dc_1396_17

Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben

MTA Doktori Tézisek

Dr. Schwarcz Attila

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Központ

Idegsebészeti Klinika

2017

dc_1396_17

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék……... 2
2. Rövidítések jegyzéke…… 3
3. Bevezetés…….. 5
4. Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában…… 8
5. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia…….. 12
6. Agyi vízterek jelentősége diffúziós MR mérésekben: *in vivo* agyödéma vizsgálatok. 15
7. Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció…… 21
8. Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban……. 26
9. Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél…….. 29
10. Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása…….. 33
11. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt…….. 37
12. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben…… 40
13. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)…….. 45
14. Új eredmények összefoglalása……... 48
15. Tézisek alapját képező közlemények jegyzéke……. 51
16. Köszönetnyilvánítás……... 53
17. Irodalomjegyzék……. 55

dc_1396_17

2. Rövidítések jegyzéke

ADC	Látszólagos diffúziós koefficiens
ADC_{mono}	Látszólagos diffúziós koefficiens az alacsony b-érték tartományban monoexponenciális illesztéssel meghatározva
ADC_{gyors}	Gyorsabban diffundáló víz frakció látszólagos diffúziós koefficiens értéke
$ADC_{lassú}$	Lassabban diffundáló víz frakció látszólagos diffúziós koefficiens értéke
b-érték	Diffúzió súlyozás erősségét mutató szám az MRI szekvenciákban
BOLD	Vér oxigén szintjétől függő (blood oxygen level dependent)
CC	Korrelációs koefficiens
CT	Komputer tomográfia (computed tomography)
DAI	Diffúz axon károsodás (diffuse axonal injury)
DTI	Diffúziós tenzor képalkotás
DWI	Diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion weighted imaging)
EPI	Gyors T2* súlyozott MR képalkotási szekvencia (echo-planar imaging)
FA	Frakcionális anizotrópia
f_{gyors}	Gyorsabban diffundáló víz frakció százalékos aránya az összes vízmolekulához
FLASH	Gyors MRI szekvencia, ami alacsony kitérítésű szögekre épül (Fast low angle shot)
$f_{lassú}$	Lassabban diffundáló víz frakció százalékos aránya az összes vízmolekulához
fMRI	Funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás
FMRIB	Oxfordi kutatóközpont az agyi funkcionális képalkotás vizsgálatára (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain)
FSL	MRI értékelő program csomag (FMRIB software library)
GCS	Glasgow kóma skála
M_0	Termális egyensúlyban jelenlévő, összes mágnesezettség a mintában, Z-tengely irányába esik
M_1	Mágnesezettség az XY síkban
M(0)	MR szekvencia alatt szaturáció hatására létrejövő, mágnesezettség a Z irányban (kisebb mint az M_0)
MD	Átlagos diffúzivitás (mean diffusivity)
MNI	Montreáli Neurológiai Intézet
MPRAGE	Magnetizáció előkészített, gyors akvizíciójú gradiens echo szekvencia (magnetization prepared rapid acqisition with gradient echo)
MR	Mágneses rezonancia
MRI	Mágneses rezonanciás képalkotás
MRS	Mágneses rezonanciás spektroszkópia
mTBI	Enyhe traumás agysérülés (mild traumatic brain injury)
MVC	Moláris víz koncentráció
NAA	N-acetyl-aszpartát
PET	Pozitron emissziós tomográfia
ROI	Régió, amelyen az adatkiértékelés történik (region of interest)
SFO	Kéz nagyujjához történő érintése a többi kézujjnak (sequential finger-to-thumb opposition)

SPECT	Egy foton emisszióján alapuló komputer tomográfia (single-photon emission computed tomography)
SPM	Statisztikai paraméterek térképezése (statistical parametric mapping, MRI kiértékelő program csomag)
STEAM	Stimulált echo alapú MR spektroszkópiás szekvencia (Stimulated echo Acquisition mode)
SWI	Szuszceptibilitás súlyozott képalkotás
T_1	Longitudinális relaxációs idő
T_2	Transzverzális relaxációs idő
T_2*	Transzverzális relaxációs idő, melyet a lokális mágneses tér inhomgenitásai rövidítenek
TBI	Traumás agysérülés (traumatic brain injury)
TBSS	Idegpálya-alapú térbeli statisztikai kiértékelés (Tract-Based Spatial Statistics)
TE	Echo idő
TI	Inverziós idő
TMB	Traumás mikrovérzés (traumatic microbleeds)
TR	Repetíciós idő
TTC	Két-küszöbű korreláció (two-threshold correlation)
W	Víztartalom
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

dc_1396_17

3. Bevezetés

A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) megjelenése a diagnosztikában alapvető változást hozott, mind a klinikusok, mind a kutatók számára. A morphológiai képalkotás mellett, az MRI-vel olyan vizsgálatok is végezhetők, melyek korábban elképzelhetetlenek voltak: az emberi agy kognitív funkcióinak vizsgálata jó térbeli és időbeli felbontással, agyi idegpályák kimutatása vagy agyi metabolit szintek *in vivo* mérése. Azonban doktori munkám kezdetén, ezek a mágneses rezonanciára (MR) épülő módszerek nem voltak elérhetőek Magyarországon: nem csak a technika, hanem a know-how is hiányzott. Azért, hogy az új MR módszereket elsajátítsam több, hosszabb ideig tartó, külföldi tanulmányúton vettem részt Franciaországban és Németországban. A doktori műben bemutatott MRI vizsgálatok fejlesztése és alkalmazása, az eredeti megfigyelések mellett, jelentősen javította az idegsebészeti betegek diagnosztikai és terápiás lehetőségeit.

A doktori műben ismertetett tanulmányok három nagy csoportra oszthatók a tárgyalt pathológia, illetve a kifejlesztett MR módszerek szerint:

1. Agyödéma vizsgálata és *in vivo* víztartalom meghatározás.
2. Funkcionális MRI vizsgálat klinikai alkalmazása.
3. Koponyasérültek vizsgálata.

Agyödéma vizsgálata és in vivo víztartalom meghatározás

Az agyödéma vizsgálatával indult az MR módszerek fejlesztése, amivel az intézetünkben tradíciókkal rendelkező agyödéma kutatást kívántuk MRI módszerekkel kiegészíteni. A vizsgálatok kezdetén Barzó Pál és munkatársai által fejlesztett MRI módszereket alkalmaztuk [1, 2]. Célunk volt a víztartalom *in vivo* mérése agyödémában. A víztartalmat először gél fantomokban, majd állatkísérletekben határoztuk meg longitudinális relaxációs idő (T_1) értékek alapján [3, 4]. A pontos T_1 mérési módszer kidolgozása messze túlmutatott a rutin MRI diagnosztikán, a T_1 méréshez szükséges időt 30-40 percről 1-2 percre sikerült redukálni. Az eredmények egy része új ödéma ellenes vegyület (benzamil) hatásának feltérképezést tették lehetővé *in vivo* [5], másrészt az *in vivo* víztartalom meghatározás egy kvantitatív MR spektroszkópiai módszer kifejlesztéséhez szolgáltatott alapot [6].
Az agyödéma víztartalmán kívül, az ödémás agy szövetben jelenlévő vízmolekulák diffúziós tulajdonságait is vizsgáltuk. Az irodalomban az extra és intracelluláris vízterek nagyságát diffúzió súlyozott képalkotás biexponenciális kiértékelésével próbálták mérni. Azonban eredményeinkből az igazolódott, hogy a biexponenciális jelleg a diffúzió súlyozott képalkotásban nem a szöveti kompartmentalizációt mutatja, hanem, valószínűleg a vízmolekulák fiziko-kémiai állapotát, kötöttségi fokát [7]. A megfigyeléseinket kiterjesztve, agydaganatban szenvedő betegek tumor körüli ödémáját is vizsgáltuk, és ennek megfelelően új ödéma klasszifikációt ajánlottunk [8]. Azaz, a klinikumban nem alkalmazható hisztopathológiai felosztás helyett (extra illetve intracelluláris víz szaporulat: vazogen illetve cytotoxikus ödéma), a diffúzió súlyozott képalkotásból számított, mérhető fizikai paraméterek szolgáltassanak alapot az agyödéma osztályozására.

Funkcionális MRI vizsgálat klinikai alkalmazása

A funkcionális MRI vizsgálatok fejlesztése Pécsen az epilepszia centrum megalakulásával együtt, illetve a centrumban dolgozó munkatársak kérésére történt. Ez az egyetlen olyan eljárás jelenleg, ami az emberi agy működését jó térbeli és időbeli felbontással képes nem invazívan vizsgálni. Magyarországon elsőként állítottunk be funkcionális MRI vizsgálatokat a klinikumban [9]. A módszert Magyarországon szintén elsőként alkalmaztuk idegsebészeti műtétek tervezéséhez, illetve sebészi navigációhoz [10]. Ezáltal az agydaganatokat nagyobb biztonsággal tudtuk eltávolítani, még akkor is, ha a daganat elokvens agyi központok szomszédságában helyezkedett el. Kezdetben csak alacsony térerejű MR készülék állt rendelkezésre a vizsgálatokhoz. Így nyilvánvalóvá vált, hogy ha komolyabb eredményeket is szeretnénk publikálni, akkor vagy az alacsony térerejű funkcionális vizsgálatokat kell validálni vagy az MR készüléket nagyobb térerejű, érzékenyebb készülékre kell cserélni. Mindkettő megtörtént.
Az alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatokat a göttingeni Max-Planck Intézet MR laborjával együttműködésben validáltuk [11]. Ennek köszönhetően, az irodalomban elsőként tudtuk kimutatni az epilepsziás roham terjedését az agyban funkcionális MRI vizsgálat segítségével [12].
Dóczi professzor úr támogatásával, megtörtént az alacsony térerejű MR készülék cseréje és egy modern nagy térerejű 3 Teslás MR készülék állt rendelkezésre a további kutatásokra. Evvel együtt a kutatócsoportunk is folyamatosan bővült, számos PhD és rangos publikáció született a módszertani fejlesztések klinikai alkalmazásával [5, 6, 10, 12-45]. Az eredményekre alapozva, pedig megalakult az MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képalkotó Kutatócsoport.

Koponyasérültek vizsgálata
A koponyasérülés a leggyakrabban előforduló idegrendszeri kórkép fiatal és középkorú felnőttek esetében. Középsúlyos és súlyos koponyasérültek esetében kimutattuk, hogy a szuszceptiblitás súlyozott MRI-vel látható agyállományi mikrovérzések a koponyasérülést követően nem statikusak, hanem időben változnak az akut szakban [43]. Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a szuszceptibilitás súlyozott MRI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet, ha a mikrovérzések számából vagy volumenéből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára kívánunk következtetni. A betegség kimenetelére való következtetés fontos lehet kómás állapotban lévő, súlyos koponyasérültek esetében, mind a hozzátartozók, mind a klinikai gyakorlat számára.
Másik tanulmányunkban, az irodalomban az elsők között mutattuk ki, hogy enyhe koponya trauma esetében, a traumát követő több hét múlva is detektálhatóak strukturális károsodások [42]. Az eredményeket bemutató ábrák egyikét a Journal of Neurotrauma a 2013-as év, januári számának címlapjára tette (1.ábra).

1.ábra A Journal of Neurotrauma 2013-as januári számának címlapja. A címlapon az általunk kimutatott, 1 hónappal a trauma után is megfigyelhető, agyi strukturális eltérések ábrázolódnak piros színnel.

Annak kimutatása, hogy a hagyományosan „enyhének” nevezett koponyasérülésben is igazolható hosszú távú strukturális eltérés [42], paradigmaváltást hozhat e betegek megítélésében. A fenti eredmények alapján a poszt-traumás, nem ritkán elhúzódó kognitív tünetek inkább organikus, mint pszichogén eredetűek. Igazságügyi orvoslási, jogi aspektusként felmerül, hogy az enyhe koponyasérülés bizonyos esetei is 8 napon túl gyógyuló sérülésnek tekintendők.

Figyelembe véve, hogy a doktori értekezés alapjául szolgáló tanulmányok módszertana jelentősen eltérő, illetve a vizsgálatokban szereplő betegcsoportok alapvetően különböznek, így, a jobb érthetőség miatt, külön fejezetekben kerülnek bemutatásra az egyes vizsgálatok.

4.Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában

Bevezető
Az agyödéma az agyi víztartalom kóros emelkedését jelenti az agyszövetben. Az agyödéma kezelés komoly kihívást jelent az idegsebészeti klinikai gyakorlatban, ugyanis egy idegsebészeti osztályon, az ott fekvő betegek kb. 1/3-a szenved agyödémában [46, 47]. Célkitűzésünk volt, hogy vazogen ödémában víztartalom meghatározást végezzünk MR módszerek segítségével, egerek agyában, direkt fagyasztásos ödéma modellel *in vivo*.

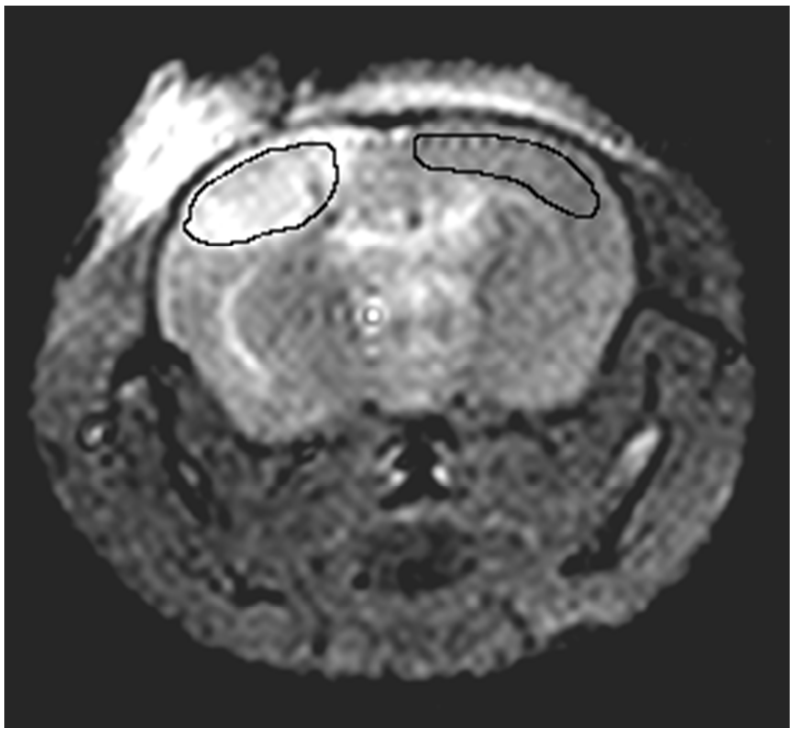
Módszerek
Állat kísérletek
A kísérleteket 15db BalbC fajtájú 24-29g súlyú egéren végeztük. Öt állat tartozott a kontroll csoporthoz és 10 állatban indukáltunk vasogen ödémát.
A fagyasztásos agyödémát egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő. Az MRI vizsgálatokat az agyödéma indukcióját követően 18-24 órával végeztük.

NMR vizsgálatok
Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert (Varian, Inc., Palo Alto, CA) használtunk, ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt. A T_1 és M_0 mérést egy inverzió visszatérített spin echo szekvenciával végeztük, különböző inverziós időkkel.

Víztartalom meghatározás az agyödémában
A képalkotás után az állatok altatására szánt gyógyszereket túladagoltuk, ami az állatok halálhoz vezetett. Ezt követően az állatokat dekapitáltuk, és az agyat eltávolítottuk. Az ödémás terület és a normál szürke állomány víztartalmát (W) a következők szerint határoztuk meg kiszárításos módszerrel:

$$W = 100 \times (\text{nedves tömeg} - \text{száraz tömeg}) / \text{nedves tömeg}$$

Adatkiértékelés
A régiót, ahol az adatkiértékelést végeztük (region of interest - ROI) az egér agyban, szabad kézi körberajzolással definiáltuk (2.ábra). A fagyasztással előidézett ödémás agyterületet körberajzoltuk, majd egy ellenoldali, azonos elhelyezkedésű, agyterületet is meghatároztunk az adatkiértékeléshez.



2.ábra In vivo, inverzió visszatérített spin echo kép egér agyról, a fagyasztásos sérülés után 20 órával. A jobb oldalon látható hyperintenz terület felel meg a fagyasztásos sérülés okozta vazogen ödémának. A kiértékeléshez használt, szabad kézzel kijelölt régiókat is mutatja az ábra. Az ábrán a corpus callosum, az oldal kamrák és a nucleus caudatus feje könnyen felismerhető. A képet a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: az egér jobb oldala a kép bal oldalán látható.

T_1 és M_0 adatokat a következő képlet segítségével számítottuk ki az inverzió visszatérítéses spin echo szekvencia mérési eredményeiből:

$$I = |(M(0) - M_0)*\exp(-TI/T_1) + M_0|$$

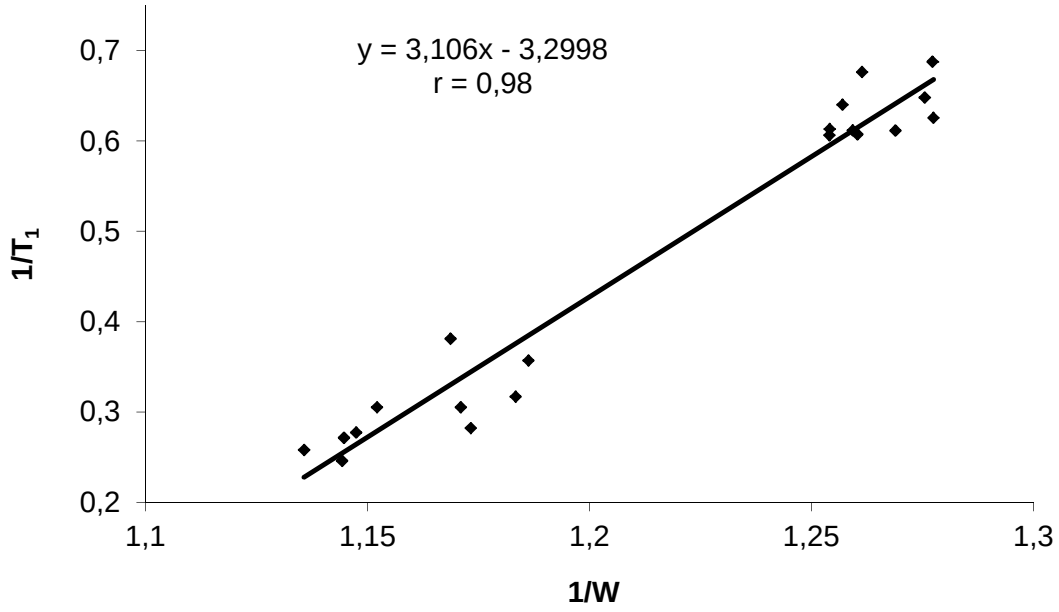
M(0) a longitudinális mágnesezettség t=0 időpontban, M_0 a mágnesezettség a termális egyensúlyban, I a mért mágnesezettség intenzitása, TI az inverziós idő, T_1 a longitudinális relaxációs idő.

Statisztikai kiértékelés

Lineáris regressziót alkalmaztunk, hogy a mért MR paraméterek illetve a kiszárításos módszerrel meghatározott víztartalom értékek között korrelációt mutassunk ki. A korreláció erősségét „r” korrelációs koefficiens jelöli.

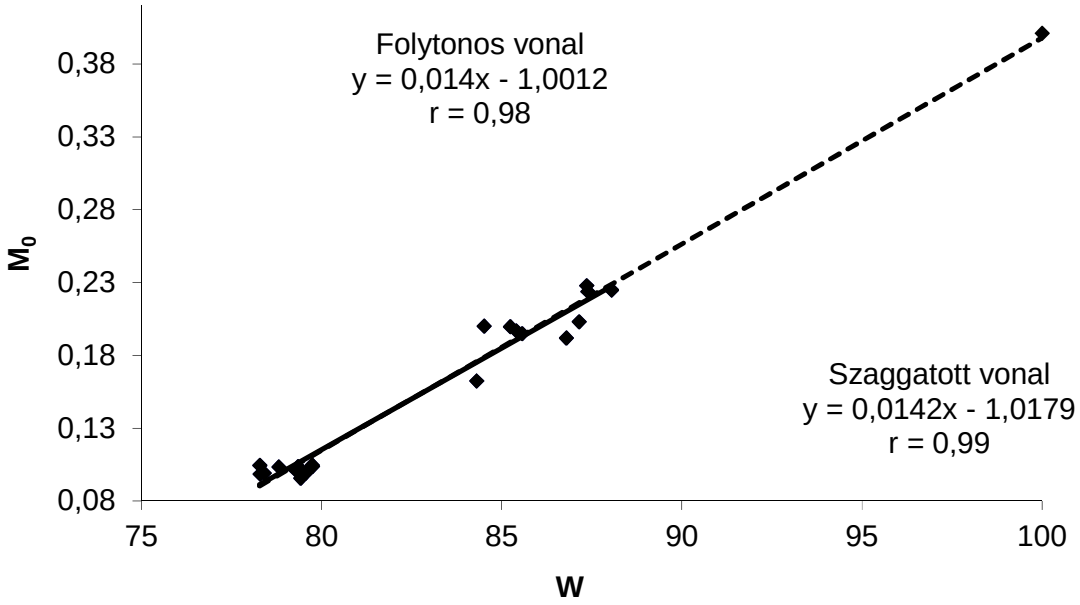
Eredmények

Korreláció a T_1, M_0 értékek és a kiszárítással meghatározott víztartalom értékek között
A víztartalom (W) az ödémás agy szövetben 84,3% és 88,1% között változott. A fagyasztással sértett ödémás állatokban a kontralaterális szürke állomány W értéke (79,1% ±0,6%) nem mutatott szignifikáns eltérést a kontrol állatokhoz képest (79,2% ±0,5%). Az ödémás agyterületben a T_1 értékek emelkedtek és 2,62s - 4,06s között változtak.
Szoros lineáris korreláció (r=0,98) volt megfigyelhető az $1/T_1$ és az 1/W értékek között (3.ábra).



