Neurológiai betegségek neuroimaging markerei



Dr. Kincses Zsigmond Tamás

Neurológiai Klinika

Szegedi Tudományegyetem

MTA doktori értekezés

2017

dc_1402_17

Hannának és Barnabásnak.

Tartalomjegyzék

1.	Elős	SZÓ	1
	1.1.	Az MRI helye az idegrendszeri kutatásokban és a klinikai gyakorlatban	1
	1.2.	A neurológiai betegségek közös pathomechanizmusa	1
2.	A p	rimer fejfájásbetegségek MRI markerei	4
	2.1.	Bevezetés és irodalmi áttekintés	4
	2.2.	A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata primer fejfájás betegségek- ben	10
	2.3.	A nyugalmi hálózatok eltérései primer fejfájásbetegségekben	21
	2.4.	A krónikus fájdalom hátterében álló központi szenzitizáció fMRI vizs- gálata patkánymodellben	32
	2.5.	A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban	45
3.	A s	clerosis multiplex MRI markerei	57
	3.1.	Bevezetés és irodalmi áttekintés	57
	3.2.	A léziók és a tünetek összefüggése sclerosis multiplexben: A kliniko- radiológiai paradoxon	63
	3.3.	A szürkeállományi atrophia és a fehérállományi demyelinizáció össze- függése	74
4.	A d	emenciák MRI markerei	90
	4.1.	Bevezetés és irodalmi áttekintés	90
	4.2.	A normál öregedés: a subcorticalis struktúrák térfogatának életkor és nemi függése	94

dc_1402_17

4.3. Corticalis és subcorticalis atrophia Alzheimer-kórban: A thalamus és a hippocampus parallel atrophiája	105
4.4. A diffúziós paraméterek változásának mintázata Alzheimer-kórban	116
4.5. A normal pressure hydrocephalus és az Alzheimer-kór elkülönítése a fehérállományi diffúziós paraméterek alapján	126
4.6. A preklinikai Huntington-kór diffúzió tenzor biomarkerei	139
4.7. A Huntington-kór tünetmentes szakaszában észlelhető atrophia longi- tudinális vizsgálata	149
5. Összefoglalás és konklúzió	157
5.1. A szürkeállományi térfogat változása mint biomarker	157
5.2. A fehérállományi mikrostruktúra mint biomarker	160
A. Az MRI vizsgálatok alapjai	163
A.1. Az MRI vizsgálatok fizikai háttere	163
A.2. A BOLD jel	171
A.3. A diffúziós képalkotás	173
A.4. Az MRI adatok feldolgozása	180
Hivatkozások	196
Rövidítések listája	272
Köszönetnyilvánítás	275
B. Scientometriai adatok	278
Scientometriai adatok és a dolgozathoz felhasznált cikkek listája	278

1. fejezet

Előszó

1.1 Az MRI helye az idegrendszeri kutatásokban és a klinikai gyakorlatban

Az idegtudományok tárházában a legkülönbözőbb alkalmazások találhatók. Ezek közül a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) kétséget kizárólag a leggyakrabban használt módszer. Paul C. Lauterbur [Lauterbur, 1989] és Sir Peter Mansfield [Mansfield and Grannell, 1975] kezdeti munkája óta, mely eredményeként Nobel díjat kaptak, a tudományos eredmények száma a területen exponenciálisan nő. A módszer népszerűségét annak köszönheti, hogy egyszerre ad információt a struktúráról és a funkcióról, kiválló térbeli felbontóképességgel bír és noninvazív.

Az MRI-nek két alkalmazási területe létezik az idegtudományokban: (i) A neuroradiológia a klinikai rutinban az MRI felvételeket és az azon észlelt elváltozásokat quantitatív módon írja le. (ii) A neuroimaging a felvételeket quantitatív módon értékeli, a normálistól való eltérést számokkal írja le. Az utóbbi időben az quantitatív MRI markerek megjelentek a klinikai vizsgálatokban is, és egyre inkább arra halad a világ, hogy a neuroimaging módszerek a klinikai gyakorlatba is begyűrűzenek. Ennek megfelelően kiemelkedő jelentőségű az új MRI biomarkerek fejlesztése és azok transzlációja a klinikai gyakorlatba.

1.2 A neurológiai betegségek közös pathomechanizmusa

Ennek a dolgozatnak az elsőrendű célja, hogy megvizsgálja a neuroimaging biomarkerek használatát a betegségek diagnózisában, utánkövetésében és a kezelés hatékonyságának megítélésében. A módszer hasznát több neurológiai betegség példáján fogjuk bemutatni, úgy mint az Alzheimer kór, Hungington kór, sclerosis multiplex és a primer fejfájás betegségek. Bár azt gondolhatnánk, hogy ezek igen különböző betegségek és nem sok közös van bennük, mégis látni kell azt, hogy a pathomechanizmusukban sok a közös útvonal van [Sas et al., 2010]. Bár a kiváltó esemény különböző lehet az egyes betegségekben, de a protein aggregáció, neuroinflamáció, glutamáterg excitotoxicitás, mitokondriális diszfunkció, oxidatív stressz és energia deficiencia egymást indukálhatják és végül apoptosishoz vezetnek [Kincses et al., 2010] (1.1 ábra).



1.1. ábra. A különböző útvonalak egymásrahatása neurodegeneratív betegségekben

Az oxidatív stressz a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődése és az antioxidatív mechanizmusok közötti megbomlott egyensúly. A legtöbb reaktív oxigéngyök a mitokondriumban termelődik az oxidatív foszforilációs során. Ezek az oxigén gyökök a fehérjék, lipidek és a DNS oxidatív károsodását okozzák, és magát a mitokondriumot is károsítják. A sejt energiatermelése a mitokondrium belső membránján történik, amikor az elektrokémiai grádiens kiegyenlítődik a V. komplexen keresztül. Bár a folyamat efektív, az elektronok kis része oxigént redukál és szintén reaktív oxigén gyököt hoz létre. A mitokondriális diszfunkció és oxidatív stressz szerepét több neurodegeneratív betegségben igazolták már (a részleteket két korábbi közleményben foglaltuk össze: [Kincses et al., 2010] és [Kincses and Vecsei, 2011]). A károsodott mitokondriális funkció elégtelen energiaellátáshoz vezet ami maga is sejthalálhoz vezet a K-ATP csatornák aktiválása során. Az oxidatív stressz és a kóros fehérje aggregáció kapcsolatát McLellan igazolta szabadgyök hatására aktiválódó fluorescens festés jelenlétével az AD-ben azonosítható kompakt fibrilláris amyloid depozitumok körül [McLellan et al., 2003]. Az is ismert, hogy az amyloid- β (A β) protein gátolja a nukleáris proteinek mitokondriális transzportját. Ez a mitokondriális transzmembrán potenciál csökkenéséhez és következményes ROS produkcióhoz vezet [Sirk et al., 2007]. A neuroinflammáció nem csak az SM alapvető pathomechanizmusa, hanem a migrén kiváltó tényezői között is fontos szerepet játszik a duralis steril gyulladás [Pietrobon and Moskowitz, 2013], valamint Alzheimer kórban is igazolták pozitron emissziós (PET) vizsgálatok a mikroglia aktivitást [Cagnin et al., 2001]. Az abnormális protein aggregáció aktiválja az immunrendszert mely a különböző gyulladásos cytokinek termelése mellett ROS termelést fokoz [Minter et al., 2016]. A glutamát a legfontosabb excitatoros neurotranszmitter az agyban. Az intra és extracelluláris koncentrációját az excitatoros aminosav transzporterek tartják megfelelő szinten. A megemelkedett extracelluláris glutamát szint excitotoxicitáshoz vezet *in vivo* és *in vitro* is [Lewerenz and Maher, 2015]. Ismert, hogy az A β fokozza a glutamát toxicitását [Grilli et al., 2000]

2. fejezet

A primer fejfájásbetegségek MRI markerei

2.1 Bevezetés és irodalmi áttekintés

2.1.1. A migrén pathomechanizmusa és klinikuma

A migrén a leggyakoribb neurológiai betegség, a populáció kb. 10%-át érinti [Lipton et al., 2011, Lipton et al., 1997 és jelentős szocio-ökonómiai problémaként jelentkezik. Nőkben 2-3-szor gyakoribb mint férfiakban [Smitherman et al., 2013]. (i) A tünetek leggyakrabban négy fázisban jelentkeznek: A betegek mintegy 80%-a már akár napokkal a fejfájás megjelenése előtt tapasztal bevezető tüneteket (premonitory phase), hangulatváltozás, fáradékonyság, nyakfájdalom, bizonyos ételek utáni vágyakozás [Becker, 2013]. (ii) Közvetlenül a fejfájást megelőzően a betegek mintegy 15-30%-a tapasztal aura tüneteket. Ezek lehetnek vizuális szenzációk (pl.: fényes csíkok, cikk-cakk vonalak, pontok, scotoma), beszédzavar vagy akár szenzoros tünetek (pl.: zsibbadás) [Viana et al., 2016]. (iii) A fejfájás közepesen erős vagy erős, általában egy oldalon jelentkezik (de nem feltétlenül kizárólag), lüktető jellegű, 4-72 órán keresztül tart. A fejfájáshoz vegetatív tünetek társulnak, úgy mint hányinger, hányás, fény és hangérzékenység. A fizikai aktivitás a fájdalmat rendszerint rontja [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013. (iv) A fejfájást követő két napban a betegek jelentős része beszámol koncentrációs zavarról, fáradtságról, a nyakizmok feszességéről (postdroma) [Giffin et al., 2016].

A migrén pathomechanizmusa még mindig nem teljesen tisztázott. Az irodalom jelentős része egyetért abban, hogy a trigemino-vascularis rendszernek szerepe van a migrénes fájdalom kialakulásában [Pietrobon and Moskowitz, 2013]. A calcitonin gene-related peptide-et (CGRP) és substance P-t (SP) tartalmazó és TVRPV1 receptort expresszáló pialis vagy duralis perivascularis trigeminalis szenzoros afferensek [Messlinger et al., 1993, Shimizu et al., 2007] a nociceptív információt C1 és C2 dorsalis ganglionokon keresztül a caudalis trigeminalis magba (TNC) viszik. Innen az információ agytörzsi magokon (periaqueductalis szürkeállomány, nucleus salivatorius superior, rostralis ventromedialis medulla), a thalamuson (ventralis postero-medialis mag - VPM; posterior mag - Po) és a hypothalamuson keresztül végül a cortexbe kerül. A dura-szenzitív thalamicus VPM neuronok elsősorban a primer és szekunder szenzoros kéregbe és az insulába küldenek rostokat. A posterior thalamus magból az információ nem szenzoros területekhez is eljut (auditoros és vizuális kéreg, cingularis, retrosplenialis kérgek valamint parietalis asszociációs területek).

A duralis trigeminalis afferensek epizodikus aktivációjának és szenzitizációjának hátterében álló folyamatok nem pontosan ismertek, de az ismert, hogy kísérletes körülmények között az ún. "gyulladásos levessel" aktiválhatók [Strassman et al., 1996, Bove and Moskowitz, 1997] ami vazoaktív CGRP és SP felszabadulással jár [Hoffmann et al., 2012]. A steril gyulladás feltételezett szerepét az is erősíti, hogy spontán migrénes roham alatt a jugularis vénában a különböző gyulladásos mediátorok koncentrációja megnő [Levy, 2009]. A gyulladásos folyamatok által létrehozott perifériás szenzitizáció kapcsán a migrén klinikumából ismert allodynia is kialakul állatmodellben [Edelmayer et al., 2009]. Az is érdekes, hogy a nitroglycerin hatására (mely migrénes betegekben migrénes fejfájást okoz) a patkányban egy kései duralis gyulladásos válasz alakul ki [Reuter et al., 2001].

Vizsgálatok sorozata jelzi a neuropeptidek kiemelkedő jelentőségét a migrén pathomechanizmusában [Tajti et al., 2015]. Az első neuropeptid, melynek felmerült a szerepe, a CGRP volt [Edvinsson, 1991]. A CGRP megtalálható a duralis trigeminalis afferensekben [Messlinger et al., 1993,Shimizu et al., 2007], a trigeminalis ganglionban, a TNC-ben a locus ceruleusban [Tajti et al., 1999, Tajti et al., 2001, Uddman et al., 2002]. A CGRP szerepének fontosságát bizonyítja, hogy spontán migrénes roham alatt a jugularis vénában a koncentrációja megemelkedik [Juhasz et al., 2005,Goadsby et al., 1990], valamint CGRP infúzió migrénes betegekben rohamot indukál [Lassen et al., 2002]. A vasoactive intestinal peptide (VIP) a CGRP-hez hasonlóan széleskörben megtalálható a migrénnel összefüggésbe hozható struktúrákban (nucleus raphe magnus és periaqueductalis szürkeállomány - PAG) [Tajti et al., 2001], de a dorsalis ganglionban és a TNC-ben nincs jelen [Uddman et al., 2002]. Spontán migrénes roham alatt megemelkedik a szintje azokban a betegekben, akiknek vegetatív tünetük jelentkezik [Goadsby et al., 1990]. A VIP-nek erős vazodilatatív hatása van a cranialis erekre [Hansen et al., 2006, Rahmann et al., 2008], de érdekes módon infúziója nem okoz fejfájást. A pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (PACAP) a szervezetben sok helyen megtalálható, és a migrénhez kapcsolható struktúrákban is leírták az expresszióját (TNC [Uddman et al., 2002], locus coeruleus [Palkovits et al., 1995], PAG [Tajti et al., 2001], nucleus raphe [Légrádi et al., 1994], trigeminalis ganglion [Köves et al., 1991]). Patkányban a trigeminalis ganglion elektromos stimulációja PACAP-felszabadulást eredményezett a TNC-ben és a plazmában [Tuka et al., 2012]. Megmutattuk, hogy migrénes betegek interictalis PACAP-szintje kevesebb mint az egészségeseké, és migrénes roham alatt ez a koncentráció "normalizálódik" [Tuka et al., 2013]. A PACAP-ról is bebizonyosodott, hogy intravénás infúziója kései migrénes fejfájást okoz [Schytz et al., 2009]. további neuropeptidek szerepét (neuropeptide Y, SP, somatostatin, nociceptin, orexinek) szerepét szintén felvetették a trigemino-vascularis rendszer aktiválásában [Tajti et al., 2015].

A migrén pathomechanizmusának egy másik feltehetőleg központi mechanizmusa a lassú kérgi kúszó depolarizáció (*cortical spreading depression* - CSD). A CSD egy lassan tovahaladó depolarizációs hullám mely kb. 1 percig tart és néhány percre elcsendesíti az agyi elektromos aktivitást [Leao, 1944]. A depolarizációs hullám tovahaladásakor a lokális ionháztartás, a transzmembrán potenciálok összeomlanak és a legkülönbözőbb metabolitok és transzmitterek szabadulnak fel. A depolarizációs hullámot egy hyperaemiás hullám is követi. Ilyen depolarizációs hullámot ki lehet mutatni az egyebekben egészséges agyban (mint pl. migrénben), de az agyi ischaemia és a traumás agysérülés esetén is fontos szerepet játszik [Pietrobon and Moskowitz, 2014]. A CSD jelenlétét vizuális aura alatt fMRI vizsgálattal sikerült igazolni [Cao et al., 1999,Hadjikhani et al., 2001]. Több eredmény is támogatja azt, hogy a trigeminalis afferenseket a CSD aktiválni és szenzitizálni tudja [Zhang et al., 2010] és steril gyulladást valamint mastocyta degranulációt hoz létre [Levy, 2012]. Bár a CSD és az aura közti kapcsolat biztosnak tűnik, azt továbbra sem tudjuk pontosan, hogy a CSD miért alakul ki a migrénes agyban [Charles and Baca, 2013].

Egyik magyarázat lehet a migrénesek agyában kimutatható fokozott ingerlékenység [Afra et al., 1998, Aurora et al., 1998, Chadaide et al., 2007, Afra et al., 2000], bár a viszony fordítva is igaz: a CSD vezethet fokozott corticalis excitabilitáshoz [Berger et al., 2008].

2.1.2. A migrén ismert MRI markerei

2.1.2.1. Fehérállományi léziók

Bár a migrén definíciójába beletartozik, hogy kizárjuk az agyban a strukturális elváltozásokat, mégis egyre több tanulmány igazolja, hogy a betegségben megjelennek T2 hyperintenzív fehérállományi léziók [Swartz and Kern, 2004]. A vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a fehérállományi léziók száma korrelál az életkorral, a migrénes családi anamnézissel és a rohamfrekvenciával [Seneviratne et al., 2013]. Egy másik vizsgálat azt is felvetette, hogy aurás migrénes betegekben a fehérállományi léziók összefüggésben vannak az aura hosszával és gyakoriságával [Dinia et al., 2013]. Egy 9 éves utánkövetéses vizsgálatban azonban csak migrénes nők esetében találtak több fehérállományi léziót, mint a kontrollcsoportban, és azon léziók progressziója nem különbözött a két csoportban [Palm-Meinders et al., 2012]. A léziók hátterében álló pontos pathomechanizmus nem teljesen ismert, de MRI vizsgálatok megmutatták, hogy a léziókban csökkent az axonok száma, a gliadenzitás, megnőtt az extracelluláris vízfrakció mérete és csökkent a rCBF és rCBV [Aradi et al., 2013, Erdélyi-Bótor et al., 2015]. Ez nagyon hasonlatos azokhoz az eredményekhez, melyek az ischaemiás fehérállományi léziókban tapasztalhatók. A léziók hátterében álló vascularis ok ellen szól azonban, hogy a léziók idővel el is tűnhetnek [Erdélyi-Bótor et al., 2015].

2.1.2.2. A szürkeállományi eltérések

A differenciáldiagnosztikában fontos, hogy a migrénesek szürkeállományában nincsenek hasonló léziók mint pl. sclerosis multiplexben [Absinta et al., 2012a]. Az első tanulmány, ami a szürkeállomány vastagságát vizsgálta, nem talált érdemi különbséget a migrénes és egészséges csoport között [Matharu et al., 2003]. Egy másik vizsgálat, ahol fehérállományi léziót mutató migréneseket vizsgáltak, két fontos megállapítást tett: (i) a PAG és a dorsolateralis pons szürkeállományi denzitása megnőtt, (ii) az anterior cingularis kéreg és az insula területén a szürkeállományi denzitás csökkenését észlelték [Rocca et al., 2006]. További tanulmányok megerősítették ez utóbbi vizsgálat eredményeit és egyet értenek abban, hogy migrénben az anterior cingularis kéregben, az orbitofrontalis kéregben, a motoros kéregben, a parietalis operculumban, az amygdalában csökken a szürkeállományi denzitás és ezek közül néhány területen a szürkeállomány vastagsága korrelál az fejfájásos rohamok számával [Kim et al., 2008, Schmidt-Wilcke et al., 2008, Schmitz et al., 2008, Valfrè et al., 2008]. A fenti eredményeknek az az érdekessége, hogy krónikus fájdalomszindrómákban és más fejfájás betegségekben hasonló területeken lehet eltéréseket találni [May, 2008, Schmidt-Wilcke et al., 2005].

