

# LOKALIZACE KOROVÝCH ŘEČOVÝCH CENTER A HODNOCENÍ JEJICH LATERALIZACE POMOCÍ FUNKČNÍ MRI

MUDr. Pavel Chlebus<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.<sup>1</sup>, Ing. Michal Míkl<sup>1</sup>, MUDr. Marta Pažourková<sup>2</sup>, doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Klinika zobrazovacích metod LF MU, FN u sv. Anny v Brně

**Funkční MRI je zobrazovací metoda, která se v poslední době dostává do povědomí širší lékařské veřejnosti. Rovněž dochází ke snaze o její využití v klinických oborech. V této studii jsme se zaměřili na lokalizaci korových řečových center a určení řečově dominantní hemisféry pomocí tzv. lateralizačního indexu (LI) u zdravých dobrovolníků s pravostrannou motorickou dominancí. K aktivaci cerebrálních oblastí podílejících se na řečových funkcích byl užit test slovní plynulosti (VFT). Nejvýznamnější změny MR signálu (dle rozsahu i statistické významnosti) byly patrné, ve shodě s předchozími studiemi, v levostranném g. frontalis inferior (Brocovo centrum řeči) a pravostranné mozečkové kůře. Dosud neúplně zodpovězena však zůstává otázka, s jakou spolehlivostí dokáže fMRI (respektive výpočet lateralizačního indexu) určit řečově dominantní hemisféru.**

**Klíčová slova:** fMRI, VFT, řeč, lateralizační index.

## Úvod

Funkční MRI je metodou, která v posledních deseti letech značně obohatila poznání v oblasti kognitivních neurověd a klinické neurofyziologie. Tato metoda umožňuje na základě změny oxygenace krve a lokálního krevního průtoku, tzv. BOLD (Blood oxygenation level dependent) efektu, nepřímo detekovat ty části mozkové kůry, které se podílejí na provedení kognitivní, motorické či jiné úlohy (4, 13, 16, 17). Podstatou BOLD efektu je rozdílné chování oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu ve vnějším magnetickém poli (15, 16). Oxyhemoglobin má vlastnosti diamagnetické a neovlivňuje tak intenzitu vnějšího magnetického pole. Deoxyhemoglobin, jakožto látka paramagnetická, přispívá k lokálním nehomogenitám magnetického pole, což se odrazí v rychlejší fázové desynchronizaci MR signálu a poklesem hodnoty T2\* relaxačního času (2, 24). Deoxyhemoglobin tak vlastně představuje přirozenou kontrastní látku. V aktivovaných cerebrálních oblastech v souvislosti se zvýšenou metabolickou neuronální aktivitou zprvu dochází ke krátce trvajícímu lokálnímu zvýšení množství deoxyhemoglobinu. V zápětí je však poměr hemoglobin/deoxyhemoglobin dramaticky změněn pro zvýšený přísun krve do inkriminované části mozku. V konečném důsledku tak při neuronální aktivaci klesá množství deoxyhemoglobinu, čímž se snižuje výskyt nehomogenit magnetického pole a dojde k detekovatelnému nárůstu MR signálu.

Funkční MRI nalézá uplatnění především v neurofyziologickém výzkumu. Její využití v klinické praxi je dosud do značné míry limitované, nicméně začínají se objevovat náznaky

významné změny. Na řadě pracovišť již v praxi využívanou aplikaci fMRI představuje např. lokalizace motorických funkcí před plánovanou neurochirurgickou intervencí, popřípadě zobrazení dislokace důležitých mozkových center expanzivními nitrolebními procesy. I v předkládané práci se snažíme o zásadní posun od teoretického k praktickému využití fMRI. Hodnocení lateralizace řeči a přesné lokalizace řečového kortexu pomocí fMRI je téma, kterému již byla ve světovém písemnictví věnována řada prací (1, 12, 22, 25). Hlavním klinickým přínosem fMRI je zde možná prevence pooperačního funkčního deficitu (tzn. afázie). U řady epileptických pacientů – kandidátů epileptochirurgické léčby – by tak k predikci rizika pooperační fatické poruchy bylo možno nahradit doposud užívaný intrakarotický barbiturátový test (Wada test), který je invazivní a představuje tak pro pacienta určité riziko (19). K aktivaci korových center podílejících se na produkci řeči byl v minulosti nejčastěji užíván tzv. test slovní plynulosti (verbal fluency task), při kterém si vyšetřovaný jedinec v myslí vybavuje maximální počet slov počínajících na vybrané písmeno (22, 25). K určení lateralizace řečových korových center byl užit tzv. Lateralizační index (LI), jehož hodnota je vypočítávána na základě dat získaných při funkčním MR vyšetření (9, 21, 23). Dosud však není zcela jasné, jakým způsobem získaná data využít tak, aby hodnota LI co nejpřesněji korelovala se skutečným stupněm řečové dominance.