3.ábra Szoros korreláció ábrázolódik a T_1 értékek reciproka és a kiszárításos módszerrel meghatározott, azonos régiókból nyert agyi víztartalom értékek (W) reciproka között. A T_1 értékeket másodpercben a W értékeket a százalékoknak megfelelően 0 és 1 között határoztuk meg.

Hasonlóan szoros lineáris korreláció (r=0,98) volt megfigyelhető az M_0 és a víztartalom értékek között. Ha egy kémcsőben lemért tiszta víz M_0 értékével is kiegészítjük az adatsort (4.ábra) akkor a korreláció erőssége tovább növekedett (r=0,99).



4.ábra Az termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség ($M_{0,}$ mértékegység nélkül) és a víztartalom (W) százalékban mérve szoros lineáris korrelációt mutat (folytonos vonal). Ha az adatsort a tiszta vízben mért M_0 értékkel is kiegészítjük, a korreláció még erősebbé válik (szaggatott vonal).

Összefoglalás

Ismereteink szerint elsőként mértük meg a T_1 értékeket normál egér agyban a fehér és a szürke állományban, képalkotás segítségével 9,4 Teslán. Igazoltuk, hogy magas térerőn, *in vivo* és *in vitro* a T_1 értékek reciproka és a víztartalom értékek reciproka szoros korrelációt mutat. A vizsgálataink során a termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség (M_0) is szoros korrelációt mutatott a víztartalommal. A T_1 vagy M_0 értéken alapuló víztartalom meghatározás ödéma ellenes gyógyszerek hatásosságát tudja követni *in vivo*, vagy kalibrációul szolgálhat kvantitatív proton spektroszkópiás metabolit mérésekhez az agyszövetben.

5.Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia

Bevezető

Az agyi metabolitok egy része *in vivo* MR spektroszkópiás (MRS) vizsgálattal kimutatható és koncentrációjuk meghatározható. Az MRS alkalmazása agyi kóros állapotokban sokszor segítheti a diagnózis felállítását vagy a betegség lefolyását tudja követni, illetve a betegség kimenetelt megjósolni.

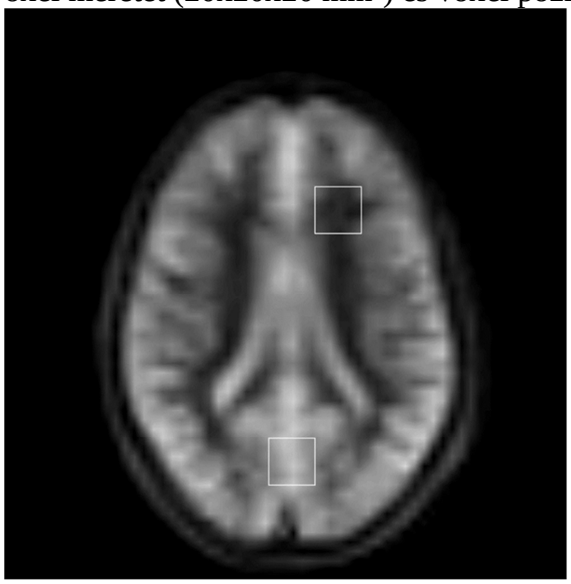
A tanulmány fő célja, hogy egy új, kvantitatív MRS vizsgáló módszer alkalmazását mutassa be, ami a T_1 értékekből számított szöveti víztartalmat veszi alapul a metabolitok kvantifikáláshoz.

Módszerek

MR vizsgálatok

Összesen 8 egészséges férfi (átlag életkoruk: 32±5 év) vett részt a vizsgálatban. Az MRI vizsgálatokat egyrészt egy 1 Teslán működő klinikai készüléken másrészt egy magasabb térerejű 1,5 Teslán működő klinikai készüléken végeztük.

A szöveti vízmolekulák T_1 és T_2 relaxációs időit mindkét térerőn meghatároztuk ugyanolyan voxel méretet (20x20x20 mm^3) és voxel pozíciót alkalmazva egy alanyon belül (5.ábra).



5.ábra. A 20 mm szeletvastagságú turbo-FLASH lokalizáló kép. A szeleten belül a voxelek (méret: 20x20x20 mm^3) a frontalis fehérállományban és a parietooccipitalis szürkeállományban láthatók az MRS vizsgálathoz.

A T_1 relaxációs időt egy repetíciós idő (TR) sorozattal mértük, a T_2 relaxációs időt egy echo idő (TE) sorozattal mértük. A metabolitok mérését csak 1,5 Teslán végeztük stimulált echo alapú MRS (STEAM) szekvenciával.

Adatkiértékelés

A T_1 és T_2 időket úgy határoztuk meg, hogy a vízjel alatti területet (intenzitás érték) illesztettük a TR vagy a TE függvényében a következő egyenleteket felhasználva:

$$I = I_0 \times (1-\exp(-TR/T_1)$$

$$I = I_{0liquor} \times \exp(-TE/T_{2liquor}) + I_{0szövet} \times \exp(-TE/T_{2szövet})$$

A függvényekben az I az aktuálisan mért vízjel intenzitás (görbe alatti terület), az I_0 a termális egyensúlyban mért összes jel intenzitás, ami a T_2 biexponenciális illesztés által felbontható a szöveti vízhez ($I_{0szövet}$) illetve a liquorhoz ($I_{0liquor}$) tartozó jel intenzitásra.
A biexponenciális T_2 illesztés során a lassabban relaxálódó komponenst a liquornak tulajdonítottuk és százalékos megoszlásából (f_{liquor}) a parciális voxel effektusra tudtunk korrigálni a metabolit koncentrációknál.

$f_{liquor} = I_{0liquor} / (I_{0liquor} + I_{0szövet})$

A szöveti százalékos víztartalmat (W) az adott voxelben a T_1 időkből számítottuk mind a két térerőn a megfelelő egyenletek segítségével [48]:
1 Teslán: $1/W=0.935+0.283/T_1$
1,5 Teslán: $1/W=0.921+0.341/T_1$

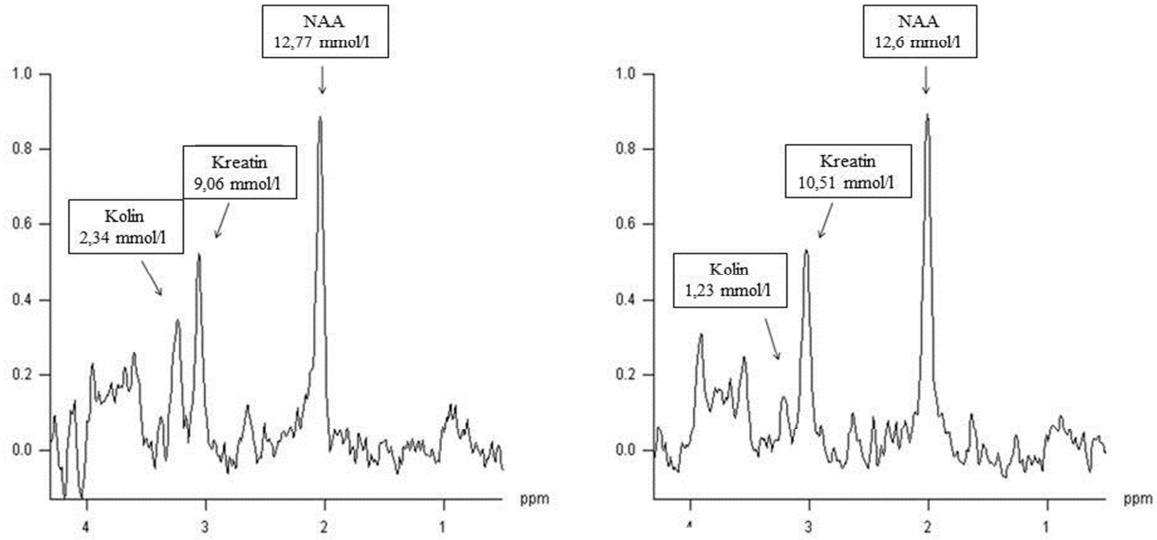
A moláris szöveti víztartalmat (MVC) a W értékekből számítottuk figyelembe véve a tiszta víz moláris „koncentrációját” (55,6mol/liter).
Végül az abszolút metabolit koncentrációkat a következő egyenlet segítségével számítottuk:

$C = I_M*MVC*2/(n*I_W)/(1-f_{liquor})$

Az egyenletben „C” a metabolit moláris koncentrációja, „n” a gerjeszthető protonok száma, I_M az adott metabolit intenzitása (görbe alatti terület nagysága) és I_W a vízjel intenzitása TE=0 időpontra extrapolálva, f_{liquor} pedig, a liquor frakció százalékos nagysága a voxelen belül.

Eredmények
A fehér illetve szürke állományból nyert tipikus metabolit spektrumok a 6.ábrán láthatók. Az agyi spektrum jellemző csúcsai, N-acetyl-aszpartát, kreatin, kolin, könnyen felismerhetőek.

dc_1396_17



a, b,

6.ábra A frontalis fehérállományból (a) és a parietooccipitalis szürkeállományból (b) nyert spektrumok (STEAM, TR=6000ms, TM=10ms, TE=20ms). Az egyes csúcsokhoz tartozó metabolit (NAA- N-acetyl-aszpartát, kreatin, kolin) koncentrációkat nyilak mutatják.

Jelen tanulmányban az N-acetyl-aszpartát koncentrációja a szürkeállományban (14.02±1.93 mmol/L) magasabb volt ($p<0.05$) mint a fehér állományban (11.08±2.24 mmol/L). A kreatin koncentrációja szintén a szürke állományban (9.98±1.03 mmol/L) magasabbnak mutatkozott ($p<0.001$), mint a fehér állományban (7.83±0.66 mmol/L). Fordított irányú különbség figyelhető meg a kolin esetében: szürke állományi koncentráció szignifikánsan ($p<0.001$) alacsonyabb (1.14±0.24 mmol/L), mint a fehér állományi koncentráció (2.05±0.38 mmol/L).

Összefoglalás

Ismereteink szerint ez az első tanulmány, ami T_1 mérésen alapuló víztartalom meghatározást ajánl MR spektroszkópiás mérések kalibrálásához. A teoretikus és empirikus összefüggés a T_1 és a víztartalom között lehetőséget nyújt agyi metabolit koncentrációk meghatározására, klinikai körülmények között, 1,5 Tesla térerőn. A módszerrel nyert N-acetyl-aszpartát, kreatin és kolin koncentrációk jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal.

dc_1396_17

6.Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: in vivo agyödéma vizsgálatok

Bevezető

A diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion weighted imaging - DWI) és a látszólagos diffúziós koefficiens mérése (apparent diffusion coefficient - ADC) fontos szerepet játszik az agyi kórfolyamatok diagnosztikájában. Az ADC változások számos betegségben megfigyelhetők, például stroke-ban [49, 50], diffúz axonális károsodásban [51], daganatokban [52] vagy epilepsziában [53]. A DWI módszer ugyan széles körben elterjedt, de az ADC változások mögött álló szöveti vagy sejtszintű mechanizmusok nem ismertek teljesen.

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a kompartmentalizáció hatását a diffúzió súlyozás alatt tapasztalt biexponenciális jel lecsengésre. A vizsgálatok során az agyi víz molekulák diffúzióját vizsgálatuk egy kiterjesztett b-érték skálán globális ischemiában és fagyasztásos agysérülésben. Az utóbbiban a kompartmentalizáció a fagyasztás roncsoló hatása miatt megszűnik. A vizsgálatokat kiegészítettük centrifugált vörösvérsejt szuszpenzió méréseivel is, ahol az extracelluláris teret a centrifugáció megszűntette.

Módszerek

Állatok

A kísérleteket 27db hím C57BL/6 fajtájú 25-30g súlyú egéren végeztük. Az egerek random kerültek a 3 vizsgálati csoport egyikébe: kontroll, fagyasztásos agysérülés, globális ischemia. A fagyasztásos agyödémát egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő, a pálcát az egerek lágyrészektől megtisztított koponyacsontjához érintettük. Globális ischemia során az altatáshoz használt altató szert túladagoltuk, mely az állat halálhoz vezetett.

Szövettani vizsgálatok fény és elektronmikroszkópiához

Három egér az MRI vizsgálatoktól függetlenül fagyasztásos agysérülésben részesült. Egy nappal később az állatokat újra elaltattuk, majd transcardialisan perfundáltuk. A cerebrumokat coronalisan vibratommal metszettük, 150µm-es szeletvastagsággal. Minden ötödik metszetet fénymikroszkóppal is megvizsgáltuk. A félvékony szeletek 0,5 µm vastagságúak voltak, amiket toluidine kékkel festettük meg. Elektronmikroszkópiához vékony szeleteket (40 nm) használtunk, amiket ólom citrátban és uranyl acetátban festettünk a szokásos módon.

Vörösvérsejt preparátum készítése

Vért vettünk egészséges önkéntesektől. A vörösvérsejteket háromszor átmostuk fiziológiás sóoldattal, majd végül 30 percig 13000g sebességgel centrifugáltuk. Ezekkel a centrifugálási paraméterekkel a vörösvérsejtek úgy szedimentálódnak, hogy az extracelluláris tér elhanyagolható nagyságú lesz [54].

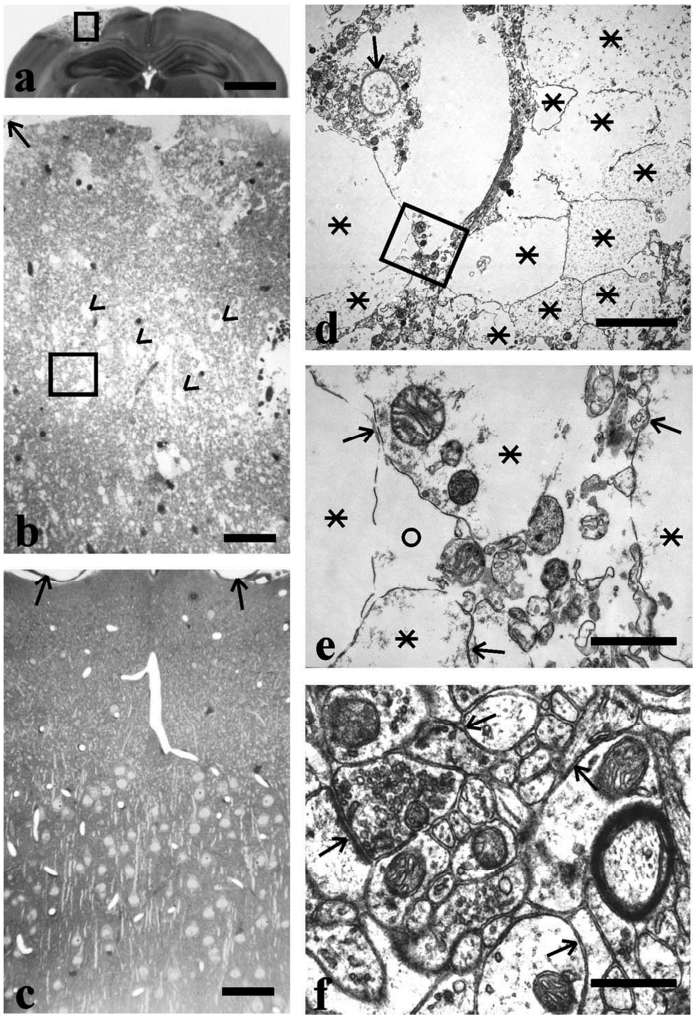
MR vizsgálatok
Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert (Varian, Inc., Palo Alto, CA) használtunk, ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt. A diffúziós képalkotást egy diffúzió súlyozott sok-szeletes spin-echo szekvenciával végeztük.
A diffúziós jel lecsengést az egerek esetében 11 képen vizsgálatuk, ahol a b-érték 0 és 10000 $mm^{-2}s$ között változott. A vörösvérsejtek esetében 30 képet gyűjtöttünk az analízishez, egyre nagyobb b-értékkel (maximális b-érték 17000 $mm^{-2}s$ volt).

Adatkiértékelés
A régiót ahol az adatkiértékelést végeztük (region of interest - ROI) szabad kézi körberajzolással definiáltuk. Az fagyasztással előidézett ödémás agyterületet, majd az ellenoldali, azonos elhelyezkedésű agyterületet rajzoltuk körbe. Hasonló méretű és pozíciójú ROI-kat határoztunk meg a kontroll és a globális ischemiás egerek agyában is az MRI képeken. A vörösvérsejt koncentrátumról készült képeknél a teljes keresztmetszeti képet ROI-két definiáltuk.
Az ADC értékeket és a megfelelő volumen frakciókat a következő függvény illesztésével határoztuk meg:

$$I/I_0 = f_{gyors}\exp(-b*ADC_{gyors}) + f_{lassú}\exp(-b*ADC_{lassú})$$

„I” a mért jelintenzitás a bekapcsolt diffúziós gradiensek mellett, I_0 pedig a jelintenzitás diffúziós gradiensek nélkül. ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ pedig, a megfelelő gyorsabban és lassabban diffundáló vízfrakciók látszólagos diffúziós koefficiens értékei, f_{gyors} és $f_{lassú}$ a gyorsabban, illetve a lassabban diffundáló víz frakció százalékos megoszlása (azaz, az összes jel hány százalékát szolgáltatja a lassan vagy a gyorsan diffundáló vízfrakció). Azért, hogy az ADC változásokat az egyes vízfrakcióknak megfelelően megjelenítsük ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ térképeket hoztunk létre az agyszeletekről.

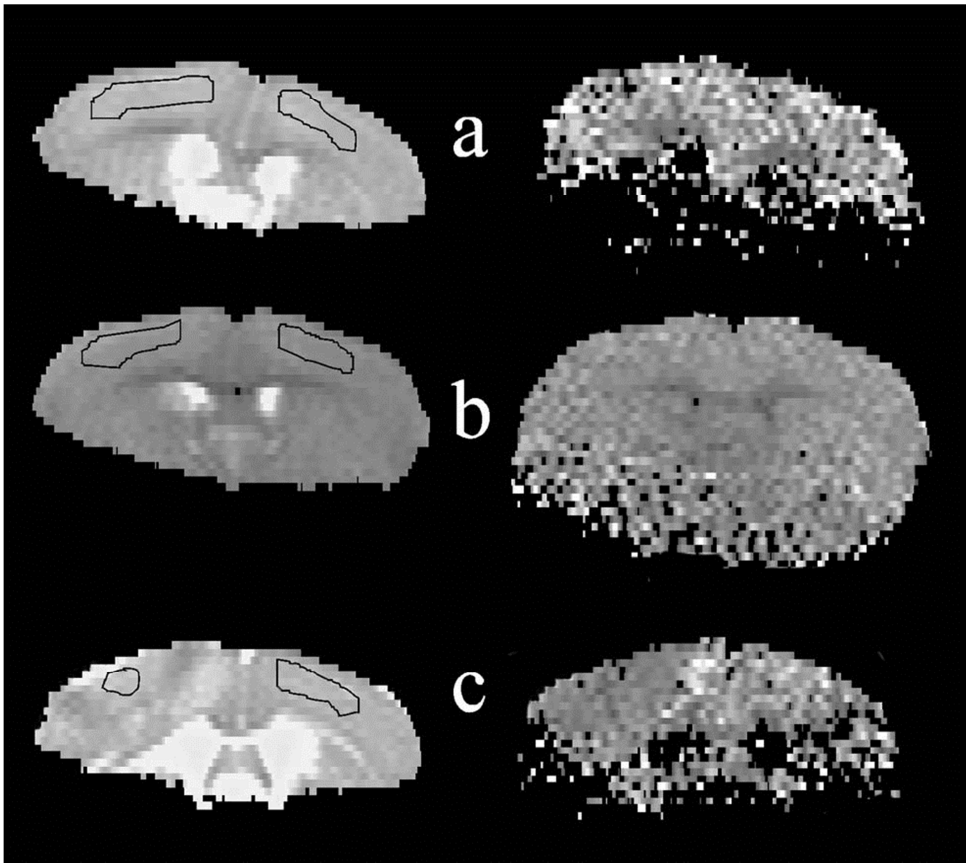
Eredmények
Fény és elektronmikroszkópos eredmények fagyasztásos agysérülésben
A fagyasztás súlyosan károsította az egér agy cortexének egy részét, sőt, károsodást találtunk a subcorticalis fehérállományban is (7.ábra).



