

## Válaszok Prof. Janszky József opponensi véleményére

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

### Formai szempontok

*A formai észrevételeket köszönöm, azokat elfogadom.*

*Hadd térjek ki a kritikára a függelékben elhelyezett módszertani összefoglalóról. Valóban sokat gondolkodtam, hogy hol a helye a dolgozatban. 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.*

*A hibás hivatkozásokért elnézést kérek. Matematikusok példáját követve a dolgozat elkészítéséhez Word helyett a Latex programot használtam. Bár egy sokkal több lehetőséget nyújtó szerkesztési környezetről van szó, helyenként a programozási tudásomat talán meghaladta a feladat.*

### Tartalmi szempontok

A dolgozat címe számomra több ponton is kérdéses: mit ért a szerző biomarker alatt? Egy patofiziológiai/morfológiai eltérés csoportszinten történő kimutatása valóban biomarker? Véleményem szerint a dolgozat egyes neurológiai betegségek patomechanizmusát célozza megérteni neuroimaging módszerekkel – ez szerintem sikerült is.

*Kérdés:* Az 5. fejezetben a szerző maga is leírja a jó biomarker ismérveit, pld., hogy szenzitív és specifikus: mindez csoportokat összehasonlító vizsgálatoknál nem értelmezhető, vagy ha igen, akkor jó lenne, ha ismernénk a szenzitivitás és specificitási adatokat.

*A biomarker fejlesztésének lépései közé általában a validációt, minősítést és a hasznosítást szokták sorolni (Abramson et al., 2015). Meglátásom szerint azonban az első lépés feltétlenül a potenciális biomarkerek azonosítása, azaz olyan objektíven mérhető metrikák feltárása, melyek a betegség lefolyásával vagy egy terápia hatékonyságával összefüggésbe hozhatók. Ennek egyik első lépése a beteg és egészséges csoport közti különbség meghatározása egy adott mérési módszerrel. Ezt követően lehet válaszolni arra kérdésre, hogy a betegség aktivitásával, vagy progressziójával kvantitatívan korrelál-e az adott mérték. Talán érdemes lett volna a bevezetőben erre kitérni. Egy másik megoldás lehetett volna a cím pontosabb megfogalmazása. Például: „Az egyes neurológiai betegségekben észlelhető neuroimaging jellegzetességek”.*

A „neurológiai betegségek” szintén túl általános fogalom a címben, hiszen még a bevezetőben sincs áttekintés számos neurológiai betegség neuroimagingjéről. A bevezető fejezet „Neurológiai betegségek közös patomechanizmusa” alfejezete már eleve valószínűtlen, hogy megfeleljen saját címének: mi a közös patomechanizmusa a meningeomának, absence epilepsiának és a lumbágónak? Az itt található ábra is annyira általános, hogy jelzi: ezt a

fejezetet felesleges volt megírni. Ettől függetlenül, felmerül, hogy számos, a dolgozatban tárgyalt betegségnek van közös patomechanizmusa.

*Kérdés: Mennyiben járultak hozzá a szerző neuroimaging vizsgálatai a közös patomechanizmusok megértéséhez?*

*Az opponensek egybehangzó kritikája alapján már én is látom, hogy a bevezetést kissé más felé lehetett volna fordítani. Talán érdemes lett volna egy összefoglalót írni arról, hogy az általunk vizsgált imaging paraméterek milyen összefüggésben vannak a tárgyalt kórképek molekuláris és hisztopathológiai jellegzetességeivel. Ezeket részben az egyes fejezeteknél tárgyaltam, de talán tényleg jobb lett volna néhány fontosabb részt a bevezetésben összefoglalni:*

