

Neurológiai betegségek neuroimaging markerei



Dr. Kincses Zsigmond Tamás

Neurológiai Klinika

Szegedi Tudományegyetem

MTA doktori értekezés

2017

Tartalomjegyzék

1. Előszó	1
1.1. Az MRI helye az idegrendszeri kutatásokban és a klinikai gyakorlatban	1
1.2. A neurológiai betegségek közös pathomechanizmusa	2
2. A primer fejfájásbetegségek MRI markerei	5
2.1. A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata primer fejfájás betegségekben	5
2.2. A nyugalmi hálózatok eltérései primer fejfájásbetegségekben	8
2.3. A krónikus fájdalom hátterében álló központi szenzitizáció fMRI vizsgálata patkánymodellben	10
2.4. A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban	13
3. A sclerosis multiplex MRI markerei	17
3.1. A léziók és a tünetek összefüggése sclerosis multiplexben: A kliniko-radiológiai paradoxon	17
3.2. A szürkeállományi atrófia és a fehérállományi demyelinizáció összefüggése	20
4. A demenciák MRI markerei	24
4.1. A normál öregedés: a subcorticalis struktúrák térfogatának életkor és nemi függése	24

4.2.	Corticalis és subcorticalis atrophia Alzheimer-kórban: A thalamus és a hippocampus parallel atrophiaja . . .	27
4.3.	A diffúziós paraméterek változásának mintázata Alzheimer- kórban	30
4.4.	A normal pressure hydrocephalus és az Alzheimer- kór elkülönítése a fehérállományi diffúziós paraméte- rek alapján	32
4.5.	A preklinikai Huntington-kór diffúzió tenzor biomark- erei	35
4.6.	A Huntington-kór tünetmentes szakaszában észlelhe- tő atrophia longitudinális vizsgálata	37
5.	Összefoglalás és konklúzió	39
5.1.	A szürkeállományi térfogat változása mint biomarker	40
5.2.	A fehérállományi mikrostruktúra mint biomarker . .	42
	Hivatkozások	47
	Köszönetnyilvánítás	55
6.	Scientometriai adatok	58
	Scientometriai adatok és a dolgozathoz felhasznált cik- kek listája	58

1. fejezet

Előszó

1.1 Az MRI helye az idegrendszeri kutatásokban és a klinikai gyakorlatban

Az idegtudományok tárházában a legkülönbözőbb alkalmazások találhatók. Ezek közül a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) kétértelműséget kizárólag a leggyakrabban használt módszer. Paul C. Lauterbur [1] és Sir Peter Mansfield [2] kezdeti munkája óta, mely eredményeként Nobel díjat kaptak, a tudományos eredmények száma a területen exponenciálisan nő. A módszer népszerűségét annak köszönheti, hogy egyszerre ad információt a struktúráról és a funkcióról, kiváló térbeli felbontóképeséggel bír és noninvazív.

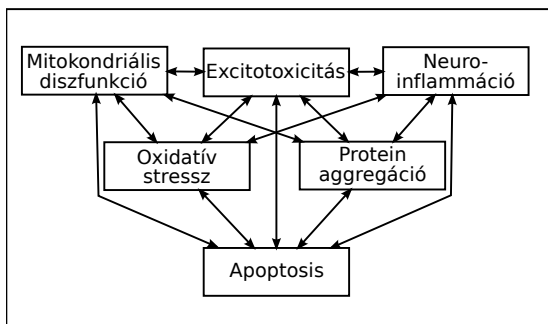
Az MRI-nek két alkalmazási területe létezik az idegtudományokban: (i) A *neuroradiológia* a klinikai rutinban az MRI felvételeket és az azon észlelt elváltozásokat kvantitatív módon írja le. (ii) A *neuroimaging* a felvételeket kvantitatív módon értékeli, a normálistól való eltérést számokkal írja le. Az utóbbi időben az kvantitatív MRI mar-

kerek megjelentek a klinikai vizsgálatokban is, és egyre inkább arra halad a világ, hogy a *neuroimaging* módszerek a klinikai gyakorlatba is begyűrűzenek. Ennek megfelelően kiemelkedő jelentőségű az új MRI biomarkerek fejlesztése és azok transzlációja a klinikai gyakorlatba.

1.2 A neurológiai betegségek közös pathomechanizmusa

Ennek a dolgozatnak az elsőrendű célja, hogy megvizsgálja a neuroimaging biomarkerek használatát a betegségek diagnózisában, utánkövetésében és a kezelés hatékonyságának megítélésében. A módszer hasznát több neurológiai betegség példáján fogjuk bemutatni, úgy mint az Alzheimer kór, Hungington kór, sclerosis multiplex és a primer fejfájás betegségek. Bár azt gondolhatnánk, hogy ezek igen különböző betegségek és nem sok közös van bennük, mégis látni kell azt, hogy a pathomechanizmusukban sok a közös útvonal van [3]. Bár a kiváltó esemény különböző lehet az egyes betegségekben, de a protein aggregáció, neuroinflammáció, glutamáterg excitotoxicitás, mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz és energia deficiencia egymást indukálhatják és végül apoptosishoz vezetnek [4] (1.1 ábra).

Az oxidatív stressz a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődése és az antioxidatív mechanizmusok közötti megromlott egyensúly. A legtöbb reaktív oxigéngyök a mitokondriumban termelődik az oxidatív foszforilációs során. Ezek az oxigén gyökök a fehérjék, lipidek és a DNS oxidatív károsodását okozzák, és magát a mitokondriumot is károsítják. A sejt energiatermelése a mitokondrium belső membránján történik, amikor az elektrokémiai gradiens kiegyenlítődik a V. komplexen keresztül. Bár a folyamat effektív, az elektronok kis része oxigént redukál és szintén reaktív oxigén gyököt hoz létre. A mitokondriális diszfunkció és oxidatív stressz szerepét több neurodegeneratív betegségben igazolták már (a részleteket két korábbi



1.1. ábra. A különböző útvonalak egymásrahatása neurodegeneratív betegségekben

közleményben foglaltuk össze: [4] és [5]). A károsodott mitokondriális funkció elégtelen energiaellátáshoz vezet ami maga is sejthalálhoz vezet a K-ATP csatornák aktiválása során. Az oxidatív stressz és a kóros fehérje aggregáció kapcsolatát McLellan igazolta szabadgyök hatására aktiválódó fluorescens festés jelenlétével az AD-ben azonosítható kompakt fibrilláris amyloid depozitumok körül [6]. Az is ismert, hogy az amyloid- β ($A\beta$) protein gátolja a nukleáris proteinek mitokondriális transzportját. Ez a mitokondriális transzmembrán potenciál csökkenéséhez és következményes ROS produkcióhoz vezet [7]. A neuroinflammáció nem csak az SM alapvető pathomechanizmusa, hanem a migrén kiváltó tényezői között is fontos szerepet játszik a duralis steril gyulladás [8], valamint Alzheimer kórban is igazolták pozitron emissziós (PET) vizsgálatok a mikroglia aktivitást [9]. Az abnormális protein aggregáció aktiválja az immunrendszert mely a különböző gyulladásos cytokinek termelése mellett ROS termelést fokoz [10]. A glutamát a legfontosabb excitatoros neurotranszmitter az agyban. Az intra és extracelluláris koncentrációját az excitatoros aminosav transzporterek tartják megfelelő szinten. A megemelkedett extracelluláris glutamát szint excitotoxicitáshoz vezet *in vivo* és *in vitro* is [11]. Ismert, hogy az $A\beta$ fokozza a glutamát

toxicitását [12]

A részletek ismertetése nélkül is jól látható, hogy a fenti betegségek pathomechanizmusa sok közös lépést tartalmaz. A képkotó módszerek ezen mechanizmusoknak lépéseit, vagy annak eredményeit tudják mérni, vizsgálni. Ennek megfelelően a betegségek párhuzamos vizsgálata a képkotó biomarkerek fejlesztésének elengedhetetlen módszere.

2. fejezet

A primer fejfájásbetegségek MRI markerei

2.1 A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata primer fejfájás betegségekben

2.1.1. Kérdésfeltevés

Tanulmányainkban egy migrénes és egy cluster fejfájásban szenvedő betegcsoport diffúzió súlyozott felvételeit hasonlítottuk össze egészséges kontrollokkal. Vizsgálatunk újdonsága abban állt, hogy az analízis módszereket javítottuk az előző vizsgálatokhoz képest: (i) A regisztrációs hibák elkerülése végett TBSS módszert használtunk.

(ii) A statisztikai elemzést nem-parametrikus permutációs tesztrel végeztük. (iii) Magas diffúziós irányszámmal dolgoztunk, hogy a felvételek jel-zaj arányát növeljük.

2.1.2. Módszerek

A migrénes tanulmányba huszonegy migrénes nőbeteget vontunk be a vizsgálatba. A cluster fejfájást vizsgáló tanulmányunkba tizenhárom epizodikus cluster fejfájásban szenvedő beteget vontunk be. Az első tanulmányhoz tizenhét egészséges nőt, a második tanulmányba tizenhat alanyt válogattunk be kontrollnak. A 1.5 MRI készüléken készült 60 diffúziós irányos MRI felvételeket a TBSS algoritmus szerint dolgoztuk fel [13]. A migrénes betegeknél talált fehérállományi diffúziós eltérések területéből valószínűségi traktográfiát futtatunk [14].

2.1.3. Eredmények

Korábbi vizsgálatokkal egyetértésben tanulmányunkban a fehérállományi mikrostruktúra megváltozását észleltük migrénes betegeknél. A korábbi vizsgálatokhoz képest egy alaposabb, pontosabb analízis módszerrel megmutattuk, hogy a jobb frontális fehérállományban csökkent a fehérállományi FA, emelkedett az átlagos és a perpendicularis diffúzivitás. Fontos, hogy annak a területnek a kapcsolatrendszere, ahol a megváltozott mikrostruktúrát találtuk, nagyon hasonlatos ahhoz a fájdalom mátrixhoz melyet Hadjipavlou és kollégái írtak le [15]. Ez a hálózat a PAG-ból, a nucleus cuneiformisból, a prefrontális kéregből, amygdalából, thalamusból, a hypothalamusból és a rostroventrális medullából áll.

A cluster fejfájós betegek esetében hasonló mintázatú diffúziós profil

eltérést találtunk (FA csökken, MD, RD és kisebb mértékben az AD nő), de az elváltozások kiterjedése jóval nagyobb volt.

2.1.4. Az eredmények jelentősége

Az eredmények magyarázataként két hipotézist állítottunk fel: (i) A strukturális eltérések maladaptív plasztikus változások eredményei. (ii) A talált eltérések hátterében degeneratív folyamatok állnak, melyek lehetnek primer migrén specifikusak vagy másodlagosak a fejfájás betegség pathomechanizmusának következményei.

(i) A szürkeállományi, használat-függő plasztikus változásokat már több közlemény leírta [16,17]. Hasonló változásokat írtak le a fehérállományban is [18]. Hasonló mechanizmussal ismétlődő fájdalom is létre tud hozni aktivitás-függő strukturális változásokat a szürkeállományban [19]. Ezek alapján azt a hipotézist állíthatjuk fel, hogy a fehérállományban is létrejönnek az ismétlődő fájdalmas periódusok miatt plasztikus változások és az általunk talált eltérések ennek felelhetnek meg.

A visszatérő fájdalmas epizódokon kívül más faktorok és szerepet játszhatnak a maladaptív plaszticitásban: a fokozott corticalis excitabilitás [20–25] szintén plasztikus változásokhoz vezethet. Állatmodellekben CSD generálását követően szintén mutattak ki agyi plaszticitást [26,27]. A fenti maladaptív plaszticitás hipotézissel a legnagyobb probléma az, hogy a használat-függő plaszticitás leírt formái a szürkeállomány megvastagodásával szoktak járni [17] és a fehérállományban is FA növekedést írtak le [18]. Ennek az ellentmondásnak a magyarázata lehet [28] az, hogy a visszatérő fájdalom hátterében nincs ártalmas inger [29], kompenzációs mechanizmusok [30], affektív komponensek [31] vagy a premorbid személyiségvonások [32].

(ii) Alternatív hipotézis lehet, hogy a csökkent FA degeneratív fo-

lyamatok eredménye. A CSD során megborult ionegyensúly, energia-deficit, transzmitter és metabolitkiáramlás valamint a steril gyulladás lehet ennek a degeneratív folyamatnak a hátterében [28,33–35]. A fokozott kortikális excitabilitás és a CSD miatt is megjelenhet excesszív glutamátfelszabadulás, mely excitotoxikus hatása ismert [36,37]. CSD állatmodelljében a mátrix metalloproteáz-9 (MMP) up-regulációját találták [38] és migrén betegekben is emelkedett MMP szintet találtak [39]. Az MMP aktivációja károsíthatja a vér-agy gátat, gyulladásos reakciót hoz létre és neurotoxikus hatást is kifejt [40]. Ennek megfelelően Yilmaz és kollegái nem aurás migrénesekben találtak emelkedett S100B (gliális marker) és neuronspecifikus enoláz (neuronális marker) szintet [41]. A fenti eredmények, legalábbis részben, megfellelthetők a mi eredményeink (csökkent FA, emelkedett MD és radialis diffúzitás) molekuláris biológiai hátterének.

2.2 A nyugalmi hálózatok eltérései primer fejfájásbetegségekben

2.2.1. Kérdésfeltevés

Vizsgálatainkban azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy primer fejfájás betegségekben (migrén és cluster fejfájás), az interictális periódusban megvizsgáljuk az agy nyugalmi aktivitását fMRI-vel. Egy új módszerrel, melyet a laborunkban fejlesztettünk ki, különös figyelmet fordítottunk a nyugalmi aktivitás fluktuáció amplitúdójára és frekvenciájára.

2.2.2. Módszerek

A migrénes tanulmányba 53 migrénes beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek közül 18 aurás migrénben szenvedett (17 vizuális és 1 sensoros), további 35 beteg soha nem tapasztalt aura jelenséget. A cluster fejfájást vizsgáló tanulmányunkba tizenhét epizodikus cluster fejfájásban szenvedő beteget vontunk be. Az első tanulmányhoz 32, a második tanulmányba huszonhat egészséges alanyt válogattunk be kontrollnak.

Az fMRI adatokban a nyugalmi hálózatokat független komponens analízissel azonosítottuk [42]. A csoportkülönbségeket egy módosított kettős-regressziós módszerrel vizsgáltuk [43]. A hálózatok aktivitását wavelet dekompozícióval bontottuk fel öt frekvenciasávra. A kettős regressziós módszerben ezeket a szűrt időbeli lefutásokat használtuk az alany- és frekvenciaspecifikus aktivitástérképek azonosítására (időbeli regresszió). Ezeket a egyéni térképeket hasonlítottuk össze a csoportok között (térbeli regresszió).