7.ábra. Fény (a,b,c) és elektronmikroszkópos képek (d,e,f) a fagyasztással sértett (a,b,d,e) és kontroll, intakt cortexben (c,f). Az a → b → d → e képeken látható négyzet alakú rész nagyítása mindig a következő képnek felel meg. A metszeteket toluidine kékkel (b,c) vagy ólom citrát / uranyl acetáttal festettük (d,e,f). Az „a" képen a fagyasztással sértett agy terület világosnak látszik, míg a normál cortex sötétebb. A képeket fázis kontraszt alkalmazásával készítettük a vibratomos metszés után. A „b" képen az apró fekete pontok vörösvérsejteknek felelnek meg, míg a nyílvégek extrémen duzzadt neuronokat mutatnak, a nyíl pedig a dura matert jelzi az agy felszínen. A „c" képen a normál szürkeállományban a neuronok és a dendritjeik világosabbnak tűnnek a háttérhez képest. Az áttűnő fehér járatok ereknek felelnek meg, nyíl jelzi itt is a dura matert a „b" képhez hasonló irányban. A „d" képen a nyíl egy dezintegrálódott neuron sejtmagjára mutat. A „d" és „e" képeken a csillagok felfújódott, dezintegrálódott neuron nyúlványokat mutatnak, melyek belső tartalma már nem felismerhető, azonban a plazma membránok még néhol láthatók. Az „e" képen a kör egy kitágult extracelluláris teret mutat. Az „e" és „f" képeken a nyilak membrán kettőzeteket mutatnak, a kettőzetek között látható a normális extracelluláris tér. A méretvonalak a következőknek felelnek meg: „a" 2mm, „b és c" 50µm, „d" 5µm,„e és f" 1µm.

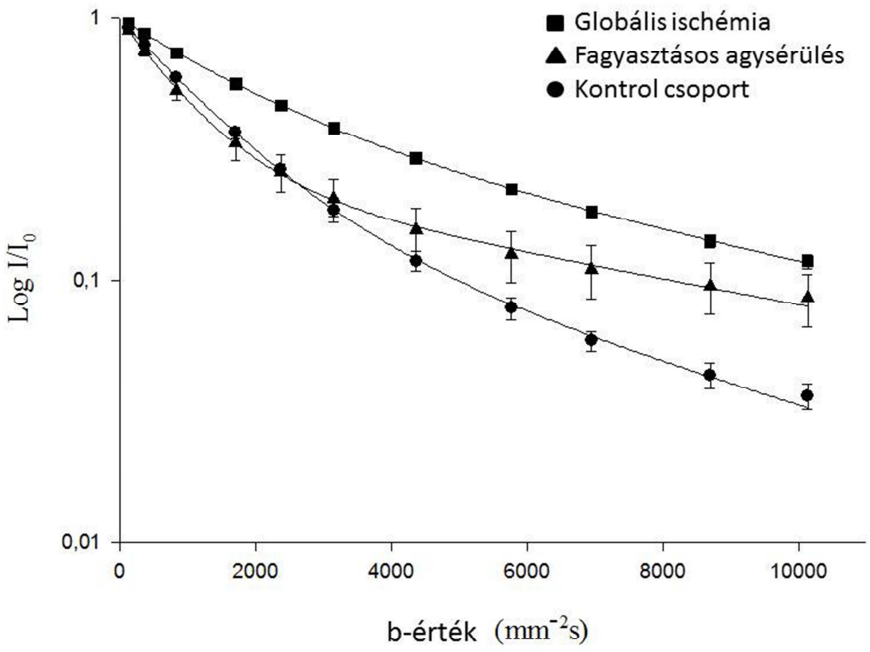
Állatkísérlet

Az 8.ábrán láthatók a lassabban és a gyorsabban diffundáló víz populációnak megfelelő ADC térképek. Az ábra mutatja a ROI-k elhelyezkedését is a kontrol (a), a globális ischemiás (b) és a fagyasztással sértett (c) esetekben.



8.ábra A bal oldali képek az ADC_{gyors} térképeket mutatják, míg a jobb oldali képek az $ADC_{lassú}$ térképeknek felelnek meg a kontrol (a), a globális ischemia (b) és a fagyasztásos sérülés (c) eseteiben. Az „a" és „b" képeken az egér agy cortexbe helyeztük a ROI-t, míg a „c" képeken a kontralaterális ép cortex mellett, a fagyasztással sértett cortex centrumát rajzoltuk körbe.

A diffúziós jel lecsengés a b-értékek függvényében biexponenciális volt minden vizsgált egércsoport agy cortexében (9.ábra).

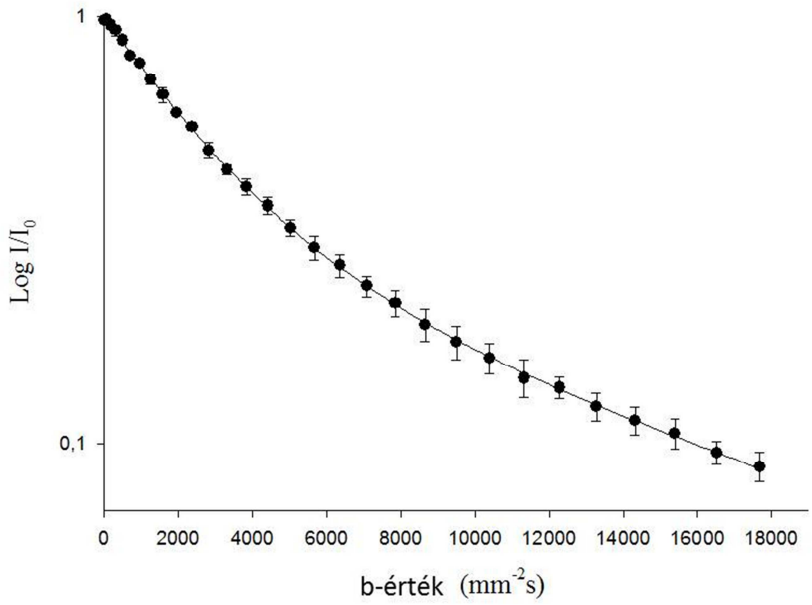


9.ábra Normalizált vízjelváltozások az agy cortexben az egyes egércsoportokban a b-értékek függvényében (megfelelő ROI-k a 8.ábrán láthatók). Az ábra a standard deviációt is mutatja minden adatponthoz, azonban sok esetben ez olyan kicsi, hogy a szimbólum takarja. Az egyes egér csoportok a következőképpen vannak jelölve: négyzet = globális ischémia, háromszög = fagyasztásos agysérülés, kör = kontrol agy cortex. A biexponenciális illesztést non-lineáris regressziós módszerrel végeztük, az illesztés pontossága minden esetben r > 0,9999 volt.

A globális ischémia csoportban az ADC értékek hasonló arányban csökkentek, mind a gyorsabban diffundáló, mind a lassabban diffundáló vízpopulációban: ADC_{gyors} 7.72 ± 0.67 $x10^{-4}$ -ról 5.77 ± 0.67 $x10^{-4}$ mm^2 s^{-1}-re csökkent, míg $ADC_{lassú}$ 1.8 ± 0.41 $x10^{-4}$-ről 1.31 ± 0.15 $x10^{-4}$ mm^2 s^{-1}-re csökkent. A volumen frakciók egy eltolódást mutatnak az f_{gyors}–ból az $f_{lassú}$ felé. A fagyasztással sértett agy cortexben, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak, az ADC_{gyors} emelkedett, míg $ADC_{lassú}$ jelzetten csökkent. Ebben az esetben is a volumen frakciók eltolódást mutatnak az f_{gyors}–ból az $f_{lassú}$ felé.

Vörösvérsejt preparátum víz diffúziós tulajdonságai

A diffúziós mérések biexponenciális jel lecsengést mutattak (10.ábra) a következő paraméterekkel: ADC_{gyors} = 3.59 ± 0.22 $x10^{-4}$ mm^2 s^{-1}, $ADC_{lassú}$ = 0.79± 0.04$x10^{-4}$ mm^2 s^{-1}, f_{gyors} = 63 ± 2%, and $f_{lassú}$ = 37 ± 2%.



10.ábra. Logaritmikus skálán láthatjuk a normalizált jel lecsengést a b-értékek függvényében a vörösvérsejt preparátumokban (r > 0.999). A biexponenciális jel csökkenés jól megfigyelhető a teljes b-érték tartományban (maximális b-érték 17 684 mm^{-2} s).

Összefoglalás

A biexponenciális diffúziós jel lecsengés a fagyasztással sértett agyszövetben is megfigyelhető, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak és megszűnt az extra és intracelluláris tér elkülönülése. Biexponenciális jel lecsengést figyeltünk meg a diffúziós mérések során a vörösvérsejt koncentrátumokban is, ahol az extracelluláris teret centrifugálással megszűntettük és az intracelluláris organellumok, pedig hiányoznak a sejtekből. Megállapíthatjuk, hogy a diffúziós mérésekben tapasztalt biexponenciális jel lecsengést az extra és az intracelluláris kompartmentalizáció nem magyarázza. Az eredmények azt sugallják, hogy a biexponenciális jel lecsengés jobban megfelelhet eltérő kötöttségű állapotban lévő víz molekuláknak, mint az extra és az intracelluláris víz kompartmentnek.

7.Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció

Bevezető

Az agyi vízterek nagyságát MRI módszerekkel nem tudjuk mérni. A széles körben elterjedt, klasszikus hisztopathológiai agyödéma felosztás [55], ami az extracellularis vagy az intracellularis vízszaporulat alapján osztályoz, nem ültethető át a klinikai gyakorlatba. Agyödémában található vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságai, azonban diffúziós szempontból jellemezhetőek diffúzió súlyozott képalkotással (DWI). Terápiás szempontból valószínűleg hasznosabb az agyödémában lévő vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságaira (pl: ozmotikus tulajdonságok, vízmolekulák kötöttsége, viszkozitása etc.) épülő klasszifikáció, mint a szövettanilag kimutatott víz elhelyezkedés a sejtmembránhoz képest (extra vagy intracelluláris).

Jelen tanulmány célja az volt, hogy a perifocalis/peritumoralis agyödémát magas b-értékű DWI képalkotással vizsgáljuk. A magas b-értékű, DWI mérések biexponenciális kiértékeléseiből származó adatokat az agyödéma T_1 értékeivel korreláltattuk.

Módszerek

Állatkísérlet

A kísérleteket 5db hím C57BL/6 fajtájú 25-30g súlyú egéren végeztük. A fagyasztásos agyödémát egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő. A pálca végét közvetlenül a lágyrészektől megtisztított parietalis koponyacsonthoz érintettük hozzá 10 másodpercig.

Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert használtunk, ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt.

A DWI spin-echo szekvenciát és biexponenciális kiértékelést használtunk a vízmolekulák diffúziós tulajdonságainak a jellemzésére. A T_1 értékeket ugyanabban a szeletben mértük, mint a diffúziót, egy inverzió előkészített Turbo-FLASH szekvencia segítségével [56].

Klinikai vizsgálat

A tanulmány során 11 tüdő daganatos és 6 emlő tumoros beteg agyi áttéteinek perifocalis agyödémáját vizsgáltuk. A vizsgálatokat egy Siemens Magnetom Harmony 1 Tesla térerőn üzemelő MRI készüléken végeztük. A T_1 méréshez inverzió előkészített Turbo-FLASH szekvenciát használtunk, míg a diffúziós mérést mindhárom irányban egyformán súlyozott (trace weighted) diffúziós EPI (echo-planar imaging) szekvenciával végeztük.

Adatkiértékelés

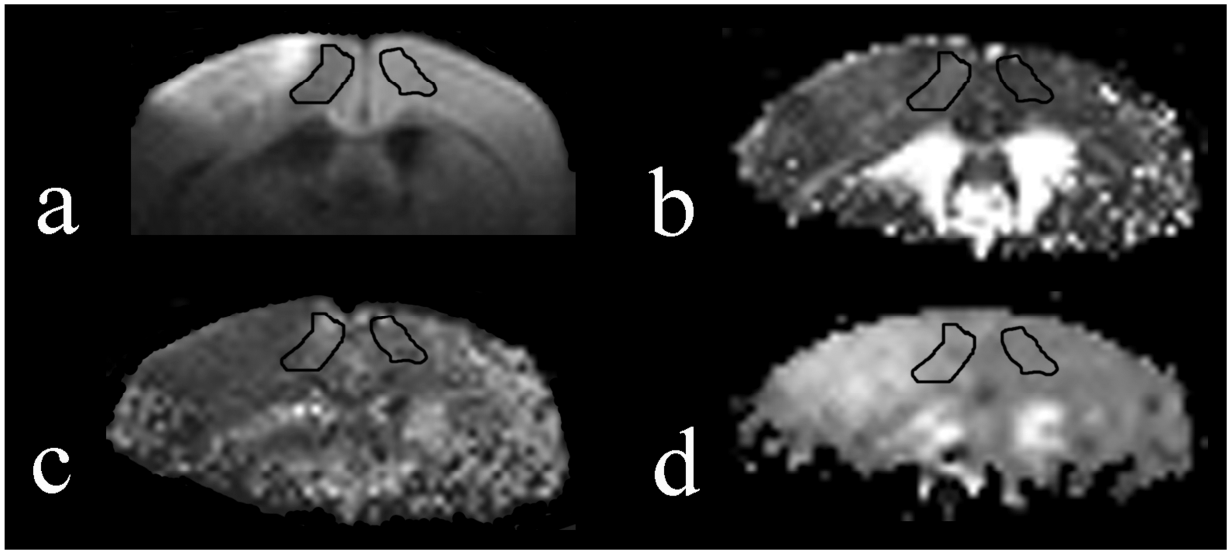
A régiót, ahol a méréseket végeztük (region of interest - ROI) szabad kézi körberajzolással definiáltuk. Az egerek esetében a diffúzió súlyozott képalkotással alacsony jelintenzitást mutató területet (ödémás agy terület) és a hozzá tartozó contralateralis kontroll területet rajzoltuk körbe (11.ábra). Az emberek esetében az EPI képeken látható esetleges disztorziót alanyonként szubjektive vettük figyelembe, ahogy a körberajzolást a Turbo-FLASH képekhez hasonlítottuk. A ROI-kat mindig az ödémás terület szélén definiáltuk.

Az ADC értékeket és a megfelelő volumen frakciókat a következő függvény illesztésével határoztuk meg:

dc_1396_17

$$I/I_0 = f_{gyors}\exp(-b*ADC_{gyors}) + f_{lassú}\exp(-b*ADC_{lassú})$$

„I" a mért jelintenzitás a bekapcsolt diffúziós gradiensek mellett, I_0 pedig a jelintenzitás diffúziós gradiensek nélkül. ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ pedig, a megfelelő gyorsabban és lassabban diffundáló vízfrakciók látszólagos diffúziós koefficiens értékei, f_{gyors} és $f_{lassú}$ a gyorsabban, illetve a lassabban diffundáló víz frakció százalékos megoszlása (azaz, az összes jel hány százalékát szolgáltatja a lassan vagy a gyorsan diffundáló vízfrakció). Azért, hogy az ADC változásokat az egyes vízfrakcióknak megfelelően megjelenítsük ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ térképeket hoztunk létre az agyszeletekről. ADCmono térképek is készültek, ahol monoexponenciális illesztést alkalmaztunk az alacsony b-érték tartományban (b-értékeket $1500mm^{-2}$ –ig számításba véve).
Az emberi és az egér agyszeletekről T_1 térképek is készültek, ugyanazokban a szeletekben, ahol a diffúziós mérést is végeztük. A T_1 értékek alapján az agyi víztartalmat is kiszámítottuk, mind az emberek, mind az egerek esetében. A víztartalom számításához térerő és pathológia specifikus egyenleteket alkalmaztunk [3, 48].

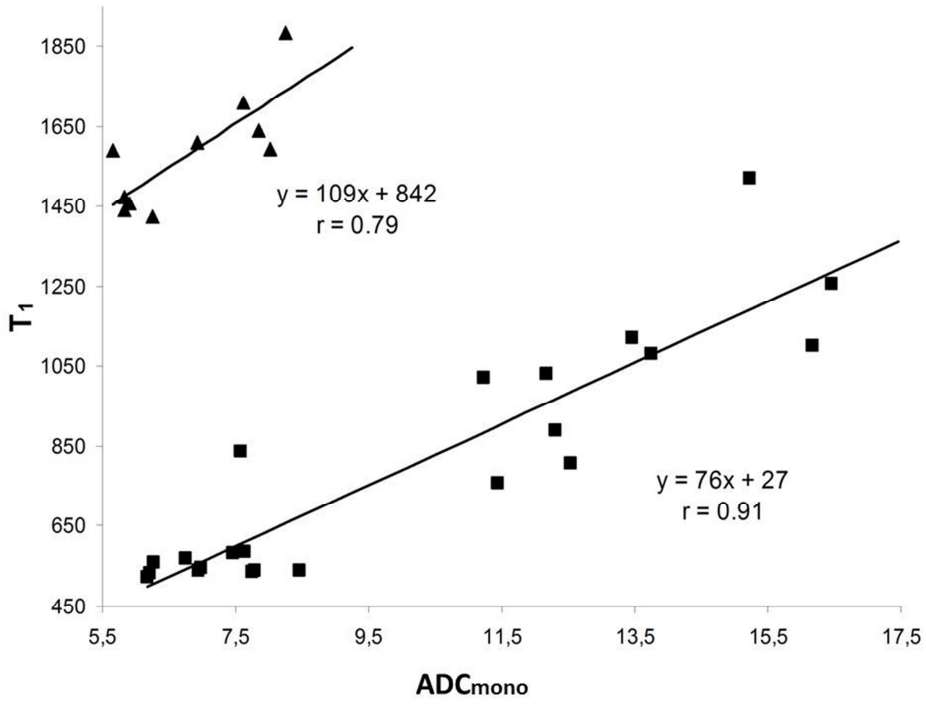


11.ábra. Az ábrán ugyanaz az egér agyszelet ábrázolódik. Az MRI vizsgálatokat a fagyasztásos agyödéma indukciója után 24 órával végeztük. Látható a diffúzió súlyozott ($b=1712mm^{-2}$) kép (a), az ADC_{gyors} (b), az $ADC_{lassú}$ (c) és a T_1 térkép. A penumbra régió (sötétnek látszik a diffúzió súlyozott képen) könnyen elkülöníthető a direkt fagyasztást elszenvedett, károsodott agyterülettől (világosnak látszik a diffúzió súlyozott képen). A vizsgáltra szánt területeket körberajzoltuk szabad kézzel: egyrészt a penumbrát másrészt a penumbrával azonos lokalizációjú ellenoldali, kontroll területet. A penumbra az ADC_{gyors} és a T_1 térképeken világosabb, mint az ellenoldali kontroll régió, ami magasabb ADC_{gyors} és T_1 értékeket jelent. A penumbra az ellenoldali kontroll régióhoz képest nagyjából azonos intenzitásúnak tűnik az $ADC_{lassú}$ térképen, azaz a mért $ADC_{lassú}$ értékek közel azonosak.

Eredmények

Állatkísérlet

A perifocalis ödéma jól elkülönült a fagyasztással kiváltott agyi léziótól a diffúzió súlyozott képeken (11.ábra). A magas b-értékű diffúzió súlyozott képek alapján a fagyasztással sértett agyban a diffúzió lassultnak látszik, míg a perifocalis régióban a diffúzió sebessége nő (11.ábra). Ugyanarról az egér agyszeletről készült diffúzió súlyozott kép, illetve a megfelelő ADC_{gyors}, $ADC_{lassú}$ és T_1 térképek a 11.ábrán láthatók. A perifocalis ödémában mind az ADC_{mono} mind a T_1 jelentősen emelkedik és a két érték változása szoros lineáris korrelációt mutat (12.ábra). A korrelációs koefficiens r=0,79 volt.

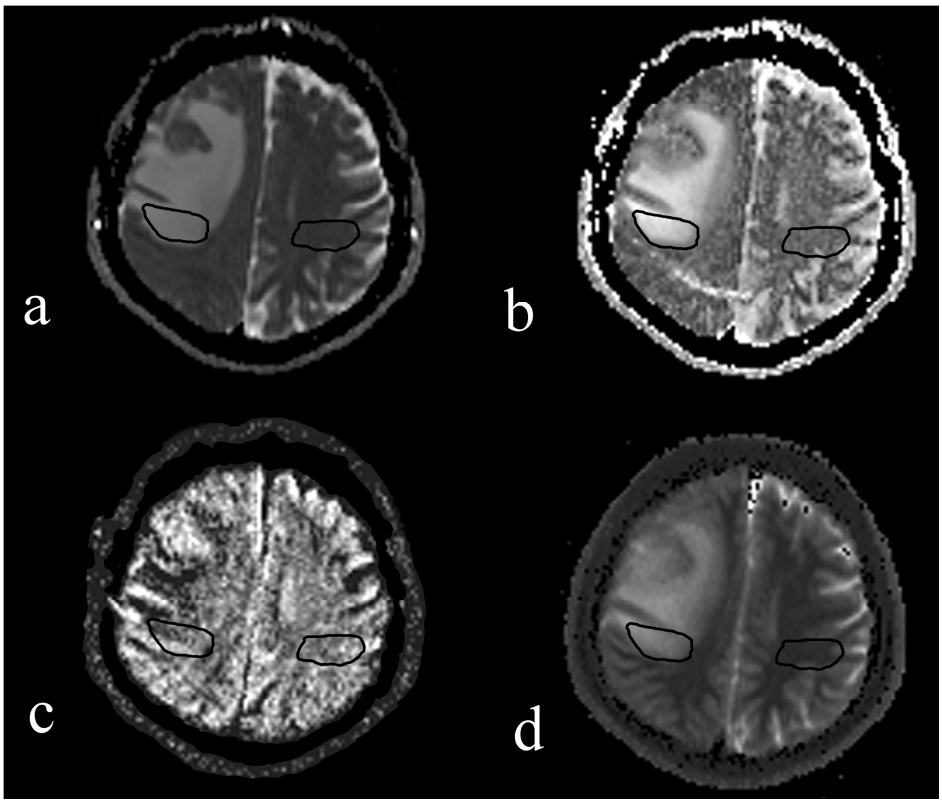


12.ábra Az ADC_{mono} és a T_1 értékek összefüggését mutatja az ábra. Az egérből származó adatok háromszöggel, míg az emberekből származó adatok négyzetekkel vannak jelölve. A szoros lineáris korrelációt az egyenes vonal mutatja mindkét adat típus esetében.