*A neuroimaging markerek egyes neurológiai betegségek esetében 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 patológiával nem, inkább a tau patológiával 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 térfogatváltozást jelent, míg 0.1 faktornyi axonsűrűség változás 1.8%-os térfogatváltozást 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 axialis diffúzitás változás axonkárosodásra, míg a radialis diffúzitás 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 anizotrópia és az axialis diffúzitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az axonok számával (Lehmann et al., 2010). Három nappal azután, hogy egerek retinájában ischaemiát idéztek elő, jelentős axiális diffúzitás csökkenést mértek, miközben az radiális diffúzitás 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 kimutattott myelin degenerációval, a radialis diffúzitás 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 diffúzitás változásaihoz vezet, míg a cuprizone kezelés után kialakult elsődleges demyelinizáció a radiális diffúzitás változásait okozza axiális diffúzitás változások nélkül (Boretius et al., 2012). A humán agy post-mortem vizsgálatai során a fixáció előtti és utáni myelintartalom összefüggést mutatott a frakcionális anizotrópia, a mean (MD) és radiális diffúzitás változásaival (Schmierer et al., 2008).*

*A fentiekből és a mi vizsgálati eredményeinkből is kitűnik, hogy bár az egyes betegségek etiopatogenezise igen eltérő, hasonló neuroimaging eltérések jelenhetnek meg (pl: atrófia, diffúziós eltérések). Ennek hátterében a patomechanizmus részben közös folyamatai feltételezhetők.*

Ellentmondásos, hogy a szerző elismeri ugyan, hogy a subcortikális struktúrák vizsgálatánál az intrakraniális volumennel (ICV) történő egyszerű osztás („normalizálás”) nem feltétlenül helyes módszer (hivatkozik Perlaki és mtsai közleményére), mégis mindvégig ezzel operál. Az idézett közleményben Perlaki és mtsai vezette munkacsoportunk nemcsak azt mutatta ki, hogy más-más eredmény jön ki a hippocampalis térfogat nemi különbségeit illetően, ha „normalizálunk” vagy ha multivariáns elemzésben kontrollálunk az ICV-re (ez utóbbi esetben nem mutatható ki nemi különbség), hanem összehasonlított egy hasonló fejméretű férfi és női csoportot: ha a két csoport fejmérete hasonló, akkor nem volt különbség a hippocampusok térfogatát illetően. Mindezt egy meta-analysis is megerősítette (Tan és mtsai, Neuroimage, 2016). Természetes ez nem von le semmit a szerző azon felfedezéséből, hogy egyes agyi struktúrák férfiakban jobban öregszenek, mint nőkben.

*Vizsgálatunk egyik kiinduló, fő mozgatórugója pont Perlaki Gábor kiváló közleménye volt. Azt akartuk látni, hogy a különböző nemű és életkorú alanyokat egyes vizsgálatokban mennyire szabad összevonni. Ahogy a Professzor Úr és a mi eredményeink is mutatják, nem elegendő a subcorticalis struktúrák méretét az agytérfogattal normalizálni, a csoportösszehasonlításokban a nemet és az életkort is szerepeltetni kell regresszorként. Ennek demonstrálására mutattuk be közleményünkben a normálizált és a nyers adatokból kapott eredményeket is.*

Kérdés: 16. oldalon a lateralizációs index reciproka szerepel, gondolom elírás lehet (közel azonos kétoldali voxelszám esetén a nevező 0-hoz konvergál, azaz a képlet a végtelenhez).

*A laterlizációs index tévesen szerepel a dolgozatban, a reciproka lett volna a megfelelő, ahogy azt Professzor Úr is jelezte. Ennek megfelelően az FA esetében szintén elírás van, itt a lateralizációs index 0.98.*

Fejfájásokban a fehérállományt (2.2.2.3. fejezet) illetve a nyugalmi hálózatokat (2.3.1.3. fejezet) vizsgálva a képfeldolgozás során a jobb és baloldali felvételeket tükrözték a sagittális tengelyre (a fejfájás oldalának megfelelően), ugyanakkor a 2.5. fejezetben (ahol a subcortális struktúrák volumenjeit vizsgálták) kimutatták, hogy nem tanácsos tükrözni az aszimmetria miatt.

Kérdés: Van-e különbség a szimmetria tekintetében az fMRI, fehérállományi, illetve szürkeállomány vizsgálatánál vagy pusztán az egyik felfedezés megelőzte a másikat (azaz időrendben később történtek a volumetria vizsgálatok, ahol először merülhetett fel ez a probléma)?