2.2.3. Eredmények

Vizsgálatainkban megmutattuk, hogy aurás migrénes betegeknél egy viszonylag gyors frekvenciatartományban a nyugalmi aktivitás magasabb volt mint nem aurás migréneseik esetében. Bizonyos hálózatok aktivitása a fájdalommal megegyező oldalon cluster fejfájásban is megemelkedett.

2.2.4. Az eredmények jelentősége

Több vizsgálat is megerősítette, hogy a migrénes betegek kérge hyperexcitabilis. A vizsgált betegpopulációkat áttekintve azonban az a

következtetés vonható le VEP, TMS, PET és fMRI vizsgálatok alapján, hogy ez elsősorban az aurás migrénesekre igaz [44–48]. Ezek az eredmények megfelelnek annak amit mi találtunk a migrénes betegcsoportban. Az aurás migrénesek nyugalmi aktivitásának az amplitúdója magasabb volt mint a nem aurás betegeké. Bár direkt evidencia nincs arra, hogy a nyugalmi aktivitás amplitúdója, vagy frekvenciája összefüggésben állna az elektrofiziológiai módszerekkel mért hyperexcitabilitással. Mivel azonban a BOLD jel amplitúdója jól korrelál a regionális szinaptikus aktivitással és a tüzelési rátával, és a hyperexcitabilitást is gondolhatjuk megnövekedett amplitúdójú BOLD fluktuációnak. Ennek a megnövekedett ingerlékenységnek a hátterében a kortikális neurotransmitter egyensúly eltolódása állhat. MR spektroszkópiás tanulmányok megmutatták, hogy interictálisan a glutamát/glutamin arány magasabb és a gamma amino vajsav koncentráció alacsonyabb migrénes betegekben [49, 50]. Bár cluster fejfájásban a kortikális hyperexcitabilitás kevésbé ismert, a közelmúltban egy tanulmánynak sikerült kimutatni kortikális hyperexcitabilitást clusteres betegekben az intrakortikális facilitáció és short intrakortikális inhibíció vizsgálatával [51]. Érdekes módon a szerzők a hyperexcitabilitást a fájdalommal ipsilateralis oldalon találták, mely megfelel a mi eredményeinknek is.

2.3 A krónikus fájdalom hátterében álló központi szenzitizáció fMRI vizsgálata patkánymodellben

2.3.1. Kérdésfeltevés

Tanulmányunkban a centrális szenzitizációt vizsgáltuk patkány gyulladáshoz közeli trigeminális fájdalommodelljében. Állatmodellünkben komplett Freund adjuváns (CFA) injekciót kaptak a patkány bajuszpárnájába ezzel hosszútávú fájdalmat váltva ki. A CFA a steril gyulladáshoz

társuló fájdalom vizsgálatára gyakran használt elegy, helyi fájdalom reakciót hoz létre, ismert immunpotenciátor [52]. Szenzoros stimulációként (mely nem fájdalmas szenzitizáció hiányában) levegő puff stimulációt alkalmaztunk a patkány bajúszpárnáján. Az agyi aktivációt blokk-design fMRI paradigmában mértük egy ultramagas térerejű kisállat MRI készüléken. A méréseket megismételtük a CFA alkalmazása utáni akut és a krónikus szakaszban is.

2.3.2. Módszertan

Huszonhat gyógyszer-naív felnőtt hím Sprague-Dawley-patkányt használtunk a kísérletekhez. Minden állatot öt alkalommal mértünk. A baseline mérést három egymást követő alkalommal ismételtük meg (5-8 nap telt el az egyes mérések között). Az alapvonal méréseket követően, még az anaesthesia hatása alatt az állatok 100 μ l CFA-t kaptak a bal bajúszpárnába. A rövid és hosszútávú hatásokat 48 órával és 7-8 nappal a CFA injekciót követően mértük. Az fMRI kísérlet alatt a bajúszpárnát 1 bar nyomású levegőfújásokkal ingereltük blokk-design szerint. Az fMRI kísérleteket egy 9,4 Teslás Varian MRI rendszeren végeztük.

Az adatok feldolgozása során standard humán eljárásokat ültettünk át a kisállat adatfeldolgozásba. Az adatok analízisét az általános lineáris modell (GLM) szerint végeztük. Az effektív kapcsolatokat a *dynamic causal modelling* módszerrel vizsgáltuk [53]. A funkcionális kapcsolatokat a régiók közötti parciális korrelációk vizsgálatával végeztük.

2.3.3. Eredmények

Vizsgálatunkban megmutattuk, hogy a trigeminus ellátási területén alkalmazott CFA által létrehozott fájdalmas gyulladás csökkenti a szenzoros stimulusra adott válasz a barrel kéregben. Krónikus hatásként azonban az aktivitás normalizálódik és az anterior cinguláris kéregben fokozott aktivitás jelentkezett. Továbbá a hálózati analízis megmutatta, hogy a krónikus fájdalom a komplex módon modulálja a somatosensoros rendszer funkcionális kapcsolatait.

2.3.4. Az eredmények jelentősége

Az anterior cinguláris kéreg a fájdalomérzékelés központi területe [54–56], és az egyetlen olyan terület, mely szerepet játszik a fájdalom érzékelésében és a leszálló fájdalom moduláló rendszerben is [57]. Az anterior cinguláris kéreg stimulációja csökkenteni tudja az averzív viselkedést a periaqueductialis szürkeállományon keresztül neuropathiás fájdalommodellben [58, 59]. Krónikus fájdalom hatására az agy struktúrális változását is leírták már állatmodellben és humán vizsgálatokban is. Ezek a vizsgálatok egyet értenek abban, hogy a különböző fájdalomfeldolgozásban résztvevő területek (inzula, prefrontális kéreg, szomatoszenzoros kéreg) mellett az anterior cinguláris és a retrosplenialis területek atrófiáját kapcsolható a krónikus fájdalomhoz [60, 61]. Ennek megfelelően a krónikus fázisban észlelt magasabb cinguláris aktivitás megfelelhet szenzitizációnak illetve a fokozott leszálló fájdalommoduláló rendszer aktivitásának.

A primer sensoros kéregben észlelt csökkent aktiváció az akut hatáshoz képest már a normalizálódást mutatta, de még mindig alacsonyabb volt mint a baseline kondícióban. Ezt még a krónikus fázisban is megfelelhet plató effektusnak.

A centrális szenzitizáció pontos mechanizmusa nem ismert, de plasticitás és a szinapszisok erősségének megváltozása feltehetőleg szerepet játszik a folyamatban. A fájdalom feldolgozásában résztvevő területeknek különböző funkciókat tulajdonítanak, mint például a szenzoros diszkrimináció, motiváció-érzelem, motoros válasz, figyelem, válasz szelekció stb. [62], ami azt sugallja, hogy a krónikus fájdalomban kialakuló centrális szenzitizáció kialakulhat ezen területek maladaptív interakciója miatt.

Az eredményeink azt igazolták, hogy a különböző kapcsolatok (effektív és funkcionális) hasonló módon változnak a krónikus fájdalom hatására. A legfontosabb eredményünk az volt, hogy a cinguláris kéreg kapcsolatrendszere változott meg, elsősorban a barrel kéreg felé irányuló moduláló kapcsolat erősödött.

2.4 A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban

2.4.1. Kérdésfeltevés

A jelen tanulmányban azt a cél tűztük ki, hogy cluster fejfájásban vizsgáljuk a subcorticalis struktúrák méretbeli eltéréseit egy olyan módszerrel amit külön a subcorticalis struktúrák volumetriájára fejlesztettek ki [63]. Továbbá, kihasználva a subcorticalis struktúrák jól szervezett belső rendezettségét a mikrostruktúrát is vizsgáltuk diffúzió tenzor képalkotással.

Két lehetséges kimenetelt feltételeztünk: (i) A visszatérő fájdalmas periódusok maladaptív plasztikus változásokat hoznak létre a fájdalomfeldolgozás szempontjából fontos subcorticalis struktúrákban. Ez megjelenhet a struktúrák méretbeli növekedésében valamint egy jobban organizált mikrostruktúra képében. (ii) Alternatív lehetőség-

ként a recurraló súlyos fájdalom degeneratív folyamatokat indíthat el, mely atrophia és szöveti desintegráció képében jelentkezhet.

Az olyan betegségekben mint a cluster fejfájás, ahol a fájdalom szigorúan unilateralis gyakran használják azt a módszert, hogy a betegek agyát a fájdalom oldaliságára standardizálják (a középvonalra tükrözik). Ezzel az alanszámot lehet növelni és a statisztika megbízhatóságát fokozni, azonban ez a módszer figyelmen kívül hagyja az agy normális lateralizációját. Ezért egy nagyobb egészséges populáción megvizsgáltuk, hogy az általunk vizsgált paraméterek (a subcorticalis struktúrák mérete és diffúziós paraméterei) mutatnak-e lateralizációt. Ezt követően ezt a nagy csoportot használtuk kontroll csoportként minden további összehasonlításban. Hogy a csoportok különböző méretét figyelembe vegyük az analízisben bootstrap módszert használtunk. A bootstrap módszer nagy számú random mintákat vesz a csoportokból (visszatevéssel) és az így elvégzett statisztikai értékekből kapott eloszlásból nem csak a csoportok különbségét tudja megmondani, de vizsgálja a statisztikai eredmény stabilitását is.

2.4.2. Módszerek

22 cluster fejfájásos alanyt vontuk be a tanulmányba (életkor: 38.10 ± 11.33 , férfi: 19). A clusteres (CH) csoportból valamennyien jobb kezesek voltak, 12-en bal (LHS-CH) és 10-en jobb (RHS-CH) oldali fejfájással. Kontroll csoportként 94 egészséges alanyt választottunk (életkor: 32.59 ± 10.43 , férfi: 50). Minden alany jobbkezes volt.

Az alanyokról nagyfelbontású T1 súlyozott és 60 irányú diffúzió súlyozott MRI felvételek készültek. A subcorticalis struktúrákat a FIRST programmal szegmentáltuk [63]. A subcorticalis struktúrák térfogatát és átlagos diffúziós paramétereit határoztuk meg.

Megvizsgáltuk a subcorticalis struktúrák méretének és diffúziós pa-

ramétereinek lateralizációját egészségesen. Az eltérő csoportméretek miatt bootstrap statisztikával vizsgáltuk a csoportkülönbségeket.

2.4.3. Eredmények

Ebben a vizsgálatban megváltozott mikrostruktúrájú subcorticalis magokat találtunk episodikus cluster fejfájásban szenvedő betegekben az interictalis periódusban. Ezek közül a változások közül néhány korrelált az egész élet alatt leszenvedett fejfájásos rohamok számával. Egy nagy alanszámú vizsgálatban megmutattuk, hogy a subcorticalis struktúrák diffúziós paraméterei egészségesekben lateralizációt mutat, ezért a fejfájás oldalától függő összesítése az adatoknak (tükrözés a midsaggitális vonalra) nem javalt.

2.4.4. Az eredmények jelentősége

Neuroimaging vizsgálatokban melyek egyoldali folyamatokat vizsgálnak szokás az adatokat a midsaggitális vonalra tükrözni, hogy ezzel is növeljék az alanszámot [64–66]. Ezt a módszert annak ellenére használják, hogy korábbi tanulmányok megmutatták, hogy a fehérállomány két oldala között jelentős különbség van [67,67–69]. Ehhez hasonlóan a subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereit is lateralizáltak találták [70]. Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a subcorticalis struktúrák tekintetében a középvonalra való tükrözés nem megengedhető módszer. Ennek megfelelően a cluster fejfájós csoportot egyként kezeltük és csak egy másodlagos szintű vizsgálatban analizáltuk a jobb és bal oldali fejfájós betegeket.

A fájdalommal járó szindrómák jól ismert tulajdonsága az agyban tapasztalható mikro és makrostruktúrális eltérések [65,71]. May korszakalkotó cikke fokozott szürkeállományi densitást talált az inferior,

posterior hypothalamusban, de a szürkeállományban nem talált más elváltozást sem a cortexben sem más subcorticalis struktúrában [72]. Más vizsgálatok azonban a corticalis szürkeállomány eltéréseit leírták [73]. A mi vizsgálatunk egy más módszerrel valamivel kisebb subcorticalis struktúrákat talált cluster fejfájós betegeknél, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Egy a közelmúltban megjelent vizsgálat felhívta a figyelmet rá, hogy a corticalis és subcorticalis térfogatok a fejfájás időpontjától függő dinamikus folyamatként változnak [64].

A fehérállomány mikrostruktúrájának az eltéréseit korábban már leírtuk [65, 71], de a subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereinek változását cluster fejfájásban a jelen tanulmány előtt nem vizsgálták. A subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereinek a változását egyéb fájdalom szindrómákban is csak keveset vizsgálták [74–78].

A kétoldali amygdala FA-ja volt magasabb betegeknél. Az amygdala a fájdalomfeldolgozás fontos központja, melyben főként a fájdalom emocionális és affektív tartalma kódolódik. Nem csak fontos központja a fájdalomfeldolgozásnak, de sűrű strukturális és funkcionális kapcsolata van más fájdalom feldolgozásban szerepet játszó központtal [79, 80]. Több tanulmány is megmutatta, hogy szignifikáns fájdalomhoz kapcsolható plaszticitás tud létrejönni az amygdalában. Ez az amygdalaris plaszticitás valószínűleg fontos szerepet játszik a félelemhez kapcsolódó memória kialakulásában [81, 82]. A hipotézisünk szerint cluster fejfájásban megváltozott amygdalaris diffúziónak hasonló háttere lehet. Érdekes módon a fájdalom feldolgozása az amygdalában erősen lateralizált [82], de ilyen jellegű lateralizációt nem találtunk a mi betegeink amygdalájában. Bár ismert, hogy a basalis ganglionok (pallidum, nucleus caudatus) aktiválódnak fájdalom hatására [83] és krónikus fájdalom szindrómák ezen struktúrák eltéréseit okozzák [84] a pontos szerepük továbbra is tisztázatlan.

3. fejezet

A sclerosis multiplex MRI markerei

3.1 A léziók és a tünetek összefüggése sclerosis multiplexben: A kliniko-radiológiai paradoxon

3.1.1. Kérdésfeltevés

A fentieknek megfelelően vizsgálatunkban részletes klinikai és kognitív értékelés eredményeit korreláltattuk voxelenként a léziók elhelyezkedésével. Az alanyok közötti regisztrációhoz non-lineáris algoritmust használtunk és a statisztikai értékelést permutáció alapú non-parametrikus teszttel végeztük.

