 3B.). Razlog tome su razvojne promjene u toj dobi, zbog kojih dolazi do promjena u intenzitetima i kontrastu sive i bijele tvari. . Na objema snimkama određene su anatomske granice pojedinih jezgara koristeći se referentnim anatomskim atlasom (Mai, 2003). Obrada podataka učinjena je u programu *GraphPad Prism 6 Software* kao i grafički prikazi. Svi su rezultati izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Za statističku analizu korišten je Studentov T-test. Statistički značajnom se smatrala vrijednost $P<0.05$.



Slika 2. Ručno označene granice bazalnih ganglija. Koronarni presjek na T2 snimci mozga u dojenačkoj dobi (do šest mjeseci) (A). Koronarni presjek na T1 snimci mozga s navršene dvije godine života (B). Boje predstavljaju različite jezgre: crveno - *nucleus caudatus*, zeleno - *putamen*, žuto - *claustrum*, plavo - *globus pallidus*, ljubičasto – *corpus amygdaloideum*.

7. REZULTATI

7.1. Volumeni subkortikalne sive tvari

U ovoj studiji analizirali smo volumene bazalnih ganglija (*nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, claustrum* i *corpus amygdaloideum*) i talamusa u dvjema dobnim skupinama. Tablica 1. i 2. prikazuju zbirne podatke volumena bazalnih ganglija i talamusa u prvoj i drugoj dobnoj skupini. Ukupni volumen subkortikalne sive tvari u prvoj dobnoj skupini iznosi 16,17±4,79 cm^3 (Tablica 3.), a u drugoj 30,08±2,82 cm^3 (Tablica 4.). Iz ovih podataka vidljivo je da je bazalni ganglij s najvećim volumenom u obje skupine *putamen*, dok je *claustrum* najmanji bazalni ganglij u prvoj, a *corpus amygdaloideum* u drugoj dobnoj skupini. Analiza promjene ukupnog volumena subkortikalne sive tvari (Slika 3 - 8) između dviju dobnih skupina pokazala je statistički značajnu razliku (P = 0,0018; Slika 10). Najveći porast volumena u subkortikalnoj sivoj tvari pokazuje talamus (160,46%, P = 0,0001; Slika 9.). Od bazalnih ganglija najveću promjenu volumena (79,54%) uočili smo kod klaustruma (Slika 6), a najmanju kod putamena (42,23%; Slika 5.). Bazalni gangliji tijekom prve dvije godine života pokazuju porast volumena koji ne prelazi prag statističke značajnosti (P = 0,0517). Statistički značajan porast volumena između prve i druge dobne skupine pokazuju samo dvije strukture bazalnih ganglija: *nucelus caudatus* (P = 0,0132) i *claustrum* (P = 0,0213

Tablica 1. Prva dobna skupina, volumeni pojedinih jezgara u cm^3 po ispitanicima. NC – *nucleus caudatus*, PUT – *putamen*, CL – *claustrum*, GB – *globus pallidus*, AMY – *corpus amygdaloideum*, TH – *thalamus*, SD – standardna devijacija

	Ispitanik 1	Ispitanik 2	Ispitanik 3	Ispitanik 4	Ispitanik 5	Srednja vrijednost	SD
NC	2,276	4,518	6,009	2,065	3,113	3,596	1,658
PUT	2,797	7,331	7,329	3,425	4,965	5,169	2,124
CL	0,511	0,342	0,711	0,217	0,650	0,482	0,210
GB	0,672	2,080	2,886	0,867	1,221	1,545	0,923
AMY	0,279	0,994	0,638	0,251	0,340	0,500	0,316
TH	5,013	3,437	4,818	4,375	6,691	4,867	1,187
UKUPNO	11,548	18,704	22,393	11,203	16,982	16,170	4,792

Tablica 2. Druga dobna skupina, volumeni pojedinih jezgara u cm^3 po ispitanicima. NC – *nucleus caudatus*, PUT – *putamen*, CL – *claustrum*, GB – *globus pallidus*, AMY – *corpus amygdaloideum*, TH – *thalamus*, SD – standardna devijacija

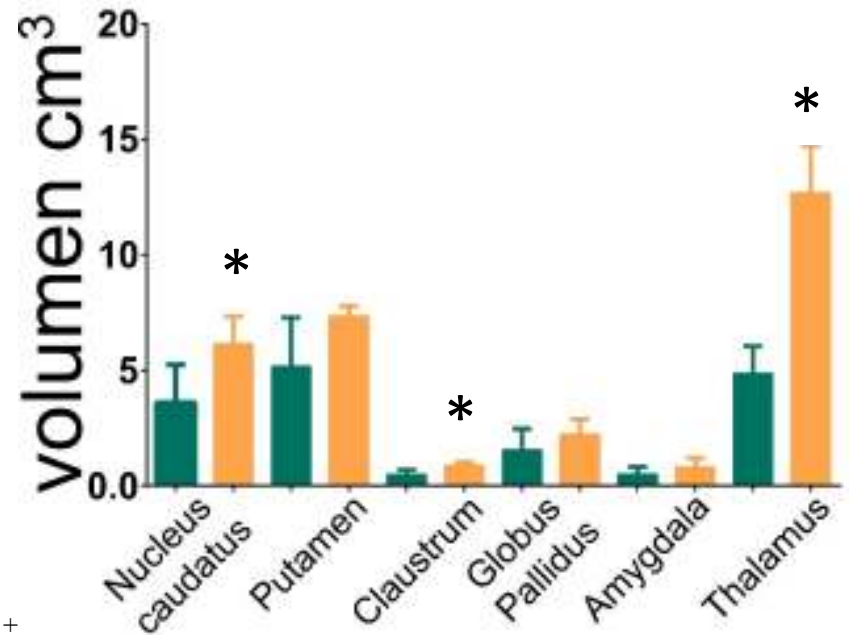
	Ispitanik 1	Ispitanik 2	Ispitanik 3	Ispitanik 4	Ispitanik 5	Srednja vrijednost	SD
NC	7,355	4,194	6,718	6,040	6,348	6,140	1,192
PUT	7,318	7,016	7,504	6,897	8,030	7,353	0,448
CL	0,702	0,813	829	0,938	1,084	0,873	0,114
GP	1,444	2,819	2,818	2,432	1,660	2,235	0,647
AMY	0,200	1,258	0,870	1,067	0,646	0,808	0,409
TH	12,017	9,458	13,195	14,599	14,111	12,680	2,050
UKUPNO	29,036	25,559	31,936	31,976	31,881	30,08	2,820

Tablica 3. Prva dobna skupina, volumeni kortikalne, subkortikalne sive tvari i ukupni volumeni moždanog tkiva u cm^3. KST – kortikalna siva tvar, SST – subkortikalna siva tvar, UVM – ukupni volumen moždanog tkiva.