*A jobb-bal oldali különbségekre a cluster fejfájás fehérállományi mikrostruktúrájának, valamint nyugalmi fMRI aktivitásának vizsgálata után derült fény teljes egészében. Ennek ellenére már az fMRI cikkünkben felmerült a kérdés. Ezt ott úgy próbáltuk orvosolni, hogy mindkét irányba tükröztük az adatokat és a cikkben mindkét verzió adatát közöltük. Összességében csak minor különbség volt a két csoport között. Ez feltehetőleg az fMRI vizsgálatok rosszabb térbeli felbontásának az eredménye.*

Kérdés: 11. oldalon (fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata fejfájásbetegségekből) a szerző megjegyzi, hogy a parametrikus elemzés nem feltétlenül megfelelő. Miért van ez így, illetve a szerző vizsgálatai igazolták-e ezt a hipotézist?

*Professzor Úr meglátása teljesen igaz. A parametrikus statisztikák akkor validak, ha az alanyok közti FA eloszlása egy adott voxelben Gauss eloszlást mutat. Nagyon magas, vagy nagyon alacsony FA esetén az eloszlás nem feltétlenül Gauss eloszlást mutat. Smith és kollegái a TBSS módszert leíró cikkükben azonban bemutatják, hogy a skeletonon belüli FA normális eloszlásúnak tekinthető (Smith et al., 2006). Ennek megfelelően valószínűleg praktikus szempontból nem egy nagyon jelentős problémáról van szó, de teoretikusan felmerül.*

*A másik kérdés a többszörös összehasonlítás problémája. Bonferroni korrekció túl konzervatív eredményre vezetne, hiszen az diffúziós adatnak van némi térbeli simasága, azaz az egyes adatpontok nem teljesen függetlenek egymástól. Alternatívaként lehet használni a permutációs tesztet a statisztikán (pl.: voxel t-érték, cluster méret). Ez a módszer a „familywise error” jobb kontrolját adja és nem szükséges hozzá a FA-nek Gauss eloszlásúnak lennie.*

Kérdés: Miért pont depresszióra szűrték a fejfájásos betegeket, és miért volt kizáró ok a depresszió?

*Ismert, hogy migrén és depresszió komorbiditása magas (Breslau et al., 2003). Egy, a miénket megelőző közlemény arra is felhívta a figyelmet, hogy depresszióval és*

*anxietással szövődött nem aurás migrénesekek diffúziós paraméterei jelentősen eltérnek azon migréneseektől, akiknek a betegségük nem társult depresszióval (Li et al., 2011). Egy évvel a mi közleményünket követően egy másik kínai kutatócsoport igazolta ezeket az eredményeket a miénkhez hasonló TBSS analízissel (Yu et al., 2013). Ennek eredményeként a szerzők a többi migrénben végzett diffúziós MRI tanulmány ellenőrzését vetik fel, mert felmerül, hogy a komorbid depresszió jelentősen befolyásolta azok eredményeit.*

**Kérdés:** Az aurás migrénes beteg hálózati aktivitása azonos volt az egészségesekével, de magasabb a nem-aurás migrénesekéénél, sőt nem-aurás migrénben ez az aktivitás még alacsonyabb is az egészségesekhez képest is (2.3.2. fejezet). Levonhatjuk-e azt a következtetést, hogy az aurás és nem aurás migrén nem egymás „fokozata”?

*Még ha az aurás és nem aurás migrén ugyanaz a betegség is, az aura jelenléte felhívja a figyelmet, hogy a betegség patomechanizmusában eltérő részletek dominálhatnak. Ahogy azt a cikkünkben is részleteztük, elektrofiziológiai vizsgálatok elsősorban aurás migrénben tudták bizonyítani a megváltozott excitabilitást (Brigo et al., 2013; Coppola et al., 2015; Cucchiara et al., 2015; Datta et al., 2013; Sand et al., 2008). Ennek oka lehet, hogy nem aurás migrénben az excitabilitás változás olyan fokú, hogy azt nem tudjuk biztonsággal kimérni, de az is egy lehetséges magyarázat, hogy ez esetben a fejfájás kiváltásában elsősorban más mechanizmusok dominálhatnak. Ez lehet annak az oka, hogy például a nyugalmi fMRI vizsgálatok során teljesen más irányú eltérést kapunk a két betegségtípusban és így, ahogy Professzor Úr is említette, az aurás és nem aurás migrén egymásnak ebből a szempontból nem fokozatai. Érdekes módon nem csak az eltérés iránya, de az érintett nyugalmi hálózatok különbsége is erre utal.*

**Kérdés:** A fejfájásbetegségekben végzett nyugalmi fMRI vizsgálatok eredményét befolyásolhatja-e, hogy mikor volt az előző fejfájásos epizód?