Cílem této práce bylo potvrzení schopnosti fMRI lokalizovat korová řečová centra při zvolené metodice snímání a vyhodnocení

MR signálu, porovnání získaných výsledků s výsledky předchozích studií a výpočet lateralizačního indexu s odhadem jeho prediktivní hodnoty při určování řečově dominantní hemisféry. Na závěr jsme pak provedli porovnání výsledků vyšetření ve skupině mužů a žen.

## Metodika

Vyšetření bylo provedeno u 20 zdravých dobrovolníků, 10 žen a 10 mužů. Všichni byli získáni z řad studentů LF MU či zaměstnanců FN u sv. Anny v Brně. Věk vyšetřených subjektů se pohyboval od 20 do 53 let, s průměrným věkem 30,3 let (SD=9,7). Průměrný věk ve skupině žen byl 31,2 let (M=25,5; SD=11,7) a ve skupině mužů 29,4 let (M=26; SD=8,18). Věkové rozdíly mezi muži a ženami nebyly statisticky signifikantní (t-test, p=0,69). Všichni vyšetření jedinci byli vyhranění praváci ve smyslu dominance pravé ruky při psaní a vykonávání dalších běžných činností. Mateřským jazykem všech vyšetřených byla čeština. Všichni byli před zahájením vyšetření důkladně obeznámeni s průběhem i účelem experimentu, od všech byl získán informovaný souhlas.

Během vyšetření leží subjekt v MR se zavřenými očima, snaží se co nejméně pohybovat a pokud možno nepolykat. Na hlavě má umístěna sluchadla, která slouží jednak k podávání instrukcí, jednak tlumí hluk vydávaný MR přístrojem. Pro získání dat byla užitá tzv. tichá forma testu slovní plynulosti (VFT) (25). Princip tohoto testu spočívá ve vymyšlení slov (podstatných jmen) počínajících na dané písmeno. Výběr písmen byl pseudorandomizován. Písmena byla určena předem (P, N,

O, I a J), pro vyšetřovaného jedince však byla volena jakoby náhodně. VFT test se skládá jednak z aktivní fáze, během které dobrovolník vymýšlí slova. Tato začíná pokynem např. „písmeno i“ a končí pokynem „stop“ udaným do sluchadel. Tímto začíná pasivní fáze, při které dobrovolník neplní žádný úkol a čeká na pokyn oznamující začátek další aktivní fáze. Doba trvání každé z fází je cca 30 sekund, celkově dojde k prostřídání pěti aktivních a pěti pasivních fází.

Vyšetření bylo provedeno na 1,5 T MR přístroji Siemens Magnetom Symphony, vybaveným systémem Numaris 4 (MRease). Snímání MR dat se sestávalo ze tří částí:

1. prvním krokem bylo získání anatomických snímků (T1 vážené snímky, 32 transverzálních řezů s rozlišením 256x256 bodů, vrstva 3,5 mm, TE=15 ms, TR=739 ms, FOV=220 mm, flip angle=90st.), doba měření 4:47
2. druhou částí pak bylo samotné funkční měření; ke snímání dat byla užita echo-planární sekvence s gradientním echem (celkem získáno 71 transverzálních skenů mozku, každý složený z 32 řezů, rozlišení 64x64 bodů, vrstva 3,5 mm, TE=40 ms, TR=110 ms, FOV 220 mm, flip angle=90st.), celková doba 5:20
3. na závěr byly získány sagitální snímky s vysokým rozlišením, tyto sloužily jako matrice pro zobrazení výsledků funkčního vyšetření (T1 vážené 3D sekvence, 160 sagitálních řezů, vrstva 1,17 mm, rozlišení 512x512 bodů, TR=1700 ms, TE=3,96 ms, FOV=246 mm, flip angle=15 st.), doba měření 7:17.