2.1.3. A cluster fejfájás pathomechanizmusa és klinikuma

A cluster fejfájás a trigemino-autonóm fejfájások közé tartozó ritka betegség. Prevalenciája kevesebb mint 1% [Geweke, 2002] és férfiakban gyakrabban jelentkezik [Sjaastad and Bakketeig, 2003]. A fejfájás kizárólag egy oldalon jelenetkezik és autonóm tünetek társulnak hozzá. A fájdalom periorbitalisan, supraorbitalisan és/vagy temporalisan jelentkezik mindig ugyanazon az oldalon. A rohamok 5-10 perc alatt alakulnak ki és általában negyedórán - egy órán keresztül tartanak és naponta akár nyolcszor is jelentkezhetnek. A fejfájással együtt megjelenő autonóm tünetek között szerepelhet a könnyezés, a conjunctiva belövelltsége, szemhéj oedema, myosis, az orrfolyás, az arc kipirulása és izzadása, füldugulás. A betegek a rohamok alatt agitáltak, nyugtalanok. A rosszullétek óramű pontossággal szoktak jelentkezni periódusonként, melyek pár hétig tarthatnak.

A cluster fejfájás pathomechanizmusa kevéssé ismert. A kórélettanával kapcsolatos hipotézisek a betegség három jól meghatározható tulajdonságából indulnak ki: (i) A fájdalom a trigeminalis eloszlása, (ii) a fájdalommal ipsilateralis autonóm tünetek és a (iii) pontos cirkadián/epizodikus ritmusa a betegségnek. Az egyik ilyen elmélet szerint a betegséget a sinus cavernosus gyulladása okozza és a trigeminalis C-rostok valamint a sympathicus rostok érintettsége miatt alakulnak ki a tünetek [Hardebo, 1991]. Ebben a modellben azonban nem jelenik meg a fájdalom ritmicitása. A betegség relapszus-remisszió jellege, szezonális aktivitása és óraműszerű pontossága feltétlen felveti a belső biológiai óra, a hypothalamus kóroki szerepét. Ennek megfelelően a betegeknél gyakran cirkadián zavart és hormonális diszfunkciót írtak le [Strittmatter et al., 1996, Chazot et al., 1984, Ferrari et al., 1983]. Több tanulmány mért eltérést a melatoninszint normális napi változásában is [Chazot et al., 1984, Waldenlind et al., 1987]. A hypothalamus kiemelkedő jelentőségét neuroimaging vizsgálatok is igazolták (lsd. 2.1.4 fejezet) valamint a hypothalamus stimulációja hatékony módszernek tűnik a betegség kezelésében [Leone and Proietti Cecchini, 2015].

A betegség több, a migrénhez hasonló tulajdonsággal rendelkezik. Cluster fejfájásban is mértek ictalis változásokat a neuropeptidek szintjében a jugularis vénában. A CGRP és VIP szint emelkedett roham alatt majd oxigén terápia hatására a normál tartományba került vissza. A SP és a neuropeptide Y szintje nem változott a roham alatt [Goadsby and Edvinsson, 1994].

2.1.4. A cluster fejfájás ismert imaging biomarkerei

A neuroimaging vizsgálatok jelentősen hozzájárultak a cluster fejfájás pathomechanizmusának megértéséhez. Talán a legkiemelkedőbbek azok a pozitron emissziós vizsgálatok, melyek spontán és nitroglycerin indukálta cluster fejfájásban a hypothalamus specifikus aktivációját mutatták [May et al., 1998, Sprenger et al., 2004]. VBM vizsgálatok szintén a hypothalamus inferior posterior területén találtak szürkeállományi denzitás különbséget (azaz nagyobb hypothalamust) [May et al., 1999, Arkink et al., 2016], melvet pl. migrénben nem lehetett kimutatni [Schmidt-Wilcke et al., 2008, Matharu et al., 2003, Arkink et al., 2016]. Érdekes módon ezt az eredményt nem tudta megismételni Absinta és munkacsoportja, bár több helyen találtak szürkeállományi densitás csökkenést, a hypothalamusban strukturális eltérést nem sikerült igazolni [Absinta et al., 2012b]. A csökkent szürkeállományt a fájdalom mátrix különböző részein találták (gyrus temporalis medius, gyrus frontalis medius, nucleus caudatus, gyrus precentralis, anterior és posterior cingularis kéreg, insula). Egy nagyobb alanyszámú tanulmány szintén nem talált eltérést a hypothalamusban [Yang et al., 2013]. Osszességében tehát elmondható, hogy cluster fejfájásban más fájdalomszindrómákhoz és fejfájásbetegségekhez hasonlóan a fájdalom mátrix bizonyos területein strukturális eltérések azonosíthatók. Bár több tanulmány nem tudta megismételni az eredményeket, két független tanulmány a hypothalamus méretének a növekedését találta, mely egybecseng a PET vizsgálatok eredményével és a klinikummal.

2.2 A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálata primer fejfájás betegségekben

White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study.

Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, Király A, Babos M, Vörös E, Bomboi G, Orzi F, Vécsei L. Pain. 2012 Mar;153(3):651-6

White matter disintegration in cluster headache. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz Á, Tóth E, Szok D, Csete G, Vécsei L. J Headache Pain. 2013 Jul 24;14:64.

2.2.1. Bevezetés

Az elmúlt időszakban a fehérállományi mikrostruktúra a figyelem középpontjába került a fejfájásbetegségek kutatásában. Ahogy azt már a korábbi fejezetekben részleteztük, az MRI-vel mért diffúzió képalkotási felbontása a mm-es nagyságrendben van, a paraméterek jó megválasztásával a víz diffúzióját befolyásoló szöveti mikrostruktúráról tud felvilágosítást adni. A szöveti mikrostruktúrát márt több szerző is vizsgálta előttünk: Rocca és munkatársai egy hisztogram analízisben csökkent FA-t és emelkedett MD talált migrénes betegek agyában [Rocca et al., 2003]. Li és munkatársai egy *region of interest* (ROI) analízisben csökkent FA-t találtak a corpus callosum különböző részein [Li et al., 2011]. Rocca munkacsoportja egy következő ROI vizsgálatban a radiatio opticában talált csökent FA-t és magasabb MD-t aurás migrénesek esetében [Rocca et al., 2008]. Egy VBM-szerű analízisben DaSilva csökkent FA-t talált a thalamocorticalis, trigemino-thalamicus pályában és a PAG-ban [DaSilva et al., 2007]. Hasonló módszertannal Granziera csökkent FA-t talált a vizuális mozgás-feldolgozó rendszerben [Granziera et al., 2006].

Cluster fejfájásban eddig két tanulmány vizsgálta a fehérállományi mikrostruktúrát, azonban ezek eredménye ellentmondó. Absinta 15 epizodikus cluster fejfájásból származó adatait hasonlította össze 19 egészségessel TBSS módszerrel, de nem talált eltérést a fehérállomány mikrostruktúrájában [Absinta et al., 2012b]. Egy másik tanulmány azonban hasonló módszerrel 7-7 alanyt vizsgálva az egyes csoportokban jelentős FA eltéréseket talált több lebenyben is [Teepker et al., 2012]. Bár a fent említett tanulmányok kiemelkedő jelentőségűek, jónéhány módszertani limitációjuk van. A hisztogram és ROI analízisek térbeli lokalizációs képessége csekély. A VBM-szerű analíziseknek a térbeli felbontóképessége már megfelelő, de a pontatlan regisztráció, a felvételek nem megfelelő egymáshoz illesztése nagyban befolyásolhatja az eredményeket (lsd.: A.4.7 fejezet). Egy további lehetséges probléma a hagyományos parametrikus statisztikai elemzések használata, mely ezekben a vizsgálatokban nem feltétlenül megfelelő. Az adatok felvétele szintén egy kritikus pont. A diffúziós irányok számának növelésével a jel-zaj arány növelhető, saját méréseink alapján kb. 60 független irány esetén kezd platót elérni a görbe.

A fentiek miatt tanulmányainkban egy migrénes és egy cluster fejfájásban szenvedő betegcsoport diffúzió súlyozott felvételeit hasonlítottuk össze egészséges kontrollokkal. Vizsgálatunk újdonsága abban állt, hogy az analízis módszereket javítottuk az előző vizsgálatokhoz képest: (i) A regisztrációs hibák elkerülése végett TBSS módszert használtunk. (ii) A statisztikai elemzést nem-parametrikus permutációs teszttel végeztük (lsd.: A.23 ábra). (iii) Magas diffúziós irányszámmal dolgoztunk, hogy a felvételek jel-zaj arányát növeljük.

2.2.2. Módszertan

2.2.2.1. Alanyok

A vizsgálatba huszonegy migrénes nőbeteget vontunk be. A cluster fejfájást vizsgáló tanulmányunkban tizenhárom epizodikus cluster fejfájásban szenvedő beteg vett részt. A betegek nem szenvedtek egyéb neurológiai vagy pszichiátriai betegségben. A diagnózist a Nemzetközi Fejfájás Társaság irányelveinek megfelelően állítottuk fel [Lipton et al., 2004]. A betegeket a Hamilton Depressziós Pontozó Skála alapján szűrtük depresszióra [Hamilton, 1960]. Azt a négy beteget, akik 16 pontnál többet kaptak, kihagytuk a migrénes vizsgálatból. A betegcsoportok demográfiai adatait a 2.3 és a 2.4 táblázatban foglaltuk össze.

Az első tanulmányhoz tizenhét egészséges nőt , a második tanulmányba tizenhat alanyt válogattunk be kontrollnak, akik nem szenvedtek fejfájásban és nem volt más jelentős neurológiai vagy pszichiátriai betegségük.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (87/2009) emellett minden alany aláírt egy beleegyező nyilatkozatot.

	Migrénes betegek	Kontrollok
Életkor (év \pm SD)	$34,6{\pm}10,86$	$33,2{\pm}11,32$
Nem	nő	nő
Aura	3	-
Betegség hossz (év \pm SD)	$17,4\pm 9,5$	-
Rohamfrekvencia (roham/év \pm SD)	$33,1{\pm}15.6$	-
Jobbkezes	17	17

2.1. táblázat. A migrénes és kontroll csoport demográfiai adatai

Clusteres betegek	Kontrollok
13	16
$41,1\pm11,1$	$40,1{\pm}18,1$
11	10
$6,5\pm7,1$	-
7	-
$208,2{\pm}179,6$	-
-	-
	Clusteres betegek 13 41,1±11,1 11 6,5±7,1 7 208,2±179,6 -

^{2.2.} táblázat. A cluster fejfájásban szenvedő betegek és kontrollok demográfiai adatai.

2.2.2.2. MRI képalkotás

Az MRI felvételeket egy 1.5 T GE Signa EXcite HDxt MR (GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK) készülékkel készítettük. Nagyfelbontású T1 súlyozott *spoiled gradient echo imgages* (FSPGR) felvételek készültek a következők szerint: TE: 4,1ms, TR: 10,276ms, mátrix: 256x256, *Field of View* (FOV): 25x25cm, Flip angle: 15°, felbontás: 1x1x1 mm, szeletvastagság: 1mm. A diffúzió-súlyozott felvételek 60 irányból készültek, 6 nem diffúzió súlyozott referencia felvétellel a következők szerint: TE: 93,8ms, TR: 16000ms, mátrix: 96x96, FOV: 23x23cm, Flip angle: 90°, felbontás: 2,4x2,4mm, szeletvastagság : 2,4mm, b: $1000^{s}/m^{2}$, NEX: 2, ASSET.

2.2.2.3. A képfeldolgozás

A diffúziós felvételekben először korrigáltuk az örvényáramokból származó műtermékeket egy 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első nem diffúzió súlyozott felvételhez [Jenkinson and Smith, 2001]. A diffúziós grádiensek irányát újraszámoltuk a korrekciónak megfelelően [Leemans and Jones, 2009]. A diffúziós tenzorokat minden egyes voxelre az FSL szoftvercsomag diffúziós programjával számítottuk ki (FSL v. 4.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, [Smith et al., 2004]). Az egész agyra voxelenként kiszámítottuk a frakcionális anizotropiát (FA), az átlagos diffúzivitást (MD), a fő diffúziós iránnyal párhuzamos (λ_1) és az arra merőleges (($\lambda_2 + \lambda_3$)/2) diffúziót. A cluster fejfájós betegek esetében, mivel a fejfájás mindig ugyanazon az oldalon jelentkezik, a felvételeket tükröztük a sagittalis tengelyre, hogy minden betegnek egy oldalon legyen a fejfájása.

A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a *Track based spatial statistics* (TBSS) algoritmust használtuk ([Smith et al., 2006] és A.4.7 fejezet): Minden alany FA adatát egy közös térbe regisztráltuk (FMRIB58 FA) nemlineáris regisztrációval [Andersson et al., 2007], ami egy b-spline reprezentációját használja a warp fieldnek [Rueckert et al., 1999]. Az átlagos FA képek küszöbölésével (FA=0,2) egy skeletont hoztunk létre, mely a pályarendszerek közepét reprezentálja. Erre az átlagos vázra projektáltuk az alanyok FA adatát. Az így létrejött skeletonizált, és így pontosan egymáshoz regisztrált adatokon végeztük el a voxelenkénti statisztikát. A statisztikai elemzéshez standard általános lineáris modell (GLM) módszert használtunk. A modell a csoportokat kódolta. A statisztikai következtetést permutációs teszttel végeztük (5000 permutáció) az FSL programcsomag által használt algoritmus segítségével [Nichols and Holmes, 2002]. A szignifikáns clustereket a t=2,3-as küszöb felett határoztuk meg és ezt a többszörös összehasonlításokra térben korrigáltuk a permutációs keretrendszerben, úgy hogy a maximális clusterméret null-eloszlást az egyes permutációkból építettük fel (p<0,05). A küszöbölésre a clusteres tanulmány esetén a *Threshold-free* cluster enhancing (TFCE) módszert használtuk [Smith and Nichols, 2009].

Azokon a területeken, ahol az FA különbséget mutatott a TBSS analízis alapján, egy további *region-of-interest* (ROI) analízist is elvégeztünk. Az FA-t, MD-t, longitudinális és perpendicularis diffúziót t-tesztekkel hasonlítottuk össze.

A migrénes tanulmány esetén a TBSS analízissel azonosított különbségek kapcsolatrendszerét valószínűségi traktográfiával határoztuk meg (www.fmrib.ox.ac.uk/ fsl/fdt). Egy több diffúziós irányú diffúziós modellt használtunk, mely egy vagy több rostpopuláció irányának valószínűségi eloszlását becsli [Behrens et al., 2007]. Ezt követően valószínűségi traktográfiát futtattunk a seed területről az összes voxel valószínűségi eloszlásán keresztül. Hogy a kapcsolati eloszlást becsüljük 5000 áramvonalat készítettünk. Az áramvonalak száma, mely egy voxelen keresztülhalad, arányos a seed területtel mutatott kapcsolat erősségével.



2.1. ábra. A TBSS analízis csökkent FA-t jelzett a jobb frontalis fehérállományban migrénes betegeknél. Az átlagos FA skeleton kékkel van ábrázolva. A szignifikáns különbség clusterét sárga-vörös színnel jelöltük, mely megfelel a színskálán látható t-értékeknek. A különbséget a könnyebb láthatóság kedvéért zöld színnel kivastagítottuk. A clusteren belüli átlag FA-t a két csoportban a jobb alsó grafikonon ábrázoltuk. A box-plot középső markere az átlagot jelenti, a boxok a 25% és 75%-os percentiliseket jelzik, az outlierek piros kereszttel kerültek jelölésre.

2.2.3. Eredmények

2.2.3.1. Fokális fehérállományi mikrostrukturális eltérések migrénben

Az örvényáram korrekció eredményeit áttekintve nem volt lényeges, nagy mozgási műtermék és a két csoport mozgási műtermékei nem különböztek érdemben (p>0.329). A TBSS analízis eltérést talált a migrénes és kontroll csoport között. A jobb frontalis fehérállományban (maximális t-érték helye: x=25mm, y=24mm, z=5mm a standard tér koordináták szerint) az FA alacsonyabb volt a migrénes csoportban (2.1 ábra). Ugyanitt az MD és a perpendicularis diffúzivitás nagyobb volt a migrénes csoportban (p<0.0088 és p<0.0002) (2.2 ábra). A ROI analízis nem mutatott szignifikáns különbséget a lognitudinális diffúzivitásban (p>0.101). A TBSS analízis sem az MD, sem a perpendicularis/longitudinális diffúzivitás szignifikáns változását nem jelezte.

A mikrostrukturális eltérések további karakterizálása céljából korrelációs analízist végeztünk. A különbségként jelentkező területen korreláltattuk az átlagos FA-t és a betegek klinikai adatait (betegség időtartama, rohamfrekvencia), de szignifikáns korrelációt nem találtunk.



2.2. ábra. Az átlagos (MD), longitudinális (L1) és a perpendicularis ((L2+L3)/2) diffúzivitások abban a clusterben, ahol az FA különbözött a TBSS analízis alapján a migrénes és betegcsoportban. Az MD magasabb volt betegekben (p<0.0088), mely elsősorban a radialis diffúzivitás növekedésével volt magyarázható (p<0,0002). A longitudinális diffúzivitás nem változott szignifikánsan. A box-plot középső markere az átlagot jelenti, a boxok a 25% és 75%-os percentiliseket jelzik, az outlierek piros kereszttel kerültek jelölésre.

2.2.3.2. A lokális FA eltérések kapcsolatrendszere

A valószínűségi traktográfia eredménye szerint a jobb frontális FA csökkenés kapcsolatban állt az ipsilateralis prefrontalis kéreggel, insulával, thalamus-szal és a dorsalis és ventralis mesencephalonnal. Továbbá kapcsolatot találtunk az inferior frontooccipitalis fasciculuson keresztül az occipitalis kéreg felé. A rostok egy része az ellenoldalra is átkereszteződött a corpus callosumon keresztül (2.3 ábra).

2.2.3.3. A fehérállományi mikrostruktúra károsodása cluster fejfájásban

A TBSS analízis csökkent FA-t talált a fehérállomány legtöbb pályarendszerében (p<0,02; többszörös összehasonlításokra korrigálva): corpus callosum, forceps minor és major, jobb corona radiata, bal capsula interna és externa, bal pedunculus cerebri, jobb parietalis juxtacorticalis fehérállomány és a bal fasciculus fronto-occipitalis inferior területén (2.4 ábra felső sora és 2.5 ábra).

Az MD növekedett azokon a területeken ahol az FA csökkent, de az eltérések még annál is kiterjedtebbek voltak (2.4 ábra második sora és 2.5 ábra) a frontalis, parietalis és temporalis juxtacorticalis fehérállományban. Bár az axialis diffúzivitás is mutatott eltérést, annak kiterjedése jóval kisebb volt mint a perpendicularis diffúzivitás növekedése (2.4 ábra harmadik és negyedik sora és 2.5 ábra).