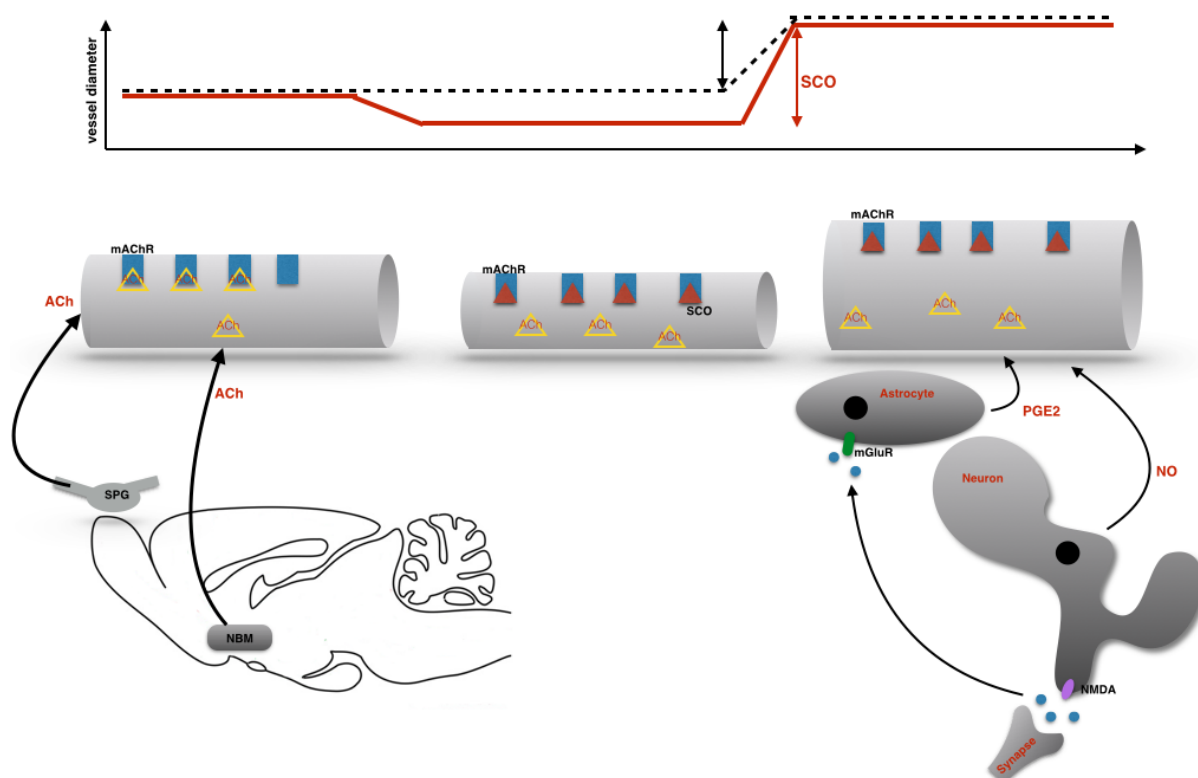
*Nagyon fontos kérdést tett fel Professzor Úr. Több neurofiziológiai vizsgálat talált a fejfájás időpontjától eltelt idő szerint változó paramétereket migrénben (Björk and Sand, 2008; Judit et al., 2000; Katsarava et al., 2003; Kropp and Gerber, 1998; Sand et al., 2009; Sand et al., 2008). Ami talán még érdekesebb, hogy a thalamus mikrostruktúrája is dinamikusan változik a fejfájás alatt (Coppola et al., 2014).*

*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.*

**Kérdés:** A fejfájásbetegségek patomechanizmusa részben vaszkuláris. Ugyanakkor maga az fMRI is vér oxigenizáció változásán alapul. Okozhat-e ez bármilyen metodikai limitációt?

*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 betegségeken 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.