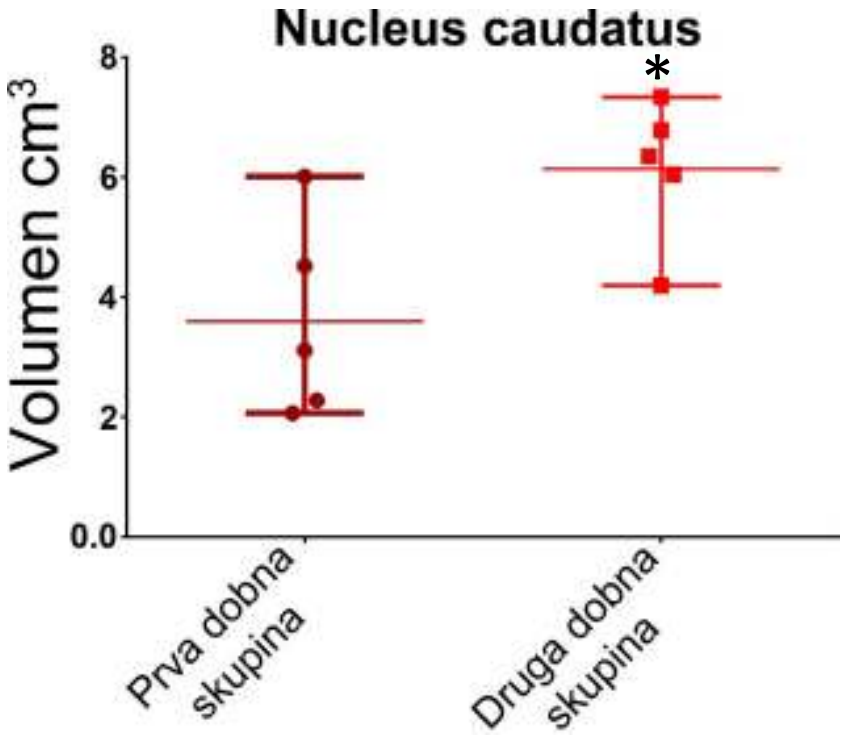
	Ispitanik 1	Ispitanik 2	Ispitanik 3	Ispitanik 4	Ispitanik 5	Srednja vrijednost	SD
KST	124,957	152,032	125,672	75,504	189,256	133,500	41,680
SST	11,548	18,704	22,393	11,203	16,982	16,170	4,792
UVM	282,365	315,030	399,298	294,046	489,719	356,100	87,600

Tablica 4. Druga dobna skupina, volumeni kortikalne, subkortikalne sive tvari i ukupni volumeni moždanog tkiva u cm^3. KST – kortikalna siva tvar, SST – subkortikalna siva tvar, UVM – ukupni volumen moždanog tkiva.

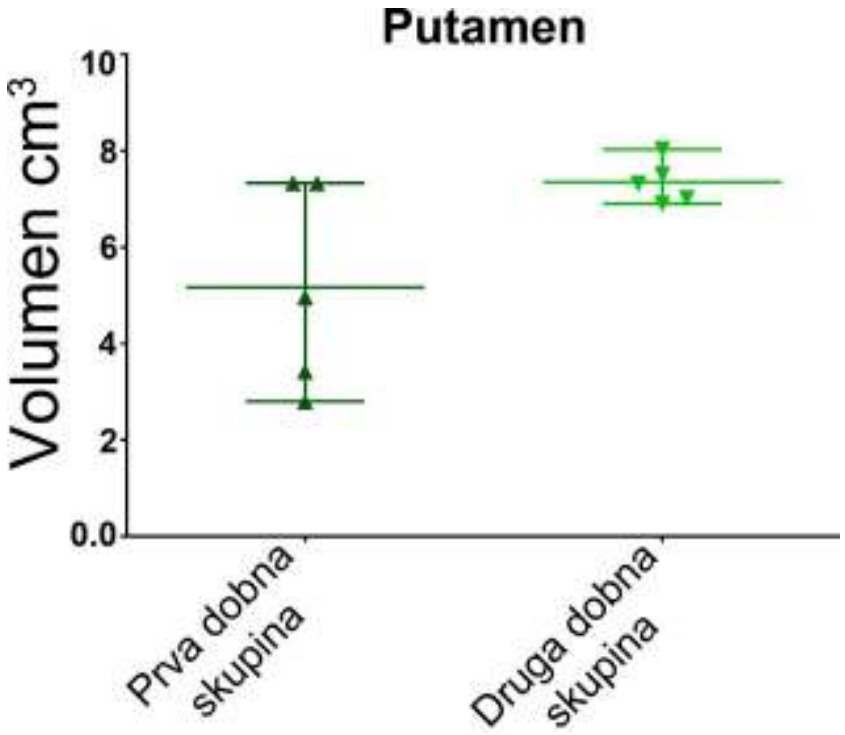
	Ispitanik 1	Ispitanik 2	Ispitanik 3	Ispitanik 4	Ispitanik 5	Srednja vrijednost	SD
KST	503,581	572,992	688,742	617,583	618,123	600,200	68,080
SST	29,036	25,559	31,936	31,976	31,881	30,080	2,820
UVM	926,215	1008,917	1172,596	1061,662	1144,617	1063,000	100,400