A lateralizációs indexek (LI), melyeket az alábbi egyenlet szerint számítottunk:



2.3. ábra. A TBSS analízis által talált csoportkülönbség kapcsolatrendszere. Minden alany esetében bináris seed maszkot alkalmaztunk a valószínűségi traktográfiához. A kapcsolati eloszlás becsléséhez 5000 áramvonalat mintáztunk a rostpopulációk valószínűségi eloszlásán keresztül. Ezeket a kapcsolati rendszereket 2500-as értéknél küszöböltük és binarizáltuk minden alanyra. Ezekből készítettünk populációs konnektivitás térképeket az egészséges csoportra (felső sor, kékkel) és a betegekre (alsó sor, pirossal).

$$LI = \frac{N_L + N_R}{N_L - N_R},\tag{2.1}$$

ahol N_L és N_R a bal és a jobb oldali statisztikai küszöb feletti voxelek száma. Ezek a laterizációs indexek az összes diffúziós paraméter esetén elsősorban a fájdalommal kontralateralis területek érintettségét jelezték (LI_{FA} : 9,8, LI_{MD} : 0,2, LI_{AD} : 0,7, LI_{PD} : 0,2).

Az axialis diffúzivitás értéke, azokon a területeken, ahol ebben a paraméterben a TBSS analízis szignifikáns különbséget jelzett negatívan korrelált a kumulatív fejfájós napok számával (p<0,022, r=0,626; 2.6 ábra).

2.2.4. Megbeszélés

Korábbi vizsgálatokkal egyetértésben tanulmányunkban a fehérállományi mikrostruktúra megváltozását észleltük migrénes betegekben. A korábbi vizsgálatokhoz képest egy alaposabb, pontosabb analízis módszerrel megmutattuk, hogy a jobb frontalis fehérállományban csökkent a fehérállományi FA, emelkedett az átlagos és a perpendicularis diffúzivitás. Fontos, hogy annak a területnek a kapcsolatrendszere, ahol a



2.4. ábra. A diffúziós paraméterek változása cluster fejfájásban. A kék szín csökkenést, míg a vörös-sárga növekedést jelöl. LI: lateralizációs index. FA: frakcionális anizotrópia, MD: átlagos diffúzivitás, L1: axialis diffúzivitás, L23: perpendicularis diffúzivitás.



2.5. ábra. A diffúziós paraméterek eltérése cluster fejfájásban. A TBSS analízis által talált különbségek területének átlag értékeit tüntettük fel. FA: frakcionális anizotrópia, MD: átlagos diffúzivitás, L1: axialis diffúzivitás, L23: perpendicularis diffúzivitás.



2.6. ábra. Korreláció az axialis diffúzivitás és a kumulatív fejfájós napok száma között.

megváltozott mikrostruktúrát találtuk, nagyon hasonlatos ahhoz a fájdalom mátrixhoz melyet Hadjipavlou és kollégái írtak le [Hadjipavlou et al., 2006]. Ez a hálózat a PAG-ból, a nucleus cuneiformisból, a prefrontalis kéregből, amygdalából, thalamusból, a hypothalamusból és a rostroventrális medullából áll.

A cluster fejfájós betegek esetében hasonló mintázatú diffúziós profil eltérést találtunk (FA csökken, MD, radiális diffúzivitás és kisebb mértékben az axiális diffúzivitás nő), de az elváltozások kiterjedése jóval nagyobb volt.

A migrén betegekben talált eredményeink abból a szempontból megegyeznek a korábbi vizsgálatok eredményével, hogy több is jelzett funkcionális és strukturális eltéréseket a frontális kéregben migrénben. Frontalis corticalis atrophiát írt le több vizsgált is [Schmidt-Wilcke et al., 2008, Valfrè et al., 2008, Rocca et al., 2006] és ez a frontalis atrophia a megváltozott kognitív funkciókhoz is társítható volt. Fontos azonban az, hogy az általunk talált elváltozások nem feltétlen a migrénhez társíthatók, hanem a krónikus fájdalombetegségekhez általában. Ennek megfelelően funkcionális eltéréseket gyakran írtak le krónikus fájdalom betegségekben. Például, feltételezhetőleg neuronális reorganizációt jelző funkcionális eltéréseket találtak a jobb ventromedialis prefrontalis területen komplex regionális fájdalom szindrómában szenvedő betegeknél [Geha et al., 2008]. Hasonló funkcionális eltéréseket találtak fMRI-vel krónikus prosztata fájdalomban az anterior insulában és a cingularis kéregben [Farmer et al., 2011]. A fájdalomfeldolgozásért felelős agyterületek strukturális eltéréseit már több krónikus fájdalomszindrómában leírták. A kétoldali dorsolateralis prefrontalis kéreg, a jobb thalamus atrophiáját írták le krónikus derékfájdalomban [Apkarian et al., 2004]. Fibromyalgiában cingularis, insularis, medialis frontalis kéregben és a parahippocampalis gyrusban találtak atrophiát [Kuchinad et al., 2007].

Cluster fejfájás esetén a korreláció a fejfájás kumulatív számával arra utal, hogy az általunk talált eltérések nem primeren a cluster fejfájáshoz kapcsolódnak, hanem a visszatérő fájdalom indukálja az eltéréseket. Másrészről a migrénben a korreláció hiánya a klinikai paraméterekkel (betegségtartam, rohamfrekvencia) felveti annak a jelentőségét, hogy az általunk talált eltérések mégsem a visszatérő fejfájáshoz kapcsoltak, hanem sokkal inkább a migrénhez magához. A fentieknek megfelelően két hipotézist tudtunk felállítani: (i) A strukturális eltérések maladaptív plasztikus változások eredményei. (ii) A talált eltérések hátterében degeneratív folyamatok állnak, melyek lehetnek primer migrén specifikusak vagy másodlagosak a fejfájás betegség pathomechanizmusának következményei. (i) A szürkeállományi, használat-függő plasztikus változásokat már több közlemény leírta [Boyke et al., 2008, Draganski et al., 2004]. Hasonló változásokat írtak le a fehérállományban is [Scholz et al., 2009]. Hasonló mechanizmussal ismétlődő fájdalom is létre tud hozni aktivitás-függő strukturális változásokat a szürkeállományban [Teutsch et al., 2008]. Ezek alapján azt a hipotézist állíthatjuk fel, hogy a fehérállományban is létrejönnek az ismétlődő fájdalmas periódusok miatt plasztikus változások és az általunk talált eltérések ennek felelhetnek meg.

A visszatérő fájdalmas epizódokon kívül más faktorok és szerepet játszhatnak a maladaptív plaszticitásban: a fokozott corticalis excitabilitás [Afra et al., 2000, Antal et al., 2005, Braunitzer et al., 2012, Aurora et al., 1998, Chadaide et al., 2007, Gawel et al., 1983] szintén plasztikus változásokhoz vezethet. Állatmodellekben CSD generálását követően szintén mutattak ki agyi plaszticitást [Dehbandi et al., 2008, Haghir et al., 2009]. A fenti maladaptív plaszticitás hipotézissel a legnagyobb probléma az, hogy a használat-függő plaszticitás leírt formái a szürkeállomány megvastagodásával szoktak járni [Draganski et al., 2004] és a fehérállományban is FA növekedést írtak le [Scholz et al., 2009]. Ennek az ellentmondásnak a magyarázata lehet az, hogy a visszatérő fájdalom hátterében nincs ártalmas inger [May, 2009], kompenzációs mechanizmusok [Woolf and Salter, 2000], affektív komponensek [Hsu et al., 2009] vagy a premorbid személyiségvonások [Blankstein et al., 2010].

(ii) Alternatív hipotézis lehet, hogy a csökkent FA degeneratív folyamatok eredménye. A CSD során megborult ionegyensúly, energiadeficit, transzmitter és metabolit kiáramlás valamint a steril gyulladás lehet ennek a degeneratív folyamatnak a hátterében [Arnold et al., 1998, Moskowitz, 2007, Knotkova and Pappagallo, 2007, Cui et al., 2009]. A fokozott kortikális excitabilitás és a CSD miatt is megjelenhet excesszív glutamátfelszabadulás, mely excitotoxikus hatása ismert [D'Andrea et al., 1991, Longoni and Ferrarese, 2006]. CSD állatmodelljében a mátrix metalloproteáz-9 (MMP) upregulációját találták [Gursoy-Ozdemir et al., 2004] és migrén betegekben is emelkedett MMP szintet találtak [Bernecker et al., 2011]. Az MMP aktivációja károsíthatja a véragy gátat, gyulladásos reakciót hoz létre és neurotoxikus hatást is kifejt [Gupta, 2009]. Ennek megfelelően Yilmaz és kollegái nem aurás migrénesekben találtak emelkedett S100B (gliális marker) és neuronspecifikus enoláz (neuronális marker) szintet [Yilmaz et al., 2011]. A fenti eredmények, legalábbis részben, megfeleltethetők a mi eredményeink (csökkent FA, emelkedett MD és radialis diffúzivitás) molekuláris biológiai hátterének.

2.3 A nyugalmi hálózatok eltérései primer fejfájásbetegségekben

Ipsilateral Alteration of Resting State Activity Suggests That Cortical Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Cluster Headache.

Faragó P, Szabó N, Tóth E, Tuka B, Király A, Csete G, Párdutz Á, Szok D, Tajti J, Ertsey C, Vécsei L, Kincses ZT. Brain Topogr. 2017 Mar;30(2):281-289

Interictal Brain Activity Differs in Migraine with and without Aura: Resting State fMRI Study.

Faragó P, Tuka B, Tóth E, Szabó N, Király A, Csete G, Szok D, Tajti J, Párdutz Á, Vécsei L, Kincses ZT. J Headache and Pain. 2017 Dec;18(1):8

A migrén pathomechanizmusának magyarázatában központi helyet foglal el a corticalis hyperexcitabilitás [Afra et al., 1998, Aurora et al., 1998, Chadaide et al., 2007, Afra et al., 2000]. Ezt a fokozott ingerlékenységet leglátványosabban transcranialis mágneses ingerléssel lehet igazolni, mely során a foszfének kiváltásához szükséges intenzitás (foszfén küszöb) alacsonyabb migrénes betegek esetében [Afra et al., 1998, Aurora et al., 1998]. Érdekes módon arra is van adat, hogy cluster fejfájásban is megemelkedik a nyugalmi excitabilitás [Cosentino et al., 2015]. Ez a nyugalmi excitabilitás érdekes az agy nyugalmi aktivitása szempontjából. Agyunk nyugalomban nem pihen, aktivitása folyamatosan fluktuál, ahogy azt a nyugalomban végzett fM-RI vizsgálatok igazolták. Kiemelkedő jelentőségű, hogy egyes egymástól távol lévő területek aktivitása egy ritmusban fluktuál. Ez lehetőséget teremt az agy funkcionális kapcsolatainak (funkcionális kapcsolat: egymástól távol lévő agyterületek korrelált/koherens működése) vizsgálatára [Greicius et al., 2003, Beckmann et al., 2005]. Fejfájásbetegségekben már több tanulmány vizsgálta a nyugalmi hálózatokat [Tessitore et al., 2013, Tessitore et al., 2015, Xue et al., 2012, Yuan et al., 2013, Mainero et al., 2011]. Néhány vizsgálat az aurás és nem aurás migrénes csoportot is külön tanulmányozta és a nyugalmi kapcsolatok különböző változásait írták le a betegség alcsoportjaiban [Hadjikhani et al., 2013, Hougaard et al., 2015, Niddam et al., 2016, Tedeschi et al., 2016, Tessitore et al., 2013]. Érdekes módon ezek a vizsgálatok egy része fokozott, mások csökkent funkcionális kapcsolatot találtak az agy egyes részei között.

A legtöbb nyugalmi fMRI vizsgálat a térben szétosztott funkcionális hálózatokon belüli kapcsolatok erősségét vizsgálta, a nyugalmi aktivitás amplitúdóját és frekvenciáját figyelmen kívül hagyták. Csupán néhány közlemény foglalkozik az alacsony frekvenciájú aktivitás amplitúdójával különböző betegségekben, de nem primer fejfájásbetegségekben [Zou et al., 2008, Kim et al., 2013b]. A jelen fejezet alapját képező két tanulmányban azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy primer fejfájásbetegségekben (migrén és cluster fejfájás), az interictalis periódusban megvizsgáljuk az agy nyugalmi aktivitását fMRI-vel. Egy új módszerrel, melyet a laborunkban fejlesztettünk ki, különös figyelmet fordítottunk a nyugalmi aktivitás fluktuáció amplitúdójára és frekvenciájára.

2.3.1. Módszerek

2.3.1.1. Alanyok

A migrénes tanulmányba 53 migrénes beteget vontunk be. A cluster fejfájást vizsgáló tanulmányunkban tizenhét epizodikus cluster fejájásban szenvedő beteg vett részt. A betegek nem szenvedtek egyéb neurológiai vagy pszichiátriai betegségben. A diagnózist a Nemzetközi Fejfájás Társaság irányelveinek megfelelően állítottuk fel [Lipton et al., 2004]. A betegeket a Hamilton Depressziós Pontozó Skála alapján szűrtük depresszióra [Hamilton, 1960]. Az MRI felvételek az interictalis periódusban készültek. A betegek közül 18 aurás migrénben szenvedett (MWA: 17 vizuális és 1 szenzoros), további 35 beteg soha nem tapasztalt aura jelenséget (MWoA. Az első tanulmányhoz 32, a második tanulmányba huszonhat egészséges alanyt válogattunk be kontrollnak, akik nem szenvedtek fejfájásban és nem volt jelentős más neurológiai vagy pszichiátriai betegségük.

A betegcsoportok demográfiai adatait a 2.3 és a 2.4 táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (56/2011) és minden alany aláírta a beleegyező nyilatkozatát.

	$\mathbf{M}\mathbf{A}$	MO	Kontrollok
n	18	33	32
Életkor (év \pm SD)	$32,1{\pm}8$	$35,6{\pm}8,9$	$35,2 \pm 11$
Nem (férfi)	3	3	2
Betegség hossz (év \pm SD)	$14,2{\pm}8,6$	$13,7{\pm}9,1$	-
Rohamfrekvencia (roham/év \pm SD)	29 ± 26	$55{\pm}45{,}6$	-



	$\operatorname{Kontrollok}$	Clusteres betegek
n	26	17
	$37,9{\pm}11,5$	$37,8{\pm}111,57$
Nem (férfi)	23	15
Betegség hossz (év \pm SD)	-	$7,7\pm6$
A fejfájás oldala (jobb)	-	7
Kumulatív fejfájós napok száma	-	$319,\!19{\pm}243.3$
Intervallum kezelés	-	-

2.4. táblázat. A cluster fejfájásban szenvedő betegek és kontrollok demográfiai adatai.

2.3.1.2. MRI képalkotás

Az MRI felvételeket egy 1.5 T GE Signa EXcite HDxt MR (GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK) készülékkel készítettük. Nagy felbontású T1 súlyozott FSPGR felvételek készültek a következők szerint: TE: 4,1ms, TR: 10,276ms, mátrix: 256x256, FOV: 25x25cm, Flip angle: 15°, felbontás: 1x1x1 mm, szeletvastagság: 1mm. A funkcionális felvételek következők szerint készültek: TE: 40ms, TR: 3000ms, matrix: 64x64, FOV: 30x30cm, Flip angle: 90°, NEX: 1, ASSET:2, 200 volume. A funkcionális felvételek közben az alanyok csukott szemmel feküdtek a scannerben.

2.3.1.3. Adatfeldolgozás

A felvételek értékelését az oxfordi FMRIB szoftvercsomagjával végeztük. (http: //www.fmrib.ox.uk/fsl). Mivel a cluster fejfájás szigorúan egy oldalon jelentkezik, ezért a felvételeket tükröztük a középső sagittalis síkra [Szabó et al., 2013, Absinta et al., 2012b]. A funkcionális adatokból az első két nem steady-state felvételt töröltük. A nem agyi struktúrák eltávolítását a Brain Extraction Toolbox (BET) szoftverrel végeztük [Smith, 2002]. A felvételek mozgáskorrekcióját a MCFLIRT programmal végeztük [Jenkinson et al., 2002]. 6mm-es full-width-half-max (FWHM Gauss-os kernellel térbeli simítást végeztünk és 100s-os magasan áteresztő szűrést alkalmaztunk. A funkcionális felvételeket a saját T1 felvételeikhez "boundary-based" regisztrációs algoritmussal illesztettük. A strukturális felvételeket 12 szabadságfokú lineáris, majd nonlineáris regisztrációval hoztuk MNI152 standard térbe [Jenkinson and Smith, 2001, Andersson et al., 2007].

A nyugalmi hálózatokat független komponens analízissel azonosítottuk . A fentiekben leírt előfeldolgozás után az adatok varianciáját normalizáltuk, a voxelenkénti időbeli átlagot eltávolítottuk, majd az alanyok 4D adatát egymás után fűztük időben. Az így létrejött adatot független komponens analízissel olyan független komponensekre bontottuk fel, melyek az időbeli és térbeli folyamatokat írják le, úgy, hogy a térbeli mátrixok maximálisan non-Gauss-os eloszlást kövessenek. A térbeli komponensek intenzitás eloszlására Gauss és Gamma modellt illesztettünk, és p<0,05-nél küszöböltük az alternatív hipotézis szerint.

A csoportkülönbségeket egy módosított kettős regressziós módszerrel vizsgáltuk [Filippini et al., 2009]. A csoportszintű binarizált hálózati térképeket az egyéni funkcionális térbe transzformáltuk és az alattuk lévő aktivitás átlagát kinyertük. Ezeket az időbeli egyéni átlagjeleket wavelet dekompozícióval bontottuk fel öt frekvenciasávra. A kettős regressziós módszerben ezeket a szűrt időbeli lefutásokat használtuk az alany- és frekvenciaspecifikus aktivitástérképek azonosítására (időbeli regresszió). Ezeket a egyéni térképeket hasonlítottuk össze a csoportok között (térbeli regresszió). Az összehasonlítást GLM szerint végeztük, a regresszorok a csoport-hovatartozást vagy a klinikai változót jelölték. Non-parametrikus permutációs tesztet használtunk (5000 permutáció) [Nichols and Holmes, 2002] és a statisztikai térképeket TFCE módszer szerint küszöböltük [Smith and Nichols, 2009].

