

Válaszok Prof. Büki András opponensi véleményére

Köszönöm Büki Professzor Úrnak, hogy elvállalta értekezésem bírálatát és annak alapos és részletes bírálatát adta.

Formai szempontok

A formai észrevételeket köszönöm, azokat megfontolom.

Magam is sokat gondolkodtam, hogy hol a helye a dolgozatban az MR módszertani összefoglalónak. Mivel a témában kevés a magyarnyelvű irodalom, úgy gondoltam, hogy a dolgozat részeként érdemes ezeket a dolgokat összefoglalni, de úgy gondoltam, hogy mivel az nem szorosan az én tudományos teljesítményem (még ha apróbb részeket nekem is köszönhet az FSL program), inkább csak függelékként rakom be.

Tartalmi szempontok

1. Előszó

Az előszóban a szerző definiálja a különbséget az MRI mérések neuroradiológiai és neuroimaging megközelítése között, valamint az utóbbi kvantitatív méréseinek, azok biomarkerként való használatának fontosságát hangsúlyozza.

Megjegyzés: A neuroimaging biomarkerek klinikai használata véleményem szerint csak a betegségek klinikai megjelenésével szoros korrelációban értelmezhető.

Teljesen egyetértek Professzor Úrral. Bármilyen biomarkernek csak a klinikummal szorosan együtt értékelve van értelme. A biomarker egy olyan mérhető laboratóriumi metrika, mely a betegség aktivitásával, vagy progressziójával kvantitativan korrelál (direkt vagy indirekt korreláció) (Katz, 2004). Vizsgálatainkban a biomarker fejlesztés útvonalának csak az első lépésével foglalkoztunk, azaz potenciális biomarkereket próbáltunk azonosítani. Az elég robusztusnak gondolt markerek esetén további részletes vizsgálatra van szükség. Alaposan vizsgálni kell kinikummal való összefüggést és validálni kell a biomarkert.

Ezt követően a szerző a neurodegeneratív betegségek „közös” pathomechanizmusát fejti ki, igen röviden.

Megjegyzés: Véleményem szerint az értekezés ezen fejezete mechanisztikus szempontból kissé elnagyolt. Nem esik szó az oxidatív stressz lehetséges forrásairól (pl. makrofág/mikroglia), okairól (pl. mi vezet a mitochondriumok túlzott ROS termeléséhez, valamint nincs diszkutálva, hogy a bemutatott általános pathomechanizmusból hogyan alakultak ki a specifikus, az értekezésben vizsgált betegségek. A neuroimaging biomarkerek fenti említett klinikai használata mellett azok pathomechanizmusra történő reflexiója az említett folyamatok változóival való korrelációval lehetséges. Az itt ismertetett folyamatokat azonban a bemutatott közleményekben a szerzők nem mérték, nem vizsgálták.

Kérdés: Mit gondol a szerző az elsősorban Zlokocvic, Iadecola és Nedergaard laboratóriumok munkájából származó eredményekről, amik az agyi mikrovaskulátúra primer károsodását

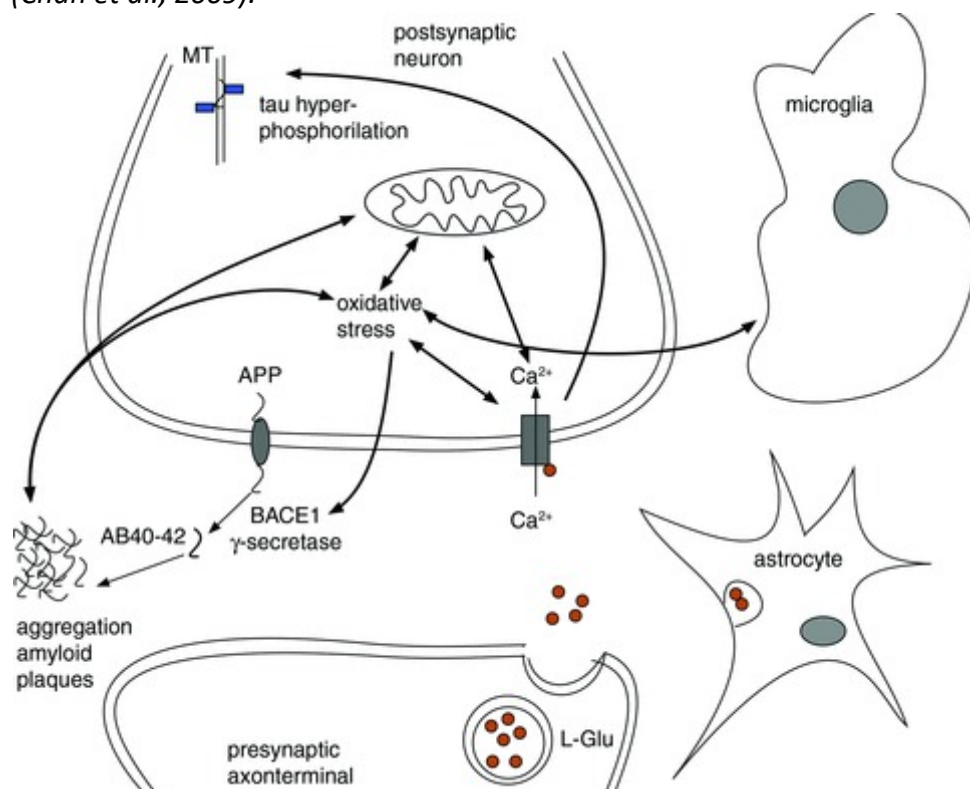
(pericyta pusztulás, vér-agy gát zavar, neurovascularis szétkapcsolás) feltételezik a másodlagosan kialakuló neurodegeneráció okaként?

Professzor Úrnak igaza van, a neurológiai betegségek patomechanizmusának közös lépéseiről csak röviden emlékeztem meg. Ebben a hatalmas témában nehéz megtalálni az arany középutat. 2010-2011-ben Vécsei Professzor Úrral és Szabó Nikolettával három összefoglaló közleményünkben a neurodegeneratív betegségek patomechanizmusának fő lépéseit foglaltuk össze (Kincses et al., 2010; Kincses and Vecsei, 2011; Szabó et al., 2011).

Harman 1956-os munkája óta, melyben az öregedés és neurodegeneratív betegségek lehetséges okaként a szabad oxigén gyököket jelölte meg (HARMAN, 1956), nagyon nagyszámú munka született. A szabad oxigén gyökök leginkább a mitokondriumban folyó oxidatív foszforiláció melléktermékeként keletkeznek. A IV-es komplexen az O_2 vízzé redukálódik a NADH és $FADH_2$ -ből származó elektronokkal. Az elektrontranszport lánc aktivitásának elkerülhetetlen melléktermékei a superoxid anion gyökök (Jezek and Hlavatá, 2005). Ezen oxidatív stressz kivédésére a sejt hatékony antioxidáns mechanizmusokkal rendelkezik, pl: superoxid dismutase és a glutathione rendszer. Amikor ezek a védőmechanizmusok és az oxigén gyökök közötti egyensúly megbomlik, elsősorban a mitokondriumban található fehérjék, DNS és a lipidek károsodhatnak. A neuronok különösen érzékenyek az oxidatív stresszre az igen magas energiaigényük miatt, mely jelentős részben a membrán potenciál fenntartására, az iongrádiensek akciós potenciál utáni rendezésére, a neurotranszmitterek felszabadítására (vezikulumok fúziója a membránba) és a neurotranszmitterek szinaptikus részből történő újrafelvételére fordítódik. A neuronok energiaellátása szinte kizárólag glükózból származik, melyet mitokondriális oxidatív foszforilációs rendszer szolgáltat ATP formájában. A postmitotikus neuronok az ember életével megegyező korúak, nem, vagy csak ritkán cserélődnek. Ebből következően itt a kumulatív oxidatív károsodás kritikusabb hatású mint az osztódó sejtekben (Terman et al., 2010). Kiemelendő még a neuronok esetében, hogy az axonális és szinaptikus mitokondriumok szenzitívebbek oxidatív stresszre, mint a dendritekben és a sejttestben lévő társaik (Borrás et al., 2010; Lores-Arnaiz and Bustamante, 2011). Fontos, hogy a hypoxia jelentősen megemeli a mitokondriális szabadgyök termelést. Nem melleleg a oxidatív stressz nem csak a neuronok, hanem az oligodendroglia és a myelinhüvely károsodásában is központi szerepet játszik (Ohl et al., 2016).

A glutamát a legfőbb excitatorikus neurotransmitter a központi idegrendszerben. A szinaptikus részbe ürülő glutamátot az astrocyták veszik fel és konvertálják L-glutaminná, ami ezt követően visszakerül a neuronokba és a glutamát újrasszintézisében vesz részt. A patológiás mennyiségű glutamát felszaporodása kóros tónusos neuronális aktivációhoz vezet, mely fokozza a sejt energiaigényét és ezzel a mitokondriumok fokozott működését okozza, mely oxidatív stresszhez vezet. Az NMDA és AMPA receptorok aktiválása mellett a glutamát masszív kalcium beáramlást is létrehoz a sejtekben és felszabadítja azt az endoplazmatikus retikulumból. A megnövekedett intracelluláris kalcium koncentráció apoptózishoz kapcsolható faktorokat aktivál (pl.: Bcl-2 család) (Hetz, 2007) és befolyásolja az endoplazmatikus retikulumban folyó protein feldolgozást (Lindholm et al., 2006). A kalcium belép a mitokondriumba is, ahol normálisan a megnövekedett neuronális aktivitás hatását közvetíti és fokozza az oxidatív foszforilációt, mely energiát szolgáltat a kalcium homeosztázis visszaállításához (McCormack et al., 1990). Kóros esetben azonban

a kalcium beáramlás depolarizálhatja a mitokondriumot és végül a mitokondriális permeabilitás tranzíciós pórus nyitásához vezet, mely végeredményben apoptózist indukál (Chan et al., 2009).



1. Ábra. A neurodegeneráció fő útvonalai (Kincses et al. 2010).

Természetesen a gyulladásos mechanizmusok, a mikroglából felszabaduló proinflammatorikus cytokinek és reaktív nitrogén monoxid központi szerepet foglalnak el a sclerosis multiplex patomechanizmusában is. Az aktiválódott M1 stádiumú mikroglia és makrofágok szöveti károsodást, demyelinizációs és sejtpusztulást okoznak (Chu et al., 2018). A demyelinizáció kondukciós blokk kialakulásához vezet, mely a kialakuló tünetek hátterében áll. Ez elsősorban a Na csatornák hiánya miatt alakul ki a demyelinizált axonon, mely következtében nem tud tovahaladni az akciós potenciál. Az ioncsatornák redisztibúciója a funkció helyráállását vonja maga után, de az így kialakított ion-egyensúly fenntartása nagyobb energiát igényel (Andrews et al., 2006).