3.1.2. Módszerek

A prospektív MRI vizsgálatunkba 121 sclerosis multiplex beteget vontunk be és egy 3 Teslás MRI készüléken T1 súlyozott és FLAIR felvételeket készítettünk. A manuális szegmentált léziókat binarizáltuk és standard térbe transzformáltuk, majd egy 4D file-ba konkaténáltuk. A klinikai tüneteket és a kognitív funkciókat voxelenként korreláltattuk a léziók megjelenésének valószínűségével.

3.1.3. Eredmények

Az EDSS pontok a lézió valószínűséggel a kétoldali hátsó kamraszarv és a jobb frontális kamraszarv körüli fehérállományban korreláltak. A szenzoros zavarok esetén a bal thalamus területén találtunk összefüggést a szenzoros tünetek megjelenése és a lézió megjelenés között. Összefüggést találtunk a koordinációs zavarok és a léziók lokalizációja között a jobb középső cerebelláris pedunculusban és a bal cerebelláris fehérállományban. A pyramidális tünetek tekintetében nem találtunk összefüggést az EDSS alpontszám és a lézió lokalizáció között.

A standardizált kognitív pontok (ZSCLTR, ZSSRT, ZSSDMT, ZSPASAT, ZSSTDR, ZSSRTDR, ZSWLG és ZSLTS) közül csupán a nyelvi funkció (WLG) mutatott szignifikáns korrelációt a lézió lokalizációval a fasciculus longitudinalis superiorinak megfelelően.

3.1.4. Az eredmények jelentősége

Tanulmányunkban a korábbi vizsgálatokhoz képest mind a klinikai és kognitív mérőskálák részletesebbek voltak, valamint az analízis módszerünk több új elemet is hordozott (nem lineáris regisztráció,

non-parametrikus statisztikai értékelés). Eredményeink szerint a fókális léziók elhelyezkedés összefüggésbe hozható klinikai és kognitív diszfunkciókkal anatómiailag értelmezhető területeken. Másrésről voltak funkciók melyekhez nem sikerült lézió lokalizációt társítanunk. Ez ráirányítja a figyelmet arra, hogy az analízis módszereink bár léptek előre a korábbi vizsgálatokhoz képest, mégsem elegendően szenzitívek olyan funkciók vizsgálatára, melyek komplex hálózatokban reprezentáltak.

Fontos meggondolni, hogy miért létezik a kliniko-radiológiai paradoxon és miért nem találunk még robosztusabb összefüggést a léziók lokalizációja és a klinikai és kognitív tünetek között [85].

- Tanulmányunkban nem vizsgáltuk az egyes léziók korát. Nem volt célunk, hogy az akut léziók és az átmeneti tünetek összefüggését vizsgáljuk. A T2 hyperintens léziók mérete és intenzitása megjelenésüket követően változik, de ritkán tűnnek el [86]. A léziókban a gyulladásos, degeneratív és regenerációs folyamatok valamint a gliosis párhuzamosan folyó események. Ennek megfelelően a léziók kora egy keresztmetszeti vizsgálatból meg nem mondható.
- A T2 hyperintens léziók nemcsak nem specifikusak, de vizsgálatunkban figyelmen kívül hagytuk az SM-ben található egyéb MR azonosítható patológiát. A T1 hypointens léziók szintén dinamikusán változó méretűek és intenzitásúak [87]. Mivel a patológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ún. ‘black-hole’-ok súlyos szöveti károsodásnak megfelelő MRI léziók elképzelhető, hogy a klinikai tünetekkel és a rokkantság fokával jobban összefügg [88]. Tanulmányunkban szintén nem vettük figyelembe a szürkeállományi atrófiát, mely a vizsgálatok alapján jobban korrelál a tünetekkel mint a T2 hyperintens léziók [89]. Ismert az is, hogy a normálisnak tűnő fehérállományban is kimutatható az MRI vizsgálatokkal a demyelinizáció, mely szintén hozzájárulhat a

klinikai és kognitív tünetekhez (?? fejezet).

- Tovább pontosíthatná az analízist, ha a léziók mellett az érintett pályarendszereket is vizsgálnánk. Logikusnak tűnik, hogy egy fehérállományi pálya sérülése tetszőleges helyen ugyanazt a tünetet okozza.
- A különböző korú léziók miatt szintén fontos meggondolni, hogy milyen plasticus mechanizmusok működnek az agyban. Ezek a kompenzatorikus mechanizmusok természetesen elfedhetik a léziók által kialakított tüneteket.

3.2 A szürkeállományi atrófia és a fehérállományi demyelinizáció összefüggése

3.2.1. Kérdésfeltevés

Vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy feltárjuk a fehérállományi patológia és a kérgi atrófia közti összefüggéseket sclerosis multiplexben. Elsősorban azt vizsgáltuk, hogy a fokális léziók patológiája, vagy a sokkal diffúzabb normálisnak tűnő fehérállományi patológia befolyásolja-e inkább a szürkeállományi atrófiát. Másodsorban Jehna eredményeit [90] alapulvéve, megvizsgáltuk a periventriculáris fehérállomány kivételes szerepét a szürkeállományi atrófia kialakulásában.

3.2.2. Módszerek

Tanulmányunkba 52 relapszáló-remittáló sclerosis multiplexszel diagnosztizált beteget vontunk be és 50, korban megfelelő egészséges

kontrollt. Az alanyoknak nagyfelbontású T2 súlyozott és FLAIR felvételei készültek, valamint 60 diffúziós iránnyal diffúzió súlyozott felvételei. A diffúziós felvételeket a TBSS módszerrel dolgoztuk fel [13], az agy és parciális volumen térfogatokat SIENAX módszerrel határoztuk meg [91]. A periventricularis fehérállományt a kamrák körüli 3 voxel vastagságú területként határoztuk meg. A diffúziós paraméterek eltérését a normálistól voxelenkénti z-értékként határoztuk meg és azt az egyes alanyokra átlagoltuk. Az agytérfogatot és az EDSS-t meghatározó compartmentális diffúziós paraméterek mintázatát a Partial Least Square (PLS) modelnélküli analízissel határoztuk meg.

3.2.3. *Eredmények*

Ebben a diffúzió tenzor képalkotó tanulmányban sclerosis multiplex betegekben vizsgáltuk szürkeállományi atrófia kapcsolatát a fehérállományi mikrostruktúrával négy kompartmentben. Feltételezésünk szerint, ha a szürkeállományi atrófia az axon-veszteséget jelző diffúziós paraméter változásokhoz köthető, az a távoli axonátvágások okozta másodlagos kérgi atrófiára utal. Másik elméletünk szerint, ha a kérgi atrófia a demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterekkel függ össze, akkor egy közös pathomechanizmus valószínűsíthető. Ezenkívül, ha elsősorban a periventricularis demyelinizáció mutat összefüggést az atrófiával, akkor közös cerebrospinalis folyadék mediálta folyamatok feltételezhetőek. Model-nélküli, partial least square analízisünk eredményei a második elméletet támogatták, miszerint a szürkeállományi atrófia elsősorban a léziókban és a periventricularis lézió-mentes fehérállományban megnövekedett átlagos és radialis diffúzivitással (mely feltételezhetően a demyelinizációval összefüggő diffúziós mintázat) mutatott összefüggést. A betegek klinikai rokantsági foka hasonló összefüggést mutatott a diffúziós eltérésekkel. Az axialis diffúzivitás változásának, mely az axon-vesztés feltételezett markere, mindkét esetben kisebb volt befolyása. Fontos, hogy a normálisnak-tűnő fehérállományi pathológia nem befolyásolta jelen-

tősen az atrófiát.

3.2.4. Az eredmények jelentősége

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a diffúziós paraméterek változásainak különböző mintázata különböző fehérállományi pathológiára utalhat. Sclerosis multiplex egérmodellekben [92,93], az axialis diffúzivitás változás axonkárosodásra, míg a radialis diffúzivitás változása a myelinkárosodásra utalt.

Ezek alapján az SM-ben leírt diffúzióparaméter változások széleskörű fehérállományi demyelinizációra utalnak. Ezek az eredmények hasonlóak a korábban leírtakhoz [94–98]. Habár fontos kiemelnünk, hogy szintén kiterjedt demyelinizációs jeleket találtunk a NAWM-ban, melyek csak ritkán kerültek leírásra a korábbi diffúzió tenzor képalkotó tanulmányokban. A tanulmányunkban használt nagyszámú diffúziós irány valószínűleg növelte a vizsgálatunk szenzitivitását. A lehetséges összefüggés az MD változások és a histopathológia között, valószínűleg a diffúzan abnormális fehérállományban talált lipid abnormalitásokban keresendő [99].

Még fontosabb, hogy a léziókban és a lézió-mentes periventriculáris fehérállományban látott demyelinizációra utaló diffúziós paraméter változás mintázat volt a szürkeállományi atrófia legerősebb prediktora. Mi több a nem-periventriculáris NAWM mikrostruktúra, még ha jelentős demyelinizáció mutatható is ki benne, kevésbé befolyásolja a szürkeállományi pathológiát. Az aránylag gyenge összefüggés az AD változások és a szürkeállományi atrófia között kizárta az első hipotézisünket, miszerint a kérgi atrófia a fehérállományi axonpusztulás másodlagos következménye lenne. Felmerülhet ugyan, hogy az axonális károsodással kapcsolatban a diffúziós méréseknek alacsony a szenzitivitása.

Még érdekesebb, hogy a lézió-mentes periventriculáris fehérállományban mért demyelinizáció-szerű diffúzió parameter mintázat megerősíti Jehna elméletét [90], miszerint a periventriculáris demyelinizáció és a kérgi atrófia hátterében azonos, cerebrospinalis folyadék eredetű folyamatok állhatnak. A periventricularis fehérállománynak más mély fehérállományi régiókkal szemben az a speciális tulajdonsága, hogy szoros közelségben van a cerebrospinalis folyadékkal. Hasonlóan, a periventriculáris léziók gyakran venulák körül alakulnak ki, valamint a Virchow-Robin terek sclerosis multiplexben kitágulnak [100, 101].

Mivel a szürkeállományi atrófia és a klinikai rokkantsági fok szoros összefüggést mutat, azt vártuk, hogy az EDSS-t legjobban prediktáló diffúziós paraméter mintázat hasonló lesz ahhoz, mely a szürkeállományi térfogatot is meghatározza. Azonban egy fontos különbséget ki kell emelnünk: a periventriculáris léziókban mért axialis diffúzitás, az axonkárosodás feltételezett markere, szintén szignifikáns összefüggést mutatott a rokkantsággal. Ezek az adatok alátámasztják a korábbi eredményeket, melyek arra utaltak, hogy szignifikáns összefüggés van az N-acetylaspartate (a neuronális/axonális integritás markere) és a rokkantság között [102].

4. fejezet

A demenciák MRI markerei

4.1 A normál öregedés: a subcorticalis struktúrák térfogatának életkor és nemi függése

4.1.1. Kérdésfelvetés

A jelen vizsgálatban automata deformálható felszínmodell alapú szegmentációt (FSL-FIRST) használtunk a subcorticalis struktúrák azonosítására. A parciális agytérfogatokat az FSL SIENAX programjával határoztuk meg, mely egy intenzitás alapú szegmentációs program. Multivariáns analízist futtatunk a következő kérdések megválaszolására: (i) a subcorticalis struktúrák nemi különbségei (a intracranialis térfogatra normalizálva ill. anélkül) (ii) az életkor és a nem interakciója a subcorticalis struktúrák méretét tekintve.

4.1.2. Módszerek

A vizsgálatunkba 51 egészséges férfiről (átlagéletkor 31.08 ± 10.03 év) és 50 nőről (átlagéletkor: 33.00 ± 11.34) készült nagyfelbontású T1 súlyozott MRI felvétel.

A teljes agytérfogatot a SIENAX programmal számoltuk [91]. A subcorticalis struktúrák szegmentálásához modell alapú szegmentációs/regisztrációs algoritmust használtunk [63]. A subcorticalis struktúrák méretét a teljes intracranialis térfogat (*v-scaling faktor*) szerint normalizáltuk

4.1.3. Eredmények

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a férfi agy nagyobb, mint a női és ez igaz a szürke- és fehérállományra, valamint a subcorticalis struktúrák méretére is. Mindazonáltal, amikor a fejméretre (intracranialis térfogatra) korrigáltuk az eredményeket, ezek a különbségek javarészt eltűntek, sőt a korrigált adatokat tekintve a nőknél nagyobb a corticalis és subcorticalis szürkeállomány mérete. A subcorticalis struktúrákat egyesével vizsgálva azt találtuk, hogy a nők fejméretre korrigált hippocampus mérete nagyobb, mint a férfiaké.

Talán fontosabb az az eredményünk, hogy az életkor előrehaladtával a corticalis és a subcorticalis szürkeállomány térfogata is csökken. Ez utóbbi akkor is szignifikáns csökkenést mutatott, ha korrigáltunk a teljes intracranialis térfogattal: a nucleus caudatusban, putamenben és a thalamusban férfiak esetén és a thalamusban nők esetén. A szürkeállományi térfogatban 21 és 58 életév között lineáris csökkenést találtunk. Érdekes módon ez a csökkenés gyorsabb volt a férfiak esetén.

4.1.4. Az eredmények jelentősége

A vizsgálatunkban talált eredmények két szempontból fontosak: (1) a használt módszertan, (2) az eredmények funkcionális implikációi.

(1) Bár az irodalom nagy része egyetért benne, hogy az életkorral együtt a szürkeállomány térfogatának csökkenése jár [103–108], de ezen vizsgálatok módszertana több szempontból különböző [109]. Meglátásunk szerint a tanulmányok közötti különbségért elsősorban módszertani különbségek és gyakran a kis elemszám tehető felelőssé. A legtöbb tanulmány VBM-et használt a subcorticalis struktúrák méretváltozásának azonosításához. Bár a VBM kiváló módszer a fokális szürkeállományi denzitásváltozások azonosítására, a FIRST módszert külön a subcorticalis szürkeállományi struktúrák vizsgálatára fejlesztették ki. Ennek megfelelően a VBM vizsgálatunk nem talált nemi vagy életkori hatást. Míg a VBM módszer a szürkeállomány valószínűségének voxelenkénti különbségét vizsgálja, addig a FIRST az intenzitást és az alakot egyszerre veszi figyelembe. Ez vezethet a nagyobb szenzitivitáshoz. Az MRI vizsgálatokban az életkort, a nemet és a fejméretet (intracranialis térfogat) általában zavaró változóként használják és a modellbe illesztve az általuk okozott zajt' kiszűrik. Az, hogy melyik változót használják a modellben, nagyban különbözik [110].