### Analýza dat

Ke zpracování dat získaných funkčním vyšetřením bylo použito volně dostupného programu SPM 99 (Statistical Parametric Mapping) (5, 6). Nejprve jsme provedli předzpracování snímků. Toto spočívá v korekci pohybu hlavy, normalizaci snímků do standardního

anatomického prostoru a prostovém vyhlazení obrazů Gaussovským filtrem (FWHM=6 mm). Pro časové vyhlazení bylo použito horní propusti o periodě 136 sekund, jako dolní propusti pak HRF. Velikost voxelu tzn. elementární jednotky objemu mozkové tkáně analyzované při funkčním měření byla zvolena 3x3x3 mm. K minimalizaci přechodných jevů spojených s počátkem funkčního vyšetření bylo před zpracováním snímků vypuštěno prvních 12 funkčních skenů u každého ze subjektů.

K vlastnímu statistickému zpracování dat, tzn. k určení významnosti rozdílů v hemodynamické odpovědi během aktivní a pasivní části funkčního vyšetření, byla užita v SPM implementovaná regresní analýza. Jako základ pro model předpokládané hemodynamické odezvy byla zvolena funkce Box-car (obrázek 1).

Od každého subjektu tak byla získána mapa korových oblastí, které se ve shodě s námi navrženým modelem aktivovaly během aktivní části prováděné úlohy. Jako statisticky významné byly hodnoceny voxely při hladině významnosti (respektive pravděpodobnosti falešně pozitivního zobrazení)  $p=0,001$ . Ke skupinovému zpracování dat (muži, ženy, všichni, muži vs. ženy) bylo užito RFX analýzy (random effects analysis) (6). K omezení falešně pozitivních aktivací ve skupinových datech byla užita Bonferroniho korekce. Program SPM umožňuje určit počet voxelů, kterými jsou aktivované korové oblasti tvořeny. Tyto hodnoty potom slouží jako data k dosažení do vzorce pro výpočet lateralizačního indexu (LI).

$$LI = (VI - Vp) / (VI + Vp) \times 100$$

VI – počet aktivovaných voxelů předních 2/3 levé hemisféry při hladině významnosti  $p=0,001$

Vp – počet aktivovaných voxelů předních 2/3 pravé hemisféry při hladině významnosti  $p=0,001$

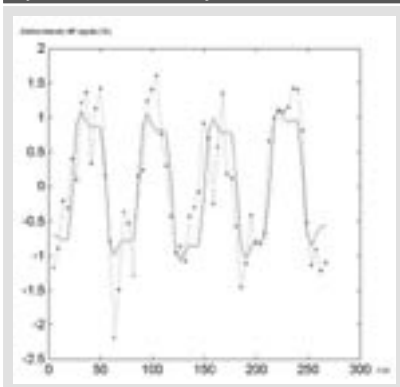
Aktivované voxely ze zadní třetiny kortexu obou hemisfér nebyly do vzorce zavzaty pro častou, velmi pravděpodobně arteficiální aktivaci v oblasti okcipitálního laloku (zrakový kortex, periventrikulární oblasti). Stupeň lateralizace řečových korových center představuje bimodální kontinuum. Číselná hodnota LI pak leží v rozmezí intervalu od -100 (jednoznačná dominance pravé hemisféry) do +100 (jednoznačná dominance levé hemisféry). Za hranice vymezující pravostrannou, levostrannou, respektive smíšenou dominanci můžeme považovat hodnoty LI = +20 a -20 (23). Ke statistickému výpočtu vlastních hraničních hodnot nebyl náš soubor dostatečně rozsáhlý. Pro porovnání lateralizace řečových center (tzn. hodnot LI) mezi skupinou mužů a žen bylo užito Studentova t-testu.