Míg az egyes kórképekben, mint például a sclerosis multiplexben a neuroinflammáció központi szerepet játszik, más betegségekben, ahol kevésbé nyilvánvaló, (például Parkinson kór és migrén) is igazolható a jelentősége (Cui et al., 2009; McKenzie et al., 2017). A neurodegeneráció mechanizmusában a cytokinek direkt apoptózis indukáló hatása mellett az aktivált mikroglából származó oxidatív „burst” is hozzájárul. Másik irányból, az oxidatív stressz részt vesz a krónikus neuroinflammáció fenntartásában (Cai et al., 2011), károsítja a vér-agy-gátat ezzel elősegíti az immunsejtek központi idegrendszerbe való vándorlását, és segíti a proinflammatorikus cytokinek elválasztását. Így egy öngerjesztő folyamat jön létre, ami neurodegenerációhoz vezet.

A kóros proteinaggregáció több neurodegeneratív betegség központi folyamata. Az Alzheimer kór kutatásában hatalmas áttörést jelentett az amyloid- β peptid azonosítása a meningeális erekben és később a szenilis plakkokban (Glenner and Wong, 1984; Masters et al., 1985). Az A β az amyloid prekursor protein (APP) degradációs terméke. Az APP-t a β

és γ szekretázok hasítják. Az APP és presenilin 1 és 2 (a γ szekretáz szubkomponensei) mutációja amyloidogén $A\beta$ felszaporodáshoz vezet és Alzheimer kór klinikai képe alakul ki. Bár a fenti genetikusan meghatározott betegség ritka, az $A\beta$ oligomerizációja központi szerepet tölt be az Alzheimer kór patogenesisében. Az $A\beta$ oligomerizációja részben az oxidatív stressz és a neuroinflammáció miatt jön létre (Candore et al., 2010; Kincses et al., 2010). Az α -synuclein a Lewy testek legfőbb összetevője. Ennek megfelelően a kóros protein túltermelés és a lizoszómák csökkent funkciója a Parkinson kór kialakulásában vesz részt. A megemelkedett α -synuclein szint proteinaggregációhoz és toxicus oligomerek kialakulásához vezet, melyek tovább károsítják a lizoszómális funkciót. (Chau et al., 2009; Kincses and Vecsei, 2011).

Zlokocvic, Iadecola és Nedergaard munkája a neurodegeneráció fenti mechanizmusait egészíti ki. Állatkísérletes és humán eredmények is arra utalnak, hogy neurodegeneratív betegségekben a vér-agy-gát sérülése is kimutatható (Bell et al., 2012; Montagne et al., 2015). Ennek következtében toxikus anyagok bejuthatnak a központi idegrendszerbe (pl. plasminogen, thrombin, fibrinogen). A vér-agy-gát sérülésének következtében albumin lép ki az extracelluláris térbe, mely perivascularis oedémát eredményez és rontja a microcirkulációt, fokozva ezzel az energia deficitet (Kisler et al., 2017). A vér-agy-gát sérülése miatt károsodnak az aktív efflux transzportok melyek a xenobionikus toxinok eltávolításáért felelősek (pl. $A\beta$) (van Assema et al., 2012). A károsodott erek kapcsán mikrovérzések jönnek létre, mely perivascularis vas lerakódáshoz és következményes oxidatív stresszhez vezet. Ezen folyamatok aktiválhatják a mikrogliaakat és beindíthatják a gyulladásos mechanizmusokat.

A fenti folyamatok szerepe még olyan betegségekben is felmerül, amik esetében kevésbé jellemző a progresszivitás és a neurodegeneráció. Migrén állatmodell esetében például a lassú kortikális depolarizáció hatására PET-el mikroglia aktivációt tudtak kimutatni (Cui et al., 2009). TRPA1 csatorna agonisták CGRP release-t tudnak létrehozni, mely trigeminális aktivációt, neuroinflammációt alakít ki (Olesen, 2011), és részt vesz a lassú kúszó depolarizáció kialakításában (Tozzi et al., 2012), valamint fájdalmat okoz. Kiemelkedően fontos, hogy a TRPA1 receptort az oxidatív és nitrozatív stressz is aktiválni tudja (Borkum, 2016; Kozai et al., 2014).

Ami a patomechanizmus és az MR markerek összefüggését illeti, több eredmény is alátámasztja, hogy ezek a markerek szoros (direkt vagy indirekt) összefüggésben állnak a háttérben megbúvó patológiával, patomechanizmussal. Több vizsgálat is igazolta, hogy az antemortem készített MR vizsgálatok volumetriás eredményei összefüggést mutatnak az Alzheimer betegek agyában található neuropatológiai elváltozásokkal, a neurofibrilláris kötegek és a szenilis plakkok megjelenésével és a Braak stádiummal (A radiológiai-patológiai összefüggéseket a közelmúltban foglalták össze egy kiváló áttekintő közleményben: (Dallaire-Théroux et al., 2017)).

A funkcionális képalkotó vizsgálatok (PET, SPECT és MR perfúzió) direkt evidenciáját adják az Alzheimer kórban észlelt regionális hypometabolizmusnak és hypoperfúciónak. Érdekes módon, bár az agyi hypoperfúzió és a medialis temporalis atrófia között nem találtak összefüggést, a mild cognitive impairmentben a cinguláris és parahippocampalis fehérállomány integritás és a hypoperfúzió jól korrelált egymással (Lacalle-Aurioles et al., 2016). Egy másik vizsgálat azt is megmutatta, hogy az agyi atrófia mintázata alapján kialakított alcsoportokban a PET vizsgálattal észlelt hypometabolizmus hasonló térbeli eloszlást mutat Alzheimer kórban (Hwang et al., 2016). Bár az atrófia a postmortem észlelt

amyloid pathológiával nem, inkább a tau pathológiával mutat összefüggést (Josephs et al., 2008).

A sclerosis multiplexben észlelhető szürkeállományi atrófia hátterét az Amsterdam cohortban vizsgálták postmortem MRI és hisztopatológiai vizsgálatok korreláltatásával. Míg a neuronális denzitás, axon sűrűség és a neuronok mérete mind meghatározó volt, 10 neuronnyi változás 2.1%-os változást okoz a szürkeállományi térfogatban, 1%-os neuron méret változás 4.7%-os szürkeállományi térfogtváltozást jelent, míg 0.1 faktornyi axonsűrűség változás 1.8%-os térfogtváltozást okoz (Popescu et al., 2015).

A mikroglia aktiváció és a neurodegeneráció összefüggése tekintetében kiemelt fontosságúak a PET vizsgálatok, melyek megmutatják, hogy kiterjedt mikroglialis aktivációt észlelhető a sclerosis multiplex betegek agykérgében. Ennek a mechanizmusnak, mikroglia aktivációnak a háttere még nem teljesen tisztázott. Lehet, hogy elsősorban (neuro)protektív szerepe van és a myelin károsodás repair gyógyulási mechanizmusában vesz részt (Nimmerjahn et al., 2005). Másrészt proinflammatorikus és neurotoxikus útvonalak aktiválódásának is a jele lehet.

A fehérállományban kialakult axon és a myelin károsodás MRI vizsgálata talán még érdekesebb terület. Egymást követő vizsgálatok igazolták, hogy az axiális (AD) és radiális diffúzivitás (RD) változása leginkább az axonszámmal, valamint a myelinhüvely eltéréseivel állnak összefüggésben. Sclerosis multiplex egérmodellekben (Nocentini et al., 2014; Song et al., 2005), az axiális diffúzivitás változás axonkárosodásra, míg a radiális diffúzivitás változása a myelinkárosodásra utalt. Egy egérmodell tanulmányban leírták, hogy az átvágott idegekben csökkent a frakcionális anizotrópia (FA), majd az axonregenerációt követően az FA ismét normalizálódni kezdett. Mi több, a frakcionális anizotropia és az axiális diffúzivitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az axonok számával (Lehmann et al., 2010). Három nappal azután, hogy egerek retinájában ischaemiát idéztek elő, jelentős axiális diffúzivitás csökkenést mértek, miközben az radiális diffúzivitás nem változott. Ezek a változások konzisztensek voltak a szövettani eltérésekkel, melyek jelentős axonalis degenerációt mutattak demyelinizáció nélkül. Két nappal később, konzisztensen a szövettani vizsgálatok során kimutatott myelin degenerációval, a radiális diffúzivitás is megemelkedett (Song et al., 2003). 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 axiális diffúzivitás változásaihoz vezet, míg a cuprizone kezelés után kialakult elsődleges demyelinizáció a radiális diffúzivitás változásait okozza axiális diffúzivitás változások nélkül (Boretius et al., 2012). A humán agy post-mortem vizsgálatai során a fixáció előtti és utáni myelintartalom összefüggést mutatott a frakcionális anizotropia, a mean (MD) és radiális diffúzivitás változásaival (Schmierer et al., 2008).

2. A primer fejfájásbetegségek MRI markerei

2.2 A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata

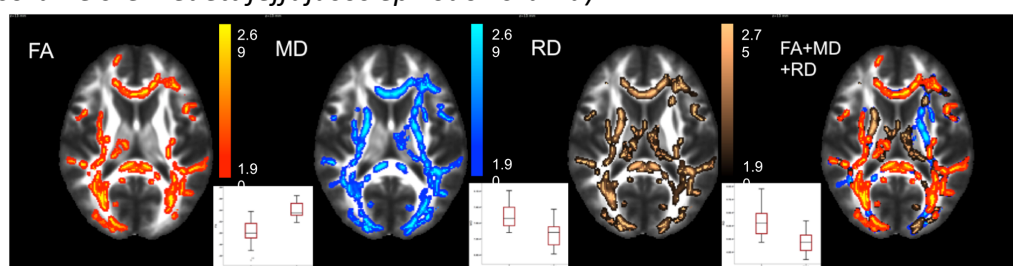
Megjegyzés: A bemutatott eredményekből született publikációkban (Pain. 2012; 153(3):651-656, J Headache Pain. 2013; 14:64) a szerző mindkét esetben másodszerzőként van feltüntetve. Ezekhez a munkákhoz pontosan mi volt a szerző hozzájárulása, valamint egyeztetett-e a szerző az említett publikációk első szerzőjével?

Köszönöm Professzor Úr kérdését és hadd ragadjam meg az alkalmat válaszomban is, hogy kollegáimnak a Neuroimaging Kutatócsoportban megköszönjem a segítséget. A

kutatócsoportunk 2009-ben végezte az első fMRI mérést Szegeden, ahova a módszertant hoztam haza Oxfordból. A csoport megalakulása óta valódi team-ként működik, egymást segítjük az egyes kutatásokban és mindenki szerepet vállal a többiek kutatásában is. Így történt az is, hogy a Pain-ben megjelent cikk esetében az első szerző a kezdetektől velem együtt dolgozó Dr. Szabó Nikoletta lett, az ugyanakkor bírálatra beadott PlosOne cikknél pedig én. Mivel Nikoletta PhD hallgató volt, így a vizsgálati tervek és az eredmények interpretálásába volt a fő feladatomban, mely ezen munkák alapját képezi. Nikoletta folytatta ezt az kutatási irányt, több közleményünk is megjelent és a laborban a fejfájás/fájdalom irányú kutatások vezetését egyre inkább átveszi tőlem. Ennek a stratégiának része az is, hogy az említett cikkben első szerző lett. Természetesen a kolleganő teljes egyetértésével használtam fel dolgozatomban a közleményeket.