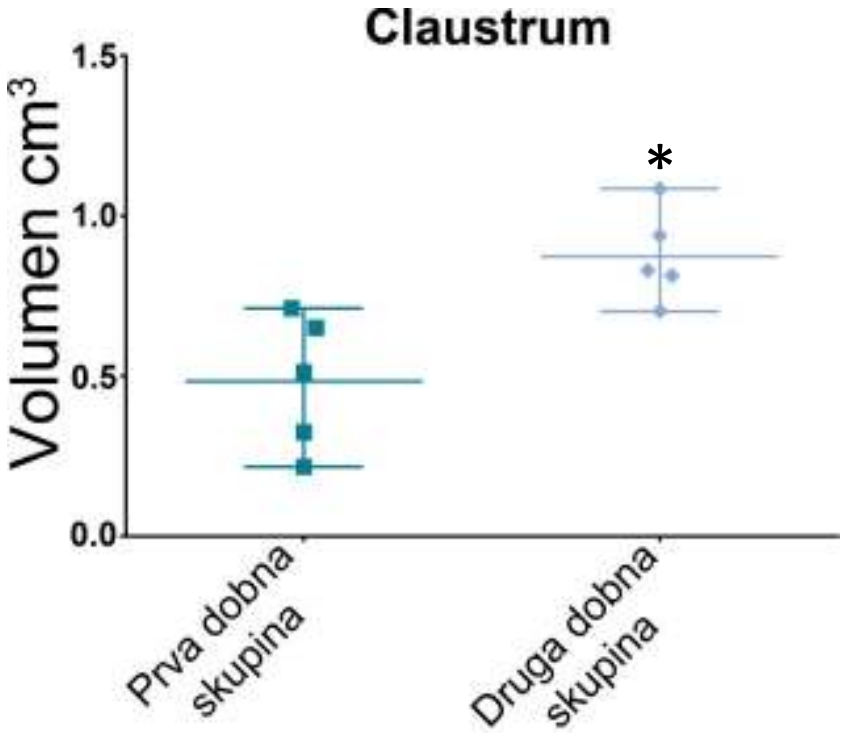
Slika 3. Sumarni prikaz volumena subkortikalne bijele tvari. Zelena boja – prva dobna skupina, narančasta – druga dobna skupina. Statistički značajan porast pokazuju *nucleus caudatus* (P = 0,0132),*claustrum* (P = 0,0213) i thalamus (P=0,0001). Treba staviti i zvjezdice (* , *, i ***)



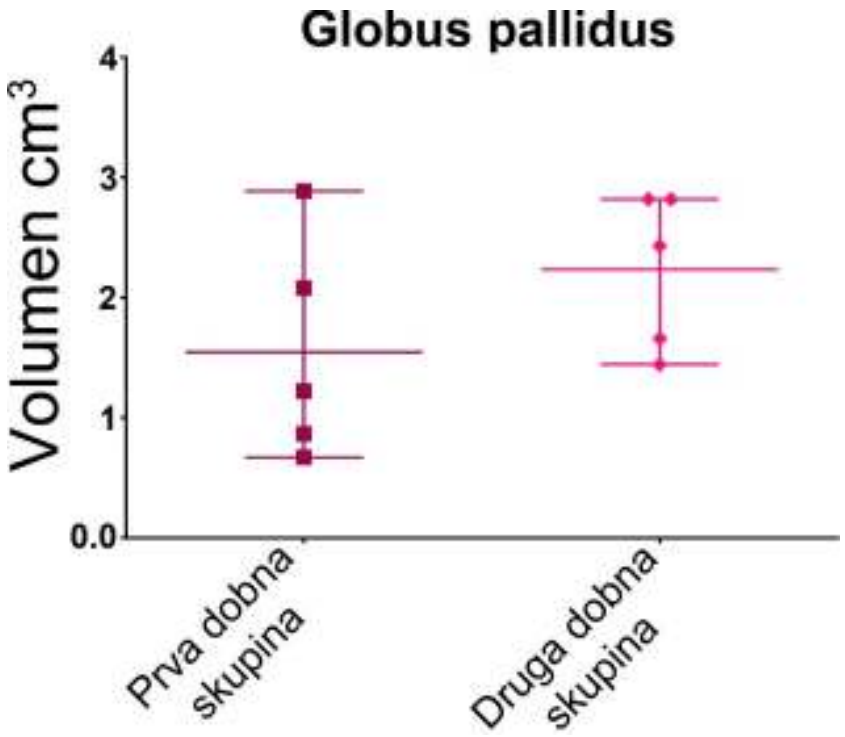
Slika 4. Sumarni prikaz volumena kaudatne jezgre u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0132)



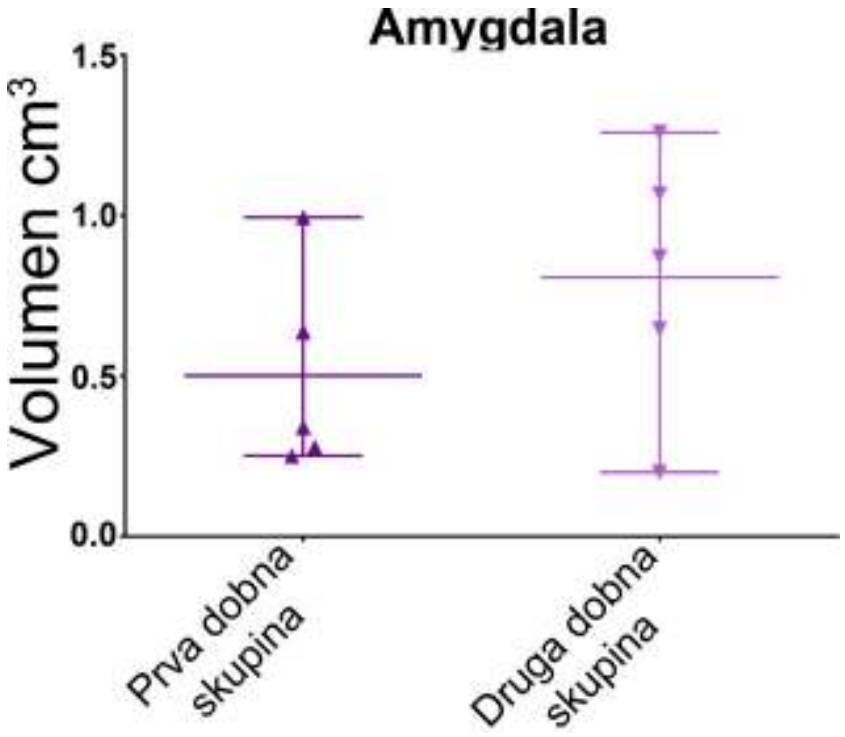
Slika 5. Sumarni prikaz volumena putamena u dvjema dobnim skupinama u cm^3