A b-értékek növelésével, azaz a diffúzió súlyozás erősségének növelésével, az ADC_{mono}, ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ értékekre bontható. Az ADC_{gyors} szignifikánsan emelkedett a perifocalis ödémában, míg az $ADC_{lassú}$ változatlan maradt. ADC_{gyors} szintén szoros lineáris korrelációt mutatott a T_1 értékekkel (r=0,69). Az $ADC_{lassú}$ és a gyorsan diffundáló vízfrakció (f_{gyors}) mennyisége nem változott statisztikailag szignifikáns módon a perifocalis ödémában, bár az utóbbi mérsékelten emelkedő tendenciát mutatott. A víz tartalom szignifikánsan nagyobb volt a perifocalis ödémában (79,8%), mint a normál szürkeállományban (78,1%)

Klinikai vizsgálat

A vizsgált 17 betegből csak 11 eredményeit mutatjuk be, ugyanis 6 beteg esetében a jel/zaj viszony 3 alatt volt a nagy b-értékű diffúzió súlyozott képeken. A 13.ábra mutatja egy beteg esetében az ugyanarról a szeletről készült ADC_{mono}, ADC_{gyors}, $ADC_{lassú}$ és T_1 térképeket.



13.ábra A képeken ADC_{mono} (a), ADC_{gyors} (b), $ADC_{lassú}$ (c) és T_1 (d) térképek láthatók ugyanarról az emberi agyszeletről. A képeken a kialakult agyödéma jelenetős térfoglaló hatása megfigyelhető az azonos oldali convexitás liquor terek eltűnéséből. A vizsgált területeket szabadkézzel rajzoltuk körbe az ödémás agyterület széli részén, illetve a megfelelő kontralateralis fehérállományban. Az ödémás agyterület világosabbnak látszik az ellenoldali fehérállományhoz képest, az ADC_{mono}, az ADC_{gyors} és a T_1 térképeken, azaz ezen értékek emelkedettek az ödémában. Az $ADC_{lassú}$ esetében nem mutatható ki ilyen markáns különbség az ödémás és az ép fehérállomány között.

Az ADC_{mono} és az ADC_{gyors} térképek nagyban hasonlítanak, azonban diszkrét különbségek megfigyelhetőek, főleg az ödémás agyterület széli részeinél. A peritumorális ödémában az ADC_{mono} és a T_1 értékek emelkedtek az ellenoldali normál fehérállományhoz képest. Hasonlóan emelkedett az ödémás részben az ADC_{gyors} és az f_{gyors} érték, míg az $ADC_{lassú}$ nem mutatott szignifikáns változást. A T_1 értékekből számított agyi víztartalom az ödémás agyterületben: 68,9%-ról 82,3%-ra emelkedett. Erős lineáris korreláció volt kimutatható a T_1 és az ADC_{mono} értékek változása között (12.ábra). A korrelációs koefficiens r=0,91 volt. A biexponenciális kiértékelésnél, mind az ADC_{gyors}, mind az f_{gyors} szoros korrelációt mutatott a T_1 értékekkel. A korrelációs koefficiens r=0,71 és r=0,7 volt. Hasonlóan ahhoz, amit az egerek esetében láttunk, az $ADC_{lassú}$ nem változott a T_1 értékekkel.

dc_1396_17

Összefoglalás

Vasogen agyödémában az ADC_{gyors} és az ennek megfelelő vízfrakció százalékos megoszlása (f_{gyors}) emelkedik, míg az $ADC_{lassú}$ nem mutat változást. Celluláris, cytotoxikus ödémában (például stroke-ban) az $ADC_{lassú}$ emelkedik, míg az ADC_{gyors} változatlan marad [57].

A tanulmány megerősítette, hogy agyödémában, erős diffúzió súlyozást alkalmazva a vízmolekulák két eltérő vízpopulációra bonthatók fiziko-kémiai tulajdonságuk alapján. Az eddigi, neuropathológiai, hisztomorphológiai ödéma osztályozásnak (azaz extra vagy intracelluláris folyadék többlet) kevés gyakorlati jelentősége van, ugyanis *in vivo* az osztályozást nem lehet megtenni, főleg egy kevert típusú ödéma esetében. Ezért csak az ADC_{mono} értékekre alapuló osztályozás [58] nem tűnik megbízhatónak. Egy diffúziós paramétereken alapuló ödéma osztályozás ajánlható a klinikumban, ugyanis ez a klasszikus szövettani osztályozással (extra vagy intracelluláris ödéma) szemben *in vivo* alkalmazható és figyelembe veszi a vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságait az agyödémában.

dc_1396_17

8.Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban

Bevezetés

MRI-vel nemcsak egy adott agyterület struktúrája vizsgálható, hanem az adott agyterület funkciója is (fMRI). Magyarországon a kórházakban elérhető MR-készülékek többség 1 Teslás mágneses térerejű volt a tanulmány megírásakor. Közleményünkben bemutatjuk, hogy alacsony térerőn (1T) is lehet jó minőségű fMRI-vizsgálatot végezni. Ezzel szerettük volna elősegíteni azt, hogy az fMRI-vizsgálat Magyarországon is mind szélesebb körben elterjedjen.

Módszer

MR módszer

Kísérleteinket Syngo-alapú Siemens Magnetom Harmony típusú 1 Teslán működő klinikai MR-szkenneren végeztük. Az fMRI-vizsgálatokhoz egy 2 dimenziós echo-planar-imaging (EPI) szekvenciával gyűjtöttünk képeket. A nyugalmi és aktivált állapotban nyert felvételeken a szignifikáns intenzitás-különbséget mutató pixeleket t-próba segítségével különítettük el.

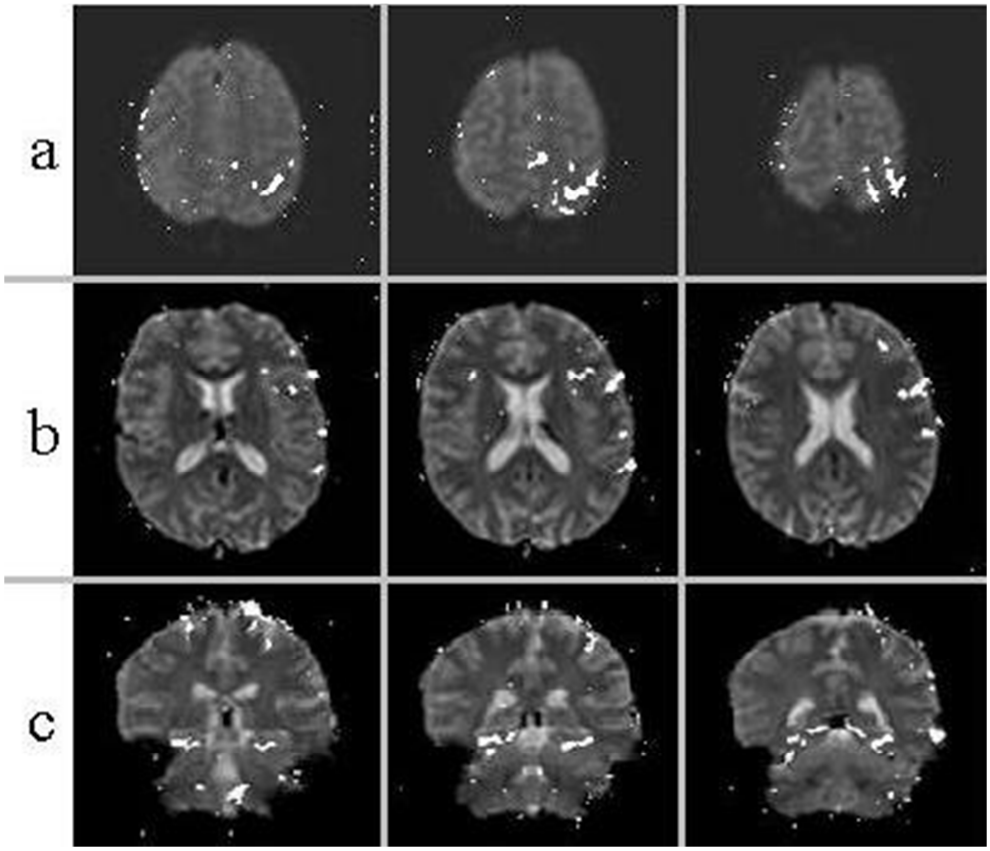
fMRI paradigmák

a. Ujjak összeérintése (finger-tapping): A vizsgálat a gyrus pre- és postcentralisban jelentkező aktivitás kimutatására alkalmas, szenzomotoros inger alkalmazásával. Az alany – az aktív fázis alatt – nagyujjához érinti hozzá külön-külön a többi ujját minél gyorsabban.
b. Belső szó-generálás: A paradigma a motoros beszédközpontban jelentkező aktivitást vizsgálja (elsősorban Broca mezőt aktiválja, ritkán a Wernicke area aktivációja is látható). Az alany – az aktív fázisban – egy általunk kijelölt betűvel kezdődő szavakra gondol anélkül, hogy kimondaná.
c. Mentális navigáció (vizuo-spaciális memória használata [59]): Az eljárás a „formatio hippocampalis”-ban fellépő aktivitást vizsgálja. Az alany – az aktív fázisban – gondolatban próbál eljutni egy általa ismert helyszínről egy másikra (például otthonról a munkahelyére). A feladat lényege, hogy minél több – általa ismert – helyszínt próbáljon felidézni a gondolatbeli út során.

Eredmények

A 14.ábra mutatja a paradigmák szempontjából releváns agyszeletekről származó EPI-felvételeket. Az aktivációs fázis alatt szignifikáns ($p < 0,001$) jelnövekedést mutató pixeleket a képeken fehér színnel ábrázoltuk.

dc_1396_17



14.ábra Az ábrán funkcionális MRI felvételek láthatók. Az aktív területek a képeken fehér színnel látszanak. Azt tekintjük valódi aktivációnak, ahol egymás mellett legalább 4 pixel jelnövekedést mutat az aktív szakaszban a vizsgálat során. Az ábrán elszórtan jelentkező, illetve agyon kívül található egy-egy fehér pixel artefaktnak tekinthető.
A „a" képeken a bal oldalon jól ábrázolódik a gyrus pre- és postcentralisnak megfelelő terület az ujjmozgatásos paradigmában. A „b" képeken jól látható a baloldalon elhelyezkedő Broca-, illetve Wernicke-mező; és további aktiváció figyelhető meg a köztük elhelyezkedő, hangképzésben résztvevő motoros kéregben is. Itt belső szógenerálási feladatot hajtott végre az alany. A „c" képeken mindkét oldalon a formatio hippocampalisban, a fornixban, illetve a parietális kéregben figyelhetünk meg aktivitást. Vizuo-spaciális emlékképeket idéztettünk fel az alannyal a módszertani fejezetben leírtak szerint.

A 14.ábra „a" képein a bal oldalon jól ábrázolódik a jobb oldali ujjmozgások során aktivitást mutató gyrus pre- és postcentralis a bal agyféltekében. A 14.ábra „b" képein jól látható a baloldalon elhelyezkedő Broca-, illetve Wernicke-mező, melyek a belső szó-generálás során aktiválódtak. További aktiváció figyelhető meg a Broca- és Wernicke mezők között elhelyezkedő, hangképzésben résztvevő motoros kéregben, annak ellenére, hogy tényleges hangképzés nem történt. A 14.ábra „c" képein a mentális navigáció során aktivitást figyelhetünk meg mindkét oldalon a hippocampusban, a fornixban, illetve a parietális kéregben.

Összefoglalás

Magyarországon elsőként, rutin fMRI vizsgálati protokollt állítottunk be 1 Tesla térerőn. Az alkalmazott paradigmákkal (ujjak összeérintése, szógenerálás, mentális térbeli navigáció) sikeresen tudtuk a motoros cortex, a beszédközpontok és a hippocampus aktivációját kimutatni.

dc_1396_17

9.Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél

Bevezetés

Az idegsebészeti műtétek tervezésénél az egyik legfontosabb szempont, hogy a beavatkozás a lehető legkisebb mértékben károsítsa az agyi funkciókat. Az elokvens agyterületek megóvásához ismernünk kell azok pontos egyedi elhelyezkedését.

Az utóbbi években egyre nagyobb teret nyert a funkcionális MR képalkotás (fMRI), ami alkalmas az agyi funkciók vizsgálatára. Mindez lehetővé teszi, hogy egy elváltozásról (pl. glioma vagy epilepsziás góc) megállapíthassuk, hogy részt vesz-e bizonyos – fMRI-vel jól vizsgálható – agyi funkciókban. Egy agydaganatos beteg esetén keresztül illusztráljuk az fMRI és a neuronavigáció kombinációjának hasznosságát.

Esetismertetés és módszerek

B.Zs., 27 éves, jobbkezes, negatív neurológiai státuszú nőbeteg. Visszatérő fejfájások miatt MRI vizsgálat készült, ami kontrasztanyagot halmozó daganatot mutatott a bal oldali temporális lebenyben. A Wernicke-központ feltételezett közelsége miatt, műtét előtt, fMRI-vizsgálatot végeztünk, hogy tisztázzuk a Wernicke-központ és a daganat anatómiai viszonyait.

A Wernicke-központ vizsgálatánál az aktív szakaszban szöveget olvastunk fel, míg a passzív szakban a háttérzajra (az MR-készülék zajára) figyelt a beteg.

Műtét

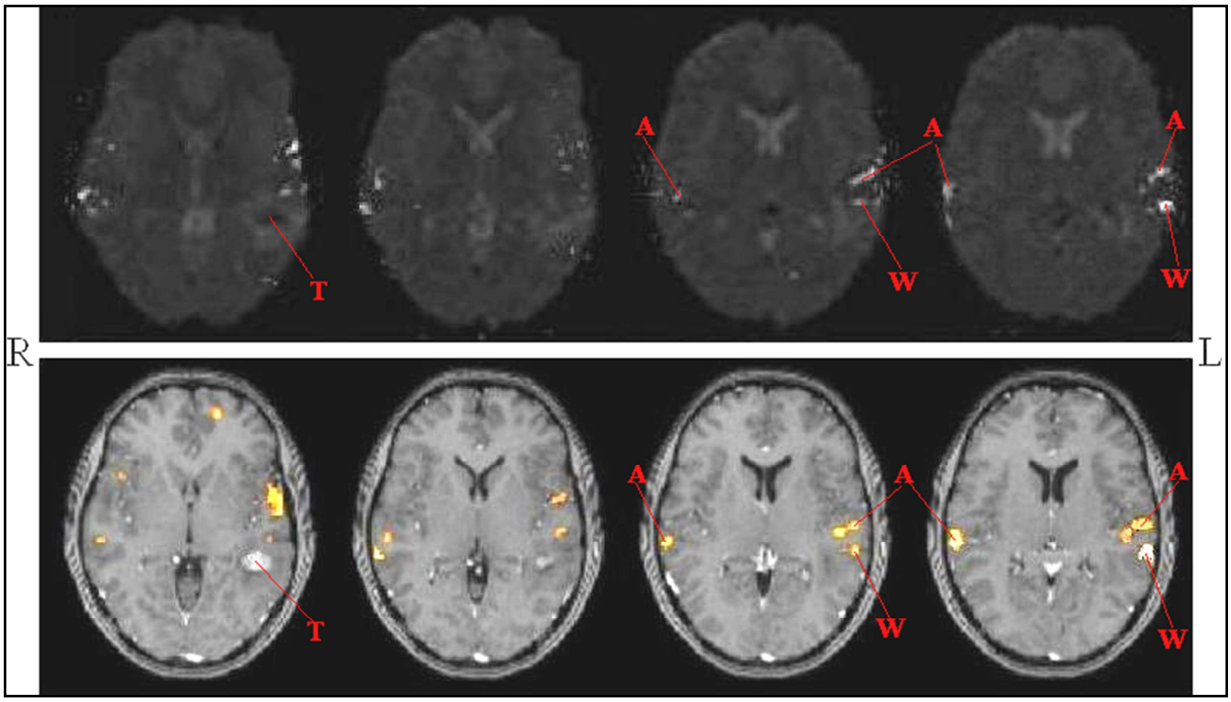
A beavatkozást általános érzéstelenítésben végeztük. Baloldali hátsó temporális feltárást alkalmaztunk, amelynek tervezéséhez Medtronic Treon neuronavigációs rendszert használtunk. A navigáció pontossága 1,3 mm volt. A navigáció alapjául szolgáló T_1-súlyozott anatómiai felvételekre vetítettük rá az fMRI által kimutatott aktivációkat. Ezáltal a műtét során folyamatosan nyomon követhető volt, egyrészt az elokvens területek elhelyezkedése, másrészt a daganat pontos helyzete az elokvens területekhez képest.

Eredmények

fMRI vizsgálat

A Siemens Syngo-software, és az SPM5 által végzett kiértékelés az aktivitást az agy ugyanazon területén mutatta (15.ábra). Az SPM5 képein kevesebb a műtermék, és az aktivitások színkódolva láthatók, ahol a színskála jelzi az aktiváció erősségét. A felvételeken jól látható, hogy a felolvasás hallgatása és megértése során a temporális lebeny elülső pólusa és felső része (halló kéreg), valamint a gyrus angularis aktiválódik (Wernicke-központ). Az 15.ábra azt is jól mutatja, hogy a tumor felső határa és a temporális lebenyben lévő központok között egy szeletnyi (3mm) távolság van.

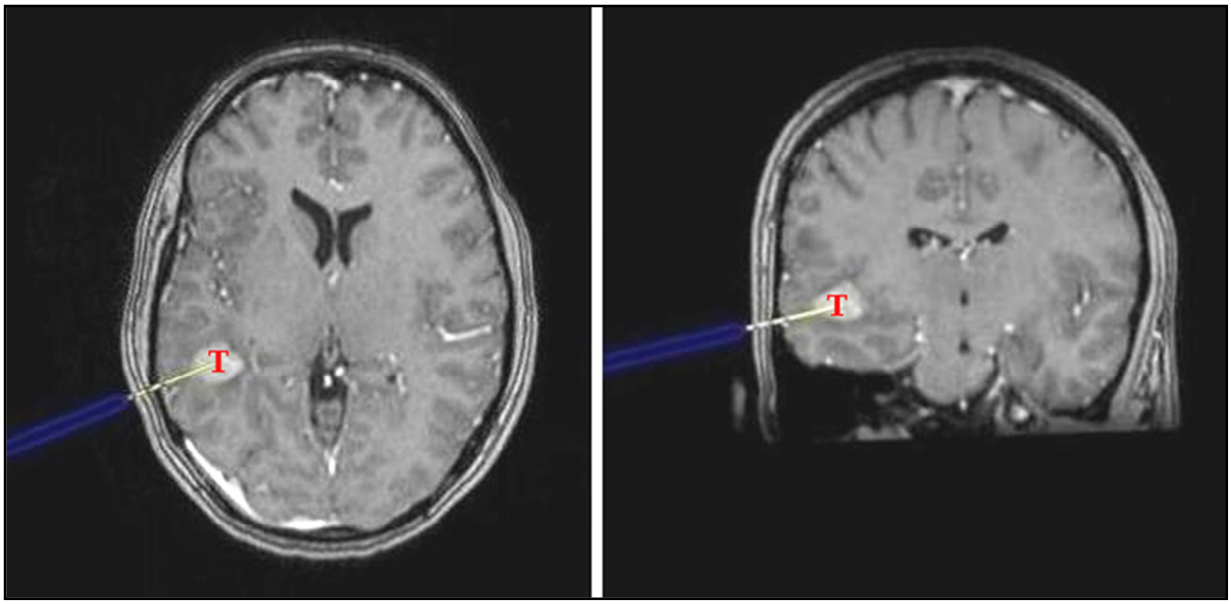
dc_1396_17



15.ábra: Preoperatív fMRI-vizsgálat a beszédértés vizualizására. Az ábra felső sora a Siemens Syngo-software által kiértékelt EPI-felvételeket mutatja, az aktív területeket fehér színnel ábrázolva. Az alsó sorban a betegről készült kontrasztanyagos MRI-felvételek láthatók, melyre rávetítettük az fMRI eredményeit: a vörös-sárga skálán a világosabb szín erősebb aktivációt jelent. A képen jól látható a bal temporális lebenyben a 2 cm átmérőjű, kontrasztanyagot halmozó, térfoglaló folyamat (T). A képeken, szintén jól ábrázolódik a hallásérzékelés reprezentációjának megfelelő kétoldali hallókéreg (A), valamint, a bal oldalon a beszédértésért felelős Wernicke-központ (W). Az axiális szeleteken látható, hogy a kontrasztanyagot halmozó tumor és a Wernicke-központ között egy szeletnyi (3 mm) távolság van.

Műtét

A 16.ábrán látható monitor képet a műtéti navigáció során, a craniotomia előtt készítettük. Mivel a Wernicke-központ a tumor felett helyezkedett el, a feltárás a tumorhoz képest alulról és hátulról történt. A képen a kék objektum az operatőr kezében lévő mutató pálcát jelzi, amelynek meghosszabbításaként látható a behatolás tervét jelölő sárga vonal.