Kérdés: A migrénes betegekben látott frontális FA csökkenés nem korrelált a betegség klinikumával (időtartam, rohamfrekvencia). Ez alapján a látott eltérés mennyiben írja le a betegség hátterében zajló, klinikailag fontos (megjelenő) patológiát, valamint mennyiben használható markerként.

Professzor Úr kérdése annyira helyénvaló, hogy az elmúlt időszakban további lépéseket tettünk arra, hogy felderítsük a migrénben észlelhető mikrostrukturális eltérések hátterét. Az első, ebben a témában megjelent cikkünkben elsősorban aura nélküli migréneseket vizsgáltunk (három betegnek volt csak aura tünete). Szabó Nikolettával írt cikkünk ez év elején jelent meg, ahol egy aurás és egy nem aurás csoportot hasonlítottunk össze hasonló módszerekkel (Szabó et al., 2017). Nagy meglepetésünkre a diffúziós paraméterek (főként az átlagos diffúzivitás) jóval nagyobb területeken változtak meg aurás migrénes betegekben. Érdekes az is, hogy míg nem aurás betegekben az FA csökkent, az aurás betegekben inkább növekedést találtunk. Az aurás betegcsoportban egyébként a klinikai változókkal az axiális diffúzivitás mutatott összefüggést (betegség időtartam és az élet során elszenvedett fejfájásos epizódok száma).



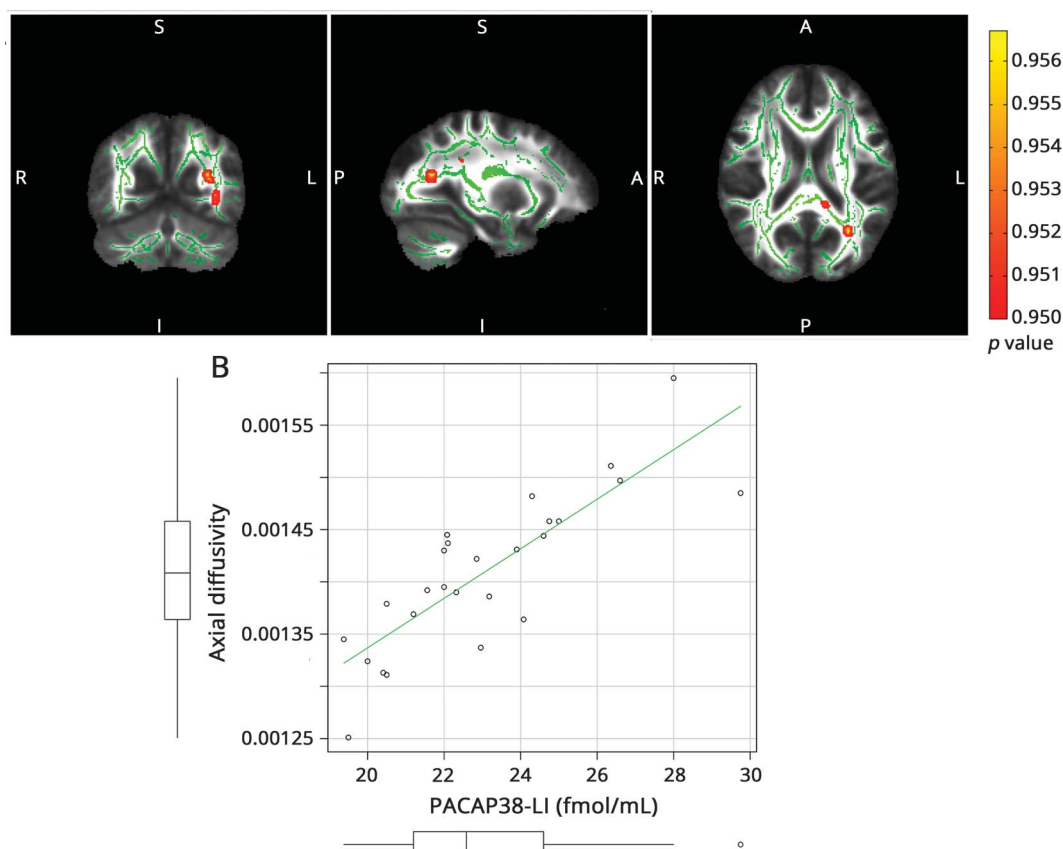
2. Ábra. Fehérállományi diffúziós eltérések aurás migrénben. (Szabó et al., 2018)

Összességében azt a munkahipotézist állítottuk fel, hogy migrénben két párhuzamos folyamat alakíthatja ki a diffúziós eltéréseket: (i) a visszatérő fejfájás és a kortikális hyperexcitabilitás maladaptív plaszticitáshoz vezet, (ii) A hyperexcitabilitás és a cortical spreading depression degeneratív elváltozásokat okoz, melyben szerepe lehet a mitokondriális diszfunkciónak, oligaemiának, relatív hypoxiának, glutamáterg excitotoxicitásnak.

Egy következő cikkünkben, melyet a Neurology-ban fogadtak el a közelmúltban, a neurokémiai markerek és a fehérállományi mikrostruktúra kapcsolatának vizsgálatát tűztük ki célul.

Tuka Bernadett kolleganőnk, azóta méltán sokat citált cikkében megmutatta, hogy migrénes betegek interiktális PACAP-38 (pituitary adenylate cyclase-activating

polypeptide-38) szintje alacsonyabb mint az egészségeseké, és roham alatt ez relatív normalizációt mutat (Tuka et al., 2013). Veréb Dániel kollegám cikkében nem csak hogy az interiktális PACAP-38 koncentrációval korreláló fehérállományi diffúziós paramétereket talált, de ez az összefüggés a thalamusban mérhető átlagos és axialis diffúzitással, a klinikai és demográfiai hatások kiszűrése után is megmaradtak (Veréb et al., 2018). Ezen eredmények feltétlenül fontos részei azon folyamatnak, hogy a diffúziós paraméterek a migrén valódi biomarkerévé válhassanak.



3. Ábra. Az interiktális PACAP38 immunoreaktivitás és az axiális diffúzitás összefüggése migrénes betegekben. (Veréb et al., 2018)

Kérdés: Az alkalmazott mérési modalitásokban számít-e az érzékenységben stb. Az alkalmazott MRI készülék térereje.

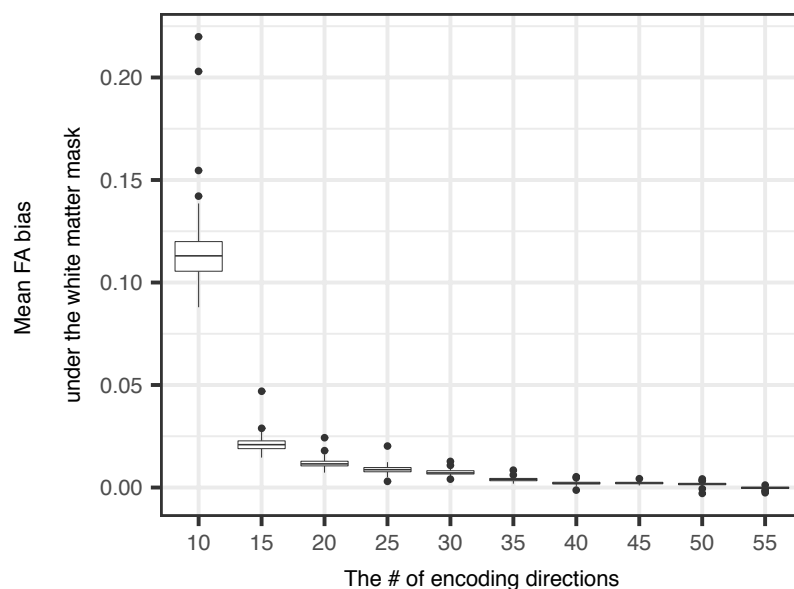
A diffúzió tensor képalkotásban a térerő kevésbé kritikus kérdés, mint például az fMRI vagy a spektroszkópiás méréseknél. A diffúzió Stejskal-Tanner modellje szerint a g_k irányban a diffúzió miatti jelcsökkenés a következő egyenlettel írható le (Stejskal and Tanner, 1965):

$$\frac{S_k}{S_0} = \exp[-bg_k^T D g_k],$$

Ahol S_0 a nem diffúzió súlyozott referencia felvételen a jel, b a diffúziósúlyozás faktora és D a diffúziós tensor. Jól látható, hogy a B_0 , azaz a fő mágneses tér ereje nem jelenik meg az egyenletben. Ennek ellenére a magasabb térerejű készülékek esetén a jel-zaj arány

nagyobb (Polders et al., 2011), de ez nem feltétlenül tudja ellensúlyozni a nagyobb térerő miatt létrejövő disztorziókat, szuszceptibilitási műtermékeket.

A diffúziós irányok száma sokkal nagyobb jelentőségű. Kincses Bálint kollegám a közelmúltban készült el analízisével, amiben azt mutatja meg, hogy klinikailag releváns különbségek meghatározásához, a gyakorlatban sokszor alkalmazott TBSS módszerrel kb. 30 diffúziós irány is elegendő, jelentős szórás csökkenés a FA-ben nem következik be, ha a diffúziós irányok számát duplájára növeljük (Kincses et al., in prep).



4. Ábra. Az átlagos FA) eltérés a különböző diffúziós irányok esetén. (Kincses B. et al., in prep)

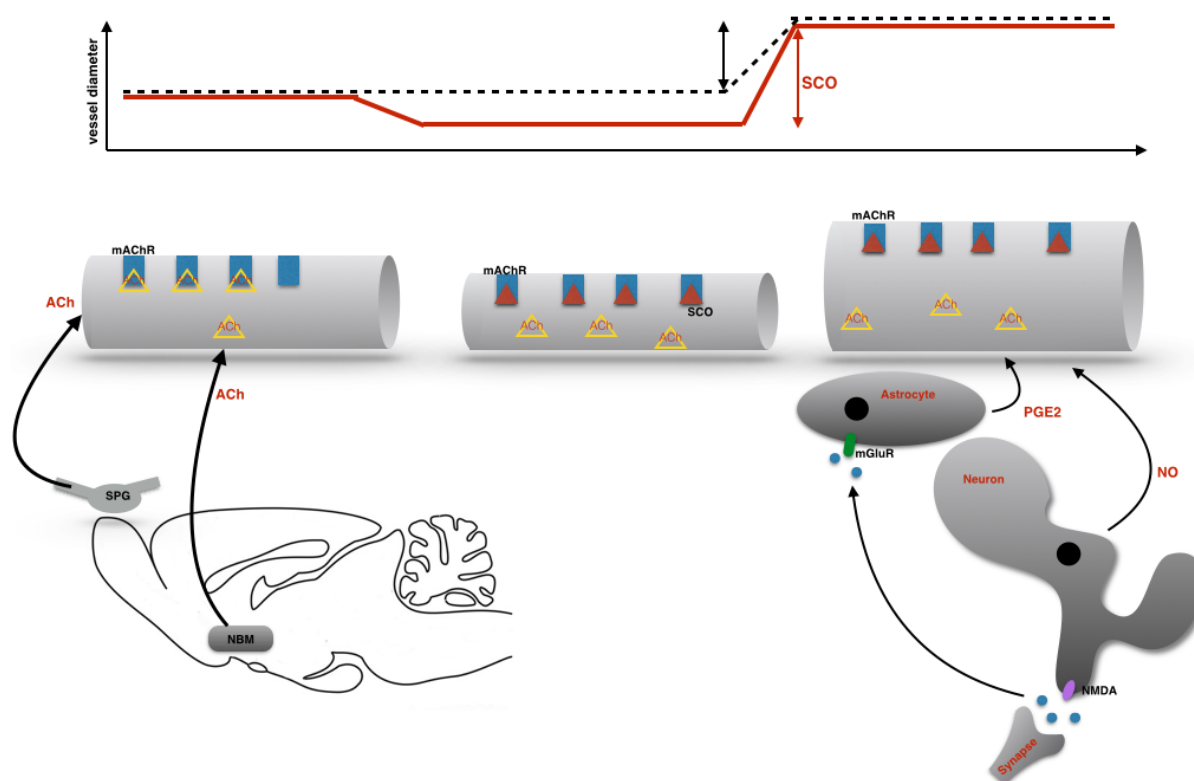
2.3 A nyugalmi hálózatok eltérései

Kérdés: Az fMRI alapját az agyi aktivációt kísérő neurovascularis hyperaemia élettani jelensége adja (ill. az annak következtében kialakuló oxy és deoxyhemoglobin arány és ezért mágnesezettség változások). Ennek megfelelően a neurális működés vizsgálata indirekt.