(2) Az eredményeink interpretációjának másik aspektusa a nemi és életkori különbségek hátterében álló celluláris, molekuláris és funkcionális mechanizmusok. Elsősorban a synapticus tisztogatást szokták a szürkeállomány térfogatának változása mögött emlegetni [111]. Patológiai vizsgálatok azt vetették fel, hogy nem elsősorban a neuronok száma, hanem azok mérete okozza a szürkeállomány méretének a csökkenését [112, 113]. Molekuláris szinten a NoGo-A, egy myelin asszociált neurit növekedést gátló protein expressziója csökken az évekkel [114].

A nők és férfiak nem egyenlő ütemű szürkeállományi változásának a háttérben álló okok nem tisztázottak, de hormonszintbeli eltérések és az agy hormonális hatásokra való érzékenysége valószínűleg szerepet játszik benne [115]. A strukturális különbségek mellett a subcorticalis struktúrák funkcionális különbségei is ismertek. Például az amfetamin nagyobb dopaminkirámlást tud létrehozni a férfi striatumban, mely a drog viselkedési hatásaival is összefüggésbe hozható [116]. A hippocampushoz köthető memória funkciók különböző képpen érintettek férfiakban és nőkben [117]. A peripartum hormonális változások befolyásolják a hippocampus funkcióját [118].

4.2 Corticalis és subcorticalis atrophia Alzheimer-kórban: A thalamus és a hippocampus parallel atrophiaja

4.2.1. Kérdésfeltevés

Vizsgálatunkban Alzheimer-kórban szenvedő betegek atrophiaját vizsgáltuk globális és regionális szinten. Keresztmetszeti vizsgálatban a globális agytérfogat változását, a neocorticalis és subcorticalis struktúrák atrophiaját vizsgáltuk. Kiemelten vizsgáltuk azt, hogy az egymással funkcionális-anatómiai összeköttetésben lévő struktúrák hasonló atrophiarátát mutatnak-e.

4.2.2. Módszertan

Alanyok

A vizsgálatunkban 12 Alzheimer-kórban szenvedő beteg és 13 egészséges kontroll személy vett részt. Az alanyokról nagyfelbontású T1

súlyozott felvételek készültek egy 3 Teslás MRI készüléken. A globális atrophíát SIENAX programmal értékeltük [91]. A szürkeállományi atrophia regionális eloszlását optimalizált VBM analízissel vizsgáltuk [119]. A subcorticalis struktúrák szegmentálását és azok fokális alakváltozásait a FIRST programcsomaggal végeztük [63].

4.2.3. Eredmények

Tanulmányunkban az Alzheimer-kórban tapasztalható atrophia integratív vizsgálatát végeztük el. Az agyi atrophia Alzheimer-kórban érinti a szürke- és a fehérállományt is. A neocorticalis atrophia kiterjedt területeken jelentkezett, de kiemelendő, hogy atrophia volt észlelhető a bilateralis mediotemporalis struktúrákban és néhány posterior területen, mint például a precuneusban. A subcorticalis struktúrákra fókuszált vizsgálatunkban a thalamus, hippocampus és az amygdala atrophiját találtuk Alzheimer-kórban. Érdekes módon a subcorticalis struktúrák mérete Alzheimer-kórban korrelált egymással, de egészségesekben hasonló korrelációt nem találtunk.

4.2.4. Az eredmények jelentősége

A volumetriás vizsgálatokkal talált hippocampalis és thalamicus atrophia mellett a vertex analízis a thalamus antero-medialis aspektusán ill. a hippocampus medialis oldalán talált atrophíát. Ezek az eredmények összecsengenek Zarei és Patenaude eredményeivel [120], akik hasonló módszerrel szintén az antero-medialis thalamus atrophiját találták. A neuropathológiai vizsgálatok szintén a thalamus antero-medialis területének atrophiját találták [121]. Az atrophia hátterében feltehetőleg az antero-dorsalis magcsoport és a lamina medullaris internában futó mamillohippocampalis pálya degenerációja okozza. A thalamus és a hippocampus közötti (a fornixon és a

corpus mamillarén keresztül) illetve a anteriodorsalis magcsoport és a retrosplenialis terület közötti sérült kapcsolat az Alzheimer-kórban észlelhető memóriazavarral hozható összefüggésbe [122, 123].

A korábbi MRI vizsgálatok szerint a hippocampus térfogatcsökkenése leginkább a CA1 alrégiónak felel meg, mely a fej medialis és a test lateralis oldalának feleltethető meg [124–126]. A mi vizsgálatunkban a hippocampus medialis zónájának befelé irányuló deformálódását találtuk együtt az össztérfogat csökkenéssel. A felszíni deformitás megfelelhet a terület alatti alrégiók atrophijájának [127] és ha ez így van, akkor az általunk talált terület a subiculumnak felelhet meg. Azonban fontos megjegyezni azt, hogy a vertexek elmozdulása nem feltétlen az alatta lévő terület atrophiját mutatja. Így az is elképzelhető, hogy az általunk észlelt változás tulajdonképpen az ellenoldalon lévő CA1 alrégió atrophiját jelzi.

Talán még fontosabb, hogy a subcorticalis struktúrák mérete Alzheimer-kórban jól korrelál, egészségesekben azonban hasonló összefüggést nem találtunk. Zarei és kollégái a thalamus azon részének atrophiját találták (hasonló terület, mint a mi vizsgálatunkban) mely a hippocampushoz kapcsolódik a fornixon keresztül [120]. Másrésről a hippocampus és az amygdala között is erős kapcsolat van [128]. Ez összességében arra utalhat, hogy az általunk vizsgált struktúrák atrophija nem egymástól független. Egy magyarázat lehet, hogy az egyik struktúra primer neurodegenerációja a vele kapcsolatban lévő másik struktúra szekunder degenerációját okozza. Hasonló következtetésre jutottak patológiai vizsgálatok is. Xuereb és kollégái szintén a thalamus anterio-dorsalis mag érintettségéről számoltak be Alzheimer-kórban [121]. A thalamus anterio-dorsalis magjának a kapcsolatrendszerre érdekes a mi eredményeink szempontjából. Ez az elülső magcsoport egyik oldalon a temporalis lebeny medialis limbikus részéhez kapcsolódik, a másik irányba a cingularis gyrushoz [120]. Mindkét terület kitüntetett szerepet játszik Alzheimer-kórban.

4.3 A diffúziós paraméterek változásának mintázata Alzheimer-kórban

4.3.1. Kérdésfeltevés

A jelen vizsgálatban célul tűztük ki a diffúziós paraméterek motívumainak és azok térbeli mintázatának vizsgálatát Alzheimer-kórban. A tanulmányunkban a kapcsolt független komponens analízist használtuk, hogy a különböző diffúziós paraméterekből álló multimodális adatot értelmezhető komponensekre bontsuk fel. A vizsgálatot a fehérállományi pályarendszerek közepére fókuszáltuk, hogy a regisztrációs hibákat csökkentsük.

4.3.2. Módszerek

A vizsgálatunkban 16 Alzheimer-kórban szenvedő beteg és 17 egészséges kontroll személy vett részt. Minden elanyról nagyfelbontású T1 súlyozott anatómiai felvétel és 30 irányú diffúziósúlyozott felvétel készült.

Az alanyok FA skeletonját a TBSS módszerrel alakítottuk ki és regisztráltuk egymáshoz [13]. Az így kapott 4D adatokat, kapcsolt független komponens analízissel elemeztük [129].

4.3.3. Eredmények

Tanulmányunkban multivariáns analízist használtunk az Alzheimer-kórban tapasztalható fehérállományi diffúziós eltérések mintázatának azonosítására. A legfőbb eredményünk, hogy a diffúziós eltéréseket az axialis diffúzivitás megnövekedése dominálja. Ez az axialis

diffúzitás növekedés a nagy pályarendszerek kereszteződésénél és a medio-temporalis struktúrák környezetében volt jellemző.

4.3.4. Az eredmények jelentősége

Két elmélet van az Alzheimer-kórban észlelhető fehérállományi dezintegrációról. A *retrogenesis* modell azt mondja, hogy a dezintegráció a myelogenesis-sel ellentétes irányba haladó folyamat [130]. A betegség során azok a neocorticalis asszociációs és allocorticalis vékony rostok érintettek először és leginkább, melyek a legutoljára myelinizálódnak az ontogenesis során [131]. Az alternatív hipotézis az, hogy a fehérállományi dezintegráció a Waller-féle degenerációnak felel meg, melyet a szürkeállományi neurodegeneráció okoz [132]. Eredményeink, melyek az asszociációs rostok dezintegrációját és a parahippocampalis rostok károsodását egyaránt jelezték, a két hipotézis párhuzamos igazát támogatják.

Groves és kollégái szintén Alzheimer-betegek MRI felvételeit vizsgálták a kapcsolt független komponens analízist leíró cikkükben [129]. A két vizsgálat azonban különbözik, mert ők a fehérállományi diffúziós eltérések mellett a szürkeállományi atrophíát is vizsgálták. Ennek megfelelően analízisükben a komponensek a fehérállományi dezintegráció és a kérgi atrophia komplex kovariációját írják le. Ezzel azt feltételezték, hogy a fehérállományi dezintegráció a szürkeállományi atrophíával és a neurodegenerációval kapcsolt folyamat (vagy legalábbis hasonló dinamizmust mutat). Bár ez ésszerű, a két folyamat független progresszióját sem szabad kizárni (pl.: retrogenesis modell). Talán ez lehet annak a hátterében is, hogy analízisükben az egyik komponens (#2) együtt tartalmazta a szürkeállományi atrophíát és a fehérállományi dezintegrációt és egy másik komponens kizárólag fehérállományi diffúziós eltéréseket tartalmazott (#11).

Bár az az általános vélemény, hogy Alzheimer-kórban a primer pat-

hológia a szürkeállományt érinti, de arra is több adat utal, hogy a kognitív diszfunkció hátterében a különböző agyterületek funkcionális és/vagy strukturális szétkapcsolódása állhat [133]. Korábbi humán *in vivo* diffúzió [134] és funkcionális MRI tanulmányok [135, 136] igazolták ezt a felvetést, emellett humán [137] és állatmodellek [138] szövettani vizsgálata is megerősítette. Az is ismert, hogy az $A\beta$ a fehérállományban is megtalálható [139] és a regionálisan specifikus myelindegeneráció már a τ és amyloid pathológiai megjelenése előtt kifejlődik állatmodellben. Azt is megmutatták, hogy az amyloid $\beta 1 - 42$ oligomerek gátolják a myelininformációt *in vivo* [140]. Az oligodendrogláról tudjuk, hogy érzékeny a $A\beta$ -ra [141], az oxidatív stresszre [142], azokra a faktorokra melyek központi helyet foglalnak el az Alzheimer-kór pathogenesisében [143].

4.4 A normal pressure hydrocephalus és az Alzheimer-kór elkülönítése a fehérállományi diffúziós paraméterek alapján

4.4.1. Kérdésfeltevés

Tanulmányunkban összehasonlítottuk a teljes agyi fehérállomány integritását Alzheimer és normal pressure hydrocephalus (NPH) betegekben. Feltételezzük, hogy a két betegségben észlelt fehérállományi elváltozások eltérő térbeli eloszlást és mintázatot mutatnak, mely alapján elkülöníthetők lesznek.

4.4.2. Módszerek

Összesen 48 alany vett részt a vizsgálatban: 17 NPH beteg, 14 AD beteg és 17 egészséges alany. Minden alanyról 3 Teslán készült nagy-

felbontású T1 súlyozott felvétel és 30 irányú diffúzió súlyozott felvétel. A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a csoportok összehasonlításához a TBSS algoritmust használtuk [13].

4.4.3. Eredmények

Mérhető különbséget találtunk a fehérállományi mikrostruktúrájában NPH betegekben AD betegekhez és egészségesekhez viszonyítva. A legmarkánsabb eltérés NPH-ban a növekedett FA volt a corticofugalis rostokban az oldalkamra mellett, melyhez megnövekedett MD és L1 is társult. Ezzel ellentétben, a posterior callosalis fehérállományban csökkent FA-t és növekedett RD-t találtunk. Ezen felül a megnövekedett oldalkamrák mérete negatív összefüggést mutatott a frontalis fehérállományi FA értékével AD-ben és a harmadik agykamra pozitív korrelációt mutatott a frontalis és parietalis periventricularis fehérállomány FA értékével NPH-ban.

4.4.4. Az eredmények jelentősége

A corpus callosumban és a posterior periventricularis fehérállományi rostokban mért FA csökkenés NPH-ban magyarázható lehet a callosalis és periventricularis rostok mechanikus nyomásával, mely axondegenerációhoz vezet [144]. A liquor beivódása a periventricularis fehérállományba megnövekedett nyomást okoz, és a következményes extracellularis oedema szintén befolyásolhatja a megváltozott diffúziós paramétereket [145]. További magyarázat lehet, hogy a kamrák feszülése a corpus callosum rostjainak főként antero-posterior irányú feszüléséhez vezethet és a splenium rostjainak craniocaudalis feszülését okozhatja. Mindkét esetben a feszülés merőleges a fő rostirányra a corpus callosumban, ami csökkent FA-t és növekedett RD-t eredményezhet [146].

A megnövekedett FA háttérében két alternatív hipotézist tartunk valószínűnek, ami főként a megnövekedett L1 következménye lehet a periventricularis corticofugalis rostok tekintetében. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a megnőtt mechanikai nyomás, ami a csökkent liquor felszívódásból adódik, kamrafeszüléshez vezet és nyomja a fehérállományi rostokat, ami pedig a kanyargó rostok számát csökkenti egy voxelben, ez pedig a víz növekedett diffúzióját eredményezi a rostokkal párhuzamosan. A másik magyarázat az lehet, hogy a kereszteződő rostok, melyek a corpus callosumon keresztül futnak (ahol a csökkent FA-t találtuk), degenerációja következtében csökken a perpendicularis diffúzivitás. Habár nem találtunk csökkenést a RD-ban, mégis a második hipotézis tűnik valószínűbbnek.