Hogy a kettős regresszió analízist csak bizonyos frekvenciasávoknak megfelelően végezzük, az alanyspecifikus időbeli lefutásokat wavelet dekompozícióval szűrtük (Wavelet Toolbox, Matlab, MathWorks Inc.). A diszkrét wavelet dekompozíció a wavelet traszformáció egy olyan implementációja, mely előre meghatározott wavelet skálákat és transzformációkat használ a jel felbontására. A jelet így kölcsönösen orthogonális komponensekre bontja fel. A wavelet-ek rövid véges időtartamú hullámok, mely oszcillációja gyorsan nullához tart és teljesíti a következő kritériumot:

$$\int \Psi(t)dt = 0.$$
(2.2)

Az eredeti wavelet különböző transzlációjával és skálázásával egy wavelet családot lehet létrehozni:

$$\Psi_{ab}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi(\frac{t-b}{a}), \qquad (2.3)$$

ahol *a* a skálázás mértéke *b* pedig a transzláció. Az analízisünkben a Daubenchies wavelet-et használtuk. Ezzel a módszerrel az adatunkat úgy szűrtük meg, hogy minden lépésnél felbontjuk a jelet a magas frekvenciákat tartalmazó *detail*-re és az alacsony frekvenciákat tartalmazó *aproximation*-ra. Öt szintű dekompozícióval a következő frekvenciasávokat kapjuk: 0–0.16 Hz: 0.16–0.08, 0.08–0.04, 0.04–0.02, 0.02–0.01 and 0.01–0 Hz. A fenti szűrt időbeli lefutásokat részben a kettős regresszió analízishez használtuk. A hálózatokon belül az átlagaktivitás frekvenciaspecifikus amplitúdóját is meghatároztuk. Az első vizsgálatban a hálózatok alatti aktivitásgörbéket Fourier-analízisnek vetettük alá és a spektrumokat hasonlítottuk össze a csoportok között. A második tanulmányban a szűrt időbeli lefutásokra abszolút értékére egy burkoló görbét illesztettünk: a következő függvény minimumát határoztuk meg:

$$f(t) = \frac{d\left(sgn\left(\frac{dy}{dt}\right)\right)}{dt}.$$
(2.4)

Az így meghatározott burkológörbéket időben átlagoltuk, hogy egy hálózat-, alanyés frekvenciaspecifikus átlag amplitúdót kapjunk. Az így kapott átlagos amplitúdókat csoportok között GLM módszerrel hasonlítottuk össze, az életkort és a nemet kovariánsként használtuk az analízisben. A migrénes betegek esetében voxelenként határoztuk meg az átlagos amplitúdókat és hasonlítottuk össze GLM módszerrel és permutációs teszttel. A küszöbölést TFCE módszer szerint végeztük. Az életkort és a nemet szintén kovariánsként használtuk.

2.3.2. Eredmények

2.3.2.1. A hálózatok azonosítása

A cluster fejfájás adatban a MELODIC analízis 30 komponenst azonosított a jobbra és 29-et a balra tükrözött adatból. Azokat a komponenseket, melyek műterméknek feleltek meg, kihagytuk a további vizsgálatból [Beckmann et al., 2005]. Hét komponenst vontunk be további analízisbe: medialis vizuális hálózat, lateralis vizuális hálózat, default mode network (DMN), ipsilateralis és kontralateralis figyelmi hálózat, cerebellaris hálózat. A migrénes vizsgálat esetében az analízisünket a DMN-re, a két figyelmi hálózatra és a medialis és lateralis vizuális hálózatokra korlátoztuk.

2.3.2.2. A nyugalmi hálózatok frekvencia-specifikus expressziója cluster fejfájásban

A kettős regresszió analízis két hálózatban mutatott eltérést (2.7 ábra). Az ipsilateralis figyelmi hálózatban a gyrus frontalis superiorban és a medialis frontalis kéregben találtunk szignifikánsan emelkedett koaktivációt a 0,08-0,04Hz é 0,04-0,02Hz frekvenciasávban (p<0,03). A cerebellaris hálózatban az ipsilateralis cerebellaris hemispheriumban találtunk betegek esetében fokozott koaktivációt a 0,02-0,01Hz frekvenciasávban (p<0,03).



2.7. ábra. A fájdalommal ipsilateralis figyelmi (0,08-0,04Hz) és a cerebellaris hálózatban (0,02-0,01Hz) a cluster fejfájásban szenvedő betegek magasabb koaktivációt mutattak. A sárga-vörös színskála a p-értékeket jelzi.

A Fourier-analízis az ipsilateralis figyelmi hálózatban a 0,04-0,07Hz tartományban talált clusteres betegekben magasabb amplitúdót. A cerebellaris hálózatban a 0-0,02Hz frekvenciasávban volt magasabb az aktivitás.

A jobbra tükrözött adatok esetén a fentiekkel megegyező eredményeket kaptunk (a különbségeket tartalmazó ábra és táblázat az eredeti közleményben található meg).

2.3.2.3. A nyugalmi aktivitás összefüggése a fejfájásos rohamok számával cluster fejfájásban

A kumulatív fejfájós napok száma a kontralateralis figyelmi hálózat aktivitásával mutatott szignifikáns korrelációt a 0,04-0,08Hz frekvenciatartományban a kontralateralis frontalis pólusban (R=-0,83, p<0,001) (2.8 ábra). A jobbra tükrözött adatok esetén a fentiekkel gyakorlatilag megegyező eredményeket kaptunk (a különbségeket tartalmazó ábra és táblázat az eredeti közleményben található meg).

2.3.2.4. A nyugalmi hálózatok frekvencia-specifikus amplitúdója: MWA vs. egészségesek

Az aurás migrénesek nyugalmi aktivitása nem különbözött egészségesektől, csupán küszöb alatti eltérések (MWA magasabb amplitúdó mint kontrollok) voltak a bal és a jobb oldali figyelmi hálózatban a legmagasabb frekvenciatartományban (p=0,07 és p=0,059).



2.8. ábra. Negatív korreláció a kumulatív fejfájós napok száma és a nyugalmi aktivitások között a fájdalommal kontralateralis figyelmi hálózatban a 0,04-0,08Hz frekvenciatartományban. Az abszcissza tengelyen az aktivitást, az ordináta tengelyen a kumulatív fejfájós napok számát ábrázoltuk.

2.3.2.5. A nyugalmi hálózatok frekvencia-specifikus amplitúdója: MWA vs. MWoA

Az összes vizsgált nyugalmi hálózat aktivitásának amplitúdója magasabbnak bizonyult (p<0,05) aurás migrénesekben, mint nem aurás migrénesekben a 0,08-0,04Hz frekvenciasávban és a lateralis vizuális hálózatban a 0,16-0,08Hz sávban is. Más frekvenciákon ill. a nem szűrt adatokon végezve az analízist nem találtunk szignifikáns különbséget.



2.9. ábra. A DMN aktivitásának amplitúdója az aura nélküli csoportban alacsonyabb volt, mint egészségesekben a 0,04-0,02Hz frekvenciasávban.

2.3.2.6. A nyugalmi hálózatok frekvencia-specifikus amplitúdója: MWoA vs. egészségesek

A 0,08-0,04Hz frekvenciatartományban az aktivitás alacsonyabb volt az aura nélküli migrénes betegekben mint egészségesekben a DMN-ben (p<0,05). Más frekvenciákon ill. a nem szűrt adatokon végezve az analízist nem találtunk szignifikáns különbséget.

2.3.2.7. A nyugalmi aktivitás amplitúdójának voxelenkénti összehasonlítása

Az aurás betegekben magasabb amplitúdójú aktivitást találtunk mint nem aurás betegekben a bal parietalis lebenyben minden frekvenciasávban. A 0,08-0,04Hz frekvenciasávban a bilateralis cerebelláris, a bal occipitalis és occipito-temporalis valamint a jobb inferior parietalis lobulus aktivitásnak volt nagyobb amplitúdója aurás betegekben. A 0,04-0,02Hz tartományban a bal inferior parietalis lobulusban, bilateralis cerebellumban és az anterior cingularis kéregben volt nagyobb az aktivitás amplitúdója. A 0,02-0,01Hz tartományban az inferior parietalis lobulusban, az occipitalis



2.10. ábra. A nyugalmi hálózatok amplitúdója magasabb volt aurás migrénben mint nem aurás migrénben a 0,08-0,04Hz frekvenciasávban. A bal oldali ábrák az egyes nyugalmi hálózatokat mutatják (küszöb p<0,5, MNI152 standard agyra vetítve. A jobb oldali grafikonok a hálózatokban a 0,08-0,04Hz tartományban mért átlagos amplitúdókat mutatják a aurás és nem aurás migrénes csoportban. A középső vonal a medián, a doboz a 25 és 75%-os percentilist jelzi, a whiskerek az extrám adatpontokig érnek.

pólusban, a cingularis gyrusban és a bilateralis frontalis lebenyben (sulcus frontalis superior és a precentralis gyrus találkozása) volt nagyobb az aktivitás amplitúdója.

Az aura nélküli migrénesek és egészségesek, valamint az aurás migrénes és egészségesek között nem találtunk érdemi különbséget.

2.3.3. Megbeszélés

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

Több vizsgálat is megerősítette, hogy a migrénes betegek kérge hyperexcitabilis. A vizuális kiváltott válasz (VEP) amplitúdója magasabb volt migrénesekben [Connolly et al., 1982, Diener et al., 1989, Gawel et al., 1983, Oelkers et al., 1999]. Az utóbbi idők vizsgálatai azonban megmutatták, hogy ez elsősorban aurás migrénesekre igaz [Coppola et al., 2015, Sand et al., 2008].

Transcranialis mágneses ingerléssel kiváltott foszfének kiváltásának küszöbe szintén alacsonyabb migrénben és a foszfének prevalenciája is magasabb [Aurora et al., 1998]. Érdekes módon egy közelmúltban megjelent metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a TMS-el mérhető hyperexcitabilitás elsősorban aurás migrénesekre igaz [Brigo et al., 2012].

PET és fMRI tanulmányok is azt találták, hogy vizuális stimulusra a válasz nagysága nagyobb [Boulloche et al., 2010,Noseda and Burstein, 2011,Vincent et al., 2003], de a közelmúlt eredményei azt is megmutatták, hogy aurás migrénesekben nagyobb a vizuális stimulusra adott válasz mint a nem aurásokban [Cucchiara et al., 2015,Datta et al., 2013].

Ezek az eredmények megfelelnek annak amit mi találtunk a migrénes betegcsoportban. Az aurás migrénesek nyugalmi aktivitásának az amplitúdója magasabb volt mint a nem aurás betegeké. Bár direkt evidencia nincs arra, hogy a nyugalmi aktivitás amplitúdója, vagy frekvenciája összefüggésben állna az elektrofiziológiai módszerekkel mért hyperexcitabilitással. Mivel azonban a BOLD jel amplitúdója jól korrelál a regionális szinaptikus aktivitással és a tüzelési rátával, és a hyperexcitabilitást is gondolhatjuk megnövekedett amplitúdójú BOLD fluktuációnak. Ennek a megnövekedett ingerlékenységnek a hátterében a corticalis neurotranszmitter egyensúly eltolódása állhat. MR spektroszkópiás tanulmányok megmutatták, hogy interictalisan a glutamát/glutamin arány magasabb és a gamma amino vajsav koncentráció alacsonyabb migrénes betegekben [Bridge et al., 2015, González de la Aleja et al., 2013]. Bár cluster fejfájásban a corticalis hyperexcitabilitás kevéssé ismert, a közelmúltban egy tanulmánynak sikerült kimutatni corticalis hyperexcitabilitást clusteres betegekben az intracorticalis facilitáció és rövid intracorticalis inhibíció vizsgálatával [Cosentino et al., 2015]. Érdekes módon a szerzők a hyperexcitabilitást a fájdalommal ipsilateralis oldalon találták, mely megfelel a mi eredményeinknek is.

Az eredményeink másik érdekes aspektusa a megváltozott nyugalmi aktivitás térbeli elhelyezkedése. A különböző hálózatokban az eltérő amplitúdójú aktivitás a fájdalom mátrix különböző részein jelent meg [Lee and Tracey, 2013]. Talán a legérdekesebb az anterior cingularis terület megváltozott aktivitása, ami a fájdalomérzés központi területe [Davis and Moayedi, 2013] és része a leszálló fájdalom-moduláló rendszernek [Denk et al., 2014] valamint kapcsolatban áll a PAG-al, mely a migrén pathomechanizmusában központi helyet foglal el. Ennek a cingularis területnek a megfelelőjét találtuk a fájdalom kronifikációjának állatmodelljében megváltozott kapcsolatrendszerűnek [Spisák et al., 2017]. Cluster fejfájásban a hypothalamusnak tulajdonítanak kiemelkedő tulajdonságot [May et al., 1998, Sprenger et al., 2004, Arkink et al., 2016, May et al., 1999], azonban a mi analízisünk a hypothalamus területén nem talált eltérést a nyugalmi aktivitásban. Ezzel szemben több olyan terület megváltozott aktivitását találtuk cluster fejfájásban, mely kapcsolatban áll a hypothalamussal. Egy diffúziós traktográfiás tanulmányból tudjuk, hogy a hypothalamus antero-ventralis része kapcsolatban áll a prefrontalis kéreggel és a dorsalis supplementer motoros areával [Lemaire et al., 2011] és hasonló kapcsolatokat találtak rágcsálókban is [Risold et al., 1997]. A hypothalamus cerebellaris kapcsolatrendszere is ismert emberben [Lemaire et al., 2011] és rágcsálóban is [Dietrichs and Haines, 2002]. Es talán még fontosabb az, hogy a cluster fejfájásban az effektív mélyagyi stimulációs hypothalamikus target kapcsolatban áll a medialis lemniscus révén a frontalis kéreggel és a cerebellummal [Owen et al., 2007].

2.4 A krónikus fájdalom hátterében álló központi szenzitizáció fMRI vizsgálata patkánymodellben

Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model.

Spisák T, Pozsgay, Aranyi C, Dávid S, Kocsis P, Nyitrai G, Gajári D, Emri M, Czurkó A, Kincses ZT Neuroscience. 2016 Dec 18;344:133-147

2.4.1. Bevezetés

Ismételt vagy hosszan tartó fájdalom érzékenyíteni, szenzitizálni tudja a szenzoros információt feldolgozó neuronokat, ami klinikailag allodynia képében jelentkezhet [Baranauskas and Nistri, 1998]. A szenzitizáció a fájdalomfeldolgozás bármely szintjén megjelenhet a fájdalom feldolgozásának központjaiban, a fájdalom mátrixban. A szenzitizáció pontos mechanizmusa nem ismert, de folyamatosan, visszatérően aktiválódó központok megváltozott jelátvitele, mely a szöveti károsodást követően is fennáll fontos szerepet játszhat. A maladaptív plaszticitás, a megváltozott szinaptikus jelátvitel, valamint összetett intracelluláris jelátviteli útvonalak és transzkripció szintű változások mind szerepet játszhatnak a rendszer érzékenyítésében [Ji et al., 2003]. A szenzitizáció alacsonyabb szintű mechanizmusairól viszonylag sok információ áll rendelkezésünkre fejfájásbetegségekben. Strassman az elsőrendű neuronokban a trigeminalis ganglionban fokozott választ talált mechanikus stimulációra miután a duralis nociceptorokat gyulladásos mediátorokkal tette érzékennyé [Strassman et al., 1996]. Hasonló, már centrális szenzitizációt lehetett kimutatni az agytörzsi trigeminalis neuronokban [Burstein et al., 1998]. A harmadik neuron szintjében a thalamusban szintén fokozott választ lehetett kiváltani nem fájdalmas stimulációval a dura kémiai szenzitizációját követően [Burstein et al., 2010]. A thalamikus szenzitizáció fontosságát az is jelzi, hogy migrénes roham alatt a thalamus aktivációja nem fájdalmas ingerekre nagyobb azokban a betegekben akiknek extracephalicus allodyniájuk van [Burstein et al., 2010].

A magasabb szintű corticalis mechanizmusokról viszonylag kevés információ áll rendelkezésünkre [Treede et al., 1999, Cohen and Mao, 2014]. Ezért vizsgáltuk a centrális szenzitizációt patkány gyulladásos trigeminális fájdalommodelljében. Állatmodellünkben komplett Freud adjuvánst (CFA) injektáltunk a patkány bajuszpárnájába,
ezzel hosszútávú fájdalmat váltottunk ki. A CFA a steril gyulladáshoz társuló fájdalom vizsgálatára gyakran használt elegy, helyi fájdalmas reakciót hoz létre, ismert immunpotenciátor [Lee et al., 2010]. Szenzoros stimulációként (mely nem fájdalmas szenzitizáció hiányában) levegőfújással stimuláltuk a patkány bajuszpárnáját. Az agyi aktivációt blokk-design fMRI paradigmában mértük egy ultramagas térerejű, kisállatok vizsgálatára kifejlesztett MRI készüléken. A méréseket megismételtük a CFA alkalmazása utáni akut és a krónikus szakaszban is.

2.4.2. Módszertan

2.4.2.1. Kísérleti állatok és elrendezés

Huszonhat gyógyszer-naiv felnőtt hím Sprague-Dawley-patkányt használtunk a kísérletekhez. Az állatok kiindulási tömege 188-214 g volt, mely a vizsgálat végére 289-302 g-ra emelkedett. Az állatokat polikarbonát ketrecekben, termosztatikusan kontrollált szobában, 21 ± 1 C° hőmérsékleten tartottuk. A szoba mesterségesen megvilágított volt 06:00-18:00 óra között. A patkányokat standard táppal etettük (sniff R/104 M + H Spezieldiaten GmbH D-59494 Soest). Minden eljárás megfelelt a National Institute of Health laboratóriumi állatok ellátásáról szóló előírásoknak. A vizsgálatokat a helyi etikai bizottság jóváhagyta (Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága). A patkányokat az MR szobába való átvitel előtt elaltattuk. Az altatást 5%-os izofluránnal vezettük be, majd 1.25%-os izofluránnal folytattuk a vizsgálat során. Az állatok testhőmérsékletét 38 ± 1 C°-on tartottuk a patkány körül áramló levegővel. Az állatok légzését folyamatosan monitorizáltuk az állat elhelyezett nyomásérzékelő párnával (SA Instruments Inc, NY, USA).

Minden állatot öt alkalommal mértünk. A baseline mérést három egymást követő alkalommal ismételtük meg (5-8 nap telt el az egyes mérések között). Az alapvonali méréseket követően, még az anaesthesia hatása alatt az állatok 100 μ l CFA-t kaptak a bal bajuszpárnába. A rövid és hosszútávú hatásokat 48 órával és 7-8 nappal a CFA injekciót követően mértük.

Az fMRI kísérlet alatt a bajuszpárna ingerlést egy csőrendszeren keresztül végeztük. A csőben lévő levegő nyomása 1 bar volt. A stimulus blokkok alatt a stimulusok 1Hz gyakorisággal érkeztek 200 ms-ig tartottak. A stimuláció hossza 30 s volt, melyet 60 s nyugalmi periódus követett. Egy felvétel során összesen 18 blokk stimuláció történt. A pneumatikus rendszert LabView környezetben kontrolláltuk (LabView, National Instruments, Austin, USA).

2.4.2.2. A képalkotás

Az fMRI kísérleteket 9,4 Teslás Varian MRI rendszeren végeztük. Az excitációra két csatornás térfogati tekercset, a felvételre receive-only phase array patkány agyi tekercset használtunk mely utóbbit a patkány fejének dorsalis felszínén rögzítettünk (RAPID Biomedical GmbH, Rimpar, Németország).

A proton súlyozott anatómiai felvételeket grádiens echo multislice szekvenciával készítettük (GEMS: TE = 3,83 ms, TR = 200 ms, flip angle = 45°, átlagok száma: 1, dummy scans: 4, mátrix 256×256, FOV: 40 x 40mm, szeletvastagság = 0,6 mm ugrás nélkül, felbontás: 0,156 x 0,156 x 0,6 mm^3 , 25 szelet, teljes mérési idő: 45 s).