Mi a szerző véleménye arról, hogy olyan betegségekben (pl. fejfájásbetegségek), ahol a neurovascularis hyperaemiáért felelős mechanizmusok (arteriola/capillaris vasomotor működés, neurovascularis transmisszió stb) primeren károsodhatnak, ott mennyire használható az fMRI az agyi hálózatok-kapcsolatok megbízható, pontos leírására? Hogyan értékelhetők az így nyert adatok?

Ahogy azt a cluster fejfájásról szóló cikkünk (Faragó et al., 2017) végén diszkutáljuk, a neurovascularis kapcsolatok károsodása filterként működhet és az azonosított csoportkülönbségekért felelőssé tehető. Erre utaló adatokat közölt egy near infrared spectroscopiát használó közlemény is, melyben a levegő-visszatartásos paradigmában a neurovascularis kapcsolat másképp működött migrénes betegekben és egészségesekben (Akin et al., 2006). Ez a kérdés természetesen nem csak trigemino-vascularis fejfájás betegségekben merül fel, hanem alapvetően sok másik neurológiai betegségben. Ennek kapcsán a Richter Gedeon Gyógyszergyár kutatócsoportjával közösen a vér-agy-gáton átjutó scopolamin és az azon át nem jutó butyl-scopolamin hatását vizsgáltuk az agyi perfúzióra és a funkcionális hyperaemiára patkány modellben (Spisák et al., submitted). Eredményeink azt mutatták, hogy az anticholinerg hatások csökkentik az agyi perfúziót,

ellenben a funkcionális hyperaemia amplitúdója nőtt. Ennek hátterében azt gondoljuk, hogy a basalis cholinerg tónus kiiktatásával relatív vasoconstrictio jön létre. A funkcionális hyperaemia azonban nem cholinerg mechanizmusokon keresztül éri el maximumát, így a BOLD válasz magasabb lesz.



5. Ábra. A BOLD válasz amplitúdójának anticholinerg modulációja (Spisák et al., submitted).

Ennek a vizsgálatnak a folytatásaként Farkas Eszter kutatócsoportjával kollaborációban jelenleg humánban és patkány modellben az agyi vaskuláris betegségek kapcsán létrejövő hemodinamikus válaszfunkció változásokat vizsgáljuk.

2.4 A krónikus fájdalom hátterében álló szenzitizáció fMRI vizsgálata patkányban

Kérdés: Az izoflurán vasodilatátor hatású, növeli a bazális agyi perfúziót. A megnövekedett alapperfúzió csökkenti a neurális aktivációt kísérő véráramlás változás amplitúdóját. Mi a szerző véleménye, ez mennyiben csökkenthette a bemutatott mérések szenzitivitását.

A kritika teljesen helyénvaló. A kisállatmodellekben végzett fMRI vizsgálatok legnagyobb problémája az altatás. Valamennyire ezt természetesen kivédi az, hogy minden kondícióban törekszünk a hasonló mélységű alvás fenntartására. Ahogy azt Professzor Úr is említette és a 5. Ábrából is következik, a vasodilatáció és a következményes perfúzió növekedés hatására a BOLD amplitúdója feltehetőleg csökken. Az, hogy ennek ellenére sikerült a kondíciók között különbséget találnunk, a módszer robosztusságát jelzi.

Kérdés: Az agyi vascularis mechanizmusokon alapuló méréseknél (és az fMRI is ilyen) igen fontos a vérnyomás és a vérgázok pontos kontrollja, mert változásukkal jelentős áramlásváltozásokat idézhetnek elő. Befolyásolhatták-e ezek a paraméterek ill. eltéréseik a bemutatott eredményeket?

Az állatmodellekben végzett fMRI-n belül a fájdalom vizsgálatok külön nehézséget jelentenek, mert minden invazív beavatkozás természetesen fájdalommal jár. Ezért a vizsgálataink során invazívan nem mértünk vérnyomást és a vérgázokat sem vizsgáltuk. Tapasztalataink szerint a légzésszám monitorizálása megfelelően jelzi az állat állapotát, melyet a párnába épített szenzorral mértünk.

Kérdés: A fejezet diszkussziójában a szerző azt írja, hogy legfontosabb eredményük annak bemutatása volt, hogy a vizsgált patkánymodellben a cinguláris kéreg kapcsolatrendszere változott meg krónikus fájdalom hatására. Ugyan itt hivatkozás történik Craggs és mtsai humán vizsgálatára, akik a cinguláris kapcsolatrendszer eltéréseit nem tudták kimutatni. Az alkalmazott állatmodell és a humán eredmények eltérései nem kérdőjelezik-e meg a modell translációban való alkalmazhatóságát?

Craggs és munkatársainak vizsgálata leginkább abból a szempontból fontos, hogy a fájdalom kronifikációját hálózati modellben gondolták végig. A hálózati kapcsolatok fMRI vizsgálatai Friston és Buchel munkássága óta a neuroimaging egy nagyon intenzíven vizsgált területét jelentik. A központi elem továbbra is a funkcionális és effektív kapcsolatok vizsgálata. Funkcionális kapcsolatnak az egymástól távol lévő neurofiziológiai események időbeli összefüggését nevezzük, míg effektív kapcsolat esetében az egyes neuronális rendszerek egymásra kifejtett hatásáról beszélünk (Büchel and Friston, 1997). Az előző analitikus megközelítése lehet az egyszerű korreláció, a pszichofizikai interakció (a feladat által okozott aktivitáson felüli korreláció (O'Reilly et al., 2012)), vagy magasabb szintű módszerek, mint a partial least squares (McIntosh and Lobaugh, 2004), vagy a független komponens analízis (Beckmann and Smith, 2005). Az effektív kapcsolatok vizsgálatának egy egyszerűbb módszere a structural equation modeling (Büchel and Friston, 1997; Penny et al., 2004), melyet Craggs és munkatársai használtak, egy továbbfejlesztett módszer a dynamic causal modeling, melyet először Friston munkacsoportja írt le (Friston et al., 2003). Ez utóbbinak egy Emri Miklós és munkacsoportja által továbbfejlesztett változatát használtuk a vizsgálatunkban. Ennek megfelelően, egy az egyben a két vizsgálat nem csak a vizsgált faj tekintetében nem összehasonlítható, de módszertanilag is különbözik. A paradigma is más volt, hiszen míg Craggs és munkatársai egy rövidtávú szenzitizációt, mi egy több hetes kronifikációt vizsgáltunk. Mindazonáltal, Ők is a windup jelenségben az anterior cingularis kéreg fontos szerepét írták le, csupán érdemi modulációt nem tudtak kimutatni fibromyalgiában.

2.5 A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban

Kérdés: A bemutatott térfogatbeli változások mutattak-e nemi függést?

A cikkünkben a subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereinek és térfogatainak nemi függését nem vizsgáltuk. Professzor Úr kérdése kapcsán azonban lefuttattuk az analízist.

A subcorticalis struktúrák méretének és diffúziós paramétereinek tekintetében a lateralizáció nem különbözött érdemben férfiakban és nőkben. A cluster fejfájásban szenvedő betegeknél talált eltérések nemi függésének vizsgálatához azonban nem volt elég nagy a betegcsoport mérete.

Kérdés: A bemutatott térfogatbeli változások, amelyek a rohamok számával pozitívan vagy negatívan korreláltak, hogyan változnak meg hatékony terápia esetén?

A kérdés nagyon fontos, ez irányba tervezük további vizsgálatokat. Sajnos eredménnyel itt még nem tudok szolgálni.

Kérdés: A szerző hivatkozik Naegel és mtsai 2014-es publikációjára, ami rámutat, hogy a corticalis és subcorticalis térfogatok a fejfájás időpontjától függően dinamikusan változnak. Ennek tudatában, mi az optimális időpont a vizsgálat elvégzésére, hogy a pathológiai folyamatot legjobban leíró neuroimaging markereket tudjunk mérni?

Naegel és munkatársai közleménye a fájdalom betegségeknek egy igen fontos aspektusára mutat rá, nevezetesen a fájdalom plasztikus változásokat tud létrehozni az agyban. A rehabilitációval, vagy a tanulással ellentétben ez a plaszticitás nem egy pozitív folyamat a fájdalommal élő beteg szempontjából, ezért maladaptív plaszticitásnak is nevezzük. Mivel a kronifikáció hátterében a maladaptív plaszticitás fontos szerepet tölt be (Lovati et al., 2016), az így megerősödött neuronális kapcsolatok vizsgálata feltétlenül fontos. Az akut fájdalom kapcsán a bizonyos területeken megváltozott neuronális aktivitás lokális átmeneti struktúrális változásokat tud létrehozni (Schmidt-Wilcke et al., 2018; Stankewitz et al., 2013). A kronifikáció szempontjából azonban feltehetőleg a hosszabb távon tartósan fennmaradó változások játszanak szerepet.

A funkcionális MRI vizsgálatok esetén ez a kérdés talán még fontosabb. Több neurofiziológiai vizsgálat talált a fejfájás időpontjától eltelt idő szerint változó paramétereket migrénben (Björk and Sand, 2008; Judit et al., 2000; Katsarava et al., 2003; Kropp and Gerber, 1998; Sand et al., 2009; Sand et al., 2008). Bár a migrénes betegeinket a legutóbbi fejfájáshoz viszonyítva az interiktális periódusban mértük, ahogy azt egyik cikkünk véleményezője felvetette, a mérés utáni betegségaktivitást nem monitorizáltuk. A folyamatban lévő vizsgálataink esetében hangsúlyt fektetünk erre a nagyon fontos szempontra.