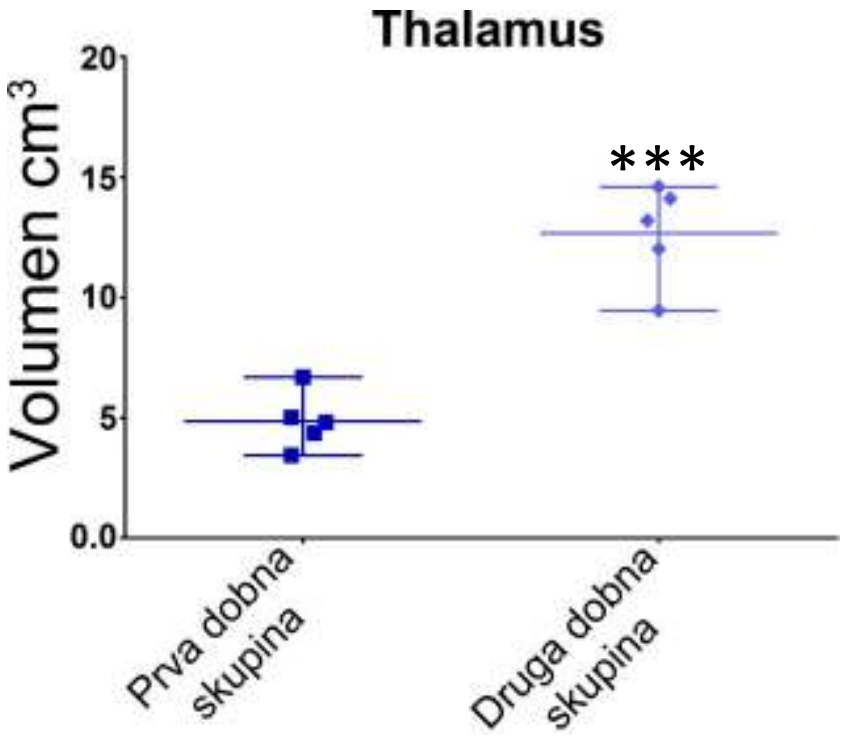
Slika 6. Sumarni prikaz volumena klausturma u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0213)



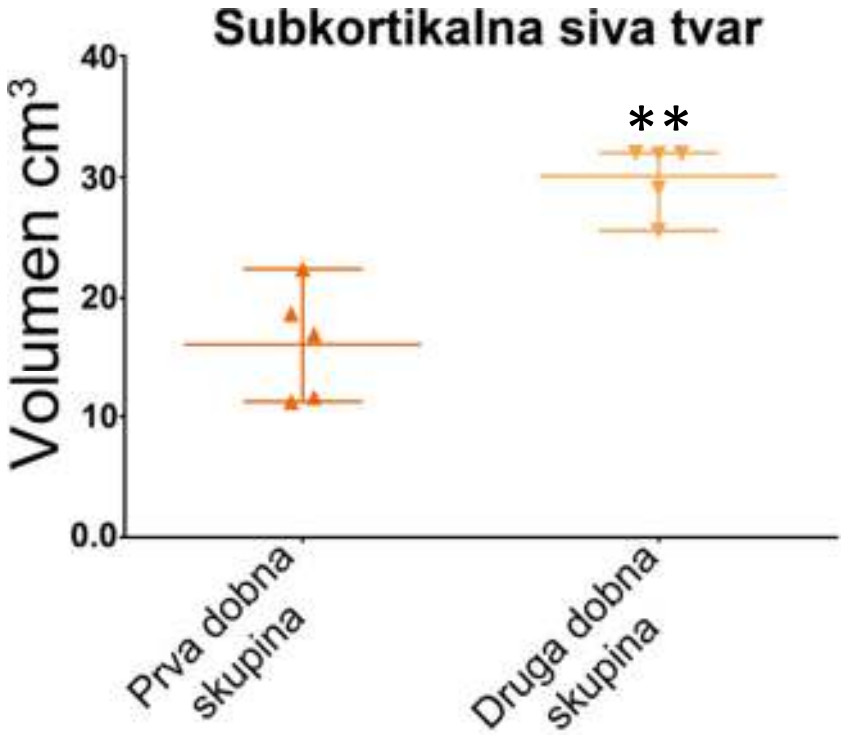
Slika 7. Sumarni prikaz volumena globusa palidusa u dvjema dobnim skupinama u cm^3



Slika 8. Sumarni prikaz volumen amigdala u dvjema dobnim skupinama u cm^3



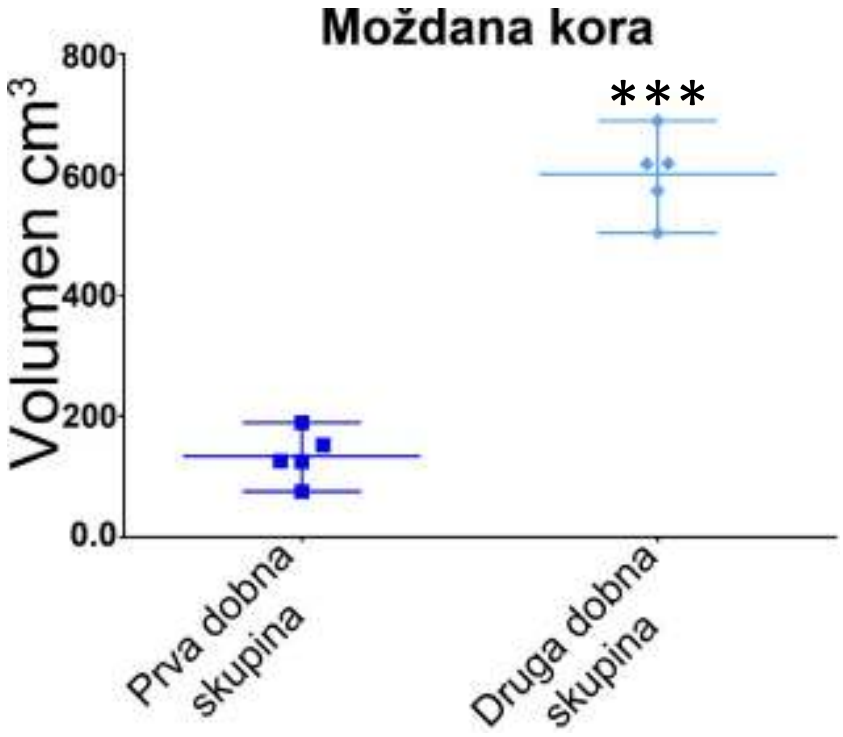
Slika 9. Sumarni prikaz volumena talamusa u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0001)