1. Ábra. A BOLD válasz amplitúdójának anticholinerg modulációja.

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

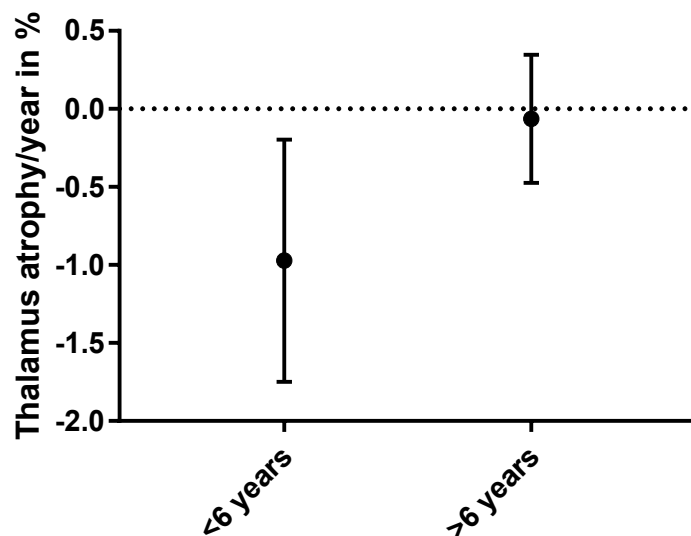
**Kérdés:** A kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során (3.2. fejezet) jelentős különbség látszik a RRMS és SPMS csoport életkorában. Ugyan statisztikailag – ha jól értem – nem volt kimutatható különbség, de az SPMS esetszám (6 beteg) relatíve alacsony volt, tehát a statisztikai power meglehetősen alacsony volt. Az életkori különbség elméleti szempontból befolyásolhatta-e az eredményeket?

**Kérdés:** A kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során egyes klinikai változók (pld. bizonyos kognitív képességek) életkor-függőek lehetnek. A léziók száma is feltehetőleg függ az

életkortól (egy betegen belül biztosan). Tehát az életkor potenciális confounding faktor. Történt-e korrekció az életkorra nézve?

*Az RRSM és SPSM csoportok életkora valóban közel szignifikánsan különböző volt, ami a betegség természetét tekintve várható is. Hogy kiküszöböljük a különböző életkor, betegségidőtartam, iskolázottság és léziótérfogat hatását (nem csak a csoportok, hanem az egyes betegek között) ezeket a változókat bevettük a GLM analízis modelljébe, mint regresszorokat.*

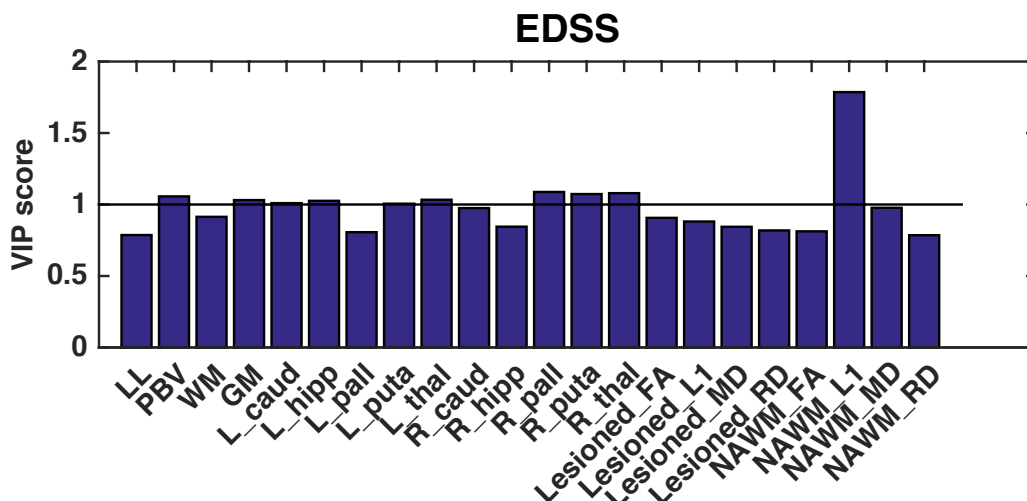
*Az életkor és betegségidőtartam bizonyos szempontból nem jelentős változó abban a korrelációs analízisben, amit végeztünk, mert a T2 léziók ha egyszer megjelennek, bár intenzitásuk és méretük dinamikusan változik, általában nem tűnnek el. Így a T2 léziók a betegség kumulatív hatását jelzik. A probléma valószínűleg inkább az, hogy a betegség különböző stádiumaiban más-más a domináló pathomechanizmus. Például vita szól arról, hogy a betegség különböző fázisaiban az atrophia mértéke állandó-e. Fisher vizsgálatai szerint a betegség előrehaladásával (CIS, RRSM, SPSM) egyre inkább domináló lesz az atrófia (Fisher et al., 2008). De Stefano és munkacsoportja azonban azt bizonyította, hogy ha az éves agytérfogat változást normalizáljuk az agytérfogatra akkor a betegség*