3. A sclerosis multiplex MRI markerei

3.2 A léziók és tünetek összefüggése SM-ben

Megjegyzés: Fontosnak tartom kiemelni, hogy ebben a tanulmányban a léziók lokalizációja részletes klinikai és kognitív értékeléssel van összevetve. A képi eredmények neurológia fentotípussal való összevetése a neuroimaging markerek azonosításának alapvető és véleményem szerint elvárható igényességű kutatási megközelítése!

Formai megjegyzés: A 3.3 táblázat rövidítéseit érdemes lett volna a tábla aláírásában kifejteni, hogy könnyebben érthető legyen.

Újra megnézve a táblázatot, Professzor Úrnak teljesen igaza van. A rövidítéseket ki kellett volna fejteni a táblázat aláírásában.

Kérdés: Követték-e a betegeket? A léziók a klinikum időbeli alakulásával mutattak-e változást.

Az osztrák kollegák bizonyára követték ezeket a betegeket, de sajnos azóta idő nem volt rá, hogy közösen utána járjunk ennek a kérdésnek. Azonban Szegeden létezik egy klinikai sclerosis multiplex regiszter Bencsik Krisztina Tanárnő gondozásában, melyben jelenleg közel 900 beteg adata van. 2017 májusa (a szegedi 3T scanner üzembehelyezése) óta pedig egy MR adatbázis kiépítését is megkezdtük, amelybe standard protokoll szerint (Kincses et al., 2018; Tóth et al., 2018) évente elkészített mérések kerülnek (Juhász et al., in press). A két adatbázis összekötésén jelenleg is dolgozunk. Reményeink szerint pár éven belül olyan adatbázis lesz a kezünkben, amivel ezt a kérdést, sok más mellett, meg tudunk válaszolni.

Ami a kérdés tudományos részét érinti, azt gondolom, hogy az új léziók és az új tünetek sokkal jobb összefüggést mutatnak, mint amit a keresztmetszeti vizsgálatunk mutat. Elsősorban azért, mert a T2 hyperintenz léziók a betegség egy aspektusának a kumulatív hatását mérik, hiszen általában ha egy lézió megjelenik, az mindig ott is marad (az intenzitása és nagysága természetesen dinamikusan változik) (Meier and Guttmann, 2006). Így számolni kell a kompenzációs mechanizmusokkal.

Kérdés: A szerző említi, hogy az SM-ben mérhető T1 hypointenz léziók szintén szöveti károsodást jelezhetnek, számuk és kiterjedésük esetleg összefügg a klinikummal, a rokkantság fokával (Barkhof és mtsai, 1998). Ezek alapján, miért döntöttek úgy hogy ezeket a léziókat nem vizsgálják.

2010-ben mikor a grazi kollegákkal ezt az analízist elkészítettük, még a lézió szegmentáló algoritmusok nagyon kezdetlegesek voltak a ma használtakhoz képest. Ennek megfelelően a léziók hatalmas humán erőforrást igényelve, kézzel kerültek szegmentálásra és így csak a T2 hyperintenz léziók álltak rendelkezésre. A kérdés az utóbbi időben elkezdett minket is érdekelni. Kincses Bálint kollegám bírálatra elküldött cikkében azt találta, hogy a sclerosis multiplex betegek szakkadikus szemmozgásának zavara a T1 black-hole-ok számával és a szürkeállományi atrófiával mutat összefüggést (Kincses et al., submitted).

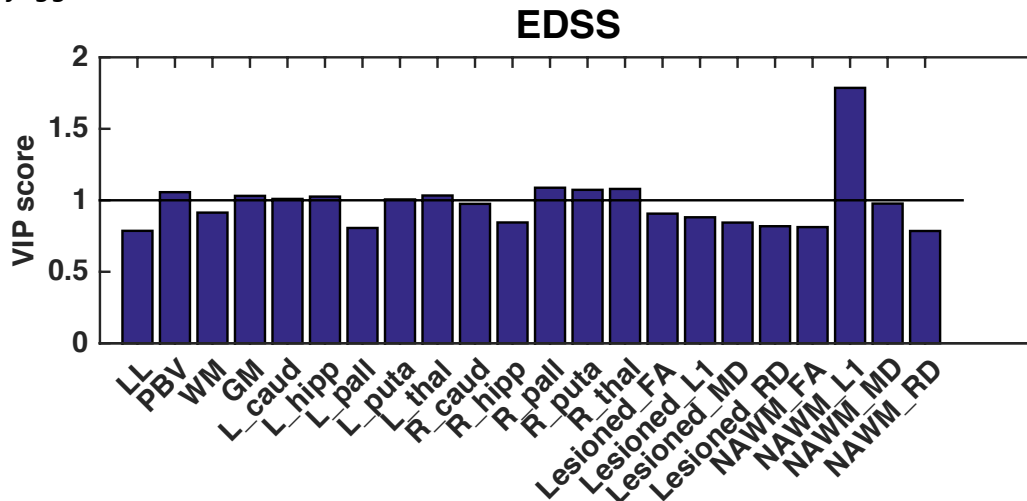
A másik fontos szempont is van, nevezetesen hogy a black-hole-ok azonosítására csak a spin-echo felvételeket validálták, így két T1 súlyozott felvételt kell készíteni SM-ben: egy FSPGR-IR 3D T1 súlyozott felvételt és egy gyengébb felbontású spin-echo T1 súlyozott felvételt. Magunk is felfigyeltünk arra, hogy a két különböző T1 súlyozott felvételen a léziók intenzitása nem ugyanúgy változik. Ezért Bozsik Bence kollegámmal jelenleg a léziók különböző T1 súlyozott szekvenciákon való megjelenését és klinikai relevanciáját vizsgáljuk.

3.3 A szürkeállományi atrophia és a fehérállományi demyelinizáció összefüggése

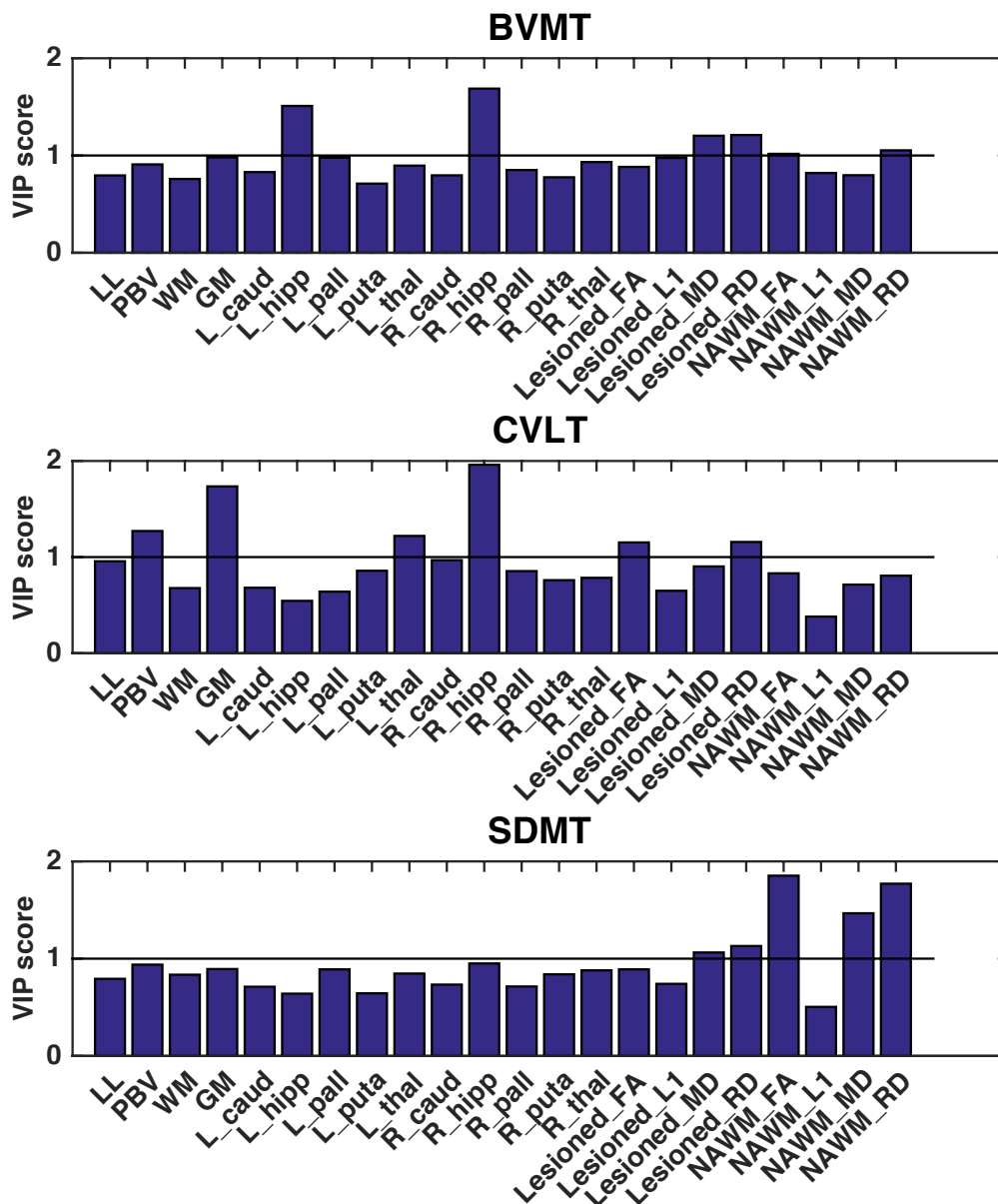
Kérdés: Ebben a tanulmányban a Szerző bemutatja, hogy SM-es betegek szürkeállományi atrophija a léziókban és a periventricularis léziómentes fehérállományban megnövekedett átlagos és radialis diffúzivitással (a demyelinizációval összefüggő diffúziós mintázat) mutat

összefüggést. Míg a bemutatott eredmények érdekesek és jelentősek, nem világos, hogy miként illeszkednek az iniciális célkitűzésbe, miszerint a betegség lefolyását, a kezelés hatékonyságát jelző képalkotó markerek legyenek azonosítva. Másként megfogalmazva, minként függ össze a patológiai folyamattal, annak a klinikai megjelenésével, esetleg a terapia hatásával a bemutatott összefüggés? Ezekre a kérdésekre ugyan történnek utalások a diszkusszióban, direkt mérések azonban nincsenek részletesen ismertetve.