A NPH diagnózisa során az Alzheimer-kór jelenti a legfontosabb differenciáldiagnosztikai kérdést és gyakran a NPH társbetegségként azonosítják. A mi vizsgálatunk is, egy korábbi DTI tanulmányhoz hasonlóan [147], megnövekedett MD értékeket talált AD-ben a kontroll csoporthoz képest. Magas MD értéket magyarázhat a csökkent axonalis átmérő és a megnőtt extracelluláris tér, ami a liquor megnőtt diffúziójának eredménye a periventricularis térben. Ez pedig együtt jár a valószínűsíthetően emelkedett intraparenchymalis liquor termeléssel és a növekedett agyi perfúzióval [146,148]. A regionális változások bal oldalon kifejezettebben jelentkeztek, habár a statisztikai küszöb csökkentésével mindkét oldalon mutatkoztak eltérések.

Vizsgálatunk másik jelentős eredménye, hogy összefüggést tudtunk kimutatni a diffúziós paraméterek és a külső-belső liquorterek tágassága között. AD-ben a kamrák tágulását ex vacuo jelenségnek gondolják, ezért az FA csökkenés, ami korrelál a kamrák tágasságával, jele lehet a zajló neurodegenerációnak. Ezzel szemben, a pozitív korreláció a periventricularis FA és a harmadik agykamra tágassága között egy mechanikai hatás lehet, amit a megnövekedett kamrai nyomás okoz. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a harmadik agykamra tágasságának mérése fontos helyet foglal el a NPH diagnózisában alkalmazott különböző liquortér-térfogat számí-

tások és indexek között [149].

4.5 A preklinikai Huntington-kór diffúzió tenzor biomarkerei

4.5.1. Kérdésfeltevés

Vizsgálatunkban azt tűztük ki célul, hogy Huntington-kór fehérállományi dezintegrációját vizsgáljuk diffúzió tenzor képalkotással. Azt szeretnénk volna megvizsgálni, hogy a mikrostrukturális eltérések hogyan korrelálnak a neurodegenerációval, melyet a CAG repeat szám és az életkor szorzatával jellemeztünk.

4.5.2. Módszertan

A vizsgálatban hét preszimptomatikus, mutációt hordozó beteg és 10 kontroll személy vett részt. Az alanyokról 1,5 Teslán készült nagyfelbontású T1 súlyozott felvétel és 60 diffúziós irányú diffúzió súlyozott felvétel. A csoportok közötti diffúziós különbségeket a TBSS algoritmussal vizsgáltuk [13]. A modell a csoport-hovatartozást valamint a neurodegenerációs pont (CAG repeat szám és az életkor szorzata) kódolta.

4.5.3. Eredmények

Vizsgálatunkban a fehérállomány mikrostrukturáját jellemző diffúziós paraméterek eltéréseit találtuk tünetmentes Huntington-kóros betegekben. A neurodegeneráció fokát leíró pontszám (CAG repeat

szám és az életkor szorzata) korrelált a bal frontális fehérállomány mikrostruktúráját leíró diffúziós paraméterekkel.

4.5.4. *Megbeszélés*

Az imaging biomarkereknek főleg a betegség kezdeti fázisában lehet szerepük, amikor tünetek még nem jelentkeznek. Egy ilyen marker potenciális neuroprotektív gyógyszerek hatásának utámkövetésében kaphat szerepet. Vizsgálatunkban megmutattuk, hogy a diffúziós paraméterek már a betegség korai fázisában, a klinikai vagy kognitív tünetek megjelenése előtt kiterjedt eltéréseket mutatnak. Ezek az eredmények beleillenek az irodalomban eddig közölt eredmények sorába [150–155]. A vizsgálatunkban a tünetek kialakulásáig számított idő átlaga 19.81 év volt. Ez felveti azt a lehetőséget, hogy a diffúziós paraméterek az atrophiánál is szenzitívebb biomarkerek lehetnek.

Vizsgálatunkban a CAG repeat szám és az életkor egyszerű szorzatát használtuk a neurodegeneráció leírására. Két alternatív lehetőséggel szemben választottuk ezt a módszert: (i) CAG repeat szám, (ii) a tünetek megjelenéséig számított idő (years-to-onset). A Huntington pathomechanizmusának egyik lehetséges háttere, hogy a mutált IT15 gén és a polyglutamine expanszió a huntingtin protein toxikus hatását hozza létre [156]. Egy keresztmetszeti vizsgálatban a kumulatív neurodegenerációt lehet mérni, viszont a CAG repeat szám önmagában csak a progresszió sebességét szabhatja meg és ezt egy longitudinális vizsgálatban lehetne jól mérni. Talán ez lehet annak a magyarázata, hogy korábbi keresztmetszeti DTI tanulmányok nem találtak összefüggést a CAG repeat számmal [152–154, 157, 158]. Másik lehetőségként a tünetek megjelenéséig tartó időt (years-to-onset) lehetne használni. Ezzel az a gond, hogy több faktor is befolyásolhatja. Ismert, hogy a tünetek megjelenésének az idejét a CAG repeat szám határozza meg legnagyobbbrészt, de ez is összességében csak a variabilitás 73%-ért felelős [159]. A maradék variabilitást további ge-

netikai [160–162] és környezeti faktorok határozzák meg. Ezek közül vannak olyanok, melyek potenciálisan az agy struktúráját is megváltoztatják, míg mások feltehetőleg nincsenek rá hatással. Ennek megfelelően azt gondoljuk, hogy van értelme a toxikus faktor erősségét és a hatás idejének hosszát figyelembe venni, amikor a kumulatív neurodegenerációt mérjük.

4.6 A Huntington-kór tünetmentes szakaszában észlelhető atrophia longitudinális vizsgálata

4.6.1. Kérdésfeltevés

Tanulmányunkban azt a célt tűztük ki, hogy (i) megvizsgáljuk a tünetmentes Huntington-kórban szenvedő betegek szürkeállományi atrophiaját egészségesekhez képest; (ii) megértsük, hogy az atrophia hogyan korrelál a betegséget okozó CAG repeat expansióval, (iii) valamint, hogy egy 24 hónapos utánkövetés során az atrophia dinamizmusát vizsgáljuk.

4.6.2. Módszertan

A vizsgálatban ugyanaz a hét preszimptomatikus mutációhordozó és 10 kontroll személy vett részt, mint a korábbi TBSS vizsgálatunkban. Az alanyokról 1,5 Teslán készült nagyfelbontású T1 súlyozott felvétel három egymás követő évben. A globális atrophiaát a SIE-NAX módszerrel határoztuk meg [91], a regionális szüreállományi atrophiaát optimalizált VBM analízissel vizsgáltuk [119].

4.6.3. Eredmények

Tünetmentes Huntington-betegekben szürkeállományi atrophíát találtunk a bilateralis sulcus temporalis superiorinak megfelelően, és a bal gyrus frontalis mediusban. Negatív korrelációt találtunk a szürkeállományi térfogat és a CAG repeat szám között. 24 hónap alatt fokozatos szürkeállományi, fehérállományi és teljes agy atrophíát találtunk, mely a szürkeállományban a frontalis lebenyben volt a legkifejezettebb.

4.6.4. Az eredmények jelentősége

Magasabb CAG repeat szám gyorsabb klinikai betegségprogresszióval hozható összefüggésbe [163] és a tünetek megjelenése is korábbra tehető nagyobb CAG expanzió esetében [164]. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy tünetmentes betegekben a CAG repeat szám is hatással van a szürkeállományi atrophíára. Egy korábbi pathológiai tanulmány összefüggést mutatott ki a corticalis atrophia és a CAG repeat szám között, azonban a subcorticalis atrophia mértéke és a mutáció között nem talált összefüggést [165]. Keresztmetszeti vizsgálatokban a CAG repeat szám összefüggést mutatott a striatalis atrophíával [166–168]. Azt is megmutatták, hogy Huntington-betegekben ez a korreláció regionálisan specifikus, a frontalis, occipitalis és parietalis valamint a cerebellaris atrophia függ össze a CAG repeat számmal [169, 170]. Ezzel szemben tünetmentes betegekben az agyi atrophia gyorsabb volt, de nem találtak összefüggést az atrophiaráta mértéke (6 hónapon keresztül) és a CAG repeat szám között [171]. Egy nagyobb csoportot vizsgálva azonban azt találták, hogy az agyi atrophia éves 0,12%-al nagyobb volt a CAG repeat szám 1-gyel történő emelkedése esetén [168]. Korábbi longitudinális VBM analízisek tünetmentes betegek esetén csak subcorticalis atrophíát találtak, corticalis szürkeállományi fogyatkozást nem észleltek [172].

5. fejezet

Összefoglalás és konklúzió

A modern neurológiában az orvos a különböző gyógymódok egyre nagyobb tárházát éri el, a kutatókn pedig egyre nagyobb a nyomás, hogy új terápiás alternatívákat találjon a betegeknek és az őket gondozó orvosoknak. A kezelések egy részét érdemes lenne a tünetek megjelenése előtt elkezdeni (mint például Huntington-kórban), hatékonyságuk viszont csak szenzitív biomarkerek használatával ellenőrizhető. Ehhez hasonlóan, olyan betegségekben, melyek relapszusokkal zajlanak és az állapotrosszabbodások között viszonylag hosszú tünetmentes periódusok telnek el, nehéz csak a klinikai tünetekre támaszkodva megítélni egy gyógyszer hatékonyságát.

Ennek megfelelően a biomarkereknek egyre fontosabb szerep jut a gyógyszerfejlesztésben és a klinikumban. Egy jó biomarkernek három feltételnek kell megfelelnie: (i) szenzitív és specifikus módon kell tükröznie a háttérben zajló patológiai folyamatokat, (ii) jól megismételhetőnek és könnyen elérhetőnek kell lennie, (iii) előnyt jelent a vizsgálómódszerek noninvazivitása. Ez utóbbi szempontnak a

strukturális MRI biomarkerek kiválóan megfelelnek. A kérdés, hogy találunk-e olyan markert, mely a kórfolyamatot jól tükrözi és megismételhető.

5.1 A szürkeállományi térfogat változása mint biomarker

Mielőtt a betegségekben észlelhető szürkeállományi térfogatváltozásokat megvizsgáljuk, meg kell értenünk, hogy biomarkerünk egészségesekben hogyan viselkedik. Vizsgálataink megmutatták, hogy a nemi különbségeket fontos figyelembe venni a subcorticalis struktúrák méretének vizsgálata során, valamint, hogy az életkorral ezen struktúrák mérete változik. Fontos, hogy ez a két tényező nem függetlenül befolyásolja az agy, illetve annak struktúráinak méretváltozását. Vizsgálataink azt mutatták, hogy férfiak esetén a szürkeállomány megfogyatkozása az életkorral gyorsabb ütemű, mint nőkben [173]. Azt is figyelembe kell venni, hogy ezen képletek mérete eltér a két hemispheriumban, ezért a tünetek oldala szerinti normalizálás nem megfelelő módszer [174].

A következő kérdés, hogy mi a kapcsolat az MRI-vel mért szürkeállományi méret és a patológiai változások között. A neurodegeneratív betegségekben, ahol a primer patológia a neuronok pusztulása, az atrophia direkt kapcsolatban lehet a szövettani vizsgálatok során észlelt neuronszámcsökkenéssel. Alzheimer-kórban az MRI-vel mért atrophia mértéke jól korrelál a neuronveszteség fokával [175, 176], a neurofibrilláris kötegekből számolt Braak-stádiummal [177–180], az immunfestéssel kimutatható τ patológiával [179], de az $A\beta$ mennyiségével rossz a korreláció [181]. Huntington-kórban a magasabb CAG repeat szám nem csak a gyorsabb klinikai betegségprogresszióval [163] és a tünetek korábbi megjelenésével [164] hozható összefüggésbe, de vizsgálatunkban azt is megmutattuk, hogy a szürkeállományi

atrophiára is hatással van a CAG repeat szám már tünetmentes betegekben is [182].

Sclerosis multiplexben két hipotézist fogalmaztunk meg a szürkeállományi atrophia hátterében: (i) A távoli fehérállományi léziók ‘dying-back’ axondegenerációt és szekunder módon kérgi atrophiát hoznak létre [183], (ii) a primer pathológia a szürkeállományban van és ez alakítja ki az atrophiát [90, 184, 185]. Vizsgálataink azt mutatták, hogy elsősorban a periventricularis fehérállomány (léziótól független) dezintegrációjával függ össze a kérgi atrophia [186]. Ez azt jelzi, hogy az atrophia hátterében nem szekunder folyamatok, hanem primeren a kéregben folyó pathológia lehet a felelős. A periventricularis területek kiemelt szerepe az atrophia meghatározásában azt is felveti, hogy közös liquoroldékony faktor felelős az atrophiáért és a periventricularis demyelinizációért [90].

Az atrophia hátterében álló távoli folyamatok szintén érdekesnek mutatkoztak vizsgálataink alapján. Azt találtuk, hogy egészségesekben a subcorticalis struktúrák mérete nem függ össze, vagyis az, hogy egy alany nagyobb pl. a thalamusa, nem jelenti azt, hogy a putamene is nagyobb [187]. Ezt az eredményt később egy nagyobb 101 fős egészséges csoporton is megerősítettük (Király és Kincses nem publikált adat). Alzheimer-kóros betegek esetében azonban összefüggést találtunk a thalamus és a hippocampus mérete között [187]. Továbbá a thalamus azon részén találtunk atrophiát, mely feltehetőleg a hippocampushoz kapcsolódik. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy az egyik struktúra megfogyatkozása szekunder módon indukálja a másik struktúra atrophiáját. Ennek hátterében állhat a funkcionális bemenet csökkenése, de a neurodegeneráció transaxonalis progressziója is felmerült [188].

A fejfájásbetegségek esetén már kicsit más a helyzet. Itt két különböző lehetőséget tudtunk elképzelni: (i) A fejfájást kiváltó visszatérő kóros folyamatok különböző transzmitterek (pl.: glutamát, gyulladásos citokinek) felszabadulásával degeneratív folyamatokat hoznak

létre, melyek szürkeállományi atrophíához vezetnek. (ii) A visszatérő fájdalmas periódusok a fájdalom hálózat kapcsolatainak megerősítése révén maladaptív plasztikus változásokat hoznak létre, melyek volumennövekedés képében jelennek meg. Cluster fejfájásban a jobb oldali pallidum mérete kisebb volt, mint egészségesekben. Bár a változás nem volt nagy mértékű, mégis arra utal, hogy a pallidumban valamilyen degeneratív folyamat megy végbe [174]. Korábbi vizsgálatok hasonló következtetésre jutottak [72, 73]. May a hypothalamusban talált szürkeállományi denzitás csökkenést, mely a pathomechanizmus magyarázatának egyik fontos sarokköve. Azonban nem szabad azt elfelejteni, hogy ezek a folyamatok a fájdalom megjelenésétől függő dinamikus változások egy időpillanatban észlelt jelei [64].