### Výsledky

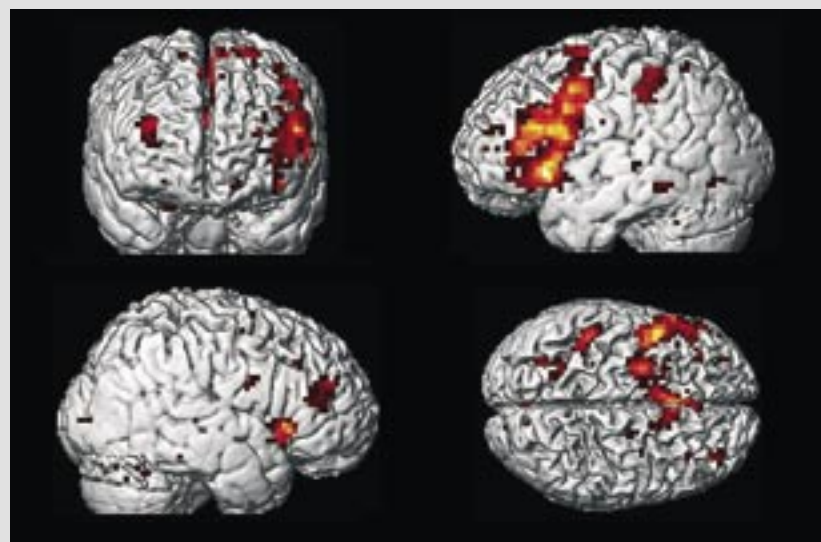
Ve shodě s výsledky dřívějších PET (7, 8) i fMRI (22, 25) studií byla potvrzena výrazná aktivace v oblasti levostranného prefrontálního kortexu a pravostranné mozečkové kůry, a to jak u jednotlivců, tak ve skupinových datech (muži, ženy, všichni) (obrázek 2). Pouze u jednoho subjektu nebyla aktivace při daném statistickém prahu signifikantní ani v jedné z výše zmíněných oblastí (jako aktivované se dané oblasti jevíly teprve při snížení prahu na  $p=0,01$ ). Při detailnější analýze dat jednotlivých subjektů byla u většiny z nich, přes poměrně výraznou interindividuální variabilitu, patrna aktivace těchto čtyř oblastí:

1. levostranný laterální prefrontální kortex (BA 8, 9, 10, 44–47) – bráno jako celek

Obrázek 1. Srovnání modelové (červeně) a skutečné hemodynamické odezvy (modře) v jednom z aktivovaných voxelů



Obrázek 2. 3D rekonstrukce mozku s barevně vyznačenými aktivovanými oblastmi. RFX analýza všech 20 subjektů. Maximum aktivace v oblasti levostranného prefrontálního kortexu. Statistická významnost aktivace viz. barevná škála u obr. 3