Ahogy Professzor Úr korábban is említette, a biomarkereknek csak a klinikai tünetekkel együtt értékelve van értelme. Ennek megfelelően egy bírálóat alatt lévő cikkünkben, Tóth Eszter kolleganővel jártunk utána, hogy a sclerosis multiplexben megjelenő különböző MRI markerek mennyire járulnak hozzá a klinikai rokkantság és kognitív diszfunkció kialakításához (Tóth et al., submitted). Tanulmányunkban a következő MRI paramétereket vizsgáltuk: lézió térfogat (LL), agytérfogat (PBV), szürkeállományi térfogat (GM), fehérállományi térfogat (WM), jobb és bal caudatus, hippocampus, pallidum, putamen, thalamus térfogata, a léziók diffúziós paraméterei (FA, MD, RD, L1) és a normálisnak tűnő fehérállomány diffúziós paraméterei. A klinikai rokkantság foka (EDSS) mellett a kognitív funkciókat a BICAMS teszt altesztjeivel (SDMT, CVLT és BVMT) mértük fel. Eredményeink szerint a klinikai rokkantságot a fenti paraméterek közül leginkább a normálisnak tűnő fehérállomány axiális diffúzitása (axonkárosodás) határozza meg. A memóriatesztek eredményei (BVMT és CVLT) leginkább a hippocampalis térfogatokkal és a szürkeállományi atrófiával állnak összefüggésben. Érdekes módon a sok alhálózatot integráltan használó, információ feldolgozás sebességét mérő SDMT teszt a normálisnak tűnő fehérállomány demyelinizációjára jellemző diffúziós paraméterekkel mutatott összefüggést.



6. Ábra. A klinikai rokkantság (EDSS) és a különböző MRI paraméterek összefüggése. Az analízis PLS módszerrel történt. A szignifikáns összefüggést a horizontális fekete vonal (VIP score=1) jelöli.



7. Ábra. A kognitív diszfunkció és a különböző MRI paraméterek összefüggése.

4. A demenciák MRI markerei

Kérdés: Az Alzheimer-kórról szóló bevezetőben a szerző említi, hogy MRI-vel mért atrophia nem korrelál az A β mennyiségével (Josephs és mtsai 2008). Ez nem jelenti-e azt, hogy az MRI atrophia a betegség központi pathomechanizmusát nem indikálja, markereként kevésbé használható? Ugyanakkor, ahogy szintén a szerző említi, a medio-temporalis struktúrák és a gyrus cinguli atrophiaja előre jelzi a konverziót mild cognitive impairment-ből Alzheimer kórba (Clerx és mtsai 2013, Spulber és mtsai 2012). Mit gondol a szerző az ellentmondásról.

Az irodalomban több, látszólag ellentmondó adat jelent meg az atrofia és az A β patológia összefüggéséről. Silber és munkatársai az antemortem MRI vizsgálatok eredményeit korreláltatta a postmortem hisztopathológiai eltérésekkel. Eredményeik szerint a

neurofibrilláris kötegek mennyisége korrelál az agytérfogat változásával. A kamrarendszer tágulatával már a senilis plakkok mennyisége is összefüggést mutatott (Silbert et al., 2003). Archer és munkatársai a PET-el, Pittsburgh compound B tracerrel vizsgálták az amyloid lerakódás és az atrófia összefüggését kilenc Alzheimer kórban szenvedő betegen. Eredményeik szerint korreláció mutatkozott a ^{11}C -PIB felvétel és az egész agy atrófia között (Archer et al., 2006). Driscoll és munkatársai nem találtak összefüggést a regionális $A\beta$ patológia és az atrófia foka között hat beteg adatát vizsgálva (Driscoll et al., 2012). Josephs és munkatársai egy jóval nagyobb beteganyagot vizsgálva (45 beteg) sem talált összefüggést az $A\beta$ lerakódása és az atrófia között. Érdekes módon a Braak stadiummal, és így indirekt módon a neurofibrilláris kötegek mennyiségével jó összefüggést mutatott az atrófia (Josephs et al., 2008). A szerzők a korábbi vizsgálatok módszertani kritikája mellett azt feltételezték eredményeik hátterében, hogy az oldható $A\beta$ -nak (dimerek, oligomerek) nagyobb szerepe van a neurodegenerációban, mint az oldhatatlan, már lerakódott formának (Haass and Selkoe, 2007). Azt azonban, hogy az atrófia fontos biomarker és jól tükrözi a háttérben álló patológiát, az is mutatja, hogy a fenti vizsgálatok szoros összefüggést mutattak ki a neurofibrilláris kötegek mennyisége és az atrófia között.

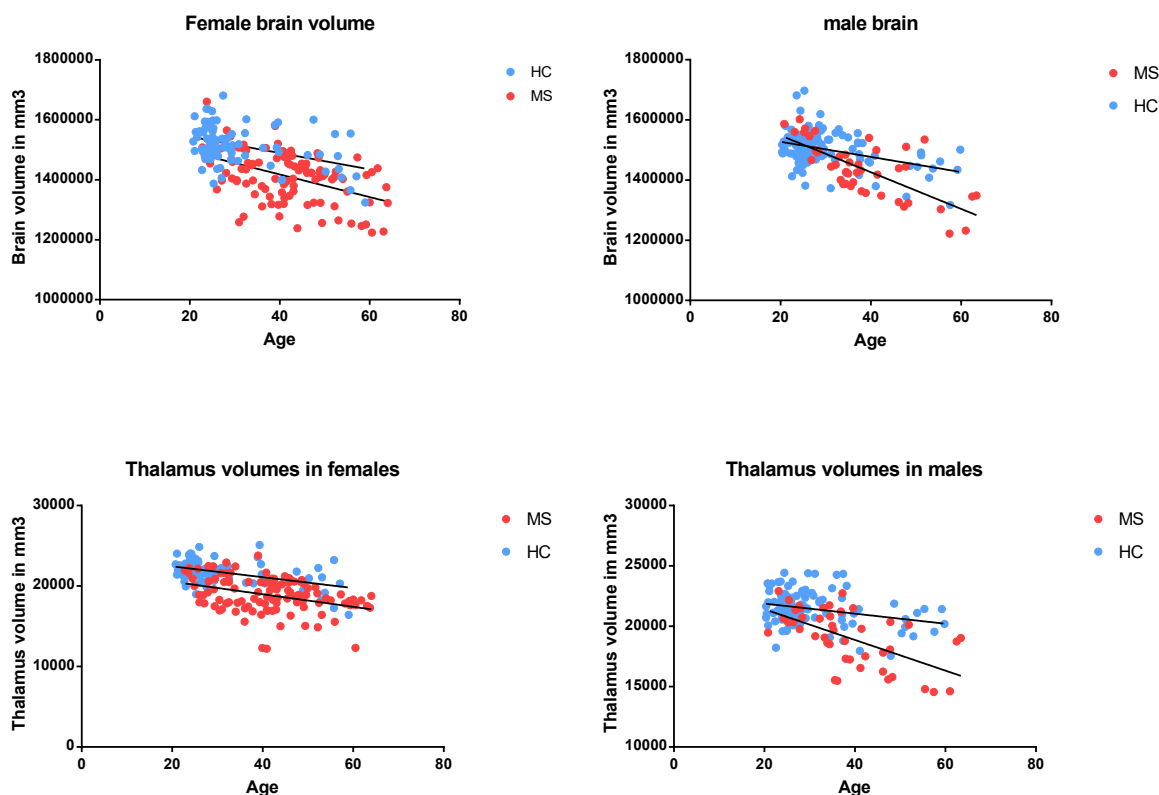
4.2 A normál öregedés: a subcorticali struktúrák térfogatának életkor és nemi függése

Kérdés: Mi a funkcionális jelentősége az agyi struktúrák demonstrált, nem-függő térfogatbeli különbségeinek? Betegség esetén van-e ennek jelentősége? Pl., atrophia során az arányos csökkenés ugyan olyan funkcionális eltéréssel jár-e, vagy a csökkenés és a funkcióvesztés is nagyobb nőkben stb? Ha ilyen nincs, akkor mire használható a megszerzett információ?

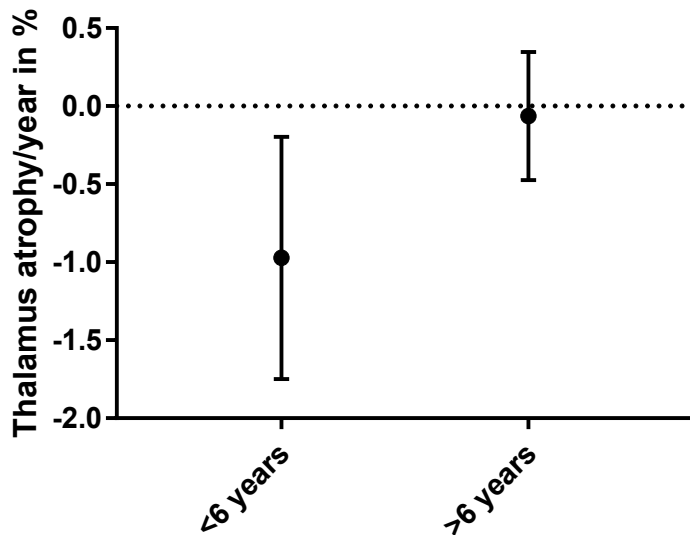
Az említett publikációnk után Must Anita csoportjával egy összefoglaló közleményben jártunk utána a nem-függő subcorticalis atrófia és a demenciák összefüggésének. A részletek említése nélkül egy pár fontos szempontot emelnék ki a cikkből: Alzheimer kórban a legfontosabb, nem módosítható rizikófaktor az életkor (Fiest et al., 2016a; Fiest et al., 2016b). Epidemiológiai vizsgálatok azt is bizonyították, hogy nőknek sokkal nagyobb esélyük van az Alzheimer kórra (Carter et al., 2012; Gao et al., 1998). Érdekes módon az Alzheimer kór incidenciája mindkét nemben folyamatosan növekszik kb. 85-90 éves korig és ezt követően már csak nők esetében nő tovább (Ruitenberg et al., 2001). Subcorticalis struktúrák térfogatának változása ebből a szempontból azért lehet kiemelkedő, mert a szexuál-szteroid receptor koncentráció igen magas itt az agyban (Taber et al., 2001). Mivel a biomarkereknek csak a klinikai tünetek tükrében van csak értelmük, azt is fontos megjegyezni, hogy a férfi és női kogníció bizonyos aspektusai jelentősen különböznek (Li et al., 2014), elég ha a verbális és visuo-spaciális képesség különbségeire gondolunk (de Frias et al., 2006). Ezek a funkciók Alzheimer kórban is különbözőképpen érintettek (Irvine et al., 2012; Laws et al., 2010).

A cikkünkben leírt nemi különbségek különösen érdekesek Sandi Dániellel és Bencsik Krisztinával közösen készült epidemiológiai munkánk eredményeivel összevetve (Sandi et al., 2017). Sclerosis multiplexben férfiak esetében a kognitív károsodás sokkal gyakoribb, mint nőkben (70.1% vs. 52%). Az is érdekes, hogy nők esetén a megelőző tanulás védő szerepet tölt be, míg férfiak esetében ilyen összefüggést nem sikerült kimutatni. Továbbá férfiak esetében a kóros fáradékonyság és depresszió mellett a kognitív funkciók is

nagyban meghatározzák az életminőséget. Nők esetében a kogníció érdemben nem befolyásolta az általános életminőséget (Biernacki et al., submitted). Ennek folytatásaként vizsgáltuk meg Bozsik Bence kollegámmal a sclerosis multiplexben kialakuló atrófia nemi függését (Bozsik et al., in prep.). Itt is azt találtuk, mint egészségesekben, hogy a férfi agy gyorsabban fog, mint a női. Érdekes módon, ennek ellenére a női beteg agytérfogata szintén kisebb, mint a korban megfelelő egészséges nők esetében. Ennek hátterében, különös tekintettel a thalamusra, azt találtuk, hogy a térfogatbeli változás elsősorban a betegség első pár évében következik be. Eredményeink kognitív diszfunkcióval és klinikai rokkantsággal való összevetése még folyamatban van.