2. Ábra. Thalamus atrophia a betegség korai (<6 év) és kései (>6 év) szakaszában.

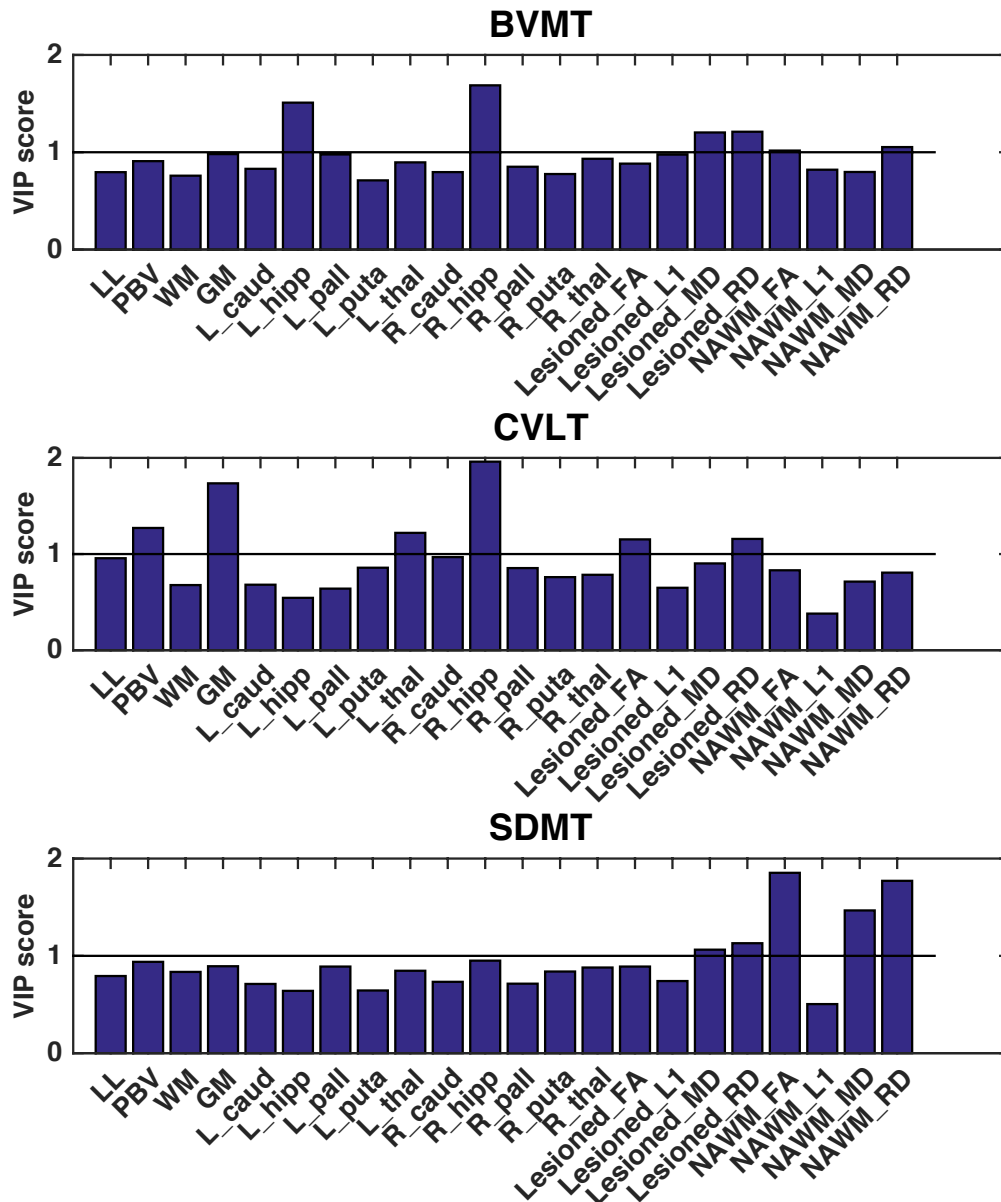
egymást követő fázisaiban az atrófia állandó (De Stefano et al., 2010). Bozsik Bence kollegám erre a kérdésre próbál választ találni a thalamus térfogat tekintetében. Eredményei azt mutatják, hogy a thalamus atrófia elsősorban a betegség kezdetén alakul ki (Bozsik et al., in prep.).