A funkcionális felvételek interleaved triple-shot grádiens-echo echo-planar képakotással készültek (TE: 10ms, TR: 2030ms, flip angle: 90°, átlagok száma: 1, dummy scannek száma: 4, mátrix: 50x 50, FOV: 40 x40 mm, szeletvastagság: 0,8 mm, ugrás nélkül, felbontás: 0,8 x 0,8 x 0,8 mm^3 , 16 horizontális szelet). A funkcionális felvételeket két ellentétes grádiens polaritással vettük fel, mely 4060 s-os effektív repetíciós időt eredményezett ezzel csökkentve a Nyquist-ghost artefaktumok jelenlétét [van der Zwaag et al., 2009].

2.4.2.3. Az adatok előfeldolgozása

Az adatok feldolgozása során törekedtünk a standard humán eljárások átültetésére a kisállat adatfeldolgozásba. A nyers adatokat NifTi formátumba konvertáltuk, és a felvételeket a Paxinos Watson patkány agy atlasznak megfeleltük forgattuk be [Paxinos and Watson, 1998]. Az adatok előfeldolgozását az FSL szoftvercsomaggal végeztük [Jenkinson et al., 2012]. A felvételeket 10-es faktorral újraskáláztuk, hogy a humán méreteknek megfeleljenek. Az fMRI adatokon mozgáskorrekciót végeztünk 6 szabadsági fokú lineáris regisztrációval [Jenkinson et al., 2002]. Az FSL BET szoftverét használtuk a nem agyi struktúrák eltávolítására (frakcionális intenzitás küszöb: 0,65 és 0,7 volt a strukturális és funkcionális felvételek esetében; a vertikális grádiens küszöbe 0,1 volt). A BET előtt a felvételeket y irányba 0,5-el újraskáláztuk, hogy az agy jobban hasonlítson a humán dimenziókra. A BET után visszaskáláztunk az eredeti méretekre. Az fMRI adatból a zajt a t-CompCor módszernek megfelelően vontuk ki [Behzadi et al., 2007]. Minden szeletben a jel-zaj arány felső két percentilisének megfelelő voxelekből kinyert időbeli lefutások első öt főkomponensét a további analízisben zajregresszorként használtuk [Aranyi et al., 2016].



2.11. ábra. A DCM analízis modell-tere. (a) A modellben szereplő ROK-k. (b) Az a priori modell. (c) A dens modell-család. Az anterior cingularis kéregnek 4-5 kapcsolata volt megengedve. (d) A sparse modell-család. Az anterior cingularis kéregnek maximum 1-2 kapcsolata volt megengedve.

A funkcionális adatokat a nagyfelbontású anatómiai felvételekhez 6 szabadsági fokú lineáris regisztrációval illesztettük [Jenkinson and Smith, 2001, Jenkinson et al., 2002]. A strukturális felvételeket a laborban fejlesztett belső templáthoz (200 patkány nagyfelbontású felvételének nonlineáris regisztrációja) 12 szabadsági fokú lineáris majd nonlineáris regisztrációval illesztettük [Andersson et al., 2007]. A nonlineáris regisztráció során három iterációban egy 10 x 10 x 10 mm³ warp field-et számítottuk konzervatív λ paraméterekkel figyelembe véve a patkány agy jelentősen kisebb strukturális variabilitását. A funkcionális és effektív kapcsolatok számításához a funkcionális adatokat a standard térhez illesztettük a fentieknek megfelelően és 5 mm-es izotropikus (0,5 mm az eredeti térben) voxelméretre igazítottuk. A funkcionális adatokat a GLM analízis előtt 12 mm-es FWHM Gauss-os kernellel simítottuk térben. Magasan áteresztő szűrőt használtunk ($\sigma = 140, 0s$) a lassú fluktuációk kiszűrésére. Az adatot fehérítettük (FILM) [Woolrich et al., 2001].

2.4.2.4. Az aktivitások statisztikai analízise

Az fMRI adatok analízisét a FEAT szoftercsomag 6.00 verziójával végeztük [Jenkinson et al., 2012]. Az adatok analízisét az általános lineáris model (GLM) szerint végeztük. Az első szintű analízisben a modellben hét regresszor szerepelt. Az első regresszor a kanonikus dupla-gamma hemodinamikus válaszfunkcióval konvolvált stimulációs blokkok voltak. A második regresszor az első időbeli deriváltja volt, hogy a modell időbeli pontatlanságait kiszűrje. További 5 CompCor regresszort használtunk a zajok kiszűrésére. Az első szint statisztikai térképei (z-érték térképek) a standard térbe regisztráltuk és a második szintű analízist a FEAT programmal végeztük. Az CFA kezelést követő azonnali ill. az egy héttel később készült felvételeket az alapvonali mérésekhez hasonlítottuk GLM-el, ami ismétléses méréses ANOVA-t valósított meg. A fix faktor a CFA kezelés volt (alapvonal vs. akut és krónikus hatás), a véletlen hatásokat (random effect) az egyes alanyok átlagaktivitásaként vontuk be. Az így létrejött z-érték térképeket küszöböltük z>3.1 (p<0,001) és p<0,05 cluster kiterjedés küszöbnél.

Az átlagos baseline aktivitás lokális csúcsainál a következő ROI-kat határoztunk meg: primer somatoszenzoros kéreg, striatum, colliculus superior, thalamus, primer motoros kéreg, anterior cingularis kéreg. A ROI-kat a lokális aktivációs maximumok körüli 1mm-es gombként határoztuk meg. Ezekből a ROI-kból a β paramétereket kinyertük és az egy és a százalékos szignálváltozást határoztuk meg és hasonlítottuk össze a kondíciók között.

2.4.2.5. Effektív kapcsolatok: Dynamic causal modelling

A kiválasztott területek effektív kapcsolatait dynamic causal modelling (DCM) módszerrel vizsgáltuk. Az analízishez a ROI-kból kinyert aktivitások első főkomponensét használtuk. A DCM-ben az alanyok hálózatait determinisztikus, nonlineáris dinamikus rendszerként modelleztük [Friston et al., 2003]. A DCM a csomópontok között három különböző interakciót vizsgál: (i) egy régió hatása a másikra, (ii) külső stimulus hatása régiók aktivitására, (iii) kísérleti faktorok (pl.: gyógyszer vagy figyelem) hatása kapcsolatok erősségére. Az optimalizáció ezeket a kapcsolati paramétereket számítja úgy, hogy a mért fMRI adatokhoz a legjobban illeszkedjen. A modell teret egy a-priori modell struktúrára alapoztuk. A bal bajuszpárna ingerlése volt a thalamust és a primer sensoros kéreget meghajtó jel [Burstein et al., 1987], valamint egy alternatív modellben a colliculus superiort [May, 2006, Rhoades, 1981]. A DCM számítás alapjául szolgáló, reciprok és egyirányú kapcsolatokat tartalmazó a-priori modell a 2.11/b ábrán látható. A primer GLM analízis eredményeként a cingularis kéreg fontos szerepe mutatkozott. Ezért két modellcsaládot építettünk: (i) Az anterior cingularis kéreg a centrális szenzitizációban játszott kiemelkedő szerepét komplex többutas kapcsolatokkal reprezentáltuk (dense modell-család). (ii) Az anterior cingularis kéregből csak egy meghatározó kapcsolat volt a modell valamelyik másik eleméhez (sparse modell-család) (2.11 ábra).

A DCM számításokat az SPM12 DCM 12 moduljával végeztük, Bayes keretrendszerben [Friston et al., 2003]. Random hatás Bayes modell szelekciót használtunk (BMS) [Stephan et al., 2009] az összes közül legjobban teljesítő modell kiváltasztására és a sparse- és dense-modellcsalád közötti különbségek értékelésére. Végül a nyertes modell-családon belül egy random hatás Mazes Model átlagolást (RFX-BMA) végeztünk, hogy az egyes mérések DCM paramétereit meghatározzuk [Penny et al., 2010].

2.4.2.6. Funkcionális kapcsolatok analízise

A funkcionális kapcsolatok vizsgálatára az egyes ROI-aktivitások első főkomponensét használtuk. Az így kapott jelet szűrtük (0,017-0,1Hz). Az egyes területek jelei között parciális korrelációt számoltunk (Constrained L1-minimization Approach - CLIME) az R szoftver DensParcorr csomagjával [Wang et al., 2016]. A parciális korrelációk a két csomópont közti korrelációt jelentik, úgy hogy abból kiregresszáltuk az összes többi csomópont jelét. Ez eliminálja a blokkoknak megfelelő választ, mely

Régió	Oldal	$\mathbf{x}(\mathbf{mm})$	y(mm)	$\mathbf{z}(\mathbf{mm})$	Z érték
S1 barrel field	R	5.8	-3	-2	27.7
Medialis orbitalis kéreg	L	-0.2	5.4	-2.4	19.1
Barrel field	L	-5.6	-3	-2	16
Primer auditorikus kéreg	L	-6.6	-4.6	-3.6	14.9
Striatum	L	-3.2	0.4	-5	8.99
Colliculus inferior	L	-0.6	-8	-1.6	8.89
Entorhinalis cortex	R	6.4	-7.4	-4	8.64
Striatum	R	4.4	0	-4.6	8.45
Lateralis orbitalis cortex	R	2	3	-4.6	8.26
Colliculus superior	R	3.4	-6	-5	8.04
Lateralis orbitalis cortex	L	-1.6	3	-4.6	7.72
Colliculus superior	L	-3.6	-6	-5	7.57
Thalamus	R	3	-4.2	-5.2	5.8
Thalamus	L	-2.4	-4.6	-5.8	5.6
Primer motoros kéreg	R	2.5	2	-1.5	5.5
Nucleus trigeminal	L	0.6	-9.2	-7.4	3.4

2.5. táblázat. A szenzoros stimulációra észlelt aktiváció lokális maximumai. R: jobb, L: bal. x, y és z koordináták a bregmától mért távolságot jelentik az egyes irányokban.

minden csomópontban megjelenik. Ezt tovább fokoztuk azzal, hogy a szűrőt úgy állítottuk be, hogy a feladat frekvenciáját (90 s) kiszűrje. Így a parciális korrelációk a nyugalmi aktivitás és a reziduális feladatfüggő aktiváció keverékét jelentik.

2.4.2.7. A funkcionális és effektív kapcsolatok statisztikai értékelése

A DCM paramétereket (RFX-BMA) és a parciális korrelációkat GLM modellben értékeltük. A modell az alapvonali és az egy nappal valamint egy héttel a CFA injekció utáni mérések paramétereit hasonlította össze. Többszörös összehasonlításokra False Discovery Rate-nek megfelelően korrigáltunk (R-package, FdrTool) [Strimmer, 2008].

2.4.3. Eredmények

2.4.3.1. Fiziológiai paraméterek

A mérések során a fejmozgások valamint a légzési frekvencia nem különbözött (p>0.05). A fejmozgás egyik mérés során sem volt nagyobb mint 0.02 mm.



2.12. ábra. A bajuszpárna ingerlésére adott BOLD válasz. (a) Alapvonali mérések. (b) Az alapvonali mérések és a 2 nappal a CFA beadását követő mérések különbsége. (c) Az alapvonali mérések és a 7 nappal a CFA beadását követő mérések különbsége. Az aktivációkat a standard templátra vetítettük. A színskálák Z-értékeket mutatnak. Az ábra alján a bregmától való távolságot jeöltük. A statisztikai térképeket z=3,1, p<0,05 (korrigált) értékeken küszöböltük.

2.4.3.2. Szenzoros stimuláció által kiváltott aktiváció

A bajuszpárna szenzoros ingerlése kiterjedt aktivációt okozott a cortexben és a subcorticalis struktúrákban is. Az aktiváció maximuma a barrel kéregben volt (2.12 ábra és 2.5 táblázat).

2.4.3.3. A CFA hatása a szenzoros stimuláció által kiváltott aktivációra

Két nappal a CFA injekciót követően a bajuszpárna szenzoros stimulációja kisebb aktivációt okozott a bilateralis barrel kéregben (jobb: x=5,8mm, y=-2,6mm, z=-2mm, Z-érték= -9,55; bal: x=-5,6mm, y=-3mm, z=-2mm, Z-érték= -6,18; 2.12/b ábra).

Egy héttel a CFA injekciót követően a szenzoros stimuláció magasabb aktivációt váltott ki az anterior cingularis kéregben és csökkent aktivációt a jobb barrel kéregben (anterior cingularis kéreg: x=0mm, y=1,6mm, z=-3mm, Z-érték= 4,25; jobb barrel kéreg: x=6mm, y=-2,5mm, z=-1,5mm, Z-érték= -6,75; 2.12/c ábra).



2.13. ábra. A krónikus fájdalom hatására az effektív kapcsolatokra. Az üvegagyakon bal oldalon az alapvonali kapcsolati erősségeket, középen a 7 nappal a CFA alkalmazását követő kapcsolati erősségeket, jobb oldalon a különbségeket ábrázoltuk. Az alsó grafikonok a kapcsolati erősségeket jelzik (Hz) bal oldalon és középen. A jobb oldali mátrix a két mérés különbségének megfelelő t-értékeket mutatja. A színskála a felső ábrán és a mátrixokban megegyezik. A jobb oldali ábrán a nem szignifikáns kapcsolatok nem kerültek ábrázolásra (q > 0,05), a mátrixban pedig áthúzásra kerültek.

2.4.3.4. A CFA hatása az effektív kapcsolatokra

A modell szelekció azt mutatta, hogy a dens modell-családok sokkal jobban szerepeltek az alapvonali és az egy héttel a CFA alkalmazása utáni kondícióban (túllépési valószínűség 0,981 és 0,019 a sparse modell-család esetében és 0,928 és 0,072 a dens modell-család esetében). Az RFX-BMA analízis a nyertes dens modell-család esetében a legerősebb kapcsolatot a barrel cortex és a primer motoros kéreg valamint az anterior cingularis kéreg között, emellett az M1-től a barrel cortexbe valamint a cingularis kéregbe jelezte (2.13 ábra).

Az egy hetes mérések esetében a statisztikai analízis szignifikáns disinhibitiót jelzett mindegyik régióban. Az anterior cingularis kéreg szignifikánsan erősebb hatást gyakorolt a a barrel kéregre, a superior colliculusra és a striatumra. Az ellentétes irányú kapcsolatok szintén erősödtek. Ezen felül a striatum kapcsolata bidirekcionális erősödést mutatott a primer motoros kéreggel. A primer motoros kéreg szintén erősebb kapcsolatot mutatott a colliculus superiorral.

2.4.3.5. A CFA hatása a funkcionális kapcsolatokra

A legerősebb alapvonali parciális korrelációkat a motoros kéreg és a cingularis kéreg, striatum, thalamus, barrel kéreg között találtuk, valamint a cingularis kéreg és a colliculus superior és thalamus között. Egy héttel a CFA kezelést követően a cingularis kéreg funkcionális kapcsolatának megváltozását találtuk.: FDR korrekció után szignifikáns csökkenést találtuk a cingularis kéreg- motoros kéreg között, valamint szignifikáns erősödést találtunk a barrel kéreg és a cingularis kéreg között (2.13 ábra).

2.4.4. Megbeszélés

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

2.4.4.1. A bajuszingerlés által kiváltott aktiváció

A vibrisszákból az információ a trigeminalis ganglionon keresztül az agytörzsi trigeminalis magvakba kerül [Torvik, 1956], majd onnan a thalamusba (ventralis posteromedialis mag és posterior thalamus medialis magcsoportja) [Deschênes et al., 2005] és végül az információ a barrel kéregbe kerül. Lefelé, a vibrisszák mozgását a motoros kéreg a colliculus superioron és a facialison keresztül vezérli [Bosman et al.,



2.14. ábra. A krónikus fájdalom hatása a funkcionális kapcsolatokra. Az üvegagyakon bal oldalon az alapvonali parciális korrelációkat, középen a 7 nappal a CFA alkalmazását követő kapcsolati erősségeket, jobb oldalon a különbségeket ábrázoltuk. Az alsó grafikonok a parciális korrelációkat jelzik (Hz) bal oldalon és középen. A jobb oldali mátrix a két mérés különbségének megfelelő t-értékeket mutatja. A színskála a felső ábrán és a mátrixokban megegyezik.

2011, Hemelt and Keller, 2007, Kleinfeld et al., 1999]. Ezeken a kapcsolatokon kívül jónéhány kapcsolat létezik különböző corticalis központokhoz (másodlagos érzőközpontok, motoros kéreg, inzula, posterior parietalis kéreg, perirhinalis ectorhinalis kéreg, vizuális kéreg) valamint subkortikális struktúrákhoz (striatum, zona increta, pontin magok) [Zakiewicz et al., 2014].

A teljes agyat lefedő fMRI paradigmánk hasonló aktivitásmintázatot mutatott.

2.4.4.2. A gyulladásos eredetű fájdalom hatása az agyi aktivációra

A CFA lokális gyulladást és fájdalmat hoz létre [Lee et al., 2010]. Két nappal a CFA injekció után a patkányoknál lokális gyulladás alakult ki és valószínűleg primer hyperalgézia is létrejött. Ez a lokális fájdalmas reakció a fájdalom hálózatban fokozott

aktivitást hozhatott létre, amire rárakódó szenzoros stimuláció már csak kis plusz választ tudott létrehozni, egyfajta plató hatást észlelhettünk.

Egy héttel később azonban a gyulladásos reakció eltűnt, perzisztens fájdalom alakult ki és feltehetőleg megjelent az allodynia. Ez magyarázhatja a barrel kéregben észlelt csökkent aktivitást (mely magasabb volt mint az egy nappal a CFA injekció után) valamint az anterior cingularis kéregben észlelt fokozott választ.

Az anterior cingularis kéreg a fájdalomérzékelés központi területe [Cohen and Mao, 2014, Treede et al., 1999, Bliss et al., 2016], és az egyetlen olyan terület, mely szerepet játszik a fájdalom érzékelésében és a leszálló fájdalom moduláló rendszerben is [Denk et al., 2014]. Az anterior cingularis kéreg stimulációja csökkenteni tudja az averzív viselkedést a periaqueductalis szürkeállományon keresztül neuropathiás fájdalommodellben [LaBuda and Fuchs, 2005, Eto et al., 2011]. Krónikus fájdalom hatására az agy strukturális változását is leírták már állatmodellben és humán vizsgálatokban is. Ezek a vizsgálatok egyet értenek abban, hogy a különböző fájdalomfeldolgozásban résztvevő területek (insula, prefrontalis kéreg, szomatoszenzoros kéreg) mellett az anterior cingularis és a retrosplenialis területek atrophiája a krónikus fájdalomhoz kapcsolható [May, 2008, Seminowicz et al., 2009]. Ennek megfelelően a krónikus fázisban észlelt magasabb cingularis aktivitás megfelelhet szenzitizációnak illetve a fokozott leszálló fájdalommoduláló rendszer aktivitásának.