8. Ábra. Agy és thalamus atrófia nemi megoszlása sclerosis multiplex (MS) betegekben és egészségesekben (HC). Míg férfiak esetében a thalamus és az agy térfogatának csökkenése gyorsabb volt, mint egészségesekben, hasonló különbséget nők esetén nem látható.



9. Ábra. Thalamus atrófia a betegség korai (<6 év) és kései (>6 év) szakaszában.

Kérdés: A tanulmányba bevont egyedek legfeljebb 40 évesek voltak. Mi történik utána? Az öregedéssel kapcsolatos változások megértéséhez nem relevánsabb idősebb korosztályt (is) vizsgálni?

Professzor Úrnak igaza van, talán érdemes lett volna az „öregedés” szót kerülni a tanulmányban és inkább az MRI paraméterek életkori függését említeni helyette. Bár nem volt bevonási kritérium, de bizonyos szempontból szerencsés is volt a fiatalabb populációt vizsgálni, mert így a menopausa variabilitást növelő hatását kikerültük (a természetes menopausa medián életkora 50 év (Roman Lay et al., 2018)). A korábbi kérdésre adott válaszból azonban kiderül, hogy ebben az életkorban is kiemelkedő jelentőségű az MRI paraméterek nemi függésének vizsgálata. Főleg olyan betegségekben, melyek fiatal felnőttkorban kezdődnek és a nemi megoszlásuk erős női dominanciát mutat (pl: sclerosis multiplex, migrén).

4.2 Az NPH és az Alzheimer-kór elkülönítése a fehérállományi diffúziós paraméterek alapján

Megjegyzés: Az itt bemutatott vizsgálat NPH-s betegekre jellemző fontos fehérállományi mikrostruktúra eltérést demonstrál, ami segíthet az Alzheimer-kórtól való differenciálásban, valamint ráirányítja a figyelmet az NPH-s betegekben a 3. kamra térfogatmérésének jelentőségére.

Kérdés: Shunt beültetés mennyiben változtathat a demonstrált fehérállományi struktúrán, különös tekintettel a corpus callosumra és a periventricularis fehérállományra? Másként: mennyire relevánsak a megfigyelések a beavatkozás utáni követés észleléseire vonatkozóan?

Kanno és munkatársai a közelmúltban közölt eredményeket NPH betegek shunt kezelése kapcsán létrejött diffúziós paraméter változásairól (Kanno et al., 2017). A műtét előtti különbségek egészségesek és betegek között nagyon hasonlóak ahhoz, amit mi találtunk a saját vizsgálatunkban (FA csökkenés a corpus callosumban és kiterjedt átlagos diffúzitás növekedés a fehérállományban), bár FA növekedést nem találtak a szerzők NPH-ben. Érdekes módon shunt kezelés hatására az FA csökkenését írták le a jól reagáló

betegekben a corona radiátában, ott ahol mi ugyanezen paraméter növekedését találtuk. Az eltérő eredmények háttérében valószínűleg a különböző mérési paraméterek állhatnak (13 vs. 30 diffúziós irány). Azonban a két vizsgálat eredményeit összevetve vélhetőleg a diffúziós paraméterek „javulásáról” van szó. Sajnos Kanno-ék vizsgálatában a kamraméret változását nem korreláltatták a diffúziós paraméter változásokkal a TBSS analízisben. Ez a vizsgálat választ adhatott volna a megnövekedett FA háttérében álló patomechanizmus kérdésére (mechanikus kompresszió).

Végezetül ismételten köszönöm Büki András Professzor Úrnak, hogy elvállalta disszertációm bírálatát, valamint hogy izgalmas és érdekes kérdéseivel a további munkának meghatározó irányát jelölte ki.

Tisztelettel:


Dr. Kincses Zsigmond Tamás

Szeged, 2018.11.14

Referenciák

- Akin, A., Bilensoy, D., Emir, U.E., Gülsoy, M., Candansayar, S., Bolay, H., 2006. Cerebrovascular dynamics in patients with migraine: near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett* 400, 86-91.
- Andrews, H., White, K., Thomson, C., Edgar, J., Bates, D., Griffiths, I., Turnbull, D., Nichols, P., 2006. Increased axonal mitochondrial activity as an adaptation to myelin deficiency in the Shiverer mouse. *J Neurosci Res* 83, 1533-1539.
- Archer, H.A., Edison, P., Brooks, D.J., Barnes, J., Frost, C., Yeatman, T., Fox, N.C., Rossor, M.N., 2006. Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: an ¹¹C-PIB positron emission tomography study. *Ann Neurol* 60, 145-147.
- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2005. Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis. *Neuroimage* 25, 294-311.
- Bell, R.D., Winkler, E.A., Singh, I., Sagare, A.P., Deane, R., Wu, Z., Holtzman, D.M., Betsholtz, C., Armulik, A., Sallstrom, J., Berk, B.C., Zlokovic, B.V., 2012. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 485, 512-516.
- Biernacki, T., Sandi, D., Szekeres, D., Kincses, Z.T., Füvesi, J., Friczka-Nagy, Z., Rózsa, C., Mátyás, K., Kása, K., Matolcsi, J., Zboznovits, D., Burány, Z., Langane, É., Vécsei, L., Bencsik, K., submitted. What are the strongest contributing factors to the health-related quality of life in patients with multiple sclerosis? .
- Bjørk, M., Sand, T., 2008. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia* 28, 960-968.
- Boretius, S., Escher, A., Dallenga, T., Wrzos, C., Tammer, R., Brück, W., Nessler, S., Frahm, J., Stadelmann, C., 2012. Assessment of lesion pathology in a new animal model of MS by multiparametric MRI and DTI. *Neuroimage* 59, 2678-2688.
- Borkum, J.M., 2016. Migraine Triggers and Oxidative Stress: A Narrative Review and Synthesis. *Headache* 56, 12-35.
- Borrás, C., Gambini, J., López-Gruoso, R., Pallardó, F.V., Viña, J., 2010. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1802, 205-211.
- Bozsik, B., Tóth, E., Bencsik, K., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in prep. Brain atrophy in male and female multiple sclerosis patients.
- Büchel, C., Friston, K.J., 1997. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 7, 768-778.
- Cai, Z., Zhao, B., Ratka, A., 2011. Oxidative stress and β -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 13, 223-250.
- Candore, G., Bulati, M., Caruso, C., Castiglia, L., Colonna-Romano, G., Di Bona, D., Duro, G., Lio, D., Matranga, D., Pellicanò, M., Rizzo, C., Scapagnini, G., Vasto, S., 2010. Inflammation, cytokines, immune response, apolipoprotein E, cholesterol, and oxidative stress in Alzheimer disease: therapeutic implications. *Rejuvenation Res* 13, 301-313.
- Carter, C.L., Resnick, E.M., Mallampalli, M., Kalbarczyk, A., 2012. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Womens Health (Larchmt)* 21, 1018-1023.
- Chan, C.S., Gertler, T.S., Surmeier, D.J., 2009. Calcium homeostasis, selective vulnerability and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 32, 249-256.
- Chau, K.Y., Ching, H.L., Schapira, A.H., Cooper, J.M., 2009. Relationship between alpha synuclein phosphorylation, proteasomal inhibition and cell death: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *J Neurochem* 110, 1005-1013.

Chu, F., Shi, M., Zheng, C., Shen, D., Zhu, J., Zheng, X., Cui, L., 2018. The roles of macrophages and microglia in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 318, 1-7.

Cui, Y., Takashima, T., Takashima-Hirano, M., Wada, Y., Shukuri, M., Tamura, Y., Doi, H., Onoe, H., Kataoka, Y., Watanabe, Y., 2009. 11C-PK11195 PET for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression. *J Nucl Med* 50, 1904-1911.

Dallaire-Thérout, C., Callahan, B.L., Potvin, O., Saikali, S., Duchesne, S., 2017. Radiological-Pathological Correlation in Alzheimer's Disease: Systematic Review of Antemortem Magnetic Resonance Imaging Findings. *J Alzheimers Dis* 57, 575-601.

de Frias, C.M., Nilsson, L.G., Herlitz, A., 2006. Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 13, 574-587.

Driscoll, I., Troncoso, J.C., Rudow, G., Sojkova, J., Pletnikova, O., Zhou, Y., Kraut, M.A., Ferrucci, L., Mathis, C.A., Klunk, W.E., O'Brien, R.J., Davatzikos, C., Wong, D.F., Resnick, S.M., 2012. Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta Neuropathol* 124, 823-831.

Faragó, P., Szabó, N., Tóth, E., Tuka, B., Király, A., Csete, G., Párdutz, Á., Szok, D., Tajti, J., Ertsey, C., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2017. Ipsilateral Alteration of Resting State Activity Suggests That Cortical Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Cluster Headache. *Brain Topogr* 30, 281-289.

Fiest, K.M., Jetté, N., Roberts, J.I., Maxwell, C.J., Smith, E.E., Black, S.E., Blaikie, L., Cohen, A., Day, L., Holroyd-Leduc, J., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., Hogan, D.B., 2016a. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 43 Suppl 1, S3-S50.

Fiest, K.M., Roberts, J.I., Maxwell, C.J., Hogan, D.B., Smith, E.E., Frolkis, A., Cohen, A., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., Jetté, N., 2016b. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci* 43 Suppl 1, S51-82.

Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W., 2003. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 19, 1273-1302.

Gao, S., Hendrie, H.C., Hall, K.S., Hui, S., 1998. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 55, 809-815.

Glenner, G.G., Wong, C.W., 1984. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122, 1131-1135.

Haass, C., Selkoe, D.J., 2007. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 101-112.

HARMAN, D., 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11, 298-300.

Hetz, C.A., 2007. ER stress signaling and the BCL-2 family of proteins: from adaptation to irreversible cellular damage. *Antioxid Redox Signal* 9, 2345-2355.

Irvine, K., Laws, K.R., Gale, T.M., Kondel, T.K., 2012. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 34, 989-998.

Jezek, P., Hlavatá, L., 2005. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 37, 2478-2503.

Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Ahmed, Z., Shiung, M.M., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Petersen, R.C., Dickson, D.W., Jack, C.R., 2008. Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Ann Neurol* 63, 204-212.

Judit, A., Sándor, P.S., Schoenen, J., 2000. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 20, 714-719.

Juhász, Z., Katona, M., Bodnár, P., Tóth, E., Bozsik, B., Bencsik, K., Nyúl, L., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in press. Az orvosi képzés klasszikus és új informatikai megoldásai. Interdiszciplináris Magyar Egészségügy az egészségügyi vezetők szaklapja.