Mindezek figyelembevételével ma már a kérdést úgy tettük fel Tóth Eszter kollegámmal, hogy melyik az az MRI paraméter, ami az egyes klinikai vagy kognitív diszfunkciót befolyásolja (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.



3. 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.

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 atrophíával 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.



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

**Kérdés:** Ugyancsak a kliniko-radiológiai paradoxon vizsgálata során (3.2. fejezet) a kognitív tesztek kb. 30 percet vettek igénybe a módszertani leírás szerint. Ugyanakkor a long term memória vizsgálatához (ilyen a kései előhívás is), legalább 30 percre van szükség. Hogyan lehet feloldani ezt az ellentmondást?

A kognitív tesztek protokolját, a *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* német validációját 2004-ben publikálta Peter Scherer és kollégái (Scherer et al., 2004). A *Selective Reminding Test*, egy verbalis memória teszt, mely során az alany egy 12 szóból álló listát memorizál és próbál hat egymást követő alkalommal visszamondani. Minden alkalommal csak a kihagyott szavakra emlékeztetjük az alanyt. 15 perccel később (általában a PASAT teszt végeztével) újra fel kell idéznie a szavakat.

*A másik időt igénylő teszt a 10/36 Spatial Recall Test, mely során egy 6x6-os négyzetrácsra 10 teszt négyzetet helyeznek el random lokalizációban. 10 másodperc megfigyelési idő után az alanynak a bemutatott mintát kell reprodukálnia. A tesztet kétszer ismétlik és harmadjára 15 perc után (az SRT késői visszahívás tesztje után).*

*A tesztek a következő sorrendben készültek el: SRT, SPART, SDMT, PASAT, delayed recall SRT, delayed recall SPART, WLG. Ez így összesen kb. 30 percet vesz igénybe.*

**Kérdés:** A hydrocephalus vs. Alzheimer kór vizsgálatánál a külső liquorterekben nyilvánvalóan eltérésnek kell lenni. Történt-e ez irányban képi korrekció?

*Professzor Úr kérdése teljesen jogos. Várhatóan Alzheimer kórban és NPH-ben a külső és belső liquorterek méretének változása eltérő. Ezeket a paramétereket mi nem korrekcióként használtuk, hanem azt vizsgáltuk, hogy tudunk-e összefüggést találni a diffúziós paraméterek változásával. Érdekes módon pozitív korrelációt találtunk a III. agykamra mérete és a periventricularis FA között. Ez talán arra utalhat, hogy a megnövekedett kamraméret (feltehetőleg a megnövekedett nyomás miatt) comprimálja a környezetében lévő fehérállományt és ezáltal rendezettebbé teszi azt.*

*Az Alzheimer kór esetében negatív korrelációt találtunk a kamraméret és az FA, valamint a Sylvius árok és a corpus callosum diffúziós paraméterei között. Ez arra utal, hogy a külső és belső liquorterek méretét egyaránt érintő folyamat (atrophia) okozhatja az észlelt diffúziós eltéréseket. Érdekes kérdés, hogy ha nuisance regresszorként használtuk volna ezeket a változókat, akkor találtunk volna-e a megnövekedett kamraméret által okozott diffúziós paraméter változáson felül egyéb eltérést. Érdemes lenne ezt a vizsgálatot elvégezni. Talán azt is érdemes lenne vizsgálni, hogy a ventralis területeken és a convexitáson jelentkező liquortér tágulat különbsége (disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus – DESH) összefügg-e a diffúziós paraméterekkel.*