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

2.4.4.3. A centrális szenzitizáció hatása az agyi kapcsolatokra

A centrális szenzitizáció pontos mechanizmusa nem ismert, de a plaszticitás és a szinapszisok erősségének megváltozása feltehetőleg szerepet játszik a folyamatban. A fájdalom feldolgozásában résztvevő területeknek különböző funkciókat tulajdonítanak, mint például a szenzoros diszkrimináció, motiváció-érzelem, motoros válasz, figyelem, válasz szelekció stb. [Davis and Moayedi, 2013], ami azt sugallja, hogy a krónikus fájdalomban kialakuló centrális szenzitizáció kialakulhat ezen területek maladaptív interakciója miatt. Ezért a modellünkben észlelt szenzitizációt érdemes az egyes agyi területek interakciójaként is vizsgálni. Két különböző módszerrel vizsgáltuk a szenzoros információfeldolgozásban résztvevő területek interakcióját. A parciális korrelációk vizsgálata a *funkcionális kapcsolatokról* ad információt, azaz a két távollévő terület koherens aktivációját vizsgálja (esetünkben a feladatfüggő aktivációtól független) irányfüggőség nélkül. A DCM ennél egy lépéssel továbbmegy és a kapcsolatokat az egyes területek egymásra hatásának iránya szerint is vizsgálja, így az *effektív kapcsolatokat* értékeli.

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

Ez idáig csupán kevés tanulmány vizsgálta a krónikus fájdalomhoz kapcsolódó kapcsolatrendszeri eltéréseket [Craggs et al., 2012, Lin et al., 2014]. Egy fibromyalgiás betegeket vizsgáló structural equation modelling tanulmányban Cragg és munkatársai erősebb funkcionális kapcsolatokat talált a thalamus és a másodlagos szomatosszenzoros kéreg között egészségesekkel összehasonlítva. Érdekes módon a cingularis kéreg kapcsolatrendszere az ő vizsgálatukban nem különbözött egészségesek és betegek között [Craggs et al., 2012]. Egy közelmúlban közölt PET tanulmány patkány idegsérülés fájdalom-modelljében erősebb funkcionális kapcsolatokat talált a basalis ganglionok (caudatum, putamen), limbikus kéreg (medialis prefrontalis kéreg, gyrus cinguli anterioris, lateralis és ventralis orbitofrontalis kéreg) és a thalamus között [Lin et al., 2014]. Ezt a megváltozott kapcsolatot gabapentin normalizálni tudta. Érdekes módon az effektív kapcsolatokat a fájdalomfeldolgozó rendszerben a placebo kezelés is befolyásolni tudja [Sevel et al., 2015].

A mi eredményeink egybecsengenek a fenti vizsgálatokkal. A krónikus fájdalom nem csak az egyes fájdalomfeldolgozásban résztvevő területek aktivitását változtatják meg, hanem a hálózaton belüli kapcsolatok erőssége is megváltozik, mely felelős lehet a centralis szenzitizációért. Ebben a folyamatban a cingularis kéregnek kitüntetett szerepe van.

2.5 A subcorticalis struktúrák érintettsége cluster fejfájásban

Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache

Kiraly A, Szabó N, Párdutz Á, Tóth E, Tajti J, Csete G, Faragó P, Bodnár P, Szok D, Tuka B, Pálinkás É, Ertsey Cs, Vécsei L, Kincses ZT *Cephalalqia (in press)*

2.5.1. Bevezetés

A basalis ganglionokról és a subcorticalis struktúrákról az utóbbi időben kezd kiderülni, hogy központi szerepet játszanak a fájdalom feldolgozásában. Az hogy a gerincvelő felől kapnak direkt és a thalamuson keresztül indirekt bemenetet valamint kapcsolatban állnak olyan corticalis területekkel, melyek a fájdalom feldolgozásában játszhatnak szerepet ideálissá teszi ezeket a struktúrákat, hogy a fájdalomfeldolgozással kapcsolatos integratív feladatokat lássanak el (részletes összefoglaló közlemény: [Borsook et al., 2010] és [Juri et al., 2010]). A basalis ganglionokról ismert, hogy fájdalom kapcsán aktiválódnak [Bingel et al., 2004]. a putaminalis és pallidalis neuronok kódolni tudják a fájdalom intenzitását [Chudler, 1998]. A striatumban vannak opioid receptorok és nociceptív neuronok [Baumgärtner et al., 2006]. A gerincvelői nociceptív neuronok direktbe projiciálnak a globus pallidushoz, az amygdalához és a hypothalamushoz [Braz et al., 2005]. A striatum aktivitása jól korrelál a fájdalomérzettel [Hagelberg et al., 2004]. A putamen léziói befolyásolják a nociceptív információfeldolgozást [Starr et al., 2011]. Neuroimaging vizsgálatok igazolták a striatum strukturális elváltozásait fájdalomszindrómákban [Schmidt-Wilcke et al., 2006]. Migrénben, azoknál a betegeknél, akiknek gyakrabban volt fejfájása nagyobb volt a nucleus caudatusuk [Maleki et al., 2011]. Imaging tanulmányok azt is igazolták, hogy a subcorticalis struktúráknak kiemelkedő szerepe van cluster fejfájásban, a thalamus és a nucleus caudatus atrophiáját írták le [Absinta et al., 2012b].

A betegségekhez köthető strukturális elváltozások megjelenhetnek a makroszkópos szinten méretbeli változásként, de a jól rendezett mikrostruktúra szintén vizsgálható például diffúzió súlyozott MRI-vel. A két folyamat együtt is megjelenhet és kapcsolatban állhat, de mivel a diffúzió és a makroszkópos méretváltozások pontos pathomechanizmusa nem teljesen tisztázott, előfordulhat, hogy a két folyamat egymástól független.

	CH (össz.)	DUG GU	KONTROLL
	LHS-CH	RHS-CH	
N (ffi)	22	(19)	94(50)
	12(11)	10 (8)	
Átlag életkor (SD)	38.10	(11.33)	32.59(10.43)
Atlag eletkor (5D)	36.96(11.64)	38.81(10.39)	
Kezesség (B/J)	0/	22	0/94
A fejfájás oldala (B/J)	12	/10	-
Betegség időtartam (év (SD))	7.41	(6.20)	-
Össz. rohamszám (nap)	15 -	910	-

2.6. táblázat. Az alanyok demográfiai adatai.

A jelen tanulmányban azt a célt tűztük ki, hogy cluster fejfájásban megvizsgáljuk a subcorticalis struktúrák méretbeli eltéréseit egy olyan módszerrel amit kifejezetten a subcorticalis struktúrák volumetriájára fejlesztettek ki [Patenaude et al., 2011]. Továbbá, kihasználva a subcorticalis struktúrák jól szervezett belső rendezettségét a mikrostruktúrát is vizsgáltuk diffúzió tenzor képalkotással.

Két lehetséges kimenetelt feltételeztünk: (i) A visszatérő fájdalmas periódusok maladaptív plasztikus változásokat hoznak létre a fájdalomfeldolgozás szempontjából fontos subcorticalis struktúrákban. Ez megjelenhet a struktúrák méretbeli növekedésében, valamint egy jobban organizált mikrostruktúra képében. (ii) Alternatív lehetőségként a vissza-visszatérő súlyos fájdalom degeneratív folyamatokat indíthat el, mely atrophia és szöveti dezintegráció képében jelentkezhet.

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

	Életkor				
		Kontroll	CH (össz.)	LHS-CH	RHS-CH
	Kontroll		0.038^{*}	0.177	0.081
Nem	CH (össz.)	0.004			
	LHS-CH	0.105			0.724
	RHS-CH	0.011		0.427	

2.7. táblázat. A demográfiai adatok összehasonlítása. RHS-CH: jobb oldali fejfájós cluster betegek. LHS-CH: bal oldali fejfájós cluster betegek. CH (össz.): Az összes beteg.

2.5.2. Módszerek

2.5.2.1. Alanyok

Eredetileg huszonhét cluster fejfájásos alanyt vontunk be a tanulmányba, ebből 5 alanyt kellett kizárni társbetegség (depresszió, jóindulatú tumor), fájdalmas epizódok foghúzást követő megszűnése (másodlagos cluster fejfájás), illetve az MR felvételen talált strukturális abnormalitás miatt, így végül 22 alany adatait használtuk fel (életkor: 38.10 ± 11.33 , férfi: 19). A beválogatási kritériumok: 18-80 év közötti, a Nemzetközi Fejfájás Társaság diagnosztikus kritériumainak megfelelő - intervallum terápiától, valamint egyéb neurológiai és pszichiátriai társbetegségtől mentes - elsődleges cluster típusú fejfájással diagnosztizált alanyok negatív rutin MR felvétellel. Kiemelt figyelmet fordítottunk a depresszió szűrésére, melyre a Hamilton-kérdőívet használtuk (16 pont feletti kizárási kritériummal). Az MR felvételek interictalisan, azaz legalább 1 hónappal az utolsó fejfájásos periódust követően készültek. A clusteres (CH) csoportból valamennyien jobbkezesek voltak, 12-en bal (LHS-CH) és 10-en jobb (RHS-CH) oldali fejfájással. Minden alanyról rögzítettük a fejfájást leíró klinikai paramétereket, többek között a betegségtartamot, az összes fejfájásos napok becsült számát, a fejfájásoktól mentes időszakok hosszát. Kontroll csoportként 94 egészséges alanyt választottunk (életkor: 32.59±10.43, férfi: 50). A beválogatási kritériumok: 18-80 év közötti, neurológiai és pszichiátriai társbetegségtől mentes alanyok. Minden alany jobbkezes volt. (2.7 és 2.6 táblázat)

A tanulmányt a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá (etikai szám: 87/2009), valamint a vizsgálatra minden alany írásos beleegyezést adott.

2.5.2.2. Képalkotás

Az MR felvételeket egy 1.5 T-ás GE Signa Excite MRI készülékkel végeztük. Nagy felbontású T1-súlyozott (3D inversion recovery FSPGR: TR/TE/TI: 10.3/4.2/450 ms, kitérítési szög: 15°, ASSET: 2, FOV: 25*25 cm, mátrix: 256*256, szeletvastagság: 1

mm), illetve 60-irányú diffúzió súlyozott (6 gradiens nélküli referencia felvétel, TE: 93.8 ms, TR: 13500 ms, mátrix: 96x96, FOV: 23x23 cm, kitérítési szög: 90°, szeleten belüli felbontás: 2.4x2.4 mm - mely a scanner által újra mintavételezve 0.89x0.89 mm -, szeletvastagság: 2.4 mm, b: 1000s/m2, NEX: 2, ASSET: 2) felvételek készültek minden alanyról.

2.5.2.3. Képfeldolgozás

Az MR felvételek feldolgozásához az FMRIB Software Library programcsomagot használtuk (FSL, version 5.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). A mélyagyi szürkeállományi struktúrák térfogatának meghatározásához a FIRST nevű programot használtuk. Ez az egyes struktúrákra (amygdala, caudatus, hippocampus, pallidum, putamen, thalamus) specifikus, deformálható felszínmodellekre épülő szegmentációs-regisztrációs módszer. Az algoritmus a folyamat során a kiindulási modellt (melyet eredetileg nagyszámú egészséges alany felvételei alapján határoztak meg) az adott struktúra várható lokalizációjában a T1-súlyozott felvétel intenzitásai alapján torzítja. A jelen tanulmányban a nucleus accumbenst nem vizsgáltuk a nem megfelelő szegmentálhatóság miatt. Az agyi össz- és résztérfogatokat (teljes és kérgi szürkeállomány, fehérállomány, kamrák/liquor, valamint ezeknek a koponyatérfogatra normalizált térfogata) a SIE-NAX programmal határoztuk meg. A program a T1 súlyozott felvételeken az agy és a koponya szegmentációjával, azaz intenzitás alapján történő elkülönítésével kezdődik. Az így létrehozott agyat és koponyát egy standard felvételhez (MNI152 – 152 egészséges alany MR felvételéből létrehozott "átlag agy") igazítja, melyből megkapjuk a skálázási faktort (vscale), ezt a későbbiekben a koponyatérfogathoz való normalizáláshoz használjuk. Ezt követően az intenzitások alapján a szürke- és fehérállomány, valamint a liquortér (kamrák) szegmentációja történik. Annak érdekében, hogy vizsgálhassuk és a 2 csoport között összehasonlíthassuk a mélyagyi szürkeállományi képletek belső mikrostruktúráját, meg kellett határozni azok diffúziós paramétereit. Ehhez először a diffúzió súlyozott felvételeket dolgoztuk fel, mely az Eddy-áramok (indukált/örvényáramok) és a mozgási műtermékek korrekciójával kezdődik. Ehhez a különböző gradiensirányú diffúziósúlyozott felvételeket az első gradiens nélküli referencia felvételhez regisztráltuk 12 szabadsági fokkal. Ezután az Diffusion Toolbox (FDT) program segítségével minden egyes voxelben kiszámítottuk a diffúziós tenzort, illetve a származtatott értékeket (FA, MD, az axonokra merőleges vagy radialis és az azokkal párhuzamos vagy axialis diffuzivitás). Végül a FIRST segítségével létrehozott mélyagyi struktúrák binarizált maszkját 6 szabadsági fokkal regisztráltuk a feldolgozott diffúzió súlyozott felvételhez. A regisztrátum 0.5-ös küszöbértékét vettük (a széli részek fals regisztrációját kikerülendő), majd újra binarizáltuk, ezáltal minden struktúra "maszkja" alatt meghatározhattuk az átlagos diffúziós paramétereket. Minden ilyen regisztrátumot szemmel is ellenőriztünk, és ha kellett, javítottunk, hogy ne tartalmazzanak liquorteret vagy a képletekhez közel futó fehérállományt.

2.5.2.4. Oldalkülönbség egészséges alanyokban

Meghatároztuk a mélyagyi képletek térfogatának és diffúziós paramétereinek baljobb hányadosát (1 esetében nincs oldalkülönbség, 1-nél kisebb hányados esetén nagyobb bal, 1-nél nagyobb hányados esetén nagyobb jobb oldali értékek vannak), majd ezt egymintás t-próbával teszteltük.

2.5.2.5. A mélyagyi struktúrák térfogatának és diffúziós paramétereinek változása a cluster fejfájásos csoportban

A csoportkülönbségeket (t_0, p_0) standard GLM vizsgáltuk. Habár az egészséges csoport esetében nem találtunk összefüggést a mélyagyi struktúrák vizsgálati paraméterei, valamint az életkor és nem között, ezen utóbbi két paramétert is beleraktuk a modellbe teoretikus hatásuk miatt. A regressziós modell megoldását a legkisebb négyzetek módszerével becsültük meg. Mivel az alanyok száma a két csoport jelentősen különbözött, így egy bootstrap (ismétlés, visszahelyettesítéssel) alapú módszert használtunk az eredmények stabilitásának ellenőrzéséhez. Ehhez mindkét csoportból véletlenszerűen válogattunk be a clusteres csoport elemszámának (n=22) megfelelő elemszámú alanyt (visszahelyezéssel), összesen 5000-szer. Minden egyes beválogatás alkalmával újra kiszámítottuk a GLM paramétereit ($t_{B1} - t_{B5000}$), mely végül normál eloszlást rajzolt ki. Ennek az eloszlásnak az átlagát (\hat{t}) és konfidencia intervallumát ($\hat{t}(CI)$) használtuk egy megközelítő kétmintás t-próbához a nullhipotézis teszteléséhez:

$$H_0: t_0 \in \hat{t}(CI) \tag{2.5}$$

A nullhipotézist, azaz az eredeti, nem bootstrap-elt eredményt elvetettük, ha a t_0 kívül esett a kétirányú $(1 - \alpha)$ konfidencia intervallumon $(\hat{t}(CI))$. Hasonló módszert használtunk a mélyagyi struktúrák térfogatának és a klinikai paraméterek korrelációjának vizsgálatához (itt a korrelációs koefficienst teszteltük, azaz a fenti képletekben a "t"-t "r"-el helyettesítettük).

			Egészsé	egesek late	ralizációja		
		BAL	JOBB	p_0	$Mean_0$	$Mean_{Boot}$	95% CI (Mean _{Boot})
	térfogat	(+)	-	(0.068)	(1.032)	(1.032)	(0.997-1.065)
	FA	+	-	< 0.001	1.074	1.074	1.054-1.095
Amygdala	AD	-	+	< 0.001	0.969	0.969	0.963-0.975
	MD	-	+	< 0.001	0.958	0.959	0.953-0.964
	RD	-	+	< 0.001	0.952	0.952	0.946-0.958
	térfogat	-	+	< 0.001	0.947	0.947	0.937-0.957
	FA	+	-	0.032	1.014	1.014	1.001-1.026
Caudatus	AD	-	+	< 0.001	0.978	0.978	0.974-0.982
	MD	-	+	< 0.001	0.979	0.979	0.976-0.982
	RD	-	+	< 0.001	0.980	0.980	0.976-0.983
	térfogat						
	FA						
Hippocampus	AD	-	+	< 0.001	0.989	0.989	0.985-0.992
	MD	-	+	< 0.001	0.988	0.988	0.985-0.991
	RD	+	-	< 0.001	0.988	0.988	0.985-0.992
	térfogat						
	FA	-	+	< 0.001	0.943	0.943	0.925-0.961
Pallidum	AD	-	+	< 0.001	0.954	0.954	0.944-0.963
	MD	-	+	< 0.001	0.981	0.981	0.976-0.986
	RD	-	+	0.018	1.016	1.016	1.003-1.029
	térfogat	+	-	0.026	1.013	1.013	1.001-1.024
	FA	(+)	-	(0.063)	(1.012)	(1.012)	(0.999-1.025)
Putamen	AD	-	+	< 0.001	0.971	0.971	0.967-0.975
	MD	-	+	< 0.001	0.969	0.969	0.966-0.973
	RD	-	+	< 0.001	0.968	0.968	0.965-0.972
	térfogat	+	-	$<\!\!0.001$	1.032	1.032	1.025-1.038
	FA						
Thalamus	AD						
	MD						
	RD						

2.8. táblázat. A subcorticalis struktúrák térfogatának és diffúziós paramétereinek lateralizációja az egészséges csoportban.

2.5.3. Eredmények

2.5.3.1. Oldalkülönbség egészséges alanyokban

A koponyatérfogatra normalizált jobb oldali caudatus, valamint bal oldali putamen és thalamus térfogatok jelentősen nagyobbak voltak ezen struktúrák ellenoldali párjához képest. A bal amygdala, caudatus és putamen, valamint a jobb pallidum FA értéke nagyobb volt az ellenoldali párjukhoz képest. A thalamus kivételével a jobb oldali struktúrák axiális diffúzivitás és MD értékei nagyobbak voltak a bal oldaliakhoz képest. A jobb amygdala, caudatus, pallidum és putamen, valamint a bal hippocampus radiális diffúzivitás értéke nagyobb volt az ellenoldalhoz képest. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az egészséges alanyokban is jelentős oldalkülönbség van az egyes mélyagyi struktúrák térfogatában és diffúziós paramétereiben.