Slika 10. Ukupni volumeni subkortikalnih strukutura u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0018)

7.2. Volumen moždane kore

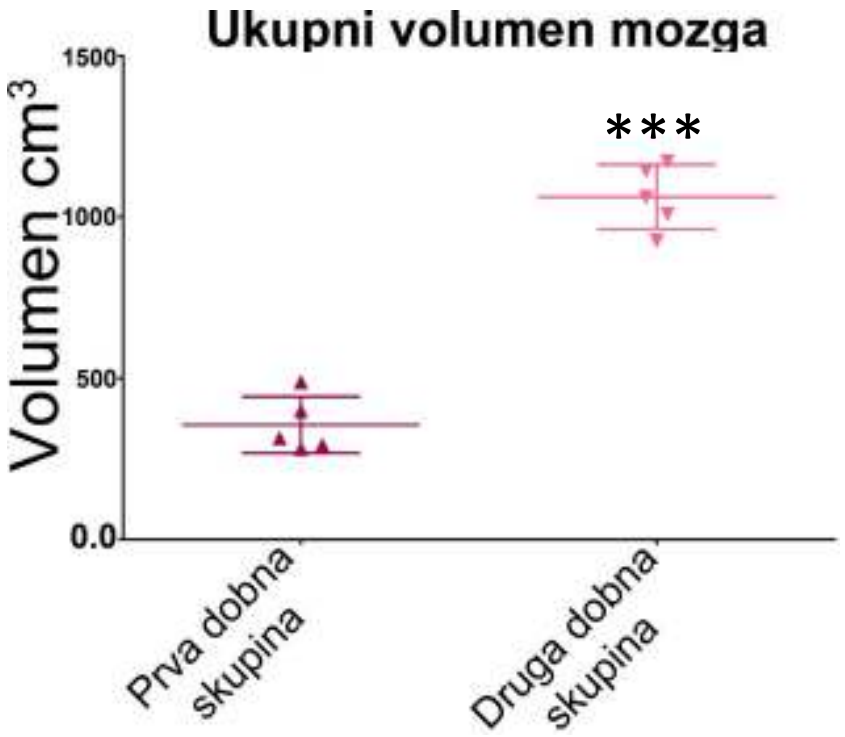
Volumen moždane kore (Tablice 3. i 4.) u prvoj dobnoj skupini iznosi 133,50±41,68 cm^3, a u drugoj dobnoj skupini 600,20± 68,08 cm^3 (Slika 11.); ukupna promjena iznosi 349,64 %. Analiza volumena moždane kore pokazala je statistički vrlo značajnu promjenu između prve i druge dobne skupine (P = 0,0001).



Slika 11. Volumeni moždane kore u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0001)

7.3. Ukupni volumen moždanog tkiva

Volumen moždanog tkiva dobiven je zbrojem volumena moždane kore, bijele tvari te subkortikalne sive tvari i malog mozga. Ukupni volumen moždanog tkiva (Tablice 3. i 4.) u prvoj dobnoj skupini iznosi 356,10±87,60 cm^3, a u drugoj dobnoj skupini 1063,00±100,40 cm^3 (Slika 12.), što je promjena od 198,46 %. Analiza ukupnog volumena moždanog tkiva pokazala je statistički značajnu promjenu između prve i druge dobne skupine (P = 0,0001).



Slika 12. Ukupni volumeni moždanog tkiva u dvjema dobnim skupinama u cm^3. Postoji statistički značajna razlika između prve i druge dobne skupine (P=0,0001)

7.4. Korelacija promjena volumena moždanog tkiva

Usporedbom promjena volumena subkortikalne sive tvari, moždane kore i ukupnog moždanog tkiva iz tablica 3. i 4. vidljivo je da volumen moždane kore značajno brže raste od ukupnog volumena subkortikalne sive tvari. Iz ovih podataka uočljivo je da promjeni volumena ukupnog moždanog tkiva u prvim dvjema godinama života najviše doprinosi povećanje volumena moždane kore (Slika 13). Zahvaljujući prvenstveno velikom rastu volumena talamusa u prve dvije godine života ukupni volumen subkortikalne sive tvari također pokazuje statistički značajnu promjenu (P = 0,0018). Analiza samo ukupnog volumena bazalnih ganglija u ovim dobnim skupinama također pokazuje porast no bez statističke značajnosti (P = 0,0517).