Az atrophíával kapcsolatos vizsgálatok akkor válnak igazán érdekessé, amikor azokat megpróbáljuk bevezetni a klinikai gyakorlatba. Sclerosis multiplexben az agyi atrophia már régóta a klinikai vizsgálatok része és egy gyógyszerrel kapcsolatban elvárásként támasztják, hogy pozitív hatással legyen az agytérfogat fogyatkozására is [89, 189–198]. A klinikai gyakorlatban azonban még nem terjedt el az atrophia mérése. Ehhez akkor kerültünk közelebb, amikor DeStefano és munkacsoportja meghatározta az egészségesek és a betegek atrophíája közötti cut-off értéket [199] és ezt bevonták a NEDA-4 (*No Evidence of Disease Activity*: relapszus, EDSS progresszió, új lézió, atrophia) koncepciójába [200]. Ezeket a vizsgálatokat mi is megismételtük egy magyar betegcsoporton, és a cut-off értéket hasonlónak találtuk, mint az olasz munkacsoport (Tóth és Kincses nem publikált adat).

5.2 A fehérállományi mikrostruktúra mint biomarker

Bár a diffúziót az agyban relatíve nagy voxelméretben mérjük, mégis, a mérés paramétereinek megfelelő megválasztásával elérhető, hogy

mikroszkopikus struktúrákról szerezzünk információt. Ha abban az időtartományban vizsgáljuk a víz diffúzióját, amíg a celluláris struktúráknak megfelelő távolságot mozdul el, csökkent diffúziót mérhetünk, ha ezen idő alatt a víz mozgását valami gátolja az adott irányban. Több irányból vizsgálva az adott voxel diffúziós profilja információval szolgált a lokális mikrostruktúráról.

Természetesen minél több irányból mérjük a diffúziót, annál pontosabb képet kaphatunk a szövetek összerendezettségéről. Kérdés az, hogyan kell megmérni a diffúziót, hogy stabil eredményt kapjunk. A különböző tanulmányok melyek valódi vagy szimulált adatokat használtak 6 és 30 különböző irányból mért diffúziót javasolnak a stabil méréshez [201–204]. Saját eredményeink azt mutatják, hogy bár kis változás van, de 30 iránynál jobban is érdemes megemlíteni a diffúziós irányok számát. Azt is érdemes figyelembe venni, hogy a fehérállomány különböző részein (pl.: a fehérállományi skeleton-ban, melyet a TBSS analízishez használunk) a mérés szórása különböző (Kincses és Kincses nem publikált adat).

A diffúziós paraméterek változása megfeleltethető szövettani változásoknak. Egérmodellben az átvágott idegekben csökkent az FA, majd az axonregenerációt követően az FA ismét normalizálódni kezdett. Mi több, az FA és az axialis diffúzitás szignifikáns összefüggést mutatott az axonok számával [205]. Három nappal azután, hogy egerek retinájában ischaemiát idéztek elő, jelentős axialis diffúzitás csökkenést mértek, miközben a radialis diffúzió nem változott. Ezek a változások konzisztensek voltak a szövettani eltérésekkel, melyek jelentős axialis degenerációt mutattak demyelinizáció nélkül. Két nappal később, a szövettani vizsgálatok során kimutatott myelindegenerációval egyetértésben a radialis diffúzitás megemelkedett [206]. Egy újszerű egérmodellt használó tanulmányban kombinálták a cuprizone-indukálta demyelinizációt és a kísérletes autoimmun encephalomyelitist. Kimutatták, hogy az axonalis károsodás és a sejt infiltráció az axialis diffúzitás változásaihoz vezet, míg a cuprizone kezelés után kialakult elsődleges demyelinizáció a radialis

diffúzió változását okozza axialis diffúzivitás változás nélkül [207]. Humán agy post-mortem vizsgálatai során a fixáció előtti és utáni myelintartalom összefüggést mutatott a radialis és átlagos diffúzió valamint a frakcionális anizotrópia változásokkal [208].

Bár a fentieknek megfelelően az egyes diffúziós paraméterek specifikusnak tűnnek a különböző hisztopathológiai folyamatokra, mégis érdemes több diffúziós paraméter mintázatát vizsgálni, mint azokat egyesével. Az egyik ilyen analízisünk Alzheimer-kórban talált eredményeket, melyek támogatják a betegségben észlelhető fehérállományi eltérések hátterében álló két hipotézist [209]. Alzheimer-kórban a fehérállományi diffúziós eltéréseket elsősorban az axialis diffúzivitás határozta meg. Az eltérések térbeli elhelyezkedése alapján a szürkeállományi neurodegeneráció lehet a diffúziós eltérések hátterében, másrészt a myelinizációval ellentétes irányú változások is jelen vannak (retrogenesis modell).

Sclerosis multiplexben a vártak megfelelően a demyelinizációt jelző diffúziós paraméterek változásai vannak a középpontban. Eredményeinket korábbi vizsgálatokkal összehasonlítva érdemes látni, hogy a magas diffúziós irányok használata feltétlenül fontos. A vizsgálatunkban 60 különböző irányból mért diffúzió szinte az egész fehérállományban mutatott demyelinizációs jeleket, még a normálisnak tűnő fehérállományban is. Korábbi vizsgálatok jóval kevesebb diffúziós irányt használva, csak a periventricularis fehérállományban azonosították a betegség jeleit [210].

Primer fejfájásbetegségekből a diffúziós eltérések nem olyan magától értetődőek, mint ahogy azt sclerosis multiplexben látjuk. Azt feltételeztük, hogy két mechanizmus alakíthat ki fehérállományi diffúziós eltéréseket: (i) A fejfájás során a pathomechanizmusban szerepet játszó hyperexcitabilitás, kúszó depolarizáció, steril neuroinflammáció mind degeneratív elváltozásokhoz vezethetnek primeren a fehérállományban vagy szekunder módon a szürkeállományból eredően. (ii) Alternatív mechanizmus lehet az, hogy visszatérő fájdalmas pe-

riódusok, illetve a corticalis hyperexcitabilitás megerősít bizonyos fájdalomfeldolgozásban szerepet játszó pályarendszereket. Ez a maladaptív plaszticitás a fehérállományi mikrostruktúra megváltozását eredményezi. Eredményeink azt mutatták, hogy primer fejfájásbetegségben kimutatható a fehérállományi mikrostruktúra megváltozása. Migrénben (javarészt nem aurás betegek) a fájdalom mátrix központjait összekötő frontális fehérállományban találtunk diffúziós eltérést [211]. Cluster fejfájásban kiterjedt, de főleg a fájdalommal ellentétes hemisphériumban találtunk fehérállományi mikrostruktúra változást [212]. Érdekes módon aurás migréneseket vizsgálva a fehérállományi diffúziós eltérések jóval kiterjedtebbek voltak, mint nem aurás migrénesekben (Szabó és Kincses nem publikált adat). Ez utóbbi adat egybecseng azokkal az eredményekkel, melyek szerint a fokozott corticalis excitabilitás jeleit aurás migrénben lehet megtalálni [46]. Ami a diffúziós paraméterek eltérésbeli mintázatot érinti, nem aurás migrénben és cluster fejfájásban csökkent FA-t és megnövekedett átlagos és radialis diffúzitást találtunk. Ez leginkább degeneratív folyamatoknak felelhet meg. Érdekes módon aurás migrénes betegekben az FA emelkedést mutatott és nem csökkenést. Ennek megfelelően felmerül, hogy a változások háttérében maladaptív plasztikus változások állhatnak.

A funkcionális MRI vizsgálatok értékelése lényegesen nehezebb, már akkor is, ha a vizsgálatok jel/zaj arányát tekintjük. Ennek megfelelően jelen idő szerint a cél nem az, hogy a vizsgált betegségek esetében az egyes betegeknél individuálisan értékelhető biomarkert hozzunk létre. Ezen vizsgálatok sokkal inkább a betegség pontos pathomechanizmusának megismerését célozzák. Vizsgálatainkban a nyugalmi fMRI hálózatok kevésbé tanulmányozott és ismert tulajdonságait egy új módszerrel közelítettük meg: a nyugalmi fMRI aktivitás amplitúdóját és frekvenciáját vizsgáltuk fejfájásbetegségekben. Azt tapasztaltuk, hogy a nyugalmi aktivitás amplitúdója bizonyos hálózatokban és bizonyos frekvenciasávokon megemelkedett aurás migrénesekben és cluster fejfájásban szenvedő betegekben. Ennek háttérében elsősorban a corticalis hyperexcitabilitás állhat, mely leginkább

aurás migrénes betegekre jellemző [44–48]. Bár cluster fejfájásban a corticalis hyperexcitabilitás kevésbé ismert, a közelmúltban egy tanulmánynak sikerült kimutatni corticalis hyperexcitabilitást clusteres betegekben [51]. Érdekes módon a szerzők a hyperexcitabilitást a fájdalommal ipsilateralis oldalon találták, hasonlóan ahhoz, ahogy mi is nagyobb amplitúdójú nyugalmi fMRI fluktuációt találtunk a fájdalommal ipsilateralis oldalon.

A hosszútávon fennálló fájdalom által okozott plasztikus változásokat patkányban vizsgáltuk. Eredményeink szerint nem csak a fájdalom feldolgozásában fontos szerepet betöltő központok aktivitása változik dinamikus módon, de a hálózatokon belüli kapcsolatok erőssége is összefüggésbe hozható a fájdalom kronifikációjával [213].

Összességében elmondható, hogy az MRI vizsgálatok nemcsak a neuroradiológiában szokásos kvalitatív leírásokkal hasznosak a betegségek diagnosztikájában és a terápiás válaszok utánkövetésében, hanem a felvételek kvantitatív értékelése (*neuroimaging*) fontos információval szolgált a betegségek pathomechanizmusáról és a betegség klinikai értékeléséről. A jövőben ez a fiatal tudományterület egyre inkább meg fog jelenni a mindennapos betegellátásban, melyhez jól képzett, multidiszciplináris tudással rendelkező, az élettudományokat, matematikát, informatikát és fizikát jól ismerő szakemberekre van szükség.

Hivatkozások

- [1] P. C. Lauterbur, *Clin Orthop Relat Res* (244), 3 (1989).
- [2] P. Mansfield, P. K. Grannell, *Phys. Rev. B* **12**, 3618 (1975).
- [3] K. Sas, A. Párdutz, J. Toldi, L. Vecsei, *J Neurol Sci* **299**(1-2), 55 (2010).
- [4] Z. T. Kincses, J. Toldi, L. Vecsei, *J Cell Mol Med* **14**(8), 2045 (2010).
- [5] Z. T. Kincses, L. Vecsei, *CNS Neurosci Ther* **17**(5), 345 (2011).
- [6] M. E. McLellan, S. T. Kajdasz, B. T. Hyman, B. J. Bacskaï, *J Neurosci* **23**(6), 2212 (2003).
- [7] D. Sirk, et al., *J Neurochem* **103**(5), 1989 (2007).
- [8] D. Pietrobon, M. A. Moskowitz, *Annu Rev Physiol* **75**, 365 (2013).
- [9] A. Cagnin, et al., *Lancet* **358**(9280), 461 (2001).
- [10] M. R. Minter, J. M. Taylor, P. J. Crack, *J Neurochem* **136**(3), 457 (2016).
- [11] J. Lewerenz, P. Maher, *Front Neurosci* **9**, 469 (2015).
- [12] M. Grilli, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(23), 12822 (2000).
- [13] S. M. Smith, et al., *Neuroimage* **31**(4), 1487 (2006).
- [14] T. E. J. Behrens, H. J. Berg, S. Jbabdi, M. F. S. Rushworth, M. W. Woolrich, *Neuroimage* **34**(1), 144 (2007).
- [15] G. Hadjipavlou, P. Dunckley, T. E. Behrens, I. Tracey, *Pain* **123**(1-2), 169 (2006).
- [16] J. Boyke, J. Driemeyer, C. Gaser, C. Büchel, A. May, *J Neurosci* **28**(28), 7031 (2008).
- [17] B. Draganski, et al., *Nature* **427**(6972), 311 (2004).

- [18] J. Scholz, M. C. Klein, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, *Nat Neurosci* **12**(11), 1370 (2009).
- [19] S. Teutsch, W. Herken, U. Bingel, E. Schoell, A. May, *Neuroimage* **42**(2), 845 (2008).
- [20] J. Afra, A. Proietti Cecchini, P. S. Sándor, J. Schoenen, *Clin Neurophysiol* **111**(6), 1124 (2000).
- [21] A. Antal, et al., *Cephalalgia* **25**(10), 788 (2005).
- [22] G. Braunitzer, et al., *Cephalalgia* **32**(6), 492 (2012).
- [23] S. K. Aurora, B. K. Ahmad, K. M. Welch, P. Bhardhwaj, N. M. Ramadan, *Neurology* **50**(4), 1111 (1998).
- [24] Z. Chadaide, et al., *Cephalalgia* **27**(7), 833 (2007).
- [25] M. Gawel, J. F. Connolly, F. C. Rose, *Headache* **23**(2), 49 (1983).
- [26] S. Dehbandi, E.-J. Speckmann, H. C. Pape, A. Gorji, *Eur J Neurosci* **27**(8), 2057 (2008).
- [27] H. Haghir, S. Kovac, E.-J. Speckmann, K. Zilles, A. Gorji, *Neuroscience* **163**(4), 1340 (2009).
- [28] Y. Cui, et al., *J Nucl Med* **50**(11), 1904 (2009).
- [29] A. May, *Brain* **132**(Pt 6), 1419 (2009).
- [30] C. J. Woolf, M. W. Salter, *Science* **288**(5472), 1765 (2000).
- [31] M. C. Hsu, et al., *Pain* **143**(3), 262 (2009).
- [32] U. Blankstein, J. Chen, N. E. Diamant, K. D. Davis, *Gastroenterology* **138**(5), 1783 (2010).
- [33] G. Arnold, U. Reuter, S. Kinze, T. Wolf, K. M. Einhäupl, *Cephalalgia* **18**(9), 644 (1998).
- [34] M. A. Moskowitz, *Headache* **47 Suppl 1**, S58 (2007).
- [35] H. Knotkova, M. Pappagallo, *Pain Med* **8**(4), 383 (2007).
- [36] G. D'Andrea, et al., *Cephalalgia* **11**(4), 197 (1991).
- [37] M. Longoni, C. Ferrarese, *Neurol Sci* **27 Suppl 2**, S107 (2006).
- [38] Y. Gursoy-Ozdemir, et al., *J Clin Invest* **113**(10), 1447 (2004).
- [39] C. Bernecker, et al., *Eur J Neurol* **18**(4), 571 (2011).
- [40] V. K. Gupta, *Expert Rev Neurother* **9**(11), 1595 (2009).
- [41] N. Yilmaz, et al., *Cell Mol Neurobiol* **31**(4), 579 (2011).
- [42] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, S. M. Smith, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1457), 1001 (2005).