**Végezetül ismételten köszönöm Janszky József Professzor Úrnak, hogy elvállalta disszertációm bírálatát és hogy véleményével és kérdéseivel a további munkának meghatározó irányát jelölte ki.**

Tisztelettel:

  
Dr. Kincses Zsigmond Tamás

Szeged, 2018.11.14

## **Referenciák**

- Abramson, R.G., Burton, K.R., Yu, J.P., Scalzetti, E.M., Yankeelov, T.E., Rosenkrantz, A.B., Mendiratta-Lala, M., Bartholmai, B.J., Ganeshan, D., Lenchik, L., Subramaniam, R.M., 2015. Methods and challenges in quantitative imaging biomarker development. *Acad Radiol* 22, 25-32.
- 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.
- 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.
- Bozsik, B., Tóth, E., Bencsik, K., Vécsei, L., Kincses, Z.T., in prep. Brain atrophy in male and female multiple sclerosis patients.
- Breslau, N., Lipton, R.B., Stewart, W.F., Schultz, L.R., Welch, K.M., 2003. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 60, 1308-1312.
- Brigo, F., Storti, M., Tezzon, F., Manganotti, P., Nardone, R., 2013. Primary visual cortex excitability in migraine: a systematic review with meta-analysis. *Neurol Sci* 34, 819-830.
- Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., Di Renzo, A., Martelli, F., Fadda, A., Schoenen, J., Pierelli, F., 2015. Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *J Headache Pain* 16, 92.
- Coppola, G., Tinelli, E., Lepre, C., Iacovelli, E., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Serrao, M., Pauri, F., Fiermonte, G., Bianco, F., Pierelli, F., 2014. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol* 21, 287-e213.
- Cucchiara, B., Datta, R., Aguirre, G.K., Idoko, K.E., Detre, J., 2015. Measurement of visual sensitivity in migraine: Validation of two scales and correlation with visual cortex activation. *Cephalalgia* 35, 585-592.
- 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.
- Datta, R., Aguirre, G.K., Hu, S., Detre, J.A., Cucchiara, B., 2013. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia* 33, 365-374.
- De Stefano, N., Giorgio, A., Battaglini, M., Rovaris, M., Sormani, M.P., Barkhof, F., Korteweg, T., Enzinger, C., Fazekas, F., Calabrese, M., Dinacci, D., Tedeschi, G., Gass, A., Montalban, X., Rovira, A., Thompson, A., Comi, G., Miller, D.H., Filippi, M., 2010. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 74, 1868-1876.
- 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.
- Fisher, E., Lee, J.C., Nakamura, K., Rudick, R.A., 2008. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 64, 255-265.

Hwang, J., Kim, C.M., Jeon, S., Lee, J.M., Hong, Y.J., Roh, J.H., Lee, J.H., Koh, J.Y., Na, D.L., Initiative, A.s.D.N., 2016. Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. *Alzheimers Dement (Amst)* 2, 58-67.

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.

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.

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.

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, X.L., Fang, Y.N., Gao, Q.C., Lin, E.J., Hu, S.H., Ren, L., Ding, M.H., Luo, B.N., 2011. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder. *Headache* 51, 237-245.

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.

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.

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.

Scherer, P., Baum, K., Bauer, H., Göhler, H., Miltenburger, C., 2004. [Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients]. *Nervenarzt* 75, 984-990.

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.

Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M., Behrens, T.E., 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31, 1487-1505.

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., Czurkó, A., Zsigmond Tamás, K., submitted. Anticholinergic modulation of brain vascular tone and its effect on stimulus evoked BOLD response.

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.

Yu, D., Yuan, K., Zhao, L., Dong, M., Liu, P., Yang, X., Liu, J., Sun, J., Zhou, G., Xue, T., Cheng, P., Dong, T., von Deneen, K.M., Qin, W., Tian, J., 2013. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *NMR Biomed* 26, 1103-1112.