8. RASPRAVA

Upotreba neinvazivne tehnike prikaza moždanog tkiva kao što je MR je trenutno najbolji način za istraživanje strukturnog i funkcionalnog razvoja ljudskog mozga. Uz pomoć raznovrsnih kvantitativnih metoda na MR snimkama moguće je odrediti razne moždane parametre kao što su: volumeni bijele i sive tvari, cerebrospinalne tekućine, ukupni volumen moždanog tkiva, volumeni pojedinačnih moždanih područja, površina moždane kore i debljina moždane kore. Analize različitih parametara dobivenih segmentacijom moždanog tkiva uvelike su pridonijele razumijevanju razvoja i funkcije ljudskoga mozga (Toga i Thompson, 2001). Od 1990-ih broj studija koje se bave razvojem mozga od školske dobi do adolescencije naglo povećao. MR je postao prvi odabir za studije normalnog razvoja mozga jer je neinvazivan, i pruža dovoljno kvantitativnih i kvalitativnih informacija za određivanje varijacija u strukturama koje se mogu očekivati u zdrave novorođenčadi i male djece (Blanton et al. 2001; Evans et al. 2006; Almli et al.2007; Brain development cooperative group, 2012, Gousias et al., 2012). Međutim, broj MR studija koje se bave razvojem mozga od novorođenačke dobi je ostao malen. U novorođenačkoj dobi dolazi do značajnih histoloških promjena u reorganizaciji moždanog tkiva što dovodi do promjena intenziteta na MR snimkama (Kostović et al. 2014). Stoga je u ovom stadiju nemoguće izvršiti automatsku segmentaciju različitih moždanih struktura. Ručna segmentacija je vremenski zahtjevnija, te zahtijeva dobro poznavanje neuroanatomije što često dovodi do različite segmentacije od strane različitih istraživača (ove razlike mogu se smanjiti primjenom standardiziranih protokola), stoga nije idealan alat za studije s velikim brojem pacijenata (Hammers et al. 2003; Ahsan et al. 2007). Unatoč svim ograničenjima MR je idealan alat za proučavanje razvoja neonatalnog mozga jer daje informacije koje su objektivne i moguće ih je pratiti u vremenu (Rutherford 2002, Counsell et al.2003). S napretkom neonatalne skrbi, broj djece koja preživljavaju rođenje prije termina sve je veći, a time raste i broj razvojnih poremećaja i ozljeda koje se javljaju u ovoj populaciji (Rutherford 2002). Najčešće je zahvaćena bijela tvar u obliku poremećaja kao što su periventrikularna leukomalacija i intraventrikularna krvarenja (Counsell et al.2003). Subkortikalna siva tvar također je zahvaćena različitim poremećajima razvoja mozga. Zanimljivo je uočiti da različita hipoksična stanja, koja su vrlo česta u perinatalnom periodu, dovode do stvaranja

tipičnih lezija na bazalnim ganglijima i talamusu dok hipoglikemija i različite infekcije dovode do ozljede moždane kore (Rutherford, 2002). Tijekom perinatalnog razdoblja postoji mali broj studija koje se bave promjenom volumena moždane tvari u zdrave djece. Dva su glavna razloga za nedostatak takvih studija: prikupljanje dovoljnog broja ispitanika adekvatne životne dobi i vremenski zahtjevan proces ručne segmentacije različith volumena moždanog tkiva. Trenutno dostupne studije većinom se bave neurorazvojnim ishodom prerano rođene djece. Veliki broj takvih studija pokazao je da su predilekcijska mjesta za razvoj neurorazvojnih poremećaja upravo bazalni gangliji i različiti dijelovi moždane kore (Rutherford 2002; Counsell et al.2003; Peterson et al 2003; Parikh et al. 2013). Ipak za podrobniju analizu ovih podataka nedostaju podaci o promjenama volumena bazalnih ganglija u prvim dvjema godinama života. Većina studija koje se bave promjenama volumena uključuju djecu iznad 4. godine života kada automatska segmentacija postaje moguća (Pfefferbaum et al. 1994; Durston et al. 2001; Pangelinan et al.2011; Brain Development Cooperative group 2012).

Usporedbom trendova promjena volumena bazalnih ganglija opisanih u ovim studijama s rezultatima ovog istraživanja, možemo zaključiti da već s dvije godine života volumeni bazalnih ganglija dosežu gotovo odrasle vrijednosti (Tablica 2.). Naši rezultati pokazuju kako se postnatalno nastavlja rast bazalnih gangija no nije pronađena statistički značajna razlika između vrijednosti ukupnog volumena bazalnih ganglija unutar prvih mjeseci i u drugoj godini života, što sugerira da je njihov postnatalni rast sporiji ili je već dosegao približno maksimalne vrijednosti u vrijeme porođaja. Također analiza volumena subkortikalnih struktura u starije djece pokazuje da su veličine tih volumena približno jednake veličinama volumena dobivenih kod dvogodišnje djece u ovoj studiji (Pfefferbaum et al. 1994; Brain Development Cooperative group 2012). Ovakvi rezultati govorili bi u prilog teoriji da se najveći rast volumena bazalnih ganglija zbiva u prenatalnom razdoblju i da je većinom završen u perinatalnom periodu, tj. otprilike oko druge godine života. Zanimljivo je da se rezultati mjerenja volumena subkortikalnih jezgara u prerano rođene djece i zdravih kontrola rođenih u terminu poklapaju s ovom teorijom i rezultatima ove studije, tj. uočeno je da se volumeni u ove dvije skupine statistički značajno ne razlikuju (Durston et al 2001; Peterson et al. 2003; Gousias et al. 2012).

Analiza promjena volumena moždane kore, za razliku od subkortikalne sive tvari, pokazuje statistički značajne promjene u prvim dvjema godinama života (Tablica 3. i 4.). U ovoj studiji uočili smo 300 postotno povećanje volumena moždane kore u prvim dvjema godinama života. Zanimljivo je primjetiti da su rezultati studija koje su analizirale promjene volumena moždane kore u populaciji starije djece su pokazale da ti volumeni ostaju isti ili se čak smanjuju (Pangelinan et al.2011; Brain Development Cooperative group 2012). Ovakvi rezultati govorili bi u prilog teoriji da se većina rasta volumena moždane kore događa se u perinatalnom periodu, tj. unutar prve dvije godine života, te da je to ključni period za razvoj moždane kore. Nadalje, rezultati uočeni u ovoj studiji slažu se s rezultatima studija prerano rođene djece koje pokazuju sličan obrazac rasta moždane kore (Durston et al 2001; Peterson et al. 2003; Gousias et al. 2012).

Jedini dio subkortikalne sive tvari koji pokazuje sličan trend porasta volumena kao i moždana kora je volumen talamusa. Ovakva korelacija promjenâ volumena između talamusa i moždane kore je očekivana zbog značajne dvosmjerne povezanosti ovih dviju struktura, te značajnog funkcionalnog razvoja talamokortikalnih veza u perinatalnom periodu (Kostović i Judaš, 2010). Osim talamusa koji pokazuje najveći rast volumena od svih subkortikalnih struktura još su dva bazalna ganglija pokazala statistički značajne razlike između analiziranih skupina - *nucelus caudatus* i *claustrum*. Zanimljivo je za uočiti da su i ove dvije strukture, slično kao i talamus, moćno dvosmjerno povezane s različitim dijelovima moždane kore. Ovi rezultati govorili bi u prilog hipoteze da dvosmjerna povezanost moždane kore sa subkortikalnim strukturama dovodi do proporcionalnog rasta u volumenu.