- [43] N. Filippini, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(17), 7209 (2009).
- [44] G. Coppola, et al., *J Headache Pain* **16**, 92 (2015).
- [45] T. Sand, N. Zhitniy, L. R. White, L. J. Stovner, *Clin Neurophysiol* **119**(5), 1020 (2008).
- [46] F. Brigo, et al., *J Headache Pain* **13**(5), 339 (2012).
- [47] B. Cucchiara, R. Datta, G. K. Aguirre, K. E. Idoko, J. Detre, *Cephalalgia* **35**(7), 585 (2015).
- [48] R. Datta, G. K. Aguirre, S. Hu, J. A. Detre, B. Cucchiara, *Cephalalgia* **33**(6), 365 (2013).
- [49] H. Bridge, et al., *Cephalalgia* **35**(11), 1025 (2015).
- [50] J. González de la Aleja, et al., *Headache* **53**(2), 365 (2013).
- [51] G. Cosentino, et al., *J Pain* **16**(1), 53 (2015).
- [52] S. Lee, Y. Q. Zhao, A. Ribeiro-da Silva, J. Zhang, *Mol Pain* **6**, 79 (2010).
- [53] K. J. Friston, L. Harrison, W. Penny, *Neuroimage* **19**(4), 1273 (2003).
- [54] S. P. Cohen, J. Mao, *BMJ* **348**, f7656 (2014).
- [55] R. D. Treede, D. R. Kenshalo, R. H. Gracely, A. K. Jones, *Pain* **79**(2-3), 105 (1999).
- [56] T. V. P. Bliss, G. L. Collingridge, B.-K. Kaang, M. Zhuo, *Nat Rev Neurosci* **17**(8), 485 (2016).
- [57] F. Denk, S. B. McMahon, I. Tracey, *Nat Neurosci* **17**(2), 192 (2014).
- [58] C. J. LaBuda, P. N. Fuchs, *Neuroscience* **136**(1), 311 (2005).
- [59] K. Eto, et al., *J Neurosci* **31**(21), 7631 (2011).
- [60] A. May, *Pain* **137**(1), 7 (2008).
- [61] D. A. Seminowicz, et al., *Neuroimage* **47**(3), 1007 (2009).
- [62] K. D. Davis, M. Moayedi, *J Neuroimmune Pharmacol* **8**(3), 518 (2013).
- [63] B. Patenaude, S. M. Smith, D. N. Kennedy, M. Jenkinson, *Neuroimage* **56**(3), 907 (2011).
- [64] S. Naegel, et al., *Neuroimage Clin* **6**, 415 (2014).
- [65] N. Szabó, et al., *J Headache Pain* **14**, 64 (2013).
- [66] M. Teepker, et al., *Headache* **52**(2), 274 (2012).

- [67] H. Takao, N. Hayashi, K. Ohtomo, *Neuroscience* **193**, 291 (2011).
- [68] C. Büchel, et al., *Cereb Cortex* **14**(9), 945 (2004).
- [69] G. Gong, et al., *Neuroreport* **16**(15), 1701 (2005).
- [70] A. J. Fabiano, M. A. Horsfield, R. Bakshi, *AJNR Am J Neuro-radiol* **26**(5), 1089 (2005).
- [71] N. Szabó, et al., *Pain* **153**(3), 651 (2012).
- [72] A. May, P. J. Goadsby, *Curr Pain Headache Rep* **5**(1), 60 (2001).
- [73] M. Absinta, et al., *Cephalalgia* **32**(2), 109 (2012).
- [74] M. Deppe, et al., *Neuroimage Clin* **2**, 258 (2013).
- [75] B. M. Ellingson, et al., *Pain* **154**(9), 1528 (2013).
- [76] B. Kara, et al., *Clin Neuroradiol* **23**(1), 31 (2013).
- [77] G. Coppola, et al., *Eur J Neurol* **21**(2), 287 (2014).
- [78] J. Lutz, et al., *J Neurosurg* **124**(3), 823 (2016).
- [79] D. R. Bach, T. E. Behrens, L. Garrido, N. Weiskopf, R. J. Dolan, *J Neurosci* **31**(2), 618 (2011).
- [80] A. Mishra, B. P. Rogers, L. M. Chen, J. C. Gore, *Hum Brain Mapp* **35**(4), 1247 (2014).
- [81] E. Tsvetkov, W. A. Carlezon, F. M. Benes, E. R. Kandel, V. Y. Bolshakov, *Neuron* **34**(2), 289 (2002).
- [82] G. Ji, V. Neugebauer, *J Neurophysiol* **102**(4), 2253 (2009).
- [83] U. Bingel, J. Gläscher, C. Weiller, C. Büchel, *Cereb Cortex* **14**(12), 1340 (2004).
- [84] T. Schmidt-Wilcke, et al., *Pain* **125**(1-2), 89 (2006).
- [85] F. Barkhof, *Mult Scler* **5**(4), 283 (1999).
- [86] D. S. Meier, C. R. G. Guttmann, *Neuroimage* **32**(2), 531 (2006).
- [87] J. H. van Waesberghe, et al., *AJNR Am J Neuroradiol* **19**(4), 675 (1998).
- [88] F. Barkhof, J. C. McGowan, J. H. van Waesberghe, R. I. Grossman, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64 Suppl 1**, S77 (1998).
- [89] Z. T. Kincses, et al., *Ideggyogy Sz* **67**(9-10), 293 (2014).
- [90] M. Jehna, et al., *Ann Neurol* **78**(4), 530 (2015).
- [91] S. M. Smith, et al., *Neuroimage* **36**(4), 1200 (2007).
- [92] U. Nocentini, et al., *Brain Imaging Behav* **8**(3), 378 (2014).

- [93] S.-K. Song, et al., *Neuroimage* **26**(1), 132 (2005).
- [94] E. Raz, et al., *Radiology* **254**(1), 227 (2010).
- [95] O. Ciccarelli, et al., *Neurology* **56**(7), 926 (2001).
- [96] I. E. Ormerod, et al., *Brain* **110** (Pt 6), 1579 (1987).
- [97] K. M. Hasan, R. K. Gupta, R. M. Santos, J. S. Wolinsky, P. A. Narayana, *J Magn Reson Imaging* **21**(6), 735 (2005).
- [98] S. D. Roosendaal, et al., *Neuroimage* **44**(4), 1397 (2009).
- [99] C. Laule, et al., *J Neuropathol Exp Neurol* **72**(1), 42 (2013).
- [100] Y. Ge, M. Law, J. Herbert, R. I. Grossman, *AJNR Am J Neuroradiol* **26**(9), 2316 (2005).
- [101] J. Wuerfel, et al., *Brain* **131**(Pt 9), 2332 (2008).
- [102] S. Llufrui, et al., *JAMA Neurol* **71**(7), 840 (2014).
- [103] J. Barnes, et al., *Neuroimage* **53**(4), 1244 (2010).
- [104] E. Courchesne, et al., *Radiology* **216**(3), 672 (2000).
- [105] Y. Ge, et al., *AJNR Am J Neuroradiol* **23**(8), 1334 (2002).
- [106] H. Lemaître, et al., *Neuroimage* **26**(3), 900 (2005).
- [107] C. D. Smith, H. Chebrolu, D. R. Wekstein, F. A. Schmitt, W. R. Markesbery, *Neurobiol Aging* **28**(7), 1075 (2007).
- [108] R. Takahashi, K. Ishii, T. Kakigi, K. Yokoyama, *Hum Brain Mapp* **32**(7), 1050 (2011).
- [109] D. V. Callaert, A. Ribbens, F. Maes, S. P. Swinnen, N. Wenderoth, *Front Aging Neurosci* **6**, 124 (2014).
- [110] G. Perlaki, et al., *Neurosci Lett* **570**, 119 (2014).
- [111] S. J. Webb, C. S. Monk, C. A. Nelson, *Dev Neuropsychol* **19**(2), 147 (2001).
- [112] A. Peters, J. H. Morrison, D. L. Rosene, B. T. Hyman, *Cereb Cortex* **8**(4), 295 (1998).
- [113] R. D. Terry, R. DeTeresa, L. A. Hansen, *Ann Neurol* **21**(6), 530 (1987).
- [114] A. Kumari, M. K. Thakur, *Cell Mol Neurobiol* **34**(8), 1131 (2014).
- [115] A. M. Barron, C. J. Pike, *Front Biosci (Elite Ed)* **4**, 976 (2012).
- [116] P. Riccardi, et al., *Synapse* **65**(2), 99 (2011).
- [117] F. M. Guenzel, O. T. Wolf, L. Schwabe, *Neurobiol Learn Mem* **109**, 46 (2014).

- [118] L. A. M. Galea, B. Leuner, D. A. Slattery, *J Neuroendocrinol* **26**(10), 641 (2014).
- [119] J. Ashburner, K. J. Friston, *Neuroimage* **11**(6 Pt 1), 805 (2000).
- [120] M. Zarei, et al., *Neuroimage* **49**(1), 1 (2010).
- [121] J. H. Xuereb, et al., *Brain* **114** (Pt 3), 1363 (1991).
- [122] J. P. Aggleton, M. W. Brown, *Behav Brain Sci* **22**(3), 425 (1999).
- [123] S. S. Kaitz, R. T. Robertson, *J Comp Neurol* **195**(3), 527 (1981).
- [124] G. B. Frisoni, et al., *Brain* **131**(Pt 12), 3266 (2008).
- [125] A. I. Scher, et al., *Neuroimage* **36**(1), 8 (2007).
- [126] J. Xie, et al., *Hippocampus* **19**(6), 526 (2009).
- [127] J. G. Csernansky, et al., *Neuroimage* **25**(3), 783 (2005).
- [128] S. Colnat-Coulbois, et al., *J Neurosurg* **113**(6), 1135 (2010).
- [129] A. R. Groves, C. F. Beckmann, S. M. Smith, M. W. Woolrich, *Neuroimage* **54**(3), 2198 (2011).
- [130] B. Reisberg, et al., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **249 Suppl 3**, 28 (1999).
- [131] G. Bartzokis, *Neurobiol Aging* **25**(1), 5 (2004).
- [132] M. Coleman, *Nat Rev Neurosci* **6**(11), 889 (2005).
- [133] F. M. Gunning-Dixon, N. Raz, *Neuropsychology* **14**(2), 224 (2000).
- [134] Y. Liu, et al., *Neurobiol Aging* **32**(9), 1558 (2011).
- [135] X. Delbeuck, M. Van der Linden, F. Collette, *Neuropsychol Rev* **13**(2), 79 (2003).
- [136] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, V. Menon, *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(13), 4637 (2004).
- [137] G. B. Stokin, et al., *Science* **307**(5713), 1282 (2005).
- [138] M. K. Desai, et al., *Glia* **57**(1), 54 (2009).
- [139] A. E. Roher, et al., *Biochemistry* **41**(37), 11080 (2002).
- [140] M. Horiuchi, et al., *Neurobiol Aging* **33**(3), 499 (2012).
- [141] C. Zeng, et al., *J Neurochem* **94**(3), 703 (2005).
- [142] W. Deng, H. Wang, P. A. Rosenberg, J. J. Volpe, F. E. Jensen, *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(20), 7751 (2004).

- [143] Z. T. Kincses, J. Toldi, L. Vécsei, *J Cell Mol Med* **14**(8), 2045 (2010).
- [144] Y. Ding, J. P. McAllister, 2nd, B. Yao, N. Yan, A. I. Canady, *Neurol Res* **23**(6), 581 (2001).
- [145] D. A. Medina, M. Gaviria, *Neuropsychiatr Dis Treat* **4**(4), 737 (2008).
- [146] T. Hattori, et al., *AJNR Am J Neuroradiol* **32**(9), 1681 (2011).
- [147] C. E. Sexton, U. G. Kalu, N. Filippini, C. E. Mackay, K. P. Ebmeier, *Neurobiol Aging* **32**(12), 2322.e5 (2011).
- [148] M. Ivkovic, et al., *AJNR Am J Neuroradiol* **34**(6), 1168 (2013).
- [149] S. Yamada, M. Ishikawa, K. Yamamoto, *AJNR Am J Neuroradiol* **36**(12), 2262 (2015).
- [150] H. D. Rosas, et al., *Mov Disord* **21**(9), 1317 (2006).
- [151] H. D. Rosas, et al., *Neuroimage* **49**(4), 2995 (2010).
- [152] S. A. J. Reading, et al., *Psychiatry Res* **140**(1), 55 (2005).
- [153] S. Klöppel, et al., *Brain* **131**(Pt 1), 196 (2008).
- [154] D. Stoffers, et al., *Neurology* **74**(15), 1208 (2010).
- [155] K. E. Weaver, et al., *Exp Neurol* **216**(2), 525 (2009).
- [156] G. Gárdián, L. Vécsei, *J Neural Transm (Vienna)* **111**(10-11), 1485 (2004).
- [157] I. Bohanna, et al., *Brain Imaging Behav* **5**(3), 171 (2011).
- [158] R. Della Nave, et al., *AJNR Am J Neuroradiol* **31**(9), 1675 (2010).
- [159] R. G. Snell, et al., *Nat Genet* **4**(4), 393 (1993).
- [160] L. Arning, et al., *J Mol Med (Berl)* **88**(4), 431 (2010).
- [161] F. Coppedè, et al., *Toxicology* **278**(2), 199 (2010).
- [162] E. Taherzadeh-Fard, C. Saft, S. Wiczorek, J. T. Epplen, L. Arning, *Neurogenetics* **11**(4), 435 (2010).
- [163] A. Rosenblatt, et al., *Neurology* **66**(7), 1016 (2006).
- [164] N. A. Aziz, et al., *Neurology* **73**(16), 1280 (2009).
- [165] G. M. Halliday, et al., *Exp Neurol* **154**(2), 663 (1998).
- [166] E. H. Aylward, et al., *Neurology* **48**(2), 394 (1997).
- [167] E. H. Aylward, et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**(4), 405 (2011).
- [168] S. M. D. Henley, et al., *J Neurol* **256**(2), 203 (2009).