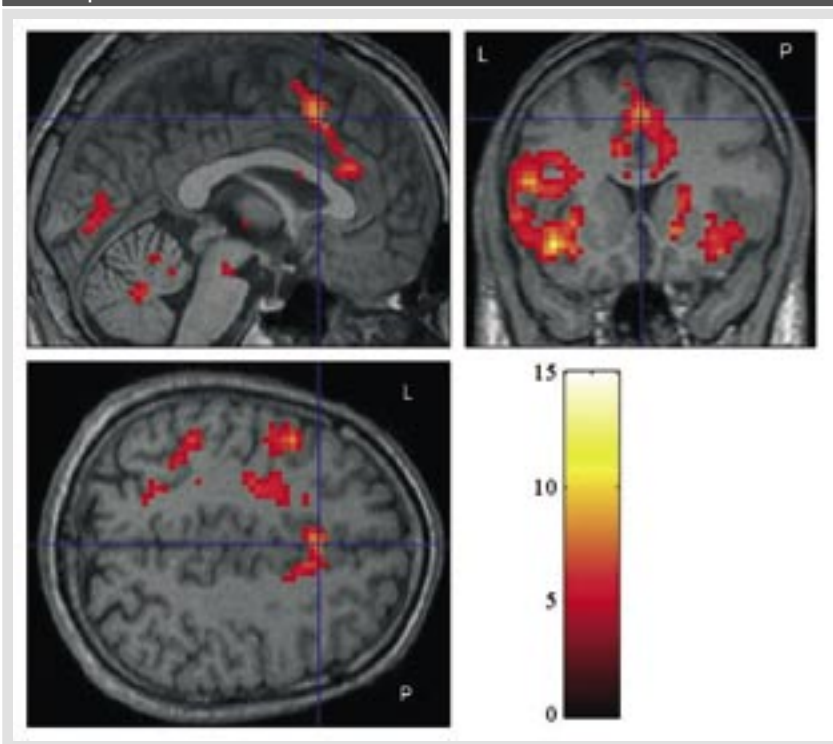


i při aktivaci pouze některých korových oblastí (významná aktivace u 17 ze 20 subjektů). Tato oblast byla nejrozsáhlejší co do plochy aktivovaného kortexu u většiny subjektů. Obvykle zde bylo patrné několik lokálních maxim, která spolu v různé míře splývala. Při výrazné interindividuální variabilitě převažovala u některých jedinců spíše aktivace dorzolaterální části prefrontálního kortexu (g. frontalis superior a medius – BA 8, 9, 10), u některých spíše ventrolaterální oblasti (g. frontalis inferior – BA 10, 44–47). Brodmanova area 44 (aktivace u 11 ze 20 subjektů), která je považována za Brocovo řečové centrum, byla aktivována vždy společně s dalšími částmi laterálního prefrontálního kortexu, jako součást většího komplexu. Ve skupinových datech pak představovala oblast nejsignifikantnější aktivace vůbec.

2. Levostranný mediální prefrontální kortex (BA 6, 8, 32). Aktivace u 13 ze 20 subjektů. U většiny z nich patrná aktivace kůry na rozhraní Brodmanových areí 6,8 a 32 (premotorický kortex včetně suplementární motorické arey a přední cingulární kůry). Plocha aktivované oblasti byla neporovnatelně menší než v případě laterálního prefrontálního kortexu (viz bod 1). Na druhou stranu byla pozoruhodná vysoká interindividuální shoda stran velikosti i lokalizace aktivované korové oblasti. Při hodnocení skupinových dat se poněkud překvapivě jako signifikantně aktivovaná jevila rovněž obdobná oblast vpravo (obrázek 3). U jednotlivých subjektů byla pravostranná aktivace této korové oblasti ojedinělá.
3. Pravostranná mozečková kůra (17 subjektů z 20) – aktivace této oblasti byla natolik výrazná, že představovala nejčastější globální maximum u jednotlivých subjektů. Při skupinovém zpracování dat však nedosahovala významnosti aktivace levostranného prefrontálního kortexu. U některých subjektů byla patrná také levostranná aktivace mozečkové kůry, tato však nikdy nedosahovala stupně významnosti vpravo.
4. Aktivace korových oblastí, které jsou brány jako součást Wernickeova řečového centra v širším slova smyslu – tzn. okolí zadní třetiny Sylviovy rýhy (BA 40) a zadní dvě třetiny g. temporalis superior (BA 22, 42). Statisticky významná aktivace u 11 ze 20 subjektů. Poměrně výrazná interindividuální variabilita. Ve skupinových datech nepozorováno.

Některé nekonstantně aktivované oblasti (zrakový kortex bilaterálně, pravostranný pre-

**Obrázek 3.** Aktivace v oblasti mediálního prefrontálního kortexu (viz průsečík). T1 vážený MR obraz jako matrice. RFX analýza všech 20 subjektů. Nekorigované  $p = 0,001$ . Barevná škála odpovídá T hodnotám



**Tabulka 1.** Statistická významnost, rozsah a lokalizace aktivovaných korových oblastí. RFX analýza všech dvaceti subjektů.  $P = 0,001$ , nekorigováno

Aktivovaná oblast	Statistická významnost (max. T hodnota v daném clusteru)	Koordináty MNI prostoru (x, y, z)	Objem akt. oblasti (resp. počet voxelů)
laterální prefrontální kortex vlevo	*14,99	-39, 21, -6	1 814
	10,86	-42, 9, 30	
	10,22	-45, 12, 21	
	9,52	-48, 6, 45	
mozečková kůra vpravo	10,60	24, -64, -24	305
mediální prefrontální kortex	8,67	0, 18, 51	540

\*Brocova area

frontální kortex, bazální ganglia bilaterálně) by mohly naznačovat např. užití vizuální představivosti či rozdíly v zapojení pozornostních mechanismů během VFT. Jejich aktivace by tak mohla být projevem odlišné individuální strategie při provádění daného úkolu. Aktivace některých dalších oblastí jsou pak nejspíše arteficiální (chorioidální plexy komorového systému).

Statistická významnost a přesná lokalizace aktivovaných oblastí v MNI prostoru (skupinová data) je uvedena v tabulce 1.