Razvoj sive tvari se u mnogim studijama povezuje s kasnijim kognitivnim razvojem i poremećajima istog, stoga je od iznimne važnosti utvrditi standardne veličine volumena moždane kore i subkortikalnih jezgara, kako bi se točnije mogli tumačiti nalazi kod prerano rođene djece. Nakon rođenja i u prvim godinama života rast neurona, razvoj dendrita i sinaptogeneza pridonose povećanju volumena moždane kore (Judaš i Kostović 1997). U kasnijem životnom razdoblju povećanju volumena moždanog tkiva najviše će doprinjeti rast bijele tvari, tj. intenzivan proces mijelinizacije koja traje sve do kasnih 20-ih godina života (Judaš i Kostović 1997). Tada je već moguća automatska segmentacija i određivanje volumena. Potrebno je znati kakav je trend rasta svih moždanih struktura i

raspone volumena koji se smatraju normalnima. Da bi se to postiglo nužno je u ranom periodu kada je još potrebna ručna segmentacija povećati uzorak djece kako bi taj vid analiza dobio na kvaliteti i preciznosti dobivenih podataka.

9. ZAKLJUČAK

Ova studija pokazuje da je ručno mjerenje volumena u perinatalnom razdoblju upravo zbog opsežne reorganizacije tkiva prikladno za analizu rasta moždanog tkiva. Rezultati pokazuju da kortikalna siva tvar značajno raste od rođenja do druge godine života isto kao i relejna jezgra osjetnih puteva talamus. Nije nađena statistički značajna razlika između ukupnog volumena bazalnih ganglija u prvim dvjema godinama života. Strukture subkortikalne sive tvari koje su pokazale statistički značajne razlike između dvije dobne skupine (*nucelus caudatus, claustrum* i *thalamus*) ujedno su i strukture koje se odlikuju bogatim dvosmjernim projekcijama s moždanom korom, što govori u prilog postavljene hipoteze. Povećanjem broja ispitanika mogla bi se sa sigurnošću potvrditi ovakva razlika između brzog razvoja korteksa i talamusa i minimalnih promjena u veličini subkortikalne sive tvari u prvim godinama života.

10. LITERATURA

Aggleton JP, Mishkin M (1984) Projections of the amygdala to the thalamus in the cynomolgus monkey. J Comp Neurol. 222:56-68.

Ahsan RL, Allom R, Gousias IS, Habib H, Turkheimer FE, Free S, Lemieux L, Myers R, Duncan JS, Brooks DJ, Koepp MJ, Hammers A (2007) Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. Neuroimage 38:261-70

Almli CR, Rivkin MJ, McKimstry RC (2007) The NIH MRI study of normal brain development (Objective 2) : Newborns, toddlers and preshoolers. NeuroImage 35:308-325

Amaral DG, Price JL (1984) Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis). J Comp Neurol. 230:465-96.

Amaral DG, Price JS, Pitkanen A, Carmichael ST (1992) Anatomical organization of the primate amgydaloid complex. In: Aggleton J, editor. The amygdala. New York: Wiley p. 1–66.
Berk ML, Finkelstein JA (1981) Afferent projections to the preoptic area and hypothalamic regions in the rat brain.Neuroscience.6:1601-24.

Blanton RE, Levitt JG, Thompson PM, Narr KL, Capetillo-Cunliffe L, Nobel A, Singerman JD, McCracken JT, Toga AW (2001) Mapping cortical asymmetry and complexity patterns in normal children. Psychiatry Res.107:29-43.

Braak H, Braak E (1983) Neuronal types in the basolateral amygdaloid nuclei of man.

Brain development cooperative group (2012) Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: The NIH MRI study of normal brain development. Cerebral Cortex 22:1-12. Brain Res Bull. (3):349-65.

Brockhaus, H (1940) Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen. J. Psychol. Neurol. 49, 249-348.

Bystron I, Blakemore C, Rakic P (2008) Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci 9:110-122.

Carman JB, Cowan WM, Powell TPS, Webster KE (1965) A billateral cortico-striate connection. J Neurol Neursurg Pschyiatry 28:71-77.

Carpenter MB, Peter P (1972) Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. J Comp Neurol. 144:93-115.

Chesselet MF (2000) Mapping the basal ganglia. In: Toga A, Mazziotta J, Brain mapping The systems (Prvo izdanje, pp:177-198), London,UK, Academic press London.

Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD (2003) Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 88:F269-74.

De Olmos JS (2004) Amygdala. In: Paxinos G, Mai JK (eds) The human nervous system. Elsevier, Amsterdam,pp 739-868.

DeVito JL, Anderson ME (1982) An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in Macaca mulatta. Exp Brain Res. 46:107-17.

DiFiglia M, Pasik P, Pasik T. (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. Brain Res. 114:245-56.

Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H (2001) Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 40:1012-20.

Evans AC; Brain Development Cooperative Group (2006) The NIH MRI study of normal brain development. Neuroimage. 30:184-202.

Flaherty AW, Graybiel AM (1993) Output architecture of the primate putamen. J Neurosci. 13:3222-3237.

Fonnum F, Storm-Mathisen J, Divac I (1981) Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriatal and corticothalamic fibres in rat brain.Neuroscience. 6:863-73.

Gerfen, C, R., Young, W. S (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. Brain Res. 460:161–167.

Gousias IS, Edwards AD, Rutherford MA, Counsell SJ, Hajnal JV, Rueckert D, Hammers A (2012) Magnetic resonance imaging of the newborn brain: manual segmentation of labelled atlases in term-born and preterm infants. Neuroimage. 62:1499-509.

Haber SN, Fudge JL, McFarland Nr (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral to dorsolateral striatum. J Neurosci. 20:2369-2382.