2.5.3.2. A mélyagyi struktúrák térfogatának és diffúziós paramétereinek változása a cluster fejfájásos csoportban

A GLM analízis alapján a jobb amygdala FA értéke jelentősen nagyobb volt a CH és az LHS-CH csoportban, mint az egészséges alanyokban. Hasonló tendenciát mutatott a bal amygdala az RHS-CH csoportban. AZ MD és radális diffúzivitás értékek ugyanakkor nagyobbak voltak a jobb amygdala esetében az egészséges csoportban, mint a CH és az LHS-CH csoportban. Hasonló tendencia volt megfigyelhető az RHS-CH csoportban. Az axiális diffúzivitás értékek a jobb caudatus esetében nagyobbak voltak mindhárom clusteres csoportban a kontroll csoporthoz képest. Hasonló tendenciát mutattak az MD és radiális diffúzivitás értékek a CH és az LHS-CH csoportban. A jobb pallidum esetében az FA értékek jelentősen alacsonyabbak, ugyanakkor az radiális diffúzivitás értékek inkább kissé nagyobbak voltak a CH és az LHS-CH csoportban, mint az egészséges alanyokban. A struktúra koponyaméretre normalizált térfogata kisebb volt az RHS-CH csoportban, mint az egészséges alanyokban. (2.9 táblázat)

2.5.3.3. Összefüggés a mélyagyi struktúrák térfogata, diffúziós paraméterei és a klinikai adatok között a cluster fejfájásos csoportban

A koponyatérfogatra normalizált össz agytérfogat és kérgi szürkeállományi térfogat pozitív korrelációt mutatott az összes fejfájásos napok számával a CH csoportban. Hasonló tendencia volt megfigyelhető az LHS-CH csoportnál. Ugyancsak hasonló, de nem szignifikáns tendencia volt az össz szürke- és fehérállomány esetében a CH csoportban. A koponyatérfogatra normalizált bal és jobb hippocampus, illetve jobb caudatus térfogatok, valamint a bal és jobb thalamus axiális diffúzivitás értékei, a bal hippocampus MD és radiális diffúzivitás értékei negatív korrelációt mutattak az összes fejfájásos napok számával a CH csoportban. A koponyatérfogatra normalizált bal pallidum, bal és jobb thalamus térfogatok pozitív, a bal hippocampus axiális diffúzivitás, a bal pallidum MD értékei negatív korrelációt mutattak az összes fejfájásos napok számával az RHS-CH csoportban. A koponyatérfogatra normalizált bal hippocampus térfogatok pozitív korrelációt mutattak az összes fejfájásos napok számával az RHS-CH csoportban. A koponyatérfogatra normalizált bal hippocampus térfogatok pozitív korrelációt mutattak az összes fejfájásos napok számával az LHS-CH csoportban. (2.10 táblázat)

2.5.4. Megbeszélés

Ebben a vizsgálatban megváltozott mikrostruktúrájú subcorticalis magokat találtunk epizodikus cluster fejfájásban szenvedő betegekben az interictalis periódusban.

	$\% \text{ CI } (t_{Boot})$.267) - 3.962		.573) - 3.484)	.318) - 3.599)			.773) - 4.469	1.089) - 3.851)	1.296) - 3.456)		.066) - 3.706			1.266) - 3.838)
HS-CH	t_{Boot} 959							1.238 (-1		0.844 (-1	1.007 (-1			1.507 (-0	(1.258) ((-	(1.001) ((-		1.275 (-1			(1.185) ((-
Π	t_0							1.875		1.677	1.944			1.946	(1.605)	(1.337)		1.673			(1.419)
	p_0							0.032		0.048	0.027			0.026	(0.056)	(0.092)		0.049			(0.079)
	95% CI (t_{Boot})		(-1.324) - 3.328							((-1.586) - 2.933)	((-1.371) - 3.041)	((-1.142) - 3.946)		(-0.655) - 4.502			(-0.808) - 4.051				
RHS-CH	t_{Boot}		0.877							(0.776)	(0.892)	(1.279)		1.646			1.535				
	t_0		1.744							(1.550)	(1.647)	(1.611)		1.846			2.255				
	p_0		0.042							(0.062)	(0.051)	(0.055)		0.034			0.013				
	95% CI (t_{Boot})							(-0.708) - 4.291	((-1.360) - 2.941)	(-0.908) - 3.408	(-0.742) - 3.567			(-0.113) - 4.560	(-0.596) - 4.047	((-0.761) - 3.523)		(-0.238) - 4.078			((-0.948) - 3.592)
CH (all)	t_{Boot}							1.557	(0.843)	1.263	1.417			2.044	1.581	(1.378)		1.853			(1.275)
	t_0							2.035	(1.443)	2.064	2.301			2.483	1.834	(1.527)		2.167			(1.597)
	p_0							0.022	(0.076)	0.021	0.012			0.006	0.026	(0.065)		0.048			(0.056)
		térfogat	FA	AD	MD	RD	térfogat	FA	AD	MD	RD	térfogat	FA	AD	MD	RD	térfogat	FA	AD	MD	RD
)		Amygdala					Amygdala					Caudatus					Pallidum				
				BAL										JOBB						•	

betegekével. p_0 p-érték az eredeti GLM-ből. t_0 t-érték az eredeti GLM-ből. t_{Boot} : átlagos t-érték a bootstrap mintából. 95% $CI(t_{Boot}$: a 2.9. táblázat. A subcorticalis struktúrák térfogatai és diffúziós paraméterei az egészséges csoportban, összehasonlítva a cluster fejfájós bootstrap minta konfidencia intervalluma.

dc	1402	1	7
_			

Norrelacio	WE CONTINE D VI	I			CH (all)				RHS-CH				LHS-CH	
			p_0	t_0	t_{Boot}	95% CI (t_{Boot})	p_0	t_0	t_{Boot}	95% CI (t_{Boot})	p_0	t_0	t_{Boot}	95% CI
		térfogat	0.045	0.432	0.398	(-0.076) - 0.725					0.025	0.641	0.592	(-0.088)
	Hippocampus	AD	0.017	-0.505	-0.503	(-0.692) - (-0.256)	0.035	-0.667	-0.684	(-0.921) - (-0.413)				
	•	MD	0.022	-0.485	-0.491	(-0.670) - (-0.249)	(0.073)	(-0.589)	(-0.608)	((-0.882) - (-0.236))				
		RD	0.041	-0.439	-0.445	(-0.649) - (-0.184)								
BAL		térfogat					0.039	0.658	0.601	(-0.041) - 0.903				
		FA												
-	Pallidum	AD												
		MD	(0.083)	(-0.378)	(-0.356)	((-0.687) - 0.056)	0.003	-0.835	-0.837	(-0.992) - (-0.603)				
[RD					1			1 , 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,				
		tériogat EA					0.011	0.756	0.752	0.382 - 0.947				
	Thelemine	FA AD	0.092	0 163	0.452	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0					(0 040)	10 595)	(10102)	(000 //
-	chilipipiti t		070.0	601. 0-	-0.4.0	770.0 - (011.0-)					(010.0)	(000.0-)	(124.0-)	(206.0-))
		KU térforat	0.007	0 562	0 548	0 134 - 0 817	0.041	0.653	0.580	(_0.915) _ 0.961	(0900)	(0.557)	(0 269)	(/-0 103)
		FA		-	0.00	110:0 - 101:0	75.0.0	00000	0000	TOP:0 - (017:0-)	(000.0)	(100.0)	(~~~~)	(007.0-))
	Candatus	A D												
-		MD												
		Ud												
		térfogat	0.045	0.431	0.449	0.111 - 0.752	(0.091)	(0.562)	(0.560)	(0.179 - 0.853)				
		FA												
	Hippocampus	AD												
JOBB		MD												
		RD												
		térfogat												
		FA												
-	Pallidum	AD												
		MD	(0.092)	(-0.368)	(-0.325)	((-0.698) - 0.279)								
		RD												
		térfogat					0.020	0.717	0.748	0.432 - 0.960				
		FA			1									
	Thalamus	AD	0.038	-0.445	-0.405	(-0.769) - 0.127								

2.10. táblázat. A subcorticalis struktúrák térfogatának és diffúziós paramétereinek korrelációja az egész élet során tapasztalt fejfájós napok számával a cluster fejfájás csoportban. _{P0} p-érték az eredeti GLM-ből. t₀ t-érték az eredeti GLM-ből. t_{Boot}: átlagos t-érték a bootstrap mintából. 95% CI(t_{Boot}: a bootstrap minta konfidencia intervaluma.

Ezek közül a változások közül néhány korrelált az egész élet alatt elszenvedett fejfájásos rohamok számával. Egy nagy alanyszámú vizsgálatban megmutattuk, hogy a subcorticalis struktúrák diffúziós paraméterei egészségesekben lateralizációt mutatnak, ezért az adatok fejfájás oldalától függő összesítése (tükrözés a középső sagittalis vonalra) nem javasolt.

Egyoldali folyamatokat vizsgáló neuroimaging vizsgálatokban szokás az adatokat a középső sagittalis vonalra tükrözni, hogy ezzel is növeljék az alanyszámot [Naegel et al., 2014, Szabó et al., 2013, Teepker et al., 2012]. Ezt a módszert annak ellenére használják, hogy korábbi tanulmányok a fehérállomány két oldala között jelentős különbséget mutattak ki [Takao et al., 2011]. A legegyenletesebben előforduló különbség a fasciculus arcuatusban és a cingulumban van [Büchel et al., 2004, Gong et al., 2005a, Takao et al., 2011]. Ehhez hasonlóan a subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereit is lateralizáltnak találták [Fabiano et al., 2005]. Fabiano eredményei fontosak és megfelelnek a mi eredményeinknek. A két vizsgálat azonban módszertanában jelentősen különbözik. Fabiano vizsgálatában összesen három diffúziós irányt vizsgáltak, azt is cirkuláris ROI-kban. A mi vizsgálatunkban a diffúziós paramétereket magas diffúziós irányú felvételekből határoztuk meg és a subcorticalis struktúrák egészét vizsgáltuk, ahogy azt a FIRST analízis szegmentálta. Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a subcorticalis struktúrák tekintetében a középvonalra való tükrözés nem megengedhető módszer. Ennek megfelelően a cluster fejfájós csoportot egyként kezeltük és csak egy másodlagos szintű vizsgálatban elemeztük a jobb és bal oldali fejfájós betegek adatait. Ez utóbbi vizsgálat eredménye azonban óvatosan kezelendő a kis alanyszám miatt, annak ellenére, hogy az eredmények stabilitását bootstrap teszttel ellenőriztük. Továbbá azt is ki kell emelni, hogy az alanyok kis száma miatt a subcorticalis struktúrák fejfájás oldaliságától függő változásai nem vizsgálhatók.

A fájdalommal járó szindrómák jól ismert tulajdonságai az agyban tapasztalható mikro- és makrostrukturális eltérések [Szabó et al., 2012, Szabó et al., 2013]. May korszakalkotó cikkében fokozott szürkeállományi denzitást talált az inferior posterior hypothalamusban, de a szürkeállományban nem talált más elváltozást sem a cortexben sem más subcorticalis struktúrában [May and Goadsby, 2001]. Egy másik VBM vizsgálat azonban csökkent szürkeállományi denzitást talált a jobb thalamusban a jobb nucleus caudatus fejében és jónéhány fájdalom feldolgozásában szerepet játszó corticalis területen, úgy mint a jobb gyrus precentralis, jobb posterior cingularis kéreg, bilateralis gyrus frontalis medius, jobb középső temporalis gyrus, bal inferior parietalis lobulus, és bal insula [Absinta et al., 2012c]. Fontos, hogy a fejfájás oldalától függő szürkeállományi eltérést nem találtak. A mi vizsgálatunk egy más módszerrel valamivel kisebb subcorticalis struktúrákat talált cluster fejfájós betegeknél, de ez a különbség nem volt szignifikáns (kivéve a jobb pallidumot, mely a jobb oldali fejfájós csoportban szignifikánsan kisebb volt). Egy közelmúltban megjelent vizsgálat felhívta a figyelmet rá, hogy a corticalis és subcorticalis térfogatok a fejfájás időpontjától függő dinamikus folyamatként változnak [Naegel et al., 2014].

A fehérállomány mikrostruktúrájának az eltéréseit korábban már leírtuk Szabó et al., 2012, Szabó et al., 2013], de a subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereinek változását cluster fejfájásban a jelen tanulmány előtt nem vizsgálták. A subcorticalis struktúrák diffúziós paramétereinek a változását egyéb fájdalom szindrómákban is csak keveset tanulmányozták. Sclerosis multiplexhez társuló végtagfájdalom kapcsán az ellenoldali thalamusban találtak magasabb frakcionális anizotropiát [Deppe et al., 2013]. Irritabilis bél szindrómában a thalamus frakcionális anizotropiájának csökkenését találták valamint az átlagos diffúzivitás csökkenését a globus pallidusban [Ellingson et al., 2013]. Migrénesek esetében az ADC (apparent diffusion coefficient) érték volt fokozott a nucleus ruberben [Kara et al., 2013]. A migrénesek interictalis fázisában az aura nélküli betegekben magasabb FA-t és alacsonyabb átlagos diffúzivitást találtak a thalamusokban [Coppola et al., 2014]. Érdekes módon az ictalis fázisban a kontrollok és betegek diffúziós paraméterei nem különböztek. Trigeminus neuralgiában a trigeminus belépési pontjának diffúziós paramétereit már vizsgálták [Lutz et al., 2016, de cluster fejfájásban még nem. A mi vizsgálataink nem találtak a trigeminus belépési pontjának megfelelően diffúziós paraméter változást cluster fejfájásban. Ennek egyik oka lehet az adatokban lévő nagy variabilitás. A prepontin fossa struktúrái valahol 0,5 és 3mm között vannak. A diffúziós tenzor képalkotást használó tanulmányokban figyelembe kell venni ezeket a méreteket és azt, hogy a képalkotás felbontása nem feltétlenül elégséges az eltérések azonosításához [Yousry et al., 2000].

A kétoldali amygdala FA-ja volt magasabb betegeknél. Az amygdala a fájdalomfeldolgozás fontos központja, melyben főként a fájdalom emocionális és affektív tartalma kódolódik. Nem csak fontos központja a fájdalom feldolgozásnak, de sűrű strukturális és funkcionális kapcsolata van más fájdalom feldolgozásban szerepet játszó központtal [Bach et al., 2011, Mishra et al., 2014]. Több tanulmány is megmutatta, hogy szignifikáns fájdalomhoz kapcsolható plaszticitás tud létrejönni az amygdalában. Ez a plaszticitás valószínűleg fontos szerepet játszik a félelemhez kapcsolódó memória kialakulásában [Tsvetkov et al., 2002, Ji and Neugebauer, 2009]. A hipotézisünk szerint cluster fejfájásban megváltozott amygdalaris diffúziónak hasonló háttere lehet. Érdekes módon a fájdalom feldolgozása az amygdalában erősen lateralizált [Ji and Neugebauer, 2009], de ilven jellegű lateralizációt nem találtunk a mi betegeink amygdalájában. Bár ismert, hogy a basalis ganglionok (pallidum, nucleus caudatus) aktiválódnak fájdalom hatására [Bingel et al., 2004]és krónikus fájdalom szindrómák ezen struktúrák eltéréseit okozzák [Schmidt-Wilcke et al., 2006] a pontos szerepük továbbra is tisztázatlan. Korábban a fehérállományban már leírtuk a diffúziós paraméterek változását cluster fejfájásban [Szabó et al., 2013]. A fehérállományban a diffúziós paraméterek összefüggenek a hátterében lévő pathológiával. Korábbi vizsgálatok megmutatták, hogy az axialis diffúzivitás és a perpendicularis diffúzivitás a fehérállományban az axon és a myelin károsodásával hozható összefüggésbe [Song et al., 2005]. A subcorticalis szürkeállományban a diffúziós paraméterek ilyen változása nem ennyire egyértelmű. Mindenesetre ezen struktúráknak is jól meghatározott belső szerkezete van. Az általunk talált diffúziós paraméter eltérések jelentése nem egyértelmű, de bizonyára összefüggésbe hozható a lokális mikrostruktúrával. Felmerül a változások hátterében az extra- és intracelluláris vízkompartment megváltozott aránya, a myelin vagy az axonszám változása vagy akár a víz diffúzióját gátló proteindepozitumok kialakulása. A közelmúlt vizsgálatai megmutatták, hogy a neurodegeneráció a basalis ganglion struktúrák diffúziós paraméter változásához vezet. Extrapyramidális betegségekben, melyekben a basalis ganglionoknak kiemelkedő jelentőségük van, megváltozott diffúziós paramétereket találtak Huntington kórban [Syka et al., 2015], Parkinson kórban [Kim et al., 2013a], blepharospasmusban [Blood et al., 2006].

A cluster fejfájásban tapasztal diffúziós paraméter változások hátterében a fentieknek megfelelően felmerülnek degeneratív folyamatok, de a maladaptív plaszticitás sem zárható ki.

3. fejezet

A sclerosis multiplex MRI markerei

3.1 Bevezetés és irodalmi áttekintés

3.1.1. A sclerosis multiplex epidemiológiája és etiológiája

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer leggyakoribb autoimmun gyulladásos neurodegeneratív megbetegedése. Az epidemiológiai vizsgálatoknak kiemelkedő jelentőségük van a betegség tanulmányozásában, hiszen a betegség geográfiai eloszlása (az egyenlítőtől távolodva a betegség gyakorisága csökken) információt szolgáltat a potenciális etiológiai tényezőkről is (lsd. 3.1.1 fejezet). Európában az SM prevalenciája Osonában, Spanyolországban 2008-ban 74/100000, Veronában, Olaszországban 2001-ben 96/100000, 2004-ben Franciaországban 94,7/100000, 1996-ban Belgrádban, Yugoszláviában 41,5/100000, Hercegovinában, 2003-ban 26,9/100000 [Klupka-Sarić et al., 2007, Pekmezovic et al., 2001, Fromont et al., 2012, Gajofatto et al., 2013, Otero-Romero et al., 2013]. Északi országokban ez a gyakoriság jóval magasabb. 2001-ben Oppland megyében, Norvégiában a prevalencia 185,6/100000 volt., 2007-ben Vest-Agder megyében, Norvégiában 186/10000, Svédországban Va sterbotten megyében 126/100000 volt [Risberg et al., 2011, Sundström et al., 2001, Vatne et al., 2011].

Magyarország a közepes rizikójú országok közé tartozik. A nyers prevalenciát 1961ben 20/100000-nek, majd Baranya megyében 1981-ben 37/100000-nek mérték [Prange et al., 1986]. Csongrád megyében 1999-ben a nyers prevalencia 62/100000 volt, 2013ban 89,8/100000 [Bencsik et al., 2001, Zsiros et al., 2014].

A vizsgálatok egyet értenek abban, hogy a férfi:nő arány 1:3 körül van [Bencsik et al., 2001, Zsiros et al., 2014]. A betegség általában a a betegek húszas-harmincas éveiben kezdődik. A betegség kialakulásának oka ezidáig egyértelműen nem tisztázott. A betegség pathomechanizmusában az immunrendszer kóros működése és/vagy az olygodendrogliák pusztulása játszik szerepet. Ennek hátterében a genetikai hajlam, környezeti faktorok és vírusos fertőzések együttes kombinációja állhat.