Kanno, S., Saito, M., Kashinoura, T., Nishio, Y., Iizuka, O., Kikuchi, H., Takagi, M., Iwasaki, M., Takahashi, S., Mori, E., 2017. A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistics study. *Fluids Barriers CNS* 14, 1.

Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H.C., Kaube, H., 2003. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 23, 814-819.

Katz, R., 2004. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx* 1, 189-195.

Kincses, B., Herák, B.J., Nikolett, S., Bozsik, B., Faragó, P., Király, A., Veréb, D., Tóth, E., Kocsis, K., Bencsik, K., Vécsei, L., Kincses, Z.T., submitted. Gray matter alteration to explain subclinical oculomotor deficit in multiple sclerosis.

Kincses, B., Spisák, T., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Bozsik, B., Tóth, E., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in prep. The number of diffusion directions needed to differentiate disease and healthy.

Kincses, Z., Tóth, E., Friczka-Nagy, Z., Füvesi, J., Rajda, C., Bencsik, K., Vörös, E., Csomor, A., Palkó, A., Vécsei, L., 2018. [The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments II]. *Ideggyógy Sz* 71, 81-88.

Kincses, Z.T., Toldi, J., Vecsei, L., 2010. Kynurenines, neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 14, 2045-2054.

Kincses, Z.T., Vecsei, L., 2011. Pharmacological Therapy in Parkinson's Disease: Focus on Neuroprotection. *Cns Neuroscience & Therapeutics* 17, 345-367.

Kisler, K., Nelson, A.R., Rege, S.V., Ramanathan, A., Wang, Y., Ahuja, A., Lazic, D., Tsai, P.S., Zhao, Z., Zhou, Y., Boas, D.A., Sakadžić, S., Zlokovic, B.V., 2017. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci* 20, 406-416.

Kozai, D., Ogawa, N., Mori, Y., 2014. Redox regulation of transient receptor potential channels. *Antioxid Redox Signal* 21, 971-986.

Kropp, P., Gerber, W.D., 1998. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett* 257, 73-76.

Lacalle-Aurioles, M., Navas-Sánchez, F.J., Alemán-Gómez, Y., Olazarán, J., Guzmán-De-Villoria, J.A., Cruz-Orduña, I., Mateos-Pérez, J.M., Desco, M., 2016. The Disconnection Hypothesis in Alzheimer's Disease Studied Through Multimodal Magnetic Resonance Imaging: Structural, Perfusion, and Diffusion Tensor Imaging. *J Alzheimers Dis* 50, 1051-1064.

Laws, K.R., Duncan, A., Gale, T.M., 2010. 'Normal' semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex* 46, 595-601.

Lehmann, H.C., Zhang, J., Mori, S., Sheikh, K.A., 2010. Diffusion tensor imaging to assess axonal regeneration in peripheral nerves. *Exp Neurol* 223, 238-244.

Li, R., Cui, J., Shen, Y., 2014. Brain sex matters: estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Mol Cell Endocrinol* 389, 13-21.

Lindholm, D., Wootz, H., Korhonen, L., 2006. ER stress and neurodegenerative diseases. *Cell Death Differ* 13, 385-392.

Lores-Arnaiz, S., Bustamante, J., 2011. Age-related alterations in mitochondrial physiological parameters and nitric oxide production in synaptic and non-synaptic brain cortex mitochondria. *Neuroscience* 188, 117-124.

Lovati, C., Giani, L., Mele, F., Sinelli, A., Tien, T.T., Preziosa, G., Mariani, C., 2016. Brain plasticity and migraine transformation: fMRI evidences. *Expert Rev Neurother* 16, 1413-1425.

Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., Beyreuther, K., 1985. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 4245-4249.

McCormack, J.G., Halestrap, A.P., Denton, R.M., 1990. Role of calcium ions in regulation of mammalian intramitochondrial metabolism. *Physiol Rev* 70, 391-425.

McIntosh, A.R., Lobaugh, N.J., 2004. Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S250-263.

McKenzie, J.A., Spielman, L.J., Pointer, C.B., Lowry, J.R., Bajwa, E., Lee, C.W., Klegeris, A., 2017. Neuroinflammation as a Common Mechanism Associated with the Modifiable Risk Factors for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr Aging Sci* 10, 158-176.

Meier, D.S., Guttman, C.R., 2006. MRI time series modeling of MS lesion development. *Neuroimage* 32, 531-537.

Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R.E., Liu, C.Y., Amezcua, L., Harrington, M.G., Chui, H.C., Law, M., Zlokovic, B.V., 2015. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85, 296-302.

Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., Helmchen, F., 2005. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 308, 1314-1318.

Nocentini, U., Bozzali, M., Spanò, B., Cercignani, M., Serra, L., Basile, B., Mannu, R., Caltagirone, C., De Luca, J., 2014. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav* 8, 378-386.

O'Reilly, J.X., Woolrich, M.W., Behrens, T.E., Smith, S.M., Johansen-Berg, H., 2012. Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci* 7, 604-609.

Ohl, K., Tenbrock, K., Kipp, M., 2016. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol* 277, 58-67.

Olesen, J., 2011. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine. *Cephalgia* 31, 510.

Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., Friston, K.J., 2004. Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S264-274.

Polders, D.L., Leemans, A., Hendrikse, J., Donahue, M.J., Luijten, P.R., Hoogduin, J.M., 2011. Signal to noise ratio and uncertainty in diffusion tensor imaging at 1.5, 3.0, and 7.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 33, 1456-1463.

Popescu, V., Klaver, R., Voorn, P., Galis-de Graaf, Y., Knol, D.L., Twisk, J.W., Versteeg, A., Schenk, G.J., Van der Valk, P., Barkhof, F., De Vries, H.E., Vrenken, H., Geurts, J.J., 2015. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult Scler* 21, 1280-1290.

Roman Lay, A.A., do Nascimento, C.F., de Oliveira Duarte, Y.A., Porto Chiavegatto Filho, A.D., 2018. Age at natural menopause and mortality: A survival analysis of elderly residents of São Paulo, Brazil. *Maturitas* 117, 29-33.

Ruitenbergh, A., Ott, A., van Swieten, J.C., Hofman, A., Breteler, M.M., 2001. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 22, 575-580.

Sand, T., White, L.R., Hagen, K., Stovner, L.J., 2009. Visual evoked potential and spatial frequency in migraine: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand Suppl*, 33-37.

Sand, T., Zhitniy, N., White, L.R., Stovner, L.J., 2008. Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 119, 1020-1027.

Sandi, D., Biernacki, T., Szekeres, D., Füvesi, J., Kincses, Z.T., Rózsa, C., Mátyás, K., Kása, K., Matolcsi, J., Zboznovits, D., Burány, Z., Langane, É., Vécsei, L., Bencsik, K., 2017. Prevalence of cognitive impairment among Hungarian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 17, 57-62.

Schmidt-Wilcke, T., Wulms, N., Heba, S., Pleger, B., Puts, N.A., Glaubit, B., Kalisch, T., Tegenthoff, M., Dinse, H.R., 2018. Structural changes in brain morphology induced by brief periods of repetitive sensory stimulation. *Neuroimage* 165, 148-157.

Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C.A., Tozer, D.J., Boulby, P.A., Parkes, H.G., Yousry, T.A., Scaravilli, F., Barker, G.J., Tofts, P.S., Miller, D.H., 2008. Quantitative magnetic resonance of postmortem multiple sclerosis brain before and after fixation. *Magn Reson Med* 59, 268-277.

Silbert, L.C., Quinn, J.F., Moore, M.M., Corbridge, E., Ball, M.J., Murdoch, G., Sexton, G., Kaye, J.A., 2003. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61, 487-492.

Song, S.K., Sun, S.W., Ju, W.K., Lin, S.J., Cross, A.H., Neufeld, A.H., 2003. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 20, 1714-1722.

Song, S.K., Yoshino, J., Le, T.Q., Lin, S.J., Sun, S.W., Cross, A.H., Armstrong, R.C., 2005. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 26, 132-140.

Spisák, T., Zsófia, P., Gabriella, N., Gajári, D., Czürkó, A., Zsigmond Tamás, K., submitted. Anticholinergic modulation of brain vascular tone and its effect on stimulus evoked BOLD response.

Stankewitz, A., Valet, M., Schulz, E., Wöller, A., Sprenger, T., Vogel, D., Zimmer, C., Mühlau, M., Tölle, T.R., 2013. Pain sensitizers exhibit grey matter changes after repetitive pain exposure: a longitudinal voxel-based morphometry study. *Pain* 154, 1732-1737.

Stejskal, E.O., Tanner, J.E., 1965. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42, 288.

Szabó, N., Faragó, P., Király, A., Veréb, D., Csete, G., Tóth, E., Kocsis, K., Kincses, B., Tuka, B., Párdutz, Á., Szok, D., Tajti, J., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2017. Evidence for Plastic Processes in Migraine with Aura: A Diffusion Weighted MRI Study. *Front Neuroanat* 11, 138.

Szabó, N., Kincses, Z.T., Vécsei, L., 2011. Novel therapy in Parkinson's disease: adenosine A(2A) receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7, 441-455.

Taber, K.H., Murphy, D.D., Blurton-Jones, M.M., Hurley, R.A., 2001. An update on estrogen: higher cognitive function, receptor mapping, neurotrophic effects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13, 313-317.

Terman, A., Kurz, T., Navratil, M., Arriaga, E.A., Brunk, U.T., 2010. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 12, 503-535.

Tozzi, A., de Iure, A., Di Filippo, M., Costa, C., Caproni, S., Pisani, A., Bonsi, P., Picconi, B., Cupini, L.M., Materazzi, S., Geppetti, P., Sarchielli, P., Calabresi, P., 2012. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 18985-18990.

Tuka, B., Helyes, Z., Markovics, A., Bagoly, T., Szolcsányi, J., Szabó, N., Tóth, E., Kincses, Z.T., Vécsei, L., Tajti, J., 2013. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 33, 1085-1095.

Tóth, E., Bencsik, K., Vörös, E., Fricska-Nagy, Z., Füvesi, J., Rajda, C., Csomor, A., Palkó, A., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2018. [The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments I]. *Ideggyogy Sz* 71, 77-80.

Tóth, E., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Bálint, K., Sandi, D., Bencsik, K., Vécsei, L., Kincses, Z.T., submitted. The role of different MRI parameters in clinical and cognitive disability in multiple sclerosis.

van Assema, D.M., Lubberink, M., Bauer, M., van der Flier, W.M., Schuit, R.C., Windhorst, A.D., Comans, E.F., Hoetjes, N.J., Tolboom, N., Langer, O., Müller, M., Scheltens, P., Lammertsma, A.A., van Berckel, B.N., 2012. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. *Brain* 135, 181-189.

Veréb, D., Szabó, N., Tuka, B., Tajti, J., Király, A., Faragó, P., Kocsis, K., Tóth, E., Kincses, B., Bagoly, T., Helyes, Z., Vécsei, L., Kincses, Z.T., 2018. Correlation of neurochemical and imaging markers in migraine: PACAP38 and DTI measures. *Neurology* 91, e1166-e1174.