Standardní výpočet LI (viz shora) přinesl zajímavé výsledky. V našem souboru byla pravostranná řečová dominance zastoupena dvěma jedinci (10%). Další čtyři jedinci (20%) by podle hodnoty LI patřili do skupiny se smíšenou řečovou dominancí (LI od +20 do -20) (23). Ostatní vykazovali jednoznačnou levostrannou hemisferální dominanci pro

řeč (70%, LI > +20). Průměrný výsledek LI pro celou vyšetřovanou skupinu je pak 35,1 (SD=33,0), pro skupinu mužů 30,8 (SD=43,1) a pro skupinu žen 39,5 (SD=23,0). Rozdíly v organizaci korových center aktivujících se během VFT u mužů a žen (jak jednotlivců, tak skupin) nebyly příliš výrazné. Aktivované oblasti u žen (jako jednotlivých subjektů) byly disperznějšího charakteru (tzn. rovnoměrná aktivace větší korové plochy bez jednoznačného lokálního maxima). U některých žen došlo rovněž k aktivaci levostranné parietální kůry – BA 7 (čtyři subjekty a zobrazení ve skupinových datech). U tří ženských subjektů byla pak patrná aktivace v oblasti pravostranného orbitofrontálního kortexu (bez zobrazení ve skupinových datech). Dle statistického vyhodnocení výsledků pomocí RFX (two sample t-test) však nebyly mezi skupinou mužů a skupinou žen signifikantní rozdíly. Statistické

zhodnocení lateralizačních indexů rovněž neprokázalo signifikantní rozdíly v lateralizaci korových řečových center mezi skupinou mužů a skupinou žen ( $t$ -test,  $p=0,53$ ).

## Diskuze

Podkladem řeči, stejně jako dalších kognitivních procesů (paměti, učení, pozornosti), se zdá být složité propojení různých anatomických struktur do tzv. neurokognitivních sítí velkého rozsahu (14). Proto nepřekvapí aktivace řady korových oblastí i při poměrně jednoduché úloze, jakou je test slovní plynulosti. Námi získané výsledky korových aktivit u skupin i jednotlivých subjektů se vesměs shodují s výsledky předchozích studií (7, 8, 22, 25). Aktivace oblastí Brocova a Wernickeova centra, jakožto uzlových bodů jazykových schopností, a laterálního prefrontálního kortexu, jakožto multimodální asociační kůry nejsou překvapující. Velmi zajímavou se jeví častá, téměř pravidelná aktivace horní pravostranné mozečkové kůry. Už delší dobu se předpokládá podíl mozečku na poznávacích funkcích a emotivitě (11). Z hlediska lateralizace řečových funkcí je pak zajímavý výsledek studie provedené na skupině 26 dětí po operaci mozečkových nádorů. Děti, které prodělaly resekci pravé mozečkové hemisféry, trpěly poruchou sluchové paměti a jazykových funkcí, děti po resekci levostranné mozečkové hemisféry pak měly poruchu prostorové a zrakové paměti (20). Ve shodě s četnými fMRI nálezy lze tedy předpokládat účast pravostranné mozečkové hemisféry na zajištění fatických funkcí u zdravých praváků. Aktivovaný mediální prefrontální kortex (u jedinců levostranně, ve skupinových výsledcích pak oboustranně s převahou vlevo) s maximem na rozhraní předního cingula a SMA, by pak mohl být součástí okruhu sémantické pracovní paměti (spolu s laterální prefrontální kůrou, se kterou je mohutně propojen), pravděpodobná je i jeho účast na nutných pozornostních mechanismů (3).

Poměrně výrazná interindividuální variabilita jednotlivých subjektů a komplexnost korových oblastí podílejících se na řeči znemožňují prosté hodnocení jednoho či dvou konkrétních funkčních center, které by rozhodovalo o lateralizaci řečových funkcí a umožňovalo tak jednoznačné rozdělení na subjekty s pravostrannou, levostrannou a smíšenou řečovou dominancí (což by bylo nutné při nahrazení Wada testu). Tento problém částečně řeší právě lateralizační index. Převádí často nejednoznačně interpretovatelné informace „kvalitativní“ na informaci kvantitativní. Otázkou však zůstává, které z vyšetřovacích paradigmat (pro aktivaci