Haber SN, Johnson Gdowsky M (2004) The basal ganglia. In: Paxinos G, Mai JK, editors. The human nervous system. Amsterdam: Elsevier. pp. 676–738.

Hall E (1972) The amygdala of the cat: a Golgi study. Z Zellforsch Mikrosk Anat.134:439-58.

Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, Mitchell TN, Brooks DJ, Duncan JS (2003) Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. Hum Brain Mapp. 19:224-47.

Hopkins DA (1975) Amygdalotegmental projections in the rat, cat and rhesus monkey. Neurosci Lett.1:263-70.

Judaš M, Kostović, I (1997): Temelji neuroznanosti. Zagreb, MD.

Kemp JM, Powell TP. (1970) The cortico-striate projection in the monkey. Brain.93(3):525-46.

Kemp JM. (1970) The site of termination of afferent fibres on the neurones of the caudate nucleus. J Physiol. 210(1):17-18.

Khale W. (2006) Priručni anatomski atlas: Živčani sustav i osjetila, Medicinska naklada, Zagreb.

Kostović I, Jovanov-Milošević N, Radoš M, Sedmak G, Benjak V, Kostović-Srzentić M, Vasung L, Čuljat M, Radoš M, Huppi P, Judaš M (2014) Perinatal and early postnatal reorganization of the subplate and related cellular compartments in the human cerebral wall as revealed by histological and MRI approaches. Brain Struct Funct. 219:231-253.

Kostović I, Judas M (2010) The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. Acta Paediatr. 99:1119-27.

Kowiański P, Dziewiatkowski J, Kowiańska J, Moryś J (1999) Comparative anatomy of the claustrum in selected species: A morphometric analysis. Brain Behav Evol.53:44-54.

LeVay S, Sherk H(1981) The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections. J Neurosci. 1:956-980.

McDonald AJ (1992) Cell types and intrinsic connections of the amygdala. In The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction, ed. Aggleton JP, pp. 67-96. Wiley Liss, New York.

McDonald AJ (1998) Cortical pathways to the mammalian amygdala. Prog Neurobiol.55:257-332.

McGeorge AJ, Faull RL (1989) The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. Neuroscience.29:503-37.

Nauta HJ, Cole M (1987) Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. J Comp Neurol. 180:1-16.

Nieuwenhuys R (2012) The insular cortex: a review. Prog Brain Res.195:123-63.

O'Rahilly R, Müller F (1994) The embryonic human brain: an atlas of developmental stages. Wiley-Liss, New York.

Pangelinan MM, Zhang G, VanMeter JW, Clark JE, Hatfield BD, Haufler AJ (2011) Beyond age and gender: relationships between cortical and subcortical brain volume and cognitive-motor abilities in school-age children. Neuroimage. 54 :3093-100.

Parent A, De Bellefeuille L (1982) Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. Brain Res 245: 201–213.

Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, McDavid G, Tyson JE (2013) Perinatal factors and regional brain volume abnormalities at term in a cohort of extremely low birth wieght infants. PLoS ONE 8: e62804.

Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, Gore JC, Duncan CC, Makuch R, Ment LR (2003) Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. Pediatrics.111:939-48.

Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR (2000) Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. JAMA. 284:1939-47.

Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO(1994) A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. Arch Neurol.51:874-87.

Rubenstein JLR , Martinez S , Shimamura K , Puelles L (1994) The embryonic vertebrate forebrain: The prosomeric model . Science 266 : 578 – 580.

Rutherford MA (2002) What's new in neuroimaging? Magnetic resonance imaging of the immature brain. Eur J Paediatr Neurol. 6:5-13.

Schröder KF, Hopf A, Lange H, Thörner G (1975) Morphometrical-statistical structure analysis of human striatum, pallidum and subthalamic nucleus J Hirnforsch. 16:333-50

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey.J Neurosci. 5:776-94.

Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. Neuroscience. 73:335-57.

Toga AW, Thompson PM (2001) The brain maps. Anat Rec. 265:37-53.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 6.srpnja 1989. u Zagrebu. Završila sam XV. gimnaziju u Zagrebu 2008. s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2008. godine. Kroz osnovnoškolsko obrazovanje bila sam članica plivačkog kluba Dubrava, a nakon toga dio plivačke ekipe XV. gimnazije i Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Kroz studij sam bila demonstrator na Zavodu za anatomiju, Katedri za fiziku i biofiziku od ak.god. 2009./2010. i Zavodu za neuroznanost od ak.god. 2010./2011., a od ak.god. 2011./2012. na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu do danas . Na izložbi *'Bodies revealed'* 2010. u organizaciji Gigart d.o.o. u Klovićevim dvorima radila sam kao kustos. Položila sam prvi stupanj hrvatskog znakovnog jezika u Savezu gluhih i nagluhih Grada Zagreba 2014 .godine. Sudjelovala sam na 1. Studentskom kongresu neuroznanosti s radom 'Depresija u Parkinsonovoj bolesti' 2011.; na 8. FENS - Forum neuroznanosti, kongresu u Barceloni s radom *'Postnatal changes in the ratio of human brain volume to endocranial volume'* 2012. i na 4. Hrvatskom kongresu neuroznanosti s radom *'Volumetric analysis of cerebrospinal fluid and brain parenchyma in patient with hydranencephaly and macrocephaly'* 2013. Sudjelovala sam u kliničkom istraživanju Klinike za interne bolesti, odjel kardiologije KB Merkur pod nazivom '*Intensity of periprocedural myonecrosis in elective PCI – relation to target levels of lipid parameters'* 2012. Član sam Studentske sekcije za neuroznanost od 2009. , a voditelj od 2012./2013.. Od 2013 .godine osnivačica sam i članica uredništva studentskog časopisa za neuroznanost, *Gyrus*. Sudjelujem u znanstvenom projektu Hrvatskog instituta za istraživanje mozga pod vodstvom doc.dr.sc. Milana Radoša u sklopu znanstvenih projekata „Razvitak kortikalnih putova u čovjeka“ i „*Neuroimaging, neurogenomics and pharmacogenomics of frontal lobe connectivity: normal development and abnormalities in developmental cognitive disorders*“ voditelja akademika Ivice Kostovića.