- [169] B. Gómez-Ansón, et al., *Parkinsonism Relat Disord* **15**(3), 213 (2009).
- [170] H. H. Ruocco, I. Lopes-Cendes, L. M. Li, M. Santos-Silva, F. Cendes, *Braz J Med Biol Res* **39**(8), 1129 (2006).
- [171] S. M. D. Henley, et al., *Neurology* **67**(4), 694 (2006).
- [172] S. J. Tabrizi, et al., *Lancet Neurol* **10**(1), 31 (2011).
- [173] A. Király, et al., *Brain Imaging Behav* **10**(3), 901 (2016).
- [174] A. Kiraly, et al., *Cephalalgia* (in press).
- [175] M. Bobinski, et al., *Neuroscience* **95**(3), 721 (2000).
- [176] C. Zarow, et al., *Ann Neurol* **57**(6), 896 (2005).
- [177] C. R. Jack, Jr, et al., *Neurology* **58**(5), 750 (2002).
- [178] P. Vemuri, et al., *Neuroimage* **55**(2), 522 (2011).
- [179] J. L. Whitwell, et al., *Neurology* **71**(10), 743 (2008).
- [180] J. L. Whitwell, et al., *Lancet Neurol* **11**(10), 868 (2012).
- [181] K. A. Josephs, et al., *Ann Neurol* **63**(2), 204 (2008).
- [182] A. Király, et al., *Ideggyógy Sz* **69**(7-8), 261 (2016).
- [183] J. J. G. Geurts, M. Calabrese, E. Fisher, R. A. Rudick, *Lancet Neurol* **11**(12), 1082 (2012).
- [184] R. P. Lisak, et al., *J Neuroimmunol* **246**(1-2), 85 (2012).
- [185] R. Magliozzi, et al., *Ann Neurol* **68**(4), 477 (2010).
- [186] E. Tóth, et al., *Frontiers in Neuroanatomy* (inpress).
- [187] I. Štěpán-Buksakowska, et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord* **28**(1), 65 (2014).
- [188] S. Nath, et al., *J Neurosci* **32**(26), 8767 (2012).
- [189] M. Calabrese, et al., *Mult Scler* **18**(4), 418 (2012).
- [190] J. A. Cohen, et al., *N Engl J Med* **362**(5), 402 (2010).
- [191] G. Comi, M. Filippi, J. S. Wolinsky, *Ann Neurol* **49**(3), 290 (2001).
- [192] S. A. Doggrell, *Expert Opin Pharmacother* **11**(10), 1777 (2010).
- [193] M. Filippi, et al., *Lancet* **364**(9444), 1489 (2004).
- [194] Y. Ge, et al., *Neurology* **54**(4), 813 (2000).
- [195] D. H. Miller, et al., *Neurology* **68**(17), 1390 (2007).
- [196] M. Rovaris, et al., *Brain* **124**(Pt 9), 1803 (2001).
- [197] R. A. Rudick, E. Fisher, J. C. Lee, J. Simon, L. Jacobs, *Neu-*

- rology* **53**(8), 1698 (1999).
- [198] R. Zivadinov, et al., *Mult Scler* **13**(4), 490 (2007).
 - [199] N. De Stefano, et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**(1), 93 (2016).
 - [200] L. Kappos, et al., *Mult Scler* **22**(10), 1297 (2016).
 - [201] Y. Chen, et al., *Inf Process Med Imaging* **19**, 246 (2005).
 - [202] D. K. Jones, P. J. Basser, *Magn Reson Med* **52**(5), 979 (2004).
 - [203] H. Ni, V. Kavcic, T. Zhu, S. Ekholm, J. Zhong, *AJNR Am J Neuroradiol* **27**(8), 1776 (2006).
 - [204] N. G. Papadakis, C. D. Murrills, L. D. Hall, C. L. Huang, T. Adrian Carpenter, *Magn Reson Imaging* **18**(6), 671 (2000).
 - [205] H. C. Lehmann, J. Zhang, S. Mori, K. A. Sheikh, *Exp Neurol* **223**(1), 238 (2010).
 - [206] S.-K. Song, et al., *Neuroimage* **20**(3), 1714 (2003).
 - [207] S. Boretius, et al., *Neuroimage* **59**(3), 2678 (2012).
 - [208] K. Schmierer, et al., *Magn Reson Med* **59**(2), 268 (2008).
 - [209] Z. T. Kincses, et al., *J Alzheimers Dis* **36**(1), 119 (2013).
 - [210] A. Giorgio, et al., *J Magn Reson Imaging* **31**(2), 309 (2010).
 - [211] N. Szabó, et al., *Pain* **153**(3), 651 (2012).
 - [212] N. Szabó, et al., *J Headache Pain* **14**, 64 (2013).
 - [213] T. Spisák, et al., *Neuroscience* **344**, 133 (2017).

Köszönetnyilvánítás

A kutatómunka szépségét még az egyetemi évek alatt Prof. Antal Andrea mutatta meg. Vezetése alatt a szegedi, majd göttingeni évek alatt tanultam meg a tudomány művelésének gyakorlatát. Göttingenben Prof. Walter Paulus vezetésével dolgozhattunk és a humán neurofiziológia rejtelseit tanulhattam meg. Oxfordban Prof. Paul M. Matthews és Prof. Heidi Johansen-Berg ismertetett meg a neuroimaging módszertanával. Prof. Christian F. Beckmann volt, aki az imaging matematikai hátterét segített megtanulni és ösztönzött, hogy a képalkotó módszerek matematikai hátterét részleteiben ismerjem meg. Szegedre visszatérve és azóta is Prof. Vécsesi Lászlóval dolgozhatok együtt, aki folyamatosan támogatott abban, hogy Szegeden egy új kutatási irányt, a neuroimaging tudományát meg tudjuk honosítani.

Különös köszönettel tartozok azoknak a kollégáknak, akikkel a szegedi Neuroimaging Kutatócsoportban együtt dolgozhatok: Dr. Szabó Nikoletta, Dr. Király András, Dr. Faragó Péter, Dr. Csete Gergő, Kocsis Krisztián, Dr. Kincses Bálint, Dr. Veréb Dániel. Munkám során a legnagyobb dolog ilyen kiváló kollégákkal együtt dolgozni, megosztani a tudomány szépségét.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Klinika munkatársainak, különösen azoknak, akikkel a tudományban is szerencsém együtt dolgozni: Dr. Tajti János, Dr. Párdutz Árpád, Prof. Klivényi Péter, Dr. Szok Délia, Dr. Zádori Dénes.

Külön köszönettel tartozom a kutatócsoport tagjainak, akikkel a Richter Gedeon Nyrt. Preklinikai Képalkotó Laboratóriumában van szerencsém az elmúlt években dolgozni: Dr. Spisák Tamás, Pozsgay Zsófia, Dr. Kocsis Pál, Dr. Dávid Szabolcs, Gajári Dávid, Hlatky Dávid, Dr. Nyitrai Gabriella, Dr. Czurkó András és Dr. Lendvai Balázs

A munka nem lenne igazi külföldi és hazai partnerek nélkül, akik

az évek során barátokká is váltak: Dr. Daniel Horinek, Dr. Irena Stefan-Buksakowska, Dr. Jakub Hort, Prof. Irena Rektorova, Prof. Christian Enzinger, Prof. Mark Jenkinson, Dr. Giuseppe Bomboi, Prof. Sály Gyula, Prof. Benedek György, Dr. Nagy Attila, Dr. Berényi Antal, Dr. Must Anita, Dr. Csifcsák Gábor, Dr. Ertsey Csaba, Dr. Pálincás Éva.

Ez a munka nem jöhetett volna létre a betegek és az egészséges alanyok önfeláldozása nélkül.

Külön köszönet jár családomnak, szüleimnek, feleségemnek Ágnesnek és természetesen gyermekeimnek, Hannának és Barnabásnak, mert mindvégig elviselték és támogatták a tudományra fordított külön időt.

Támogatók

Pályázat kifrója	Címe	éve	Összege
OTKA (PD 104715)	Primer fejfájásbetegségek: Struktúrális és funkcionális biomarkerek	2012-2015	7.545.000 Ft
Nemzeti Agykutatási Program (KTIA NAP 13-1-2013-0001)	Neurofiziológiai biomarkerek központi idegrendszerei megbetegedésekben	2015-2017	105.200.00 Ft
MTA Kiválósági Együtműködési Program (KEP-1.2/2014) társvizsgáló	A precíziós gyógyászat biológiai problémáinak rendszerszintű és integrált megközelítése	2014-2015	4.000.000Ft.
H2020-MSCA-RISE-2016 734718 (Magyarországi partner)	Novel Network-Based Approaches for Studying Cognitive Dysfunction in Behavioural Neurology	2017-2021	75.000 EUR
TÁMOP (TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073) társvizsgáló	Telemedicine-focused research activities in the field of Mathematics, Informatics and Medical Sciences	2012-2014	6.686448 Ft
EFOP (EFOP 3.6.1-16-2016-00008)	Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve	2017-2021	60.255.228Ft

6. fejezet

Scientometriai adatok

6.1. táblázat. Kincses Zsigmond Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2017.03.28.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk	60	—	—	—
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	—	47	1519	1896
szakcikk, hazai, idegen nyelvű	—	3	2	3
szakcikk, magyar nyelvű	—	0	0	0
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként	—	0	0	0
összefoglaló közlemény	—	7	64	81
rövid közlemény	—	3	235	267
II. Könyv	0	—	—	—
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	—	—	—
idegen nyelvű	—	0	0	0
magyar nyelvű	—	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv, szerkesztőként	0	—	—	—
idegen nyelvű	—	0	—	—
magyar nyelvű	—	0	—	—
bb) Felsőoktatási tankönyv	—	0	—	—
III. Könyvrészlet	0	—	—	—
idegen nyelvű	—	0	0	0
magyar nyelvű	—	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	—	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény	1	—	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	—	0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)	—	61	1820	2247
Tudományos oktatási közlemények összesen (I-IV.)	61	—	1820	2247
V. További tudományos művek	3	—	—	—
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	—	0	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	—	3	0	1
VI. Idézett absztraktok	0	—	0	0
Idézettség száma	—	—	1820	2248
Hirsch index	24	—	—	—
g index	47	—	—	—

6.2. táblázat. Speciális tudománymetriai adatok

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Elsőszerzős folyóiratcikkek száma	13	383
Utolsószerzős folyóiratcikkek száma	11	29
Az utolsó tudományos fokozat/cím elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	1094
Az utolsó 10 év (2007-2017) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	45	965
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	262	11,65%
Idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS/Scopus rendszerben	11	
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő	0	0
Impakt faktorok összege	185.914	

A dolgozatban felhasznált közlemények listája

- [Kincses1] P. Faragó, N. Szabó, E. Tóth, B. Tuka, A. Király, G. Csete, Á. Párdutz, D. Szok, J. Tajti, C. Ertsey, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Ipsilateral alteration of resting state activity suggests that cortical dysfunction contributes to the pathogenesis of cluster headache. *Brain Topogr*, Nov 2016.
- [Kincses2] P. Faragó, B. Tuka, E. Tóth, N. Szabó, A. Király, G. Csete, D. Szok, J. Tajti, Á. Párdutz, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Interictal brain activity differs in migraine with and without aura: resting state fmri study. *J Headache Pain*, 18(1):8, Dec 2017.
- [Kincses3] D. Hořínek, I. Štěpán-Buksakowska, N. Szabó, B. J. Erickson, E. Tóth, V. Šulc, V. Beneš, J. Vrána, J. Hort, C. Nimsky, M. Mohapl, M. Roček, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Difference in white matter microstructure in differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus and alzheimer’s disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 140:52–9, Jan 2016.
- [Kincses4] Z. T. Kincses, S. Ropele, M. Jenkinson, M. Khalil, K. Petrovic, M. Loitfelder, C. Langkammer, E. Aspeck, M. Wallner-Blazek, S. Fuchs, M. Jehna, R. Schmidt, L. Vécsei, F. Fazekas, and C. Enzinger. Lesion probability

- mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17(6):681–9, Jun 2011.
- [Kincses5] Z. T. Kincses, D. Hořínek, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, I. Stěpán-Buksakowska, J. Hort, and L. Vécsei. The pattern of diffusion parameter changes in alzheimer’s disease, identified by means of linked independent component analysis. *J Alzheimers Dis*, 36(1):119–28, 2013.
- [Kincses6] Z. T. Kincses, N. Szabó, E. Tóth, D. Zádori, P. Faragó, D. Németh, K. Janacsek, M. Babos, P. Klivényi, and L. Vécsei. Diffusion mri measured white matter microstructure as a biomarker of neurodegeneration in preclinical huntington’s disease. *Ideggyógy Sz*, 66(11-12):399–405, Nov 2013.
- [Kincses7] A. Király, N. Szabó, Á. Párdutz, E. Tóth, J. Tajti, G. Csete, P. Faragó, P. Bodnár, D. Szok, B. Tuka, É. Pálinkás, C. Ertsey, L. Vécsei, and Z. Kincses. Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, inpress.
- [Kincses8] A. Király, Z. T. Kincses, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, P. Faragó, and L. Vécsei. Gray matter atrophy in presymptomatic huntington’s patients. *Ideggyógy Sz*, 69(7-8):261–267, 2016.
- [Kincses9] A. Király, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, P. Faragó, K. Kocsis, A. Must, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. *Brain Imaging Behav*, 10(3):901–10, Sep 2016.
- [Kincses10] T. Spisák, Z. Pozsgay, C. Aranyi, S. Dávid, P. Kocsis, G. Nyitrai, D. Gajári, M. Emri, A. Czurkó, and Z. T. Kincses. Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory

- ry trigeminal pain model. *Neuroscience*, 344:133–147, Mar 2017.
- [Kincses11] I. Štěpán-Buksakowska, N. Szabó, D. Hořínek, E. Tóth, J. Hort, J. Warner, F. Charvát, L. Vécsei, M. Roček, and Z. T. Kincses. Cortical and subcortical atrophy in alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(1):65–72, 2014.
- [Kincses12] N. Szabó, Z. T. Kincses, A. Párdutz, J. Tajti, D. Szok, B. Tuka, A. Király, M. Babos, E. Vörös, G. Bomboi, F. Orzi, and L. Vécsei. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted mri study. *Pain*, 153(3):651–6, Mar 2012.
- [Kincses13] N. Szabó, Z. T. Kincses, Á. Párdutz, E. Tóth, D. Szok, G. Csete, and L. Vécsei. White matter disintegration in cluster headache. *J Headache Pain*, 14:64, Jul 2013.
- [Kincses14] E. Tóth, N. Szabó, G. Csete, A. Király, P. Faragó, T. Spisák, K. Bencsik, L. Vécsei, and Z. Kincses. Brain atrophy is primarily related to demyelination of the periventricular white matter in multiple sclerosis: a diffusion mri study. *Frontiers in Neuroanatomy*, inpress.