16.ábra A képen a műtéti behatolás megtervezése látható a neuronavigációs programmal. A kék objektum az operatőr kezében lévő mutató pálca, melynek meghosszabbításaként létrejövő sárga vonal jelöli a tervezett behatolási irányt. A képek síkja eltér a standard síkoktól, a látott képsíkok a behatolás irányának felelnek meg. A kép mutatja, hogy a behatolást a tumortól (T) posztero-inferior irányban terveztük.

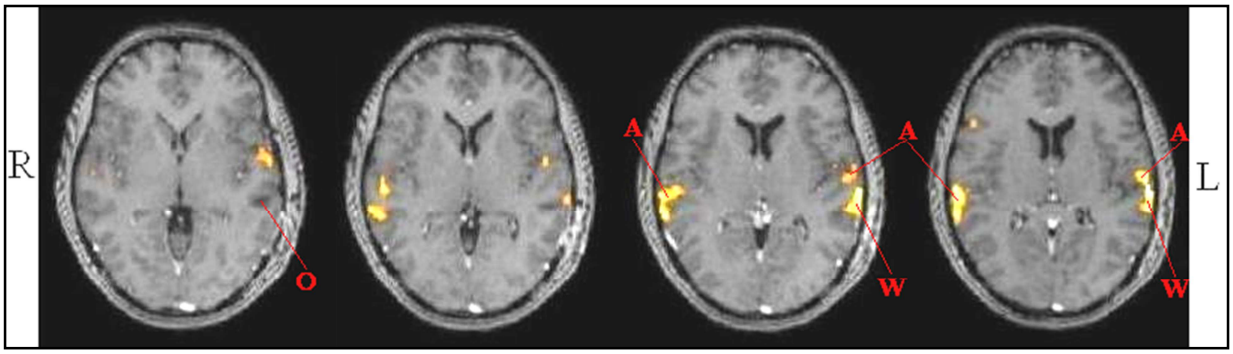
Mikrosebészeti technikával, ultrahangos szívót is alkalmazva, a daganatot radikálisan eltávolítottuk. A daganat elokvens területhez való legközelebbi távolsága hozzávetőleg 3-4 mm volt. A szövettani vizsgálat astrocytoma, WHO II. grádusú daganatot igazolt. A műtét után nem tapasztaltunk morbiditást.

Kontrollvizsgálat

A műtét után egy hónappal a beteg jó általános állapotban volt: fejfájása elmúlt, és munkába már visszaállt.

A 17.ábrán a kontraszanyagos, T_1 súlyzott felvételeket láthatjuk, amelyekre rávetítettük a posztoperatív fMRI-vizsgálat eredményeit. Megállapíthatjuk, hogy (i) az „anatómiai felvételen” a műtétet megelőzően ábrázolódó kontrasztanyag-halmozás nem látható, a daganat eltávolításra került. (ii) Az egyes területek jelintenzitása globálisan fokozódott. Az intenzitások arányát vizsgálva megállapítható, hogy (iii) a Wernicke-központnak megfelelő terület intenzitása nem csökkent a műtétet megelőző vizsgálathoz képest, (iv) a hallásérzékelésnek megfelelő területek aktivitása növekedett a beavatkozással ellentétes oldalon.

dc_1396_17



17.ábra A műtét után egy hónappal végzett fMRI-vizsgálat eredményei láthatóak. Mivel a szeletek pozícionálása nem teljesen egyező a korábbi vizsgálatokhoz képest (15.ábra), így néhány fokos eltérés lehet a két vizsgálat szeletei között. Tumorra utaló elváltozás nem látható, a sikeres műtét helye (O), hypointenz. Globálisan emelkedett aktivitást láthatunk az fMRI aktivációs térképeken. Az arányokat vizsgálva a bal féltekében a Wernicke-központnak megfelelő terület (W) aktivitása nem csökkent, ugyanakkor a hallásérzékelésnek megfelelő területek (A) aktivitása eltolódott a jobb oldalra.

Összefoglalás

Az fMRI és a neuronavigáció kombinációja segítséget nyújthat az elokvens agyi területek megőrzésében az idegsebészeti műtétek során. A klinikánkon beállított fMRI és neuronavigációs módszer kombinációjával egy Wernicke mezőhöz közeli daganatot sikerrel távolítottunk el. A pszichológiai tesztek a műtétet követően nem utaltak szignifikáns agyi funkció vesztésre.

dc_1396_17

10.Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása

Bevezető

Különböző mágneses térerőn végzett összehasonlító fMRI módszertani tanulmányok, kivétel nélkül, a nagyobb térerőn nyert adatokat tartották jobban értékelhetőnek [60-64].

Jelen tanulmány célja, hogy megvizsgáljuk az fMRI módszer alkalmazhatóságát 1 Tesla térerőn, olyan egyszerű paradigmákban, amik a klinikai gyakorlatba közvetlenül átültethetők rutin beteg vizsgálatra. Az eredményeket magasabb térerőn nyert (3 Tesla) eredményekkel vetettük össze, oly módon, hogy azonos vizsgálati alanyokat és paradigmákat használtunk. Két különböző adatkiértékelési algoritmust is összehasonlítottunk: statisztikai paraméterek térképezését (staistical parametric mapping - SPM) [65] és a két küszöbű korrelációt (two-threshold correlation - TTC) [66].

Az alacsony térerőn nyert fMRI vizsgálatok validálása segítené azon klinikai kutatócsoportok munkáját, akiknek csak ilyen készülékekhez van hozzáférésük. Sőt, sok klinikai centrumban, a rutin diagnosztikára használt MRI készülék is csak alacsony térerejű.

Módszerek

Alanyok és fMRI paradigmák

Nyolc egészséges önkéntes férfi (jobb kezesek, átlagos életkoruk 31±4 év) vett részt a tanulmányban. Az fMRI során beszédközpontokat és a szenzomotoros kéreget aktiváltuk a következő paradigmákkal: (i) belső szógenerálás (az alany az aktív szakaszban adott kezdőbetűvel kezdődő szavakra gondolt [67, 68]); (ii) kézujjak összeérintése (sequential finger-to-thumb opposition: SFO [69]).

MRI

Az MRI vizsgálatokat, egyrészt egy 42 MHz proton frekvencián működő (1 Tesla) készüléken, másrészt egy 123 MHz proton frekvencián működő (3 Tesla) készülékeken végeztük. Az fMRI vizsgálatokhoz a gyártók által rendelkezésre bocsátott standard echo-planar-imaging (EPI) szekvenciát alkalmaztuk.

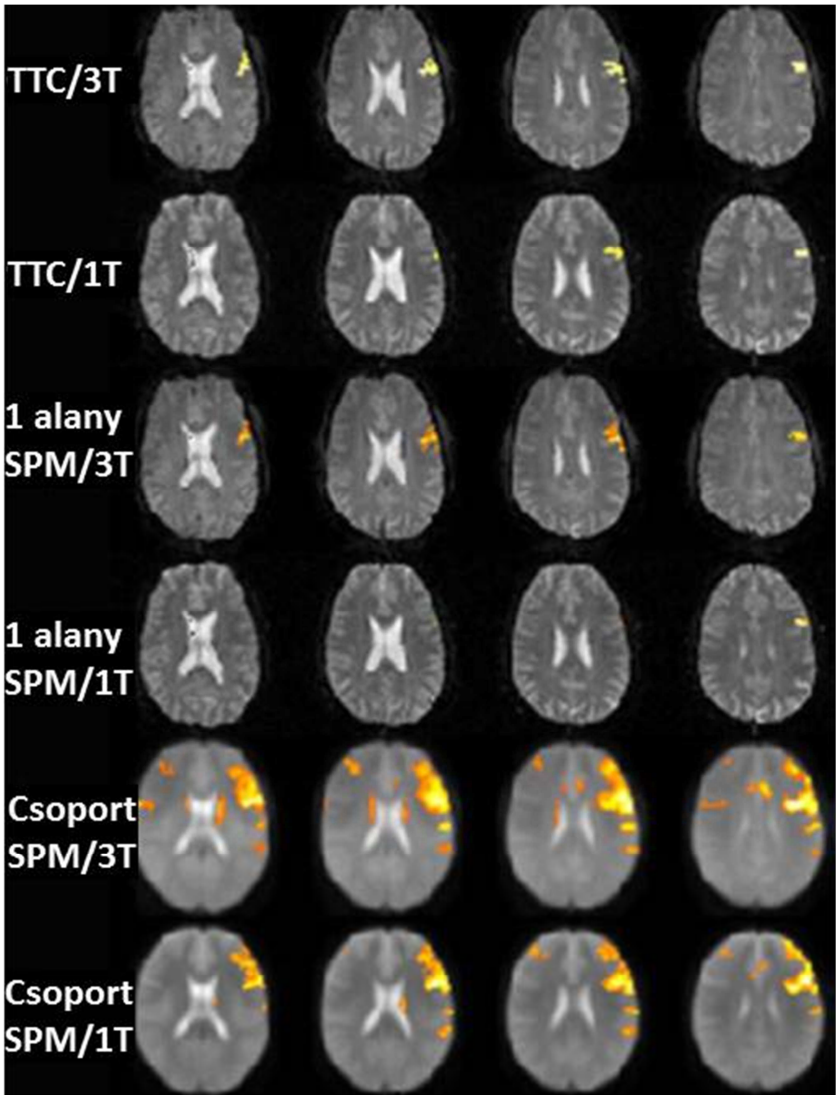
Adatkiértékelés

A szignifikáns aktivációkat két különböző statisztikai módszerrel detektáltuk: egy küszöbű t-teszttel (SPM) vagy két küszöbű korrelációs analízissel (TTC). Az első esetben az egyedi illetve a csoport analízist is SPM5 szoftware-el végeztük mind a két térerőn, egy alacsony $p<0,05$ statisztikai küszöböt alkalmazva.

Az egyedi adatokat az SPM mellett TTC módszerrel is kiértékeltük [66, 70]. A módszer erőssége, hogy képes a vizsgálatok közötti korrelációs koefficiens zaj variabilitást figyelembe venni.

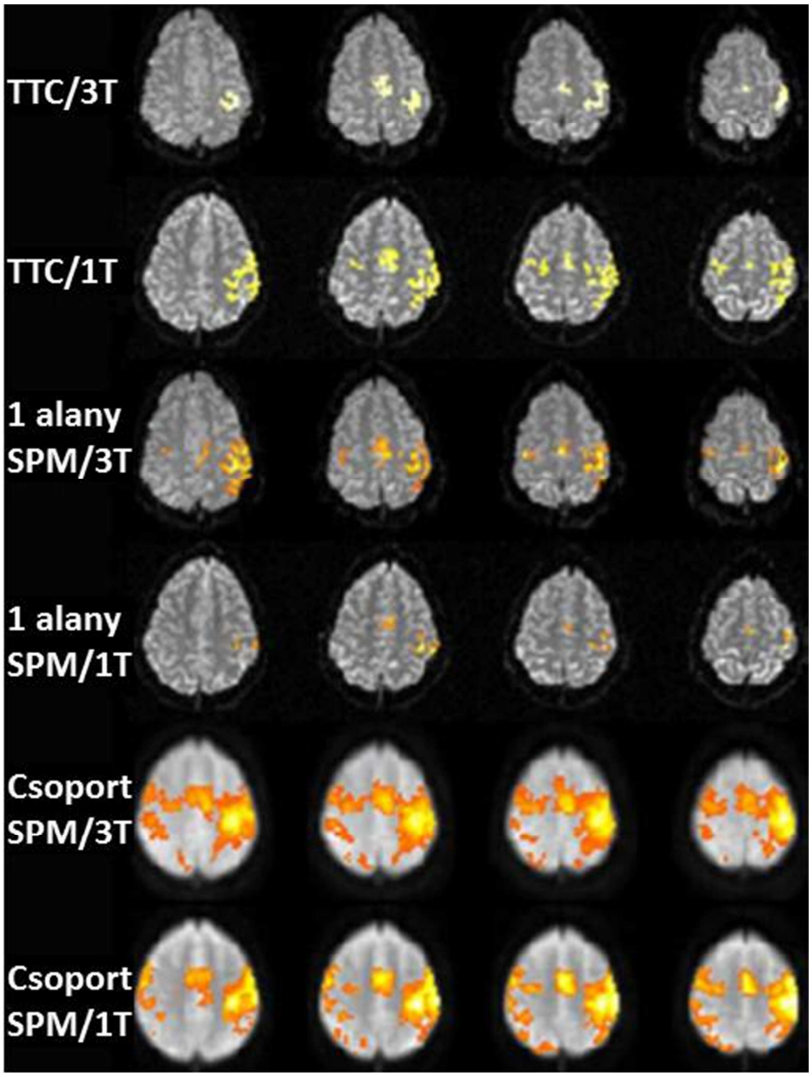
Eredmények

Az alanyok közötti és alanyon belüli agyi aktivitás variabilitása ellenére, mely független volt a paradigmától és a térerőtől, a tanulmány konzisztens eredményeket szolgáltatott a térerő hatásáról és az adat kiértékelési algoritmusok alkalmazhatóságáról. Az 18.ábra felső részében láthatók a szógenerálás során nyert aktivációs térképek 1 kiválasztott alany esetében. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC módszer több aktív voxelt eredményezett a Broca mezőben mint az SPM. Magasabb térerőn 1 alany esetében nem volt lényegi különbség a voxelek számában a TTC és az SPM kiértékelés között (18.ábra első és harmadik sor). A csoportos kiértékelésben nem volt különbség már az alacsony és a magasabb térerőn nyert aktivációs térképek között.



18.ábra. Aktivációs térképek egy alany esetében (felső 4 sor) és csoport kiértékelés (alsó 2 sor) esetében a szógenerálás paradigma alkalmazásával különböző térerőkön (1 Tesla illetve 3 Tesla). SPM illetve TTC a kiértékelő módszereket jelöli. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC algoritmus több aktív voxelt eredményezett, mint az SPM.

A 19.ábra az SFO során nyert aktivációs térképeket mutatja hasonló elrendezésben mint az 18.ábrán. Hasonlóan a szógeneráláshoz, 1 Tesla térerőn, egy alany esetében, a TTC módszer kifejezettebb aktivációt mutatott a primér szenzomotoros kéregben, mint az SPM. Magasabb térerőn 1 alany esetében nem volt lényegi különbség a voxelek számában a TTC és az SPM kiértékelés között. A csoportos kiértékelésben nem volt különbség már az alacsony és a magasabb térerőn nyert aktivációs térképek között.



19.ábra. Aktivációs térképek egy alany esetében (felső 4 sor) és csoport kiértékelés (alsó 2 sor) esetében az SFO paradigma alkalmazásával különböző térerőkön (1 Tesla illetve 3 Tesla). SPM illetve TTC a kiértékelő módszereket jelöli. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC algoritmus itt is több aktív voxelt eredményezett, mint az SPM.

Az 1.táblázat mutatja az átlagos aktív voxel számot a Broca és a szenzomotoros mezőben. Az alanyok egyedi kiértékelésekor a TTC és az SPM módszer hasonló számú aktív voxelt mutat 3 Teslán minden paradigmában. Alacsony térerőn az SPM a TTC aktív voxel számának csak az 1/3-át mutatja. Az egyedi kiértékelés során a TTC módszer mind 1 Tesla mind 3 Tesla térerőn hasonló aktív voxel számot mutat minden paradigma esetében. Térerőtől független aktív voxel számot az SPM csak csoport analízis esetén tudott produkálni.

1.táblázat Aktív voxel számok

	3T	**1T**	**3T/1T**
Szógenerálás			
Egyedi TTC	40 ± 43	38 ± 24*	1.05
Egyedi SPM	39 ± 38	11 ± 8	3.55
Csoport SPM	567	421	1.35
Aktív kézujj mozgatás			
Egyedi TTC	176 ± 117	157 ± 42**	1.12
Egyedi SPM	150 ± 67	52 ± 25	2.88
Csoport SPM	781	764	1.02

* $p < 0.005$ és ** $p < 0.0005$ Egyedi SPM-el összehasonlítva

Összefoglalás

Megfelelő szekvencia beállítások és legfőképp megfelelő statisztikai kiértékelő eljárás segítségével alacsony térerőn (1 Tesla) is végezhető megbízható fMRI vizsgálat a klinikumban hozzáférhető MRI eszközökkel. A klinikumban rutinszerűen alkalmazott paradigmák hasonló nagyságú fMRI jelváltozásokat produkáltak, mind 1 Tesla, mind 3 Tesla térerőn, adott térbeli felbontás esetén. A magasabb térerőből fakadó jobb jel/zaj arány a térbeli felbontás növelésével használható ki talán leginkább. Megfordítva, az alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok nem alkalmasak azokban az esetekben, ahol jobb térbeli felbontásra van szükség és/vagy finomabb fMRI jelváltozásokat akarunk kimutatni.

dc_1396_17

11.Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

Bevezető

Jelen tanulmányunk egy esetbemutatás, ahol a beteg gyógyszer rezisztens, fokális epilepsziában szenvedett és többször is átesett idegsebészeti műtéten eredménytelenül. Az epilepsziás aktivitást haemodinamikai változásokon keresztül, iktális fMRI segítségével mutattuk ki. A betegnek nem volt detektálható epileptogen fókusza a nagy felbontású strukturális MRI képek alapján. Célkitűzéseink a következők voltak: (i) kimutatni az első haemodinamikai változást az epilepsziás roham indulásánál (feltételezhető roham generátor), (ii) megjeleníteni időben a rohamterjedéssel összefüggő haemodinamikai változásokat.

Módszerek

Beteg

Húsz éves, egyébként egészséges, nőbeteg epilepsziás rohamai 11 éves korában kezdődtek. PET/SPECT vizsgálatok alapján 2001-ben és 2002-ben idegsebészeti műtétek történtek a gyógyszerekkel uralhatatlan epilepszia miatt. A műtéteket követően sem vált rohammentessé, azonban a rohamok szemiológiája megváltozott: jobb oldali száj clonus jelentkezett a roham alatt eszméletvesztés nélkül. Az fMRI vizsgálat idejében a betegnek 5-30 fokális rohama volt naponta (átlagban 10/nap), melyek átlagosan 2-4 percig tartottak.

fMRI vizsgálat

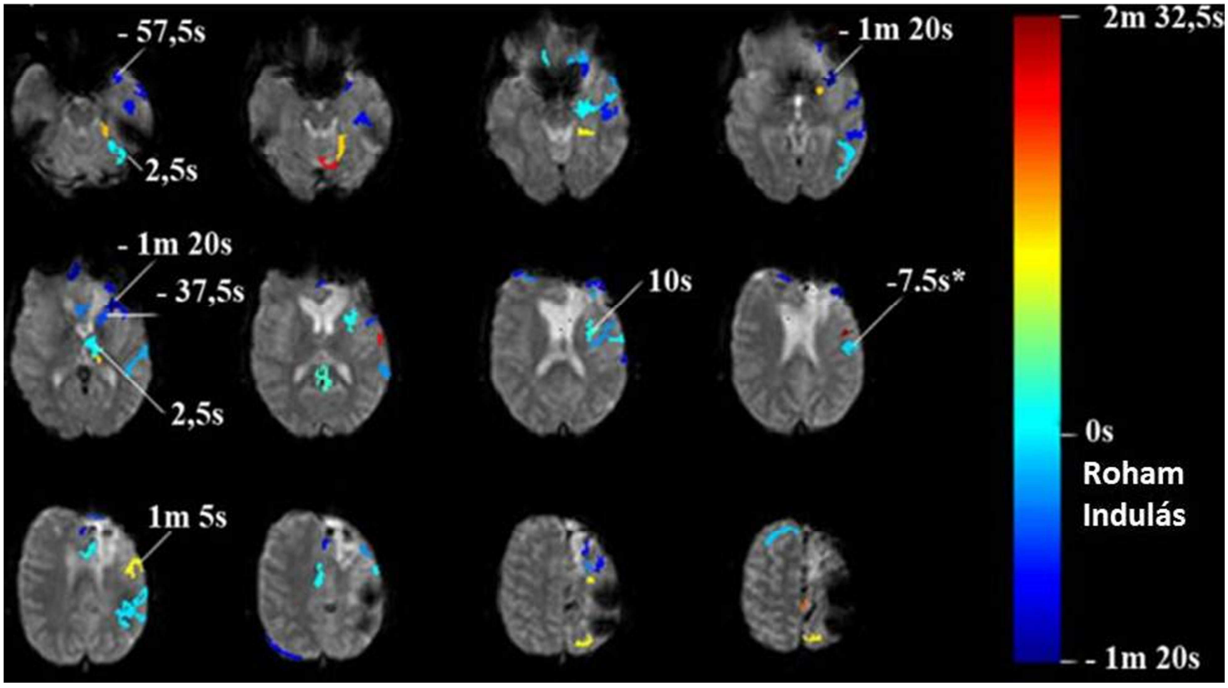
Az MRI vizsgálatokat egy 42 MHz proton frekvencián működő (1 Tesla), klinikai alkalmazásra kifejlesztett készüléken végeztük. Az fMRI vizsgálatokhoz egy standard echo-planar-imaging (EPI) szekvenciát alkalmaztuk. A teljes agyról tudtunk adatot gyűjteni 2,5 másodperces időbeli felbontással.

A roham indulását és végét a neurológus jelezte: a száj körüli clonus indulása, illetve megszűnése volt megfigyelhető. Összesen 250db EPI fMRI sorozatot gyűjtöttünk 10 perc 25 másodperc alatt.