řečových center) k získání dat použít a jakým způsobem získaná data dále zpracovat. Námi použitý test verbální fluence a standardní výpočet LI potvrzuje limitaci takového postupu. U zdravých praváků se atypická (pravostranná nebo bilaterální) řečová dominance vyskytuje u cca 6% případů (10, 23). V našem souboru však byla zastoupena dohromady šesti jedinci (30%)! Uvedené disrepance lze nejspíše přičíst na vrub nedokonalému metodickému postupu při výpočtu LI. Ke zvýšení prediktivní hodnoty lateralizačního indexu by bylo možno do budoucna využít několika cest. Jednu z nich představuje užití více paradigmat běžně užívaných k výzkumu řečových funkcí (např. VFT, semantic decision task, picture naming task atd.) pro získání fMRI dat u každého ze subjektů (21). Jako aktivované by se pak zobrazily pouze ty korové oblasti, které se podílejí na vykonávání více úloh, a které jsou

tak pro řečové funkce kritické. Druhou z cest by pak mohlo být nahrazení prostého součtu aktivovaných voxelů hodnotou součtu tzv. statisticky vážených voxelů (každému voxelu byla přiřazena hodnota dle statistické významnosti jeho aktivace) při dosazování do vzorce pro výpočet LI. Další možností by pak bylo dosadit do vzorce pro LI pouze aktivované voxely z předem určených, nejčastěji aktivovaných oblastí (v našem případě připadají v úvahu laterální prefrontální kortex a mozeček). Nalezením nejvhodnější kombinace výše uvedených návrhů pro výpočet LI by pak mělo dojít ke zvýšení korelace v určení lateralizace řeči pomocí fMRI s dosud užívaným Wada testem (předoperační vyšetření pacientů s farmakoresistentní epilepsií). Výše zmiňované postupy jsou tématem probíhajících studií. V časně budoucnosti by tak fMRI mohla najít další uplatnění v klinické medicíně.

## Literatura

1. Binder JR et al. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neuroscience* 1997; 17: 253–362.
2. Buxton RR. Introduction to functional magnetic resonance imaging. Principles and techniques. Cambridge University Press 2002.
3. Crosson B, Sadek JR, Bobholz JA et al. Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cerebral cortex* 1999; 9: 307–316.
4. D'Esposito M. Functional neuroimaging of cognition. *Semin Neurol* 2000; 20(4): 487–498.
5. Friston KJ. Statistical parametric mapping and other analysis of functional imaging data. In: *Brain Mapping: The Methods*. Academic Press; 1996: 363–385.
6. Friston KJ. SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London. Program dostupný na URL: <http://www.fmri.ion.ucl.ac.uk/spm/> (listopad 2002).
7. Friston KJ, Frith CD, Little PF, et al. Investigating a network model of word generation with positron emission tomography. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1991; 244: 101–106.
8. Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, et al. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; 29: 1137–48.
9. Kennan RP, Kim D, Maki A, et al. Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MR. *Human brain mapping* 2002; 16: 183–189.
10. Knecht S, Dräger B, Deppe M, et al. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000; 123: 74–8.
11. Koukolík F. Lidský mozek. *Portál* 2002; 237–240.
12. Lee CY, Kuo WJ, Duann JR, et al. A fMRI study of the brain activation during overt phonemic and semantic verbal fluency. Dostupno na <http://daisy.ym.edu.tw/publication/cylee4.htm> (listopad 2002).
13. Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272: 551–554.
14. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597–613.
15. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872.
16. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 64: 803–812.
17. Ogawa S, Lee TM, Nayak A, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68–78.
18. Puol J, Deus J, Losilla JM. Cerebral lateralization of language in normal left handed people studied by functional MRI. *Neurology* 1999; 52: 1038–1043.
19. Rausch R, Silfvenius H, Wieser, et al. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel J Jr. *Surgical treatment of epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven press; 1993: 341–357.
20. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development. Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain* 2000; 123: 1051–1061.
21. Rutten GJM, Ramsey NF, van Rieën PC, et al. fMRI determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage* 2002; 17: 447–460.
22. Schlosser R, Hutchinson M, Jossefer S. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 492–498.
23. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. *Brain* 1999; 122: 2033–2045.
24. Válek V, Žižka J. Moderní diagnostické metody III. Magnetická rezonance. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví Brno; 1996: 5–26.
25. Yetkin FZ, Hammeke TA, Swanson SJ. A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1087–1092.