Eredmények

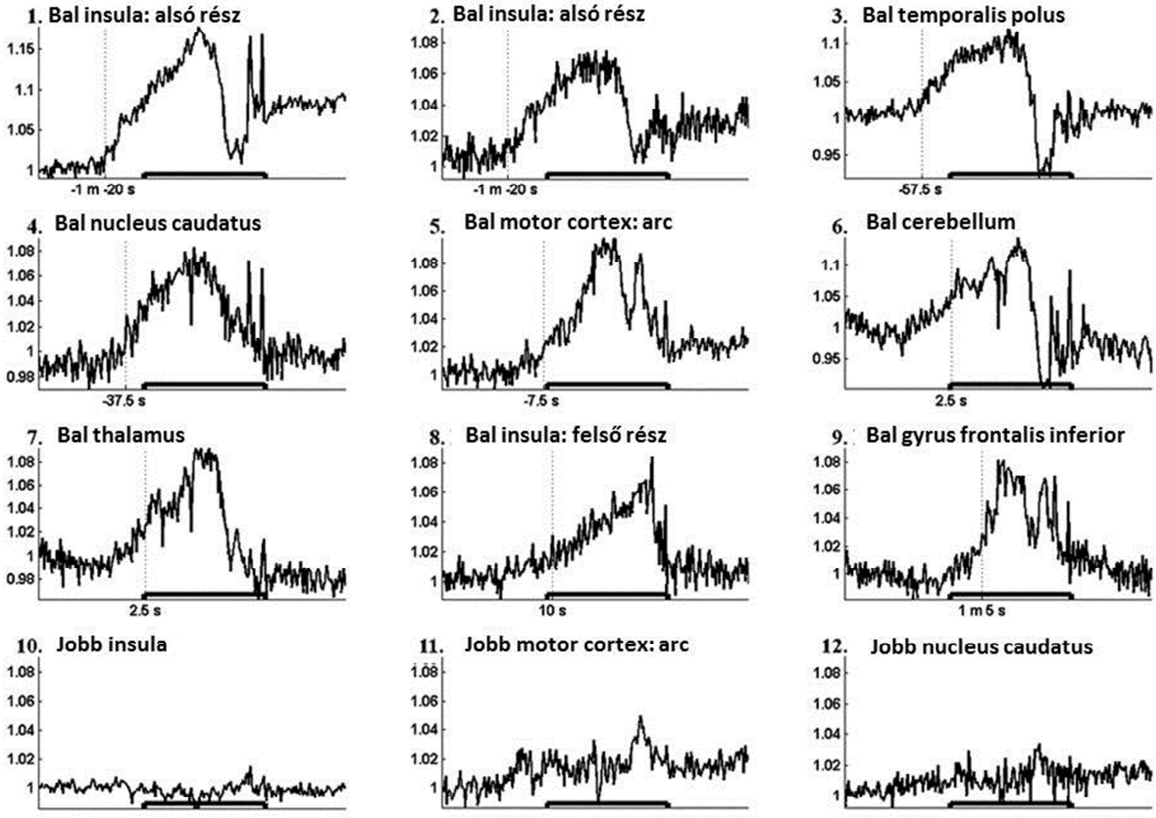
Az fMRI vizsgálat alatt száj körüli clonus volt megfigyelhető a 87-ik (3perc 37,5 másodperc) EPI képsorozattól a 185-ik képsorozatig (7perc 42,5 másodperc). A BOLD-jel változások indulási pontjait (nyugalmi fázishoz képest szignifikáns jelemelkedés) időben meghatározva, az egyes agyi régiókhoz színek rendelhetők hozzá, ahol a színskála az aktivációk időbeli sorrendjét mutatja (20.ábra). Az aktiválódott agyi régiók egyes BOLD-jel változásai a 21.ábrán figyelhetők meg. Az insula alsó része aktiválódott legelőször és az aktiváció indulása több mint egy perccel megelőzte a roham klinikai manifesztációját, a száj körüli clonust (20.ábra, 21.ábra). Az aktivációk nagy része szintén a roham klinikai manifesztációja előtt kezdődött, a motoros cortex például 7,5 másodperces pre-iktális aktivációs fázist mutatott. Az insula felső része azonban poszt-iktális aktivációt mutat és 90 másodperccel később következik be, mint az alsó rész aktivációja (20.ábra). BOLD-jel változást figyeltünk meg a bal nucleus caudatusban, a bal thalamusban és a bal oldali agyféltekében és kisagyféltekében számos egyéb területen. Az ellenoldali, aktivációt nem mutató agyi

területekből nyert BOLD-jelek nem mutatattak szignifikáns változást, csak egy minimális jel fluktuáció volt megfigyelhető (21.ábra).



20.ábra. Az agyi aktiváció sorrendjét kódoltuk színekkel az epilepsziás roham alatt. A színskála az aktiváció relatív idejét mutatja a roham klinikai manifesztációjához képest. Kilenc régiót emeltünk ki, és az aktiváció kezdetének pontos idejét is feltüntettük. A kilenc kiválasztott régió BOLD-jelmenete a 21.ábrán látható. Csillaggal (*) jelöltük az arc reprezentációját a motoros cortexben.

dc_1396_17



21.ábra. BOLD-jel változások az aktiválódott agy területekben. Ezen területek elhelyezkedését a 20.ábra mutatja. A vízszintes tengely az időt mutatja (s = másodperc; m = perc) és a tengely feletti elnyújtott téglalap a roham időbeli hosszúságát. A függőleges tengelyen a relatív BOLD-jel változás határozható meg: százalékos változás a nyugalmi fázis átlagához képest. A függőleges szaggatott vonal a BOLD-jel szignifikáns emelkedésének időpontját jelzi a nyugalmi fázishoz képest (azaz a haemodinamikai válasz kezdete). Az ábra alsó sora a jobb oldali, nem aktiválódott agyi régiók BOLD-jelmenetét mutatja.

Összefoglalás

Ismereteink alapján ez az első tanulmány, ami egy epilepsziás roham alatt a teljes agyban detektálta a haemodinamikai változásokat. A roham terjedése alatt a haemodinamikai változások időben egymás utáni agyi aktivációkat mutattak. Sikerült azonosítani az első haemodinamikai változást mutató régiót, azaz a feltételezhető roham generátor areat (insula alsó része). Megfigyeléseink hozzájárulhatnak a rohamterjedés pathofiziológiájának jobb megértéséhez: pre-iktális, iktális és posz-iktális haemodinamikai változásokat is találtunk. A roham indulásért felelős agyi régió kimutatása, a későbbiekben segítheti a műtétek előtti kivizsgálást, az idegsebészeti eltávolításra váró agyterület azonosításával.

dc_1396_17

12.Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

Bevezető

A traumás agysérülés (traumatic brain injury – TBI) súlyos népegészségügyi problémát jelent világszerte [71, 72]. A traumás agysérülés főleg fiatal és középkorú felnőtteket érinti. A TBI incidenciája náluk magasabb, mint más súlyos központi idegrendszeri betegségeké, ideértve az epilepsziát, stroke-ot és az agydaganatokat is. A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk diffúziós tenzor képalkotás (DTI) segítségével az akut (72 óra) és subakut (1 hónap) szakban bekövetkező mikrostrukturális változásokat az agyszövetben enyhe agysérülést követően. Továbbá, volumetriás méréseket is alkalmaztuk az enyhe traumás agysérülés (mTBI) jellemzésére.

Módszerek

Tizennégy beteg (5 nő) vett részt a vizsgálatokban megfelelő tájékoztatás és írásban történt beleegyezés után. Minden beteg enyhe, komplikációktól mentes, koponya traumát szenvedett. A CT vizsgálat nem mutatott intracranialisan traumás eltérést. A vizsgálatokban kontroll csoportot is alkalmaztunk, mely szintén 14 főből állt és egészséges önkéntesek alkották.

MRI vizsgálatok

Az első MRI vizsgálat az enyhe koponya sérülést követő 72 órán belül történt (átlagosan ~2 nap, 12-72 órás időtartam, amire a későbbiekben 72 óraként utalunk). A második vizsgálat 1 hónappal később történt (átlag: 35 nap, 28-43 napos időtartam, amire a későbbiekben 1 hónapként utalunk). A kontroll csoportot szintén két alkalommal vizsgáltuk hasonlóan 1 hónap eltéréssel (átlag: 30 nap, 27-36 napos időtartam). Az MRI vizsgálatokat Magnetom TIM Trio 3 Tesla (Siemens, Enlargen, Germany) készülékkel végeztük: DTI, SWI, T_1 és T_2 súlyozott képek készültek.

Diffúziós tenzor képalkotás és a pálya-alapú térbeli statisztikai kiértékelés (Tract-Based Spatial Statistics; TBSS)

A diffúziós súlyozott képeket FMRIB Diffusion Toolbox [73] programcsomag segítségével értékeltük ki. DTIFit modult [73] használtuk a diffúziós paraméterek számításához. Így, FA és MD térképeket kaptunk a diffúzió súlyozott képekből [74].

A csoportok közötti azonos időpontban gyűjtött adatokat, nem-parametrikus, kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, míg az egy csoporton belüli, két időpontban nyert, adatsoroknál, nem-parametrikus, egymintás t-próbát alkalmaztunk [75]. A statisztikai elemzést voxel szinten végeztük, a statisztikailag szignifikáns eltérést mutató területeket színkódoltuk.

Volumetriás kiértékelés

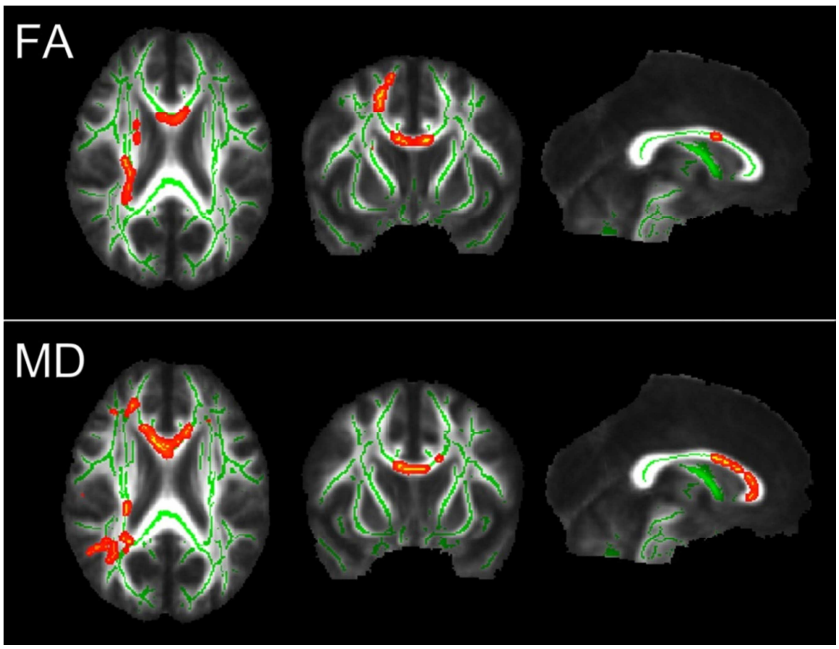
A nagy felbontású T_1 súlyozott képek kiértékelését FreeSurfer programmal végeztük (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging). A következő agyterületek

dc_1396_17

térfogatait számítottuk ki további elemzésre: corticalis szürke állomány, fehérállomány, corpus callosum, oldal kamrák, összes liquor volumen, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, thalamus, nucleus acumbens. A csoportok közötti azonos időpontban gyűjtött adatokat kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, míg az egy csoporton belüli, két időpontban nyert adatsoroknál, egymintás t-próbát alkalmaztunk.

Eredmények

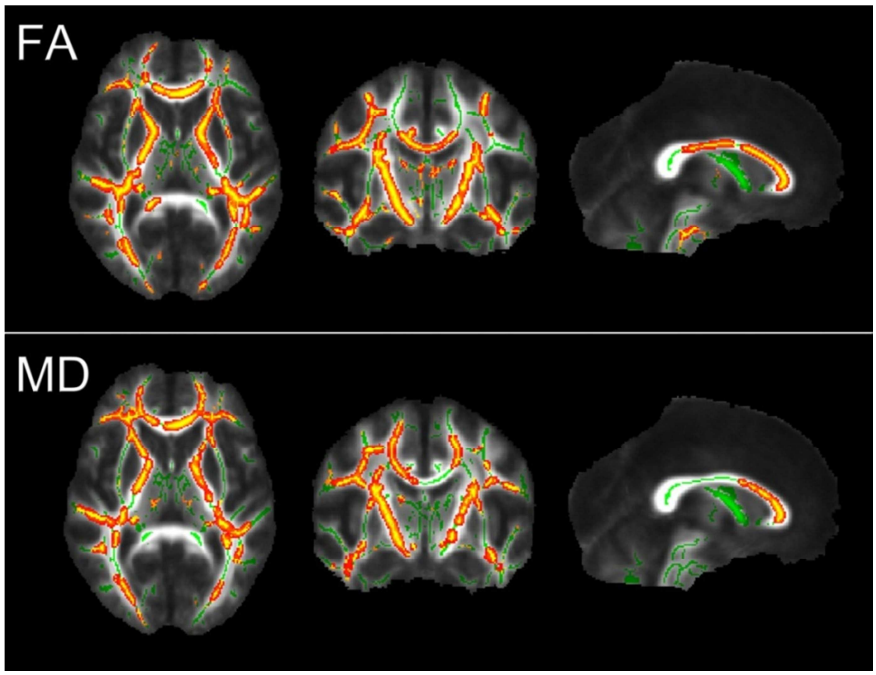
Diffúziós változások 1 hónap alatt a traumás csoportban
A traumás beteg csoportban szignifikáns FA és MD változásokat tapasztaltunk ($p<0,05$) a TBSS analízis alapján, amikor az akut (72 óra) és az 1 hónapos FA és MD térképeket hasonlítottuk össze. Az FA alacsonyabb, míg az MD magasabb volt a 72 órás képeken az 1 hónapos képekhez viszonyítva (22.ábra). Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz, melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA magasabb 72 óránál, mint az 1 hónapos képeken és, hasonlóan, az MD alacsonyabb 72 óránál, mint az 1 hónapos képeken) nem találtunk változást mutató voxeleket. A kontrol csoportban sem az MD, sem az FA nem mutatott szignifikáns változást.



22.ábra. A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás csoportban. A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik ($p<0,05$). A frakcionális anizotrópia (FA) csökkent, az átlagos diffúzió (MD) növekedett, amikor a 72 órás képeket hasonlítottuk az 1 hónapos képekhez. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi „csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm.

dc_1396_17

A trauma után 72 órával a diffúziós értékek a kontrol csoporthoz viszonyítva
A traumás csoportban a sérülés után 72 órával az FA értékek szignifikánsan kisebbek, míg az MD értékek szignifikánsan nagyobbak a kontrol csoport első mérési eredményeihez képest. A különbséget mutató voxelek elhelyezkedése a 23.ábrán látható. Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA a traumás csoportban magasabb, mint a kontrol csoportban és, hasonlóan, az MD alacsonyabb a traumás csoportban, mint a kontrol csoportban) nem találtunk változást mutató voxeleket.

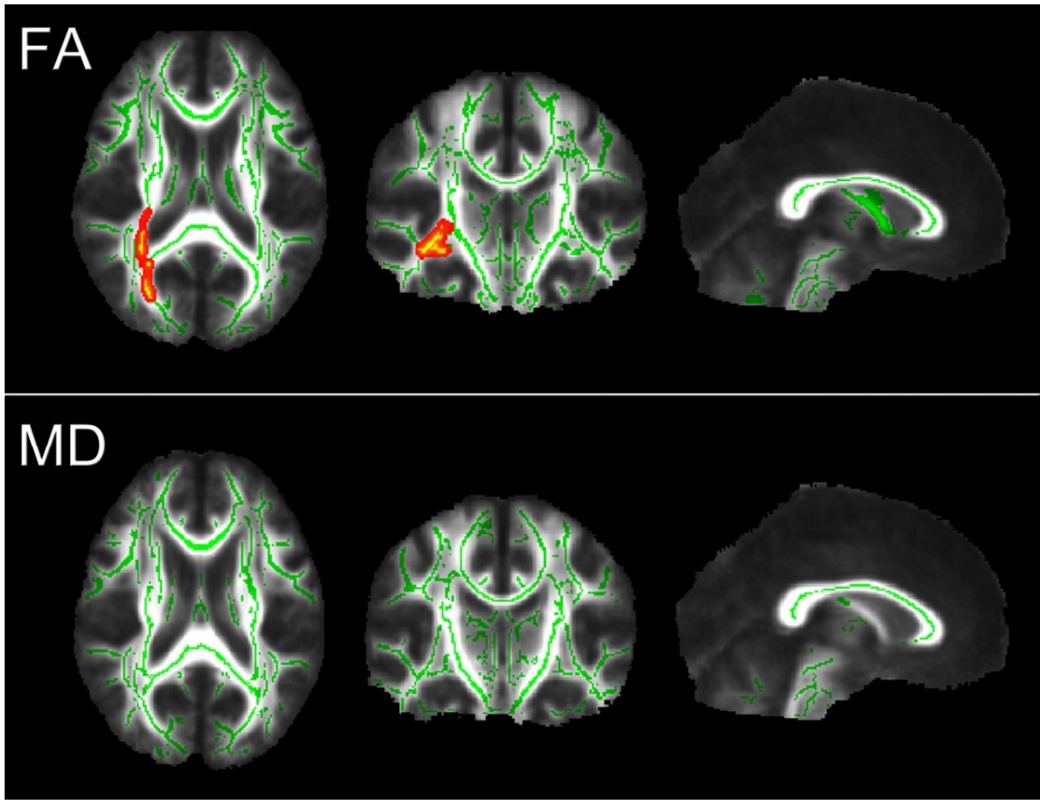


23.ábra A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás és a kontrol csoportot összehasonlítva az első mérési időpontban (traumás csoport esetében 72 órával a sérülés után). A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik ($p<0,05$). A frakcionális anizotrópia (FA) kisebb, az átlagos diffúzió (MD) nagyobb a traumás csoportban a kontrol csoporthoz képest. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi „csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm.

A trauma után 1 hónappal a diffúziós értékek a kontrol csoporthoz viszonyítva
A traumás csoportban a sérülés után 1 hónappal az FA értékek még mindig szignifikánsan kisebbek, mint a kontrol csoportban. Azonban, az MD értékek már nem mutatnak szignifikáns különbséget a kontrol csoport 1 hónapos mérési eredményeihez képest. Az FA különbséget mutató voxelek kiterjedtsége jóval kisebb (24.ábra) és az FA különbséghez tartozó p-érték nagyobb (azaz a szignifikancia mértéke kisebb). Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA a traumás csoportban

dc_1396_17

magasabb, mint a kontrol csoportban és, hasonlóan, az MD alacsonyabb a traumás csoportban, mint a kontrol csoportban) nem találtunk változást mutató voxeleket.



24.ábra A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás és a kontrol csoportot összehasonlítva a második mérési időpontban (traumás csoport esetében 1 hónappal a sérülés után, kontrol csoportnál 1 hónappal az első mérés után). A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik ($p<0,05$). A frakcionális anizotrópia (FA) kisebb a traumás csoportban a kontrol csoporthoz képest. Az eltérést mutató voxelek kiterjedtsége jóval kisebb, ha képeket a 23.ábrával összehasonlítjuk. Az átlagos diffúzió (MD) már nem mutat különbséget a traumás és a kontrol csoport között. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi „csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm. Volumetriás szegmentáció FreeSurfer programmal

A corticalis szürkeállomány 72 órával a sérülés után nagyobb volumenűnek mutatkozott, mint az 1 hónapos vizsgálaton. Az agykamrák (főleg az oldalkamra) és az extracerebrális liquor tér kisebb volt a sérülés után 72 órával, mint az 1 hónapos vizsgálaton. A többi vizsgált agyi területben, fehér állomány, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, nucleus acumbens, thalamus, nem találtunk szignifikáns volumen változást. Egy hónap alatt a

corticális szürkeállomány volumene átlagosan 1,02%-al csökkent, míg az agykamrák mérete átlagosan 3,4%-al növekedett. A kontrol csoportban nem tudtunk volumen változást kimutatni.

Összefoglalás

Az eredményekből leszűrhető, hogy a még enyhének nevezett koponya sérülés is strukturális károsodást okozhat az agyban. Szignifikáns agyi volumen változások is kimutathatóak enyhe koponya sérülésben: a corticális szürke állomány volumene csökkent, az oldal kamrák mérete növekedett, egy hónappal az enyhe sérülés után.

dc_1396_17

13.Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

Bevezető

A traumás agykárosodás (TBI) világszerte népegészségügyi problémát jelent [76]. A diffúz axonális károsodás (DAI) az egyik alapvető pathológiai komponense a traumás agykárosodásnak. A DAI súlyossága nagy mértékben meghatározza betegség kimenetelt [77]. A szuszceptibilitás súlyozott képalkotást (SWI) egyre gyakrabban alkalmazzák TBI-t szenvedett betegekben [78], ugyanis a szekvencia rendkívül érzékeny a DAI-ban is előforduló mikrovérzések (traumatic microbleed - TMB) kimutatására [79].

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a mikrovérzések változását a sérülés akut szakaszában SWI követéses vizsgálatokkal.

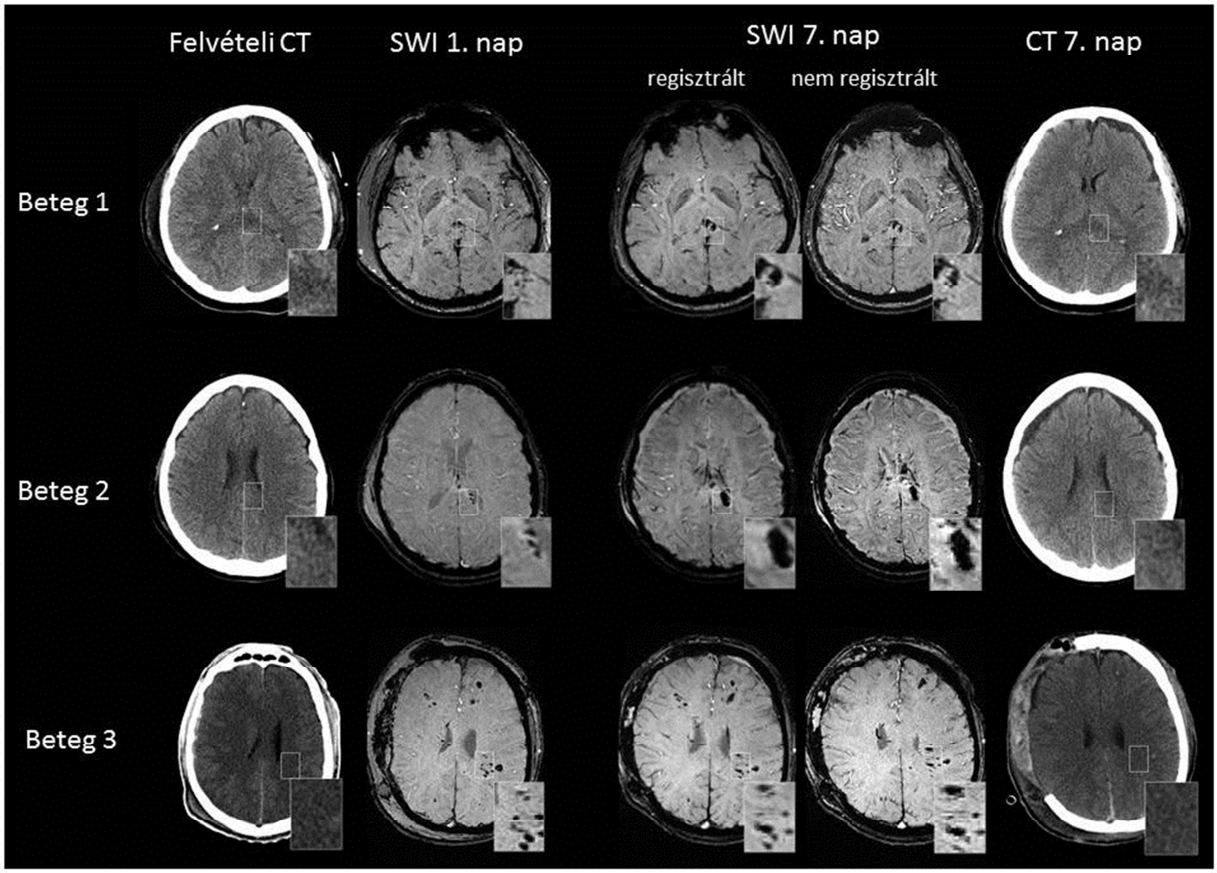
Módszerek

A vizsgálatokba 5 db koponya sérült beteget sikerült beválogatni prospektív módon a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján. Olyan betegek kerültek a tanulmányba, akik súlyos vagy középsúlyos koponya sérültek voltak (GCS<14), de a CT felvételeken, esetleges pontszerű vérzést leszámítva, nem rendelkeztek kiterjedt intracranialis haematomával. Az SWI vizsgálatokat a sérülést követően 24 órán belül, illetve egy héttel később is elvégeztük.

Eredmények

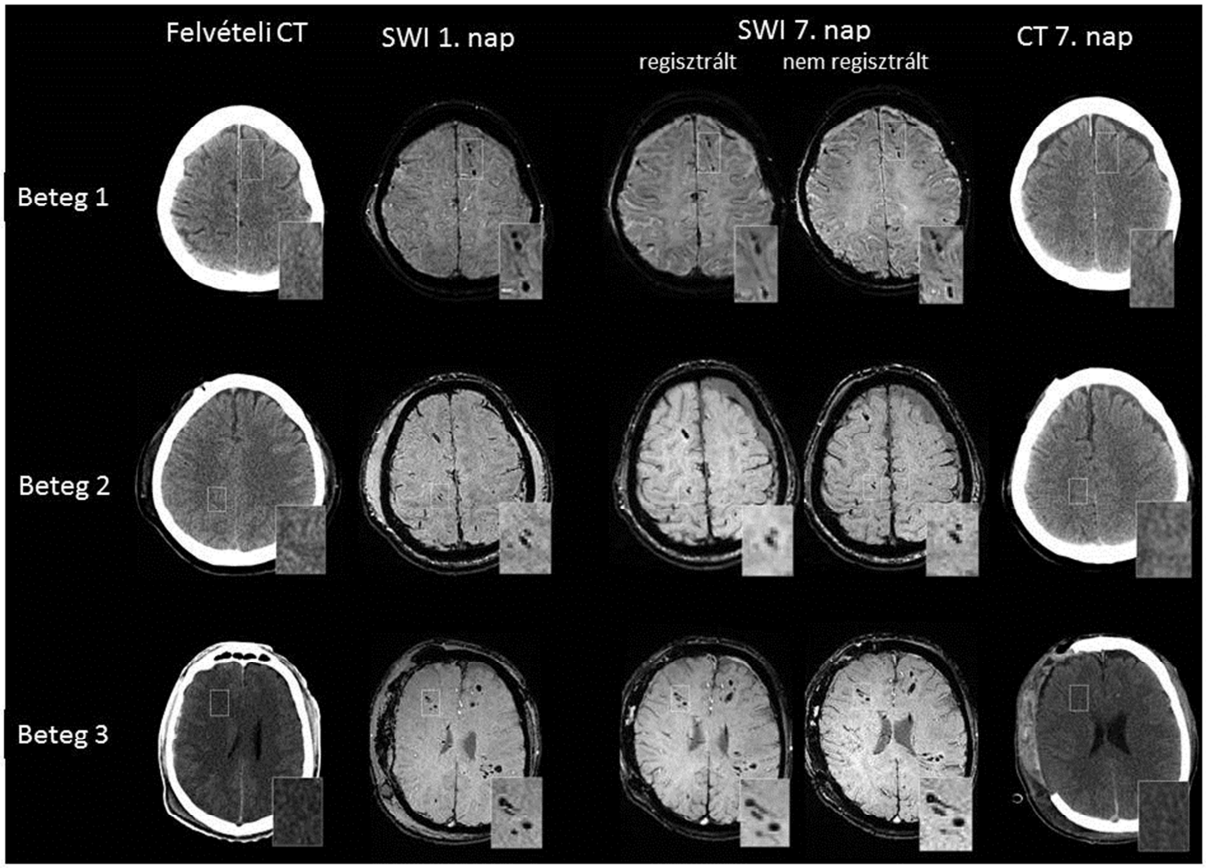
Az 1 hét különbséggel készült képeken, egyértelmű TMB lézió növekedést, összefolyást 3 betegben sikerült azonosítani. Ezek a TMB lézió változások a splenium corporis callosi-ban, a corona radiataban vagy a subcorticalis fehér állományban voltak megfigyelhetők (25.ábra). Új TMB léziók kialakulást vagy korábbi léziók eltűnését nem tudtuk detektálni a sérülés után 1 héttel készült képeken, azaz az 1 napos SWI képeken látható volt már az összes lézió és ezek egyike sem tűnt el 1 hét alatt. Voltak olyan léziók is, amik 1 hét alatt nem mutattak változást (26.ábra).

dc_1396_17



25.ábra. Traumás mikrovérzés (TMB) lézió változások az első héten. A léziók összefolyása és növekedése jól megfigyelhető. Minden beteg esetében a téglalap alakú terület nagyítása is látható a képek jobb alsó sarkában a változások jobb szemléltetésére. A téglalap alakú területek egy betegen belül azonos anatómiai területeket jelölnek a regisztrált képeken. A nem regisztrált képeken (pl.: CT felvételek) viszont csak a kijelölt régióval legjobban kongruáló területek kerültek kijelölésre. Az első beteg esetében a splenium corporis callosi bal felében figyelhető meg a TMB léziók összefolyása, növekedése. A második beteg hasonló változásokat mutat, szintén a splenium corporis callosi-ban. A harmadik beteg esetében a TMB léziók növekedése látszik a bal oldalon, hátul a corona radiataban. A bal oldalon frontalisan látható hypointenzítások a 3.-ik beteg esetében, amik csak az 1 hetes SWI képeken látszanak, a kamra drain helyének felelnek meg és nem kerültek bele a kiértékelésbe.

dc_1396_17



26.ábra A képeken a változást nem mutató traumás mikrovérzések (TMB) ábrázolódnak. Minden beteg esetében a téglalap alakú terület nagyítása is látható a képek jobb alsó sarkában, így jobban megfigyelhető, hogy változás nem következett be a TMB léziókban. A téglalap alakú területek egy betegen belül azonos anatómiai területeket jelölnek a regisztrált képeken. A nem regisztrált képeken (pl.: CT felvételek) viszont csak a kijelölt régióval legjobban kongruáló területek kerültek kijelölésre.

Összefoglalás

Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy koponya sérülést követően a mikrovérzéses léziók nem statikusak, hanem növekedhetnek napokkal a baleset után is. Ez a növekedés mind a léziók számában, mind a léziók volumenében szignifikáns lehet. Az SWI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet a sérülés után, amennyiben a lézió számból vagy volumenből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára akarunk következtetni.

dc_1396_17

14.Új eredmények összefoglalása

I.Agyi víztartalommérés *in vivo* vasogen agyödémában

1. Ismereteink szerint elsőként mértük meg a T_1 értékeket normál egér agyban a fehér és szürke állományban, képalkotás segítségével 9,4 Teslán.
2. Igazoltuk, hogy magas térerőn, *in vivo* és *in vitro* a T_1 értékek reciproka és a víztartalom értékek reciproka szoros korrelációt mutat.
3. A vizsgálataink során a termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség (M_0) is szoros korrelációt mutatott a víztartalommal.
4. A T_1 vagy M_0 értéken alapuló víztartalom meghatározás ödéma ellenes gyógyszerek hatásosságát tudja követni *in vivo*, vagy kalibrációul szolgálhat kvantitatív proton spektroszkópiás metabolit mérésekhez az agyszövetben.

II. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia

1. Ismereteink szerint ez az első tanulmány, ami T_1 mérésen alapuló víztartalom értékeket használ MR spektroszkópiás mérések kalibrálásához.
2. A kimutatott összefüggés a T_1 és a víztartalom értékek között lehetőséget nyújt agyi metabolit koncentrációk meghatározásához klinikai körülmények között 1,5 Tesla térerőn.
3. Az új módszerrel nyert N-acetyl-aszpartát, kreatin és kolin koncentrációk jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal.
4. Az ajánlott módszer nem igényel speciális hardware-t és egyéb kalibrációs procedúrát minta oldatokkal.

III. Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: *in vivo* agyödéma vizsgálatok

1. A biexponenciális diffúziós jel lecsengés a fagyasztással sértett agyszövetben is megfigyelhető, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak és megszűnt az extra és intracelluláris tér elkülönülése.
2. Biexponenciális jel lecsengést figyeltünk meg a diffúziós mérések során a vörösvérsejt koncentrátumokban is, ahol az extracelluláris teret centrifugálással megszűntettük és az intracelluláris organellumok, pedig hiányoznak a sejtekből.
3. Megállapíthatjuk, hogy a diffúziós mérésekben tapasztalt biexponenciális jel lecsengést az extra és intracelluláris kompartmentalizáció nem magyarázza.
4. Az eredmények azt sugallják, hogy a biexponenciális jel lecsengés jobban megfelelhet eltérő kötöttségű állapotban lévő víz molekuláknak, mint az extra és intracelluláris víz kompartmentnek.

IV. Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció

1. Perifocalis/peritumoralis, vasogen ödémában egy lassabban és egy gyorsabban diffundáló víz frakció különíthető el. A normál állapothoz képest, a vazogen ödémában, a gyorsabban diffundáló víz frakció relatív aránya növekszik, illetve a frakció diffúziós konstansa is nő.
2. A fagyasztásos vazogen ödémában mért diffúziós paraméter változások hasonlatosak a peritumorális ödémában talált eltérésekhez.

3. Egy diffúziós paramétereken alapuló ödéma osztályozás ajánlható a klinikumban, ugyanis ez a klasszikus szövettani osztályozással (extra vagy intracelluláris ödéma) szemben *in vivo* alkalmazható.

V. Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban

1. Magyarországon elsőként, rutin fMRI vizsgálati protokollt állítottunk be 1 Tesla térerőn.
2. Az alkalmazott paradigmákkal (ujjak összeérintése, szógenerálás, mentális térbeli navigáció) sikeresen tudtuk a motoros cortex, a beszédközpontok és a hippocampus aktivációját kimutatni.

VI. Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél

1. Az fMRI és a neuronavigáció kombinációja segítséget nyújthat az elokvens agyi területek megőrzésében a idegsebészeti műtétek során.
2. A klinikánkon beállított fMRI és neuronavigációs módszer kombinációjával egy Wernicke mezőhöz közeli daganatot sikerrel távolítottunk el.

VII. Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása

1. Megfelelő szekvencia beállítások és legfőképp megfelelő statisztikai kiértékelő eljárás segítségével alacsony térerőn (1 Tesla) is végezhető megbízható fMRI vizsgálat a klinikumban hozzáférhető MRI eszközökkel.
2. A klinikumban rutinszerűen alkalmazott paradigmák hasonló nagyságú fMRI jelváltozásokat produkáltak mind 1 Tesla mind 3 Tesla térerőn, adott térbeli felbontás esetén.
3. A magasabb térerőből fakadó jobb jel/zaj arány a térbeli felbontás növelésével használható ki talán leginkább. Megfordítva, az alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok nem alkalmasak azokban az esetekben, ahol jobb térbeli felbontásra van szükség és/vagy finomabb fMRI jelváltozásokat akarunk kimutatni.

VIII. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

1. Ismereteink alapján ez az első tanulmány, ami egy epilepsziás roham alatt a teljes agyban detektálta a haemodinamikai változásokat.
2. A roham terjedése alatt a haemodinamikai változások időben egymás utáni agyi aktivációkat mutattak.
3. Sikerült azonosítani az első haemodinamikai változást mutató régiót, azaz a feltételezhető roham generátor areat.
4. Megfigyeléseink hozzájárulhatnak a rohamterjedés pathofiziológiájának jobb megértéséhez: pre-iktális, iktális és posz-iktális haemodinamikai változásokat is találtunk.
5. A roham indulásért felelős agyi régió kimutatása, a későbbiekben segítheti a műtétek előtti kivizsgálást, az idegsebészeti eltávolításra váró agyterület azonosításával.

dc_1396_17

IX. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

1. Ismereteink szerint, ez az első tanulmány, ami jelentős frakcionális anizotrópia és diffúziós konstans eltéréseket mutatott ki, követéses vizsgálatok során, enyhe koponya trauma, akut és subakut szakaszában.
2. A subakut szakban történt mérések alapján (1 hónappal az enyhe sérülés után) a frakcionális anizotrópia értékek még nem normalizálódnak teljesen.
3. Szignifikáns agyi volumen változások is kimutathatóak enyhe koponya sérülésben: a corticális szürke állomány volumene csökkent, az oldal kamrák mérete növekedett, egy hónappal az enyhe sérülés után.
4. Az eredményekből leszűrhető, hogy a még enyhének nevezett koponya sérülés is strukturális károsodást okozhat az agyban.
5. Mikrovérzések nem voltak detektálhatóak a vizsgált enyhe koponyasérülést szenvedett betegcsoportban.

X. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

1. Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy koponya sérülést követően a mikrovérzéses léziók nem statikusak, hanem növekedhetnek napokkal a baleset után is.
2. Ez a növekedés mind a léziók számában, mind a léziók volumenében szignifikáns lehet.
3. Az SWI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet a sérülés után, amennyiben a lézió számból vagy volumenből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára akarunk következtetni.

dc_1396_17

15.Tézisek alapját képező közlemények jegyzéke

1. **Schwarcz A**, Berente Z, Osz E, Dóczi T. In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model. Magn Reson Med. 2001 Dec;46(6):1246-9.
   Rangsor: D1; Hivatkozás: 16

2. **Schwarcz A**, Berente Z, Osz E, Dóczi T. Fast in vivo water quantification in rat brain oedema based on T(1) measurement at high magnetic field. Acta Neurochir (Wien). 2002 Aug;144(8):811-5; discussion 815-6.
   Rangsor: Q1; Hivatkozás: 14

3. **Schwarcz A**, Bogner P, Meric P, Correze JL, Berente Z, Pál J, Gallyas F, Doczi T, Gillet B, Beloeil JC. The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization. Magn Reson Med. 2004 Feb;51(2):278-85.
   Rangsor: D1; Hivatkozás: 61

4. Bajzik G, Auer T, Bogner P, Aradi M, Kotek G, Repa I, Dóczi T, **Schwarcz A.** Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T1 of water. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 28:(1) pp. 34-38. (2008)
   Rangsor: D1; Hivatkozás: 5

5. **Schwarcz A**, Ursprung Z, Berente Z, Bogner P, Kotek G, Meric P, Gillet B, Beloeil JC, Dóczi T. In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging. J Magn Reson Imaging. 2007 Jan;25(1):26-31
   Rangsor: D1; Hivatkozás: 27

6. **Schwarcz A**, Auer T, Komoly S, Dóczi T, Janszky J. [Functional MRI at 1 Tesla. Basic paradigms and clinical application]. Ideggyogy Sz. 2007 Jul 30;60(7-8):337-41. Hungarian.
   Rangsor: Q4; Hivatkozás: 4

7. **Schwarcz A**, Auer T, Janszky J, Doczi T, Merboldt K -D, Frahm J TTC post-processing is beneficial for functional MRI at low magnetic field: A comparative study at 1 T and 3 T. EUROPEAN RADIOLOGY 18:(11) pp. 2594-2600. (2008)
   Rangsor: D1; Hivatkozás:2

8. Auer T, **Schwarcz A**, Janszky J, Horváth Z, Kosztolányi P, Dóczi T. [Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area]. Ideggyogy Sz. 2007 Jan 20;60(1-2):35-40. Hungarian.
   Rangsor: Q4; Hivatkozás: 3

9. Auer T, Veto K, Dóczi T, Komoly S, Juhos V, Janszky J, **Schwarcz A**. Identifying seizure-onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report. Epileptic Disord. 2008 Jun;10(2):93-100.
   Rangsor: Q3; Hivatkozás: 14

10. Toth A, Kovacs N, Perlaki G, Orsi G, Aradi M, Komaromy H, Ezer E, Bukovics P, Farkas O, Janszky J, Doczi T, Buki A, **Schwarcz A**. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? J Neurotrauma. 2013 Jan 1;30(1):2-10.
Rangsor: Q1; Hivatkozás: 48

11. Toth A, Kovacs N, Tamas V, Kornyei B, Nagy M, Horvath A, Rostas T, Bogner P, Janszky J, Doczi T, Buki A, **Schwarcz A**. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2016 Mar 23;617:207-12.
Rangsor: Q2; Hivatkozás: 1

dc_1396_17

16.Köszönetnyilvánítás

Először szeretném megköszönni **Dóczi Tamás professzor úr**nak azt a támogatást, mellyel egész eddigi életutamat segítette. A támogatása nem csak a tudományos eredmények elérésében volt segítségemre, hanem az idegsebészeti pályafutásomat is alapvetően meghatározta. Ő volt a mentorom az idegsebészeti szakképzésben és a PhD képzésem alatt is. A tudományos munka mellett, az idegsebészetben és a gyakorló orvoslásban, amit ma tudok, azt túlnyomó részt Neki köszönhetem.

Szintén, hálás köszönettel gondolok, pályafutásomat hasonlóan meghatározó **Büki András professzor úr**ra. Büki professzor úr baráti és szakmai segítsége, támogatása nélkül nem sikerült volna elkészítenem az MTA doktori pályázatomat. A koponya traumában elért eredmények alapjául az Ő korábbi munkái szolgáltak.

A harmadik legfontosabb ember az eddigi karrierem során, **Janszky József professzor úr**, aki nélkül szintén nem jöhetett volna létre az MTA doktori pályázatom. Ő volt az, akinek hatására a funkcionális MRI vizsgálatok elindultak Pécsett 2006-ban. A módszertani fejlesztések után, pedig több mint 30 tudományos közleményben voltunk szerzőtársak.

A pályafutásomban a három leginkább meghatározó személy után, időrendet követve szeretnék köszönetet mondani, tanáraimnak, kollégáimnak, szerzőtársaknak, munkatársaknak, akiktől rengeteget tanultam mind emberileg mind tudományosan.

Köszönettel tartozom **Nagy Péter** középiskolai osztályfőnökömnek és **Kovács Géza** középiskolai matematikai tanáromnak akik, bár nehezen is, de embert faragtak belőlem.

Az orvosi egyetem alatt **Csernus Valér professzor úr** TDK hallgatója voltam az Anatómia Intézetben. Első tudományos megfigyeléseimet az Ő segítségével tettem. Hálás köszönettel gondolok az Anatómiai Intézet valamennyi munkatársára, akik segítettek az egyetemi oktatás módszertanának elsajátításában is. Külön köszönettel tartozom: **Reglődi Dóra professzor asszonynak**, **Lengvári István tanár úr**nak és **Lázár Gyula professzor úr**nak.

A PhD munkám során az MR módszertani alapjainak elsajátítását számos hazai és külföldi munkatársnak és professzornak köszönhetem: **Berente Zoltán tanár úr**, **Ősz Erzsébet**, **Bogner Péter professzor úr**, **Jens Frahm professzor úr** (Max Planck Intézet, Göttingen), **Jean-Claude Beloeil professzor úr** (Nemzeti Kutató Központ, CNRS, Gif-sur-Yvette). A PhD dolgozatom elkészítéséhez **Gallyas Ferenc professzor úr** támogatása is nagyban hozzájárult.

A tanítás során nem csak tanítunk, hanem mi magunk is tanulunk. Így, PhD hallgatóimnak külön köszönettel tartozom. Az Ő munkájuk a poszt doktori időszakban elért eredményeimhez járult hozzá alapvetően. Időrendben: **Auer Tibor**, **Aradi Mihály**, **Roy Steier**, **Perlaki Gábor**, **Jakó Kristóf** és **Tóth Arnold**. Bár nem volt PhD hallgatóm, de a PhD hallgatóimhoz hasonlóan, sok munkával segítette a tudományos kutatásaimat **Orsi Gergely**.

dc_1396_17

Köszönöm az összes szerzőtársnak, idegsebész kollégának és a PTE Idegsebészeti Klinika összes dolgozójának, hogy ha nem is mindenki tudatosan, de összességében hozzájárult az MTA doktori pályázat megszületéséhez.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm családom folyamatos szeretetét és támogatását, ami nélkül a doktori mű nem születhetett volna meg. Külön köszönöm **Édesanyámnak**, hogy eljutottam idáig!

dc_1396_17

17.Irodalomjegyzék

1. Barzo, P., A. Marmarou, P. Fatouros, K. Hayasaki, and F. Corwin, *Biphasic pathophysiological response of vasogenic and cellular edema in traumatic brain swelling.* Acta Neurochir Suppl, 1997. **70**: p. 119-22.
2. Barzo, P., A. Marmarou, P. Fatouros, K. Hayasaki, and F. Corwin, *Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging.* J Neurosurg, 1997. **87**(6): p. 900-7.
3. Schwarcz, A., Z. Berente, E. Osz, and T. Doczi, *In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model.* Magn Reson Med, 2001. **46**(6): p. 1246-9.
4. Schwarcz, A., Z. Berente, E. Osz, and T. Doczi, *Fast in vivo water quantification in rat brain oedema based on T(1) measurement at high magnetic field.* Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(8): p. 811-5; discussion 815-6.
5. Steier, R., M. Aradi, J. Pal, P. Bukovics, G. Perlaki, G. Orsi, J. Janszky, A. Schwarcz, E. Sulyok, and T. Doczi, *The influence of benzamil hydrochloride on the evolution of hyponatremic brain edema as assessed by in vivo MRI study in rats.* Acta Neurochir (Wien), 2011. **153**(10): p. 2091-7; discussion 2097.
6. Bajzik, G., T. Auer, P. Bogner, M. Aradi, G. Kotek, I. Repa, T. Doczi, and A. Schwarcz, *Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T1 of water.* J Magn Reson Imaging, 2008. **28**(1): p. 34-8.
7. Schwarcz, A., P. Bogner, P. Meric, J.L. Correze, Z. Berente, J. Pal, F. Gallyas, T. Doczi, B. Gillet, and J.C. Beloeil, *The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization.* Magn Reson Med, 2004. **51**(2): p. 278-85.
8. Schwarcz, A., Z. Ursprung, Z. Berente, P. Bogner, G. Kotek, P. Meric, B. Gillet, J.C. Beloeil, and T. Doczi, *In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging.* J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(1): p. 26-31.
9. Schwarcz, A., T. Auer, S. Komoly, T. Doczi, and J. Janszky, *[Functional MRI at 1 Tesla. Basic paradigms and clinical application]*. Ideggyogy Sz, 2007. **60**(7-8): p. 337-41.
10. Auer, T., A. Schwarcz, J. Janszky, Z. Horvath, P. Kosztolanyi, and T. Doczi, *[Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area]*. Ideggyogy Sz, 2007. **60**(1-2): p. 35-40.
11. Schwarcz, A., T. Auer, J. Janszky, T. Doczi, K.D. Merboldt, and J. Frahm, *TTC post-processing is beneficial for functional MRI at low magnetic field: a comparative study at 1 T and 3 T.* Eur Radiol, 2008. **18**(11): p. 2594-600.
12. Auer, T., K. Veto, T. Doczi, S. Komoly, V. Juhos, J. Janszky, and A. Schwarcz, *Identifying seizure-onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report.* Epileptic Disord, 2008. **10**(2): p. 93-100.
13. Altbacker, A., E. Plozer, G. Darnai, G. Perlaki, R. Horvath, G. Orsi, S.A. Nagy, P. Bogner, A. Schwarcz, N. Kovacs, S. Komoly, Z. Clemens, and J. Janszky, *Problematic internet use is associated with structural alterations in the brain reward system in females.* Brain Imaging Behav, 2016. **10**(4): p. 953-959.
14. Altbacker, A., E. Plozer, G. Darnai, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, T. Lucza, A. Schwarcz, T. Koszegi, N. Kovacs, S. Komoly, J. Janszky, and Z. Clemens, *Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults.* Nutr Neurosci, 2014. **17**(6): p. 284-8.

15. Aradi, M., E. Koszegi, G. Orsi, G. Perlaki, A. Trauninger, A. Toth, A. Schwarcz, and Z. Illes, *Quantitative MRI analysis of the brain after twenty-two years of neuromyelitis optica indicates focal tissue damage.* Eur Neurol, 2013. **69**(4): p. 221-5.
16. Aradi, M., R. Steier, P. Bukovics, C. Szalay, G. Perlaki, G. Orsi, J. Pal, J. Janszky, T. Doczi, and A. Schwarcz, *Quantitative proton MRI and MRS of the rat brain with a 3T clinical MR scanner.* J Neuroradiol, 2011. **38**(2): p. 90-7.
17. Aschermann, Z., F. Nagy, G. Perlaki, J. Janszky, A. Schwarcz, N. Kovacs, P. Bogner, S. Komoly, and G. Orsi, *'Wind-up' in Parkinson's disease: A functional magnetic resonance imaging study.* Eur J Pain, 2015. **19**(9): p. 1288-97.
18. Auer, T., P. Barsi, B. Bone, A. Angyalosi, M. Aradi, C. Szalay, R.A. Horvath, N. Kovacs, G. Kotek, A. Fogarasi, S. Komoly, I. Janszky, A. Schwarcz, and J. Janszky, *History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults.* Epilepsia, 2008. **49**(9): p. 1562-9.
19. Auer, T., J. Janszky, A. Schwarcz, T. Doczi, A. Trauninger, B. Alkonyi, S. Komoly, and Z. Pfund, *Attack-related brainstem activation in a patient with SUNCT syndrome: an ictal fMRI study.* Headache, 2009. **49**(6): p. 909-12.
20. Auer, T., S. Pinter, N. Kovacs, Z. Kalmar, F. Nagy, R.A. Horvath, B. Koszo, G. Kotek, G. Perlaki, M. Koves, B. Kalman, S. Komoly, A. Schwarcz, F.G. Woermann, and J. Janszky, *Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance?* Ann Neurol, 2009. **65**(1): p. 57-66.
21. Auer, T., A. Schwarcz, M. Aradi, Z. Kalmar, C. Pendleton, I. Janszky, R.A. Horvath, C. Szalay, T. Doczi, S. Komoly, and J. Janszky, *Right-left discrimination is related to the right hemisphere.* Laterality, 2008. **13**(5): p. 427-38.
22. Bogner, P., A. Miseta, Z. Berente, A. Schwarcz, G. Kotek, and I. Repa, *Osmotic and diffusive properties of intracellular water in camel erythrocytes: effect of hemoglobin crowdedness.* Cell Biol Int, 2005. **29**(9): p. 731-6.
23. Buki, A., N. Kovacs, E. Czeiter, K. Schmid, R.P. Berger, F. Kobeissy, D. Italiano, R.L. Hayes, F.C. Tortella, E. Mezosi, A. Schwarcz, A. Toth, O. Nemes, and S. Mondello, *Minor and repetitive head injury.* Adv Tech Stand Neurosurg, 2015. **42**: p. 147-92.
24. Darnai, G., E. Plozer, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Schwarcz, N. Kovacs, A. Altbacker, J. Janszky, and Z. Clemens, *Milk and dairy consumption correlates with cerebral cortical as well as cerebral white matter volume in healthy young adults.* Int J Food Sci Nutr, 2015. **66**(7): p. 826-9.
25. Darnai, G., E. Plozer, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Schwarcz, N. Kovacs, A. Altbacker, J. Janszky, and Z. Clemens, *2D:4D finger ratio positively correlates with total cerebral cortex in males.* Neurosci Lett, 2016. **615**: p. 33-6.
26. Horvath, R.A., A. Schwarcz, M. Aradi, T. Auer, N. Feher, N. Kovacs, T. Tenyi, C. Szalay, G. Perlaki, G. Orsi, S. Komoly, T. Doczi, F.G. Woermann, C. Gyimesi, and J. Janszky, *Lateralisation of non-metric rhythm.* Laterality, 2011. **16**(5): p. 620-35.
27. Kalmar, Z., N. Kovacs, I. Balas, G. Perlaki, E. Plozer, G. Orsi, A. Altbacker, A. Schwarcz, L. Hejjel, S. Komoly, and J. Janszky, *Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain.* Ideggyogy Sz, 2013. **66**(3-4): p. 102-6.
28. Kalmar, Z., N. Kovacs, G. Perlaki, F. Nagy, Z. Aschermann, Z. Kerekes, B. Kaszas, I. Balas, G. Orsi, S. Komoly, A. Schwarcz, and J. Janszky, *Reorganization of motor system in Parkinson's disease.* Eur Neurol, 2011. **66**(4): p. 220-6.

29. Kovacs, N., T. Auer, I. Balas, K. Karadi, K. Zambo, A. Schwarcz, P. Klivenyi, H. Jokeit, K. Horvath, F. Nagy, and J. Janszky, *Neuroimaging and cognitive changes during deja vu.* Epilepsy Behav, 2009. **14**(1): p. 190-6.
30. Kover, F., A. Schwarcz, J. Pal, P. Bogner, T. Vajna, G. Vadon, and T. Doczi, *Fast method for longitudinal relaxation time and water content mapping of the human brain on a clinical MR scanner.* Acta Neurochir (Wien), 2004. **146**(12): p. 1341-6; discussion 1346.
31. Nagy, S.A., M. Aradi, G. Orsi, G. Perlaki, D.O. Kamson, A. Mike, H. Komaromy, A. Schwarcz, A. Kovacs, J. Janszky, Z. Pfund, Z. Illes, and P. Bogner, *Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis.* Magn Reson Imaging, 2013. **31**(2): p. 286-95.
32. Orsi, G., M. Aradi, S.A. Nagy, G. Perlaki, A. Trauninger, P. Bogner, J. Janszky, Z. Illes, T. Doczi, Z. Pfund, and A. Schwarcz, *Differentiating white matter lesions in multiple sclerosis and migraine using monoexponential and biexponential diffusion measurements.* J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(3): p. 676-83.
33. Orsi, G., G. Perlaki, N. Kovacs, M. Aradi, Z. Papp, K. Karadi, C. Szalay, Z. Karadi, L. Lenard, T. Tenyi, E. Plozer, R. Gabriel, F. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, H. Jokeit, A. Schwarcz, and J. Janszky, *Body weight and the reward system: the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young overweight men.* Brain Imaging Behav, 2011. **5**(2): p. 149-57.
34. Perlaki, G., R. Horvath, G. Orsi, M. Aradi, T. Auer, E. Varga, G. Kantor, A. Altbacker, F. John, T. Doczi, S. Komoly, N. Kovacs, A. Schwarcz, and J. Janszky, *White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: a whole-brain MRI analysis.* Brain Cogn, 2013. **82**(3): p. 319-28.
35. Perlaki, G., G. Orsi, N. Kovacs, A. Schwarcz, Z. Pap, Z. Kalmar, E. Plozer, A. Csatho, R. Gabriel, S. Komoly, I. Janszky, and J. Janszky, *Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women.* Brain Imaging Behav, 2011. **5**(4): p. 274-84.
36. Perlaki, G., G. Orsi, E. Plozer, A. Altbacker, G. Darnai, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Toth, T. Doczi, N. Kovacs, P. Bogner, A. Schwarcz, and J. Janszky, *Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study.* Neurosci Lett, 2014. **570**: p. 119-23.
37. Perlaki, G., G. Orsi, A. Schwarcz, P. Bodi, E. Plozer, K. Biczo, M. Aradi, T. Doczi, S. Komoly, L. Hejjel, N. Kovacs, and J. Janszky, *Pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex: An ECG-fMRI study in men.* J Neurol Sci, 2015. **349**(1-2): p. 202-8.
38. Plozer, E., A. Altbacker, G. Darnai, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, A. Schwarcz, T. Koszegi, G.L. Woth, T. Lucza, N. Kovacs, S. Komoly, Z. Clemens, and J. Janszky, *Intracranial volume inversely correlates with serum 25(OH)D level in healthy young women.* Nutr Neurosci, 2015. **18**(1): p. 37-40.
39. Steier, R., M. Aradi, J. Pal, G. Perlaki, G. Orsi, P. Bogner, F. Galyas, P. Bukovics, J. Janszky, T. Doczi, and A. Schwarcz, *A biexponential DWI study in rat brain intracellular oedema.* Eur J Radiol, 2012. **81**(8): p. 1758-65.
40. Szalay, C., M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, A. Vereczkei, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, P. Ors Horvath, L. Lenard, and Z. Karadi, *Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study.* Brain Res, 2012. **1473**: p. 131-40.

41. Toth, A., E. Katai, E. Kalman, P. Bogner, A. Schwarcz, T. Doczi, A. Sik, and J. Pal, *In vivo detection of hyperacute neuronal compaction and recovery by MRI following electric trauma in rats.* J Magn Reson Imaging, 2016. **44**(4): p. 814-22.
42. Toth, A., N. Kovacs, G. Perlaki, G. Orsi, M. Aradi, H. Komaromy, E. Ezer, P. Bukovics, O. Farkas, J. Janszky, T. Doczi, A. Buki, and A. Schwarcz, *Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference?* J Neurotrauma, 2013. **30**(1): p. 2-10.
43. Toth, A., N. Kovacs, V. Tamas, B. Kornyei, M. Nagy, A. Horvath, T. Rostas, P. Bogner, J. Janszky, T. Doczi, A. Buki, and A. Schwarcz, *Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury.* Neurosci Lett, 2016. **617**: p. 207-12.
44. Toth, A., E. Lovadi, S. Komoly, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, P. Bogner, A. Sebok, N. Kovacs, E. Pal, and J. Janszky, *Cortical involvement during myotonia in myotonic dystrophy: an fMRI study.* Acta Neurol Scand, 2015. **132**(1): p. 65-72.
45. Vereczkei, A., C. Szalay, M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, Z. Karadi, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, E. Mohos, L. Lenard, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, and O.P. Horvath, *[Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation]*. Magy Seb, 2011. **64**(6): p. 289-93.
46. Klatzo, I., *Evolution of brain edema concepts.* Acta Neurochir Suppl (Wien), 1994. **60**: p. 3-6.
47. Katzman, R., R. Clasen, I. Klatzo, J.S. Meyer, H.M. Pappius, and A.G. Waltz, *Report of Joint Committee for Stroke Resources. IV. Brain edema in stroke.* Stroke, 1977. **8**(4): p. 512-40.
48. Fatouros, P.P. and A. Marmarou, *Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values.* J Neurosurg, 1999. **90**(1): p. 109-15.
49. Baird, A.E. and S. Warach, *Magnetic resonance imaging of acute stroke.* J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(6): p. 583-609.
50. Moseley, M.E., J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, Y. Cohen, J. Kurhanewicz, N. Derugin, H. Asgari, and D. Norman, *Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats.* AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(3): p. 423-9.
51. Takayama, H., M. Kobayashi, M. Sugishita, and B. Mihara, *Diffusion-weighted imaging demonstrates transient cytotoxic edema involving the corpus callosum in a patient with diffuse brain injury.* Clin Neurol Neurosurg, 2000. **102**(3): p. 135-9.
52. Sugahara, T., Y. Korogi, M. Kochi, I. Ikushima, Y. Shigematu, T. Hirai, T. Okuda, L. Liang, Y. Ge, Y. Komohara, Y. Ushio, and M. Takahashi, *Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.* J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(1): p. 53-60.
53. Helpern, J.A. and N. Huang, *Diffusion-weighted imaging in epilepsy.* Magn Reson Imaging, 1995. **13**(8): p. 1227-31.
54. Latour, L.L., K. Svoboda, P.P. Mitra, and C.H. Sotak, *Time-dependent diffusion of water in a biological model system.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(4): p. 1229-33.
55. Klatzo, I., *Pathophysiological aspects of brain edema.* Acta Neuropathol, 1987. **72**(3): p. 236-9.
56. Deichmann, R. and A. Haase, *Quantification of T1 Values by Snapshot-Flash Nmr Imaging.* Journal of Magnetic Resonance, 1992. **96**(3): p. 608-612.

57. Brugieres, P., P. Thomas, A. Maraval, H. Hosseini, C. Combes, A. Chafiq, L. Ruel, S. Breil, M. Peschanski, and A. Gaston, *Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(5): p. 692-8.
58. Kawamata, T., Y. Katayama, N. Aoyama, and T. Mori, *Heterogeneous mechanisms of early edema formation in cerebral contusion: diffusion MRI and ADC mapping study.* Acta Neurochir Suppl, 2000. **76**: p. 9-12.
59. Jokeit, H., M. Okujava, and F.G. Woermann, *Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy.* Neurology, 2001. **57**(10): p. 1786-93.
60. Turner, R., P. Jezzard, H. Wen, K.K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro, and R.S. Balaban, *Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI.* Magn Reson Med, 1993. **29**(2): p. 277-9.
61. Krasnow, B., L. Tamm, M.D. Greicius, T.T. Yang, G.H. Glover, A.L. Reiss, and V. Menon, *Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing.* Neuroimage, 2003. **18**(4): p. 813-26.
62. Gati, J.S., R.S. Menon, K. Ugurbil, and B.K. Rutt, *Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue.* Magn Reson Med, 1997. **38**(2): p. 296-302.
63. Fera, F., M.N. Yongbi, P. van Gelderen, J.A. Frank, V.S. Mattay, and J.H. Duyn, *EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth.* J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(1): p. 19-26.
64. Kruger, G., A. Kastrup, and G.H. Glover, *Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging.* Magn Reson Med, 2001. **45**(4): p. 595-604.
65. Friston KJ, H.A., Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ, *Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach.* Hum Brain Map, 1995. **2**(4): p. 11.
66. Baudewig, J., P. Dechent, K.D. Merboldt, and J. Frahm, *Thresholding in correlation analyses of magnetic resonance functional neuroimaging.* Magn Reson Imaging, 2003. **21**(10): p. 1121-30.
67. Woermann, F.G., H. Jokeit, R. Luerding, H. Freitag, R. Schulz, S. Guertler, M. Okujava, P. Wolf, I. Tuxhorn, and A. Ebner, *Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy.* Neurology, 2003. **61**(5): p. 699-701.
68. Maldjian, J.A., P.J. Laurienti, L. Driskill, and J.H. Burdette, *Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(6): p. 1030-7.
69. Baraldi, P., C.A. Porro, M. Serafini, G. Pagnoni, C. Murari, R. Corazza, and P. Nichelli, *Bilateral representation of sequential finger movements in human cortical areas.* Neurosci Lett, 1999. **269**(2): p. 95-8.
70. Kleinschmidt A, R.M., Merboldt KD, Frahm J, *On the use of temporal correlation coefficients for magnetic resonance mapping of functional brain activation: Individualized thresholds and spatial response delineation.* Intern J Imag Sys Technol, 1995. **6**(2-3): p. 6.
71. Andersson, E.H., R. Bjorklund, I. Emanuelson, and D. Stalhammar, *Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in western Sweden.* Acta Neurol Scand, 2003. **107**(4): p. 256-9.

72. Thurman, D.J., C. Alverson, K.A. Dunn, J. Guerrero, and J.E. Sniezek, *Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective.* J Head Trauma Rehabil, 1999. **14**(6): p. 602-15.
73. Smith, S.M., M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R.K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews, *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.* Neuroimage, 2004. **23 Suppl 1**: p. S208-19.
74. Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.* J Magn Reson B, 1994. **103**(3): p. 247-54.
75. Bullmore, E.T., J. Suckling, S. Overmeyer, S. Rabe-Hesketh, E. Taylor, and M.J. Brammer, *Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain.* IEEE Trans Med Imaging, 1999. **18**(1): p. 32-42.
76. Bruns, J., Jr. and W.A. Hauser, *The epidemiology of traumatic brain injury: a review.* Epilepsia, 2003. **44 Suppl 10**: p. 2-10.
77. Johnson, V.E., W. Stewart, and D.H. Smith, *Axonal pathology in traumatic brain injury.* Exp Neurol, 2013. **246**: p. 35-43.
78. Mittal, S., Z. Wu, J. Neelavalli, and E.M. Haacke, *Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2.* AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(2): p. 232-52.
79. Sharp, D.J. and T.E. Ham, *Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury.* Curr Opin Neurol, 2011. **24**(6): p. 558-63.