A betegség, bár nem a mendeli szabályok szerint, de poligénes betegségeknek megfelelően genetikailag meghatározott [Bashinskaya et al., 2015]. Rizikója nagyobb, ha a családban volt SM beteg és csökken a kockázat, ahogy az érintett családtagtól távolodunk a családfában [Oksenberg, 2013, Fricska-Nagy et al., 2007]. Az egypetéjű ikrek esetében a konkordancia ráta 24-30%, míg kétpetéjű ikrek esetében 3-5% [Willer et al., 2003]. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az SM rizikójából az örökletes tulajdonságok csupán kb. 27%-ot magyaráznak meg. Ebből a HLA-DRB1*15:01 allél variabilitása 20%-ot magyaráz [Lill, 2014, Bashinskaya et al., 2015, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011].

Az SM prevalenciája az egyenlítőtől távolodva nő, valamint a májusban születettek körében gyakoribb az előfordulása, mint azoknál, akik novemberben születtek [Kurtzke, 1967, Kulie et al., 2009]. Ennek feltételezett okai közt említik a kevesebb napfény miatt csökkent D-vitamin termelődést [Ascherio and Munger, 2016]. A D-vitamin fontos szerepét azok a prospektív vizsgálatok is igazolják, melyek megmutatták, hogy a betegség kialakulása előtti serum 25-hydroxy D-vitamin szintje szorosan összefügg a betegség kialakulásának rizikójával [Munger et al., 2004, Munger et al., 2006, Salzer et al., 2012].

Egy másik hipotézis szerint a higiénés viszonyoknak van fontos szerepe az SM kialakulásában. Az elképzelés szerint a korai életkorban elszenvedett többszörös infekciók az immunrendszert úgy modulálják, hogy a Th2 és a regulátoros T-sejtek működését fokozzák, míg a Th1 celluláris immunitást elnyomják [Bach, 2002]. Ennek megfelelően, azokban az egyenlítőhöz közelebbi országokban, ahol a gyermekek nagy része már az első pár évben átesett Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzésen, jóval kisebb az SM prevalenciája [Warner and Carp, 1981]. Azoknak a rizikója, akik EBV pozitívak (keringő EBV nuclearis fehérjék elleni antitestek) és klinikailag átestek mononucleosison kb. 15-ször nagyobb mint azoknak akik EBV pozitívak, de klinikailag nem volt mononucleosisuk korábban [Thacker et al., 2006].

A fentiek mellett több hipotézis is napvilágot látott, vizsgálták már többek között az obesítás, a dohányzás, a sóbevitel szerepét [Ascherio and Munger, 2016]. Zamboni egy sokat vitatott elmélete szerint a javarészt perivenularisan jelentkező gyulladás és neurodegeneráció hátterében krónikus cerebrospinális vénás elégtelenség (CCSVI) állhat [Zamboni, 2006]. A hipotézis ellen szól azonban, hogy SM betegek és egészségesek között nem találtak különbséget a CCSVI prevalenciáját illetően [Chambers et al., 2013].

3.1.2. A sclerosis multiplex hisztopathológiája és pathomechanizmusa

A legelfogadottabb hipotézis szerint az SM autoimmun gyulladásos betegségként kezdődik, melyet autoreaktív lymphocyták okoznak [Weiner, 2004]. A központi idegrendszerben gyulladásos demyelinizációs léziók találhatók, mellyel már Charcot első leírásában is találkozhatunk [Charcot, 1868]. A myelinfehérjék vesztése, a pathológia geográfiája és kiterjedése, az oligodendroglia pusztulás valamint a komplement aktiváció immunopathológiai jellegzetességei alapján négy fő léziótípust különítenek el [Lucchinetti et al., 2000]: Az I és II típusú léziókban a perivenularis myelin degradációhoz T-lymphocyta és makrofág dominált gyulladás társul. A II típusban további immunglobulin és komplement lerakódás is észlelhető. A III és IV típusú léziókban, melyek nem a vénák körül jelennek meg, leginkább distalis oligodendrogliopathia és primer oligodendroglia degeneráció jelei láthatók, melyek vírus vagy toxin indukált demyelinizációra emlékeztetnek. A betegség későbbi fázisában extenzív microglia aktiváció észlelhető, melyhez jelentős axonveszteség és neurodegeneráció társul [Compston and Coles, 2008].

A demyelinizáció pontos pathomechanizmusa mindmáig nem ismert, de az aktivált macrophagok és microglia [Ulvestad et al., 1994, Sriram and Rodriguez, 1997, Brück et al., 1995], cytotoxikus cytokinek [Hofman et al., 1989, Selmaj et al., 1991], reaktív oxigén és nitrogén gyökök [Steinman, 1996, Bagasra et al., 1995], mitokondriális diszfunkció [van Horssen et al., 2012], glutamát excitotoxicitás [Gonsette, 2008], specifikus autoantitestek és aktivált komplement rendszer [Gay et al., 1997, Genain et al., 1999, Prineas and Graham, 1981, Storch et al., 1998] minden bizonnyal szerepet játszanak. Ezen túl a neurodegeneráció mechanizmusa lehet az egyensúly felborulása a neuroprotektív és a neurotoxikus mediátorok között, mint például a kynurenin metabolizmus egyensúlyának megborulása [Vécsei et al., 2013].

A fő kérdés természetesen az, hogy mi indítja be az immunológiai kaszkádot, hogyan aktiválódik az immunrendszer. Sokáig a SM-ről azt gondoltuk, hogy egy T-sejt mediált autoimmun betegség. Ezt a hipotézist elsősorban a leggyakrabban használt állatmodell, az experimentális autoimmun encephalomyelitis alapján állították fel. Ma már ismert, hogy a veleszületett immunrendszernek és a B-sejteknek is szerepe van a betegség kialakításában [Hartung et al., 2014].

3.1.3. A sclerosis multiplex klinikuma és kezelése

A shubokban zajló gyulladásos folyamatok a központi idegrendszerben bárhol kialakulhatnak, ezáltal rendkívül változatos fizikális és kognitív tüneteket okozva. A tüneteket a betegség utánkövetése során a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálán (EDSS) szokás rögzíteni [Kurtzke, 1983].

A kórlefolyás alapján a betegséget három fő csoportba osztjuk, melyek elkülönítése prognosztikai és terápiás szempontból egyaránt fontos. A leggyakoribb a relapszálóremittáló (RRSM) típus, ahol a hirtelen állapotromlásokat (relapszus) hosszabb tünetmentes időszak (remisszió) követi. Ez a forma a betegek kb. 80 %-ára jellemző. A megjelenő neurológiai tünetek a relapszusok után megszűnnek, vagy enyhébb formában maradnak vissza. A RRSM esetek kb. 65 %-a előbb-utóbb másodlagosan progresszív (SPSM) formába megy át, ahol nincsenek relapszusok, hanem egy folyamatos állapotromlás figyelhető meg. Átlagosan 19 év telik el a SPSM kialakulásáig a betegség kezdetétől [Confavreux and Vukusic, 2006]. A betegek körülbelül 10-20 százalékánál a primer progresszív kórlefolyás figyelhető meg (PPSM), ahol a kezdeti tünetek után folyamatos a progresszió átmeneti állapotjavulások nélkül.

Bár a betegséget a klinikai tünetek alapján diagnosztizáljuk, a paraklinikai vizsgálatok mégis nagy segítséget jelentenek a betegség négy fő tulajdonságának igazolásában: központi idegrendszeri autoimmun, demyelinizációs betegség mely térben és időben disszeminált.

- MRI: A vizsgálaton a T2 súlyozott felvételeken a fokális elváltozások kerekded, ovális, legalább 3mm nagyságú, periventricularisan, juxtacorticalisan, infratentorialisan vagy spinalis lokalizációjú hyperintenz elváltozások. A T1 súlyozott felvételeken a súlyos szöveti károsodás jeleként ezek a léziók hypointenz gócként jelentkezhetnek ("black-hole"). A vér-agy gát károsodását az akut gyulladás helyén a kontrasztanyag halmozása jelezheti.
- A kiváltott válasz vizsgálatokon (pl.: vizuális kiváltott válasz, szomatoszenzoros kiváltott válasz, agytörzsi auditorikus kiváltott válasz, motoros kiváltott válasz) az egyes hullámok latenciájának megnyúlása a demyelinizációt jelezheti.
- A liquorban szelektíven megjelenő (a serumban nem látható) oligoklonális gammopathia jelezheti a központi idegrendszeri autoimmun gyulladásos folyamatot.



A diagnosztikai kritériumokat rendszeresen megújított irányelvek foglalják össze, melyek a klinikai tünetek mellett a paraklinikai vizsgálatokat is figyelembe veszik [Filippi et al., 2016, McDonald et al., 2001, Polman et al., 2011, Poser et al., 1983, Poser, 2006]. A legutóbbi frissítést a *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis* (MAGNIMS) csoport adta ki 2016-ban, mely fontosabb kritériumait a 3.1 táblázatban foglaltuk össze.

A betegség kezelésében három fő cél tűzhető ki: (i) akut relapszus kezelése, (ii) betegségmódosító kezelés, (iii) szupportív kezelés. Az akut relapszus kezelésében a megadózisú steroidnak van szerepe, mely parenteralisan vagy oralisan alkalmazandó [Comi and Radaelli, 2015, Miller et al., 2000]. A betegségmódosító kezelések célja, hogy a rokkantság kialalkulását megelőzze. Ez a klinikai vizsgálatok szempontjából

		F	Progresszi	ó		
Gyógyszer	Alk.	\mathbf{RR}	EDSS	\mathbf{MR}	Hatásmechanizmus	Referencia
$INF\beta$ -1a	i.m.	32%	37%	27%ns	Endogén immunmodulátor	MSCRG: [Jacobs et al., 1996]
$INF\beta$ -1a	s.c.	33%	31%	78%	cytokin, csökkenti a lympocyta proliferációt és migrációt	PRISMS: [PRISMS-Study-Group, 1998]
INFbeta-1b	s.c.	34%	29%ns	83%		MSSG: [IFNB-MS-Study-Group., 1993]
Glatiramer- acetát	s.c.	29%	12 %ns	35%	Immunmodulátor: GA reaktív T sejteket Th1-ből Th2-be irányít- ja, Fokozza a GA reaktív T-sejtek BDNF elválasztását	CMSSG: [Comi et al., 2001]
Natalizumab	i.v.	68%	54%	83%	$\alpha 4\beta 1$ integrin ellenes humanizált autoantitestek, a T lymphocytákat átjutását gátolja a vér-agy gáton	AFFIRM: [Polman et al., 2006]
Fingolimod	p.o.	54% és 50 %	37% és 28%	75% és 74%	Sphingosine 1-phosphate (S1P) re- ceptor aktiváció, a lymphocytákat a nyirokcsomóban tartja	FREEDOMS I-II. [Kappos et al., 2010] [Calabresi et al., 2014]
Mitoxantrone	i.v.	68%	64%	85%	Kemoterápiás szer, eliminálja és de- aktiválja az immunsejteket	MIMS: [Hartung et al., 2002]
Teriflunomide	p.o.	37% és 32 %	30% és 33%	69%	Dihydro-orateáz gátló, nukleotid szintézist gátolja	TEMSO és TOWER: [Confavreux and Vukusic, 2006] [O'Connor et al., 2011]
Dimethyl- fumarát	p.o.	53% és 44%	38% és 21%ns	85% és 71%	NF-E2 csatolt faktor 2 (Nrf2) transzkripciós faktort aktiválja, az antioxidáns rendszert upregulálja	DEFINE és CONFIRM: [Gold et al., 2012] [Fox et al., 2012]
Alemtuzumab	i.v.	55% és 48%	30% és 41%	ns és ns	CD52 antigén ellenes monoklonális antitest, CD52: lymphocyták, mo- nocyták, dendritikus sejtek sejtfel- színi antigénje, lymphocyták repo- pulációját okozza	CARE-MS I-II: [Cohen et al., 2012a] [Coles et al., 2012]



azt jelenti, hogy a relapszus rátára, az EDSS progresszióra és az MRI paraméterek progressziójára kell hatással legyen egy gyógyszer [Goodin et al., 2002]. Ennek alapján 2017-ben Magyarországon 9 igazolt hatású szer áll rendelkezésünkre. A gyógyszerek pontos hatásmechanizmusának, és a klinikai vizsgálatok eredményeinek ismertetése túlmutat jelen dolgozat keretein, azokat a 3.2 táblázatban foglaltuk össze.

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

Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis.

Kincses ZT, Ropele S, Jenkinson M, Khalil M, Petrovic K, Loitfelder M, Langkammer C, Aspeck E, Wallner-Blazek M, Fuchs S, Jehna M, Schmidt R, Vécsei L, Fazekas F, Enzinger C Mult Scler. 2011 Jun;17(6):681-9

3.2.1. Bevezetés

Bár a diagnózisban és a betegség utánkövetésében a T2 hyperintenz léziók szerepe elvitathatatlan, a T2 lézió össztérfogat és a klinikai és kognitív tünetek közötti összefüggés gyenge [Barkhof, 1999, Gass et al., 1994, Gawne-Cain et al., 1998, Morrissey et al., 1993, Nijeholt et al., 1998, Riahi et al., 1998, van Waesberghe et al., 1998]. Ezért a kliniko-radiológiai paradoxonért több tényező tehető felelőssé: nem megfelelő klinikai mérőskálák, nem elég szenzitív analízis módszerek, a stratégiai lézió lokalizáció figyelmen kívül hagyása, inhomogén betegpopuláció, az MRI vizsgálatok és a hisztopathológia rossz korrelációja, a normálisnak tűnő fehérállományban (NAWM), a szürkeállományban és/vagy a gerincvelőben folyó pathológia figyelmen kívül hagyása

Ezek közül a stratégiai lézióknak kiemelt szerepük van [Goodin, 2006] és jelentőségük a modern képalkotó eljárásokkal vizsgálható. Ennek megfelelőn számos tanulmány jelent meg, mely a léziók elhelyezkedése és a klinikai tünetek közötti összefüggést vizsgálta [Charil et al., 2003, Sepulcre et al., 2008, Sepulcre et al., 2009, Vellinga et al., 2009].

Bár a fent említett vizsgálatok jelentősége elvitathatatlan, a módszertani megközelítésük tovább javítható: (i) Konvencionális parametrikus statisztikák nem igazán megfelelőek a bináris lézió megjelenés csoportszintű analízisére, non-parametrikus statisztikai módszerek jobb eredményt adhatnak [Nichols and Holmes, 2002]. (ii) A lézió-tünet összefüggést vizsgáló voxelalapú tanulmányok esetén az alanyok agyának pontos illesztése kiemelkedő jelentőségű, főleg olyan betegségben, ahol szignifikáns agyi atrophia is megfigyelhető. A nonlineáris regisztrációs módszerek feltehetőleg tovább növelik a vizsgálat pontosságát [Andersson et al., 2007]. (iii) Nem elég részletes, vagy szenzitív klinikai vagy kognitív mértékek használata szintén alacsony lézió-tünet korrelációt okoz, ezért részletes kognitív és klinikai feltérképezésre van szükség.

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

3.2.2. Módszerek

3.2.2.1. Alanyok

A prospektív MRI vizsgálatunkba 121 slcerosis multiplex beteget vontunk be a Grazi Orvosi Egyetem Neurológiai ambulanciájáról 2006 és 2009 között. Az betegek a helyi etikai bizottság engedélyének megfelelően írásban egyeztek bele a vizsgálatba. A vizsgálatba klinikailag izolált szindróma (CIS), RRSM és SPSM betegeket vontunk be, akik rendszeresen megjelentek a kontroll vizsgálatokon. A vizsgálati kohort demográfiai és klinikai paramétereit a 3.3 táblázatban foglaltuk össze. A rokkantságot az EDSS pontszám alapján mértük [Kurtzke, 1983]. A 26 CIS betegek közül három kapott INF- β -1b és egy INF- β -1a kezelést. A 89 RRSM beteg közül 27 részesült INF- β -1a, 9 INF- β -1b, 10 glatiramer-acetát, 7 natalizumab és 5 intravénás immunglobulint és mitoxantront.

3.2.2.2. Képalkotás

A betegek MRI felvételeit egy 3 Teslás készüléken készítettük (Siemens Tim Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) 12 csatornás receiver coillal. Strukturális felvételek készültek: Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) szekvencia (TR/TE/TI = 9000 ms/69 ms/2500 ms, felbontás =0.9x0.9 mm^2 , szeletvastagság=3mm) és T1-súlyozott 3D MPRAGE felvételek 1mm-es izotropikus felbontással (TR/TE/TI/FA = 1900 ms/2.19 ms/900 ms/9°).

3.2.2.3. Kognitív tesztek

A kognitív teszteket a *Brief Repeatable Battery of Neurophsychological Test* (BRB-N) alapján végeztük [Boringa et al., 2001, Rao et al., 1991]. A (BRB-N) a következő tesztekből áll: (1) A *Selective Reminding Test* (SRT) egy verbális tanulási és memória feladat, mely 12 szót használ. Összesen maximum hat teszt kondícióból az azonnali

	Össz.	CIS	RRMS	SPMS
	Demográ	fiai adatok		
N (férfi%)	121 (33)	26 (23)	89 (34)	6 (50)
Életkor (év)	35.7 ± 9.7	$36{\pm}10.4$	35.2 ± 9.4	43 ± 8.7
Tanulmányok (év)	13.2 ± 2.6	13.3 ± 2.4	13.2 ± 2.8	12.3 ± 0.8
	Klinika	i adatok		
Betegség időtartam (év)	5.4±7.4	0.23 ± 5.5	6.68 ± 7.6	10.3 ± 7.4
EDSS: median(iqr)	2(2)	1(2)	2(2)	6(0)
pyramidal	47(38.8)			
sensory	48(39.7)			
coordination	30(24.8)			
vegetative	13(10.7)			
brainstem	19(15.7)			
visual	14(11.6)			
mentation	2(1.7)			
	MRI	adatok		
T2 lesion load (cm^3)	16.6 ± 17.5	8.6±9.2	18.7 ± 18.9	19.7 ± 14.5
	Kognití	v tesztek		
SRT-LTR	0.45 ± 1.08	$0.96 {\pm} 0.94$	$0.31{\pm}1.08$	0.37 ± 1.29
SRT-CLTR	0.41 ± 1.15	$0.85 {\pm} 0.95$	$0.30{\pm}1.15$	$0.24{\pm}1.56$
SRT-DR	-0.10 ± 0.97	$0.06 {\pm} 0.85$	-0.11 ± 0.99	-0.75 ± 1.05
SPART	$0.30{\pm}1.08$	$0.56 {\pm} 0.78$	0.27 ± 1.14	-0.35 ± 1.08
SPART-DR	0.26 ± 1.03	$0.50 {\pm} 0.82$	0.20 ± 1.07	$0.10{\pm}1.23$
SDM	-1.22 ± 1.20	-0.88 ± 0.88	-1.27 ± 1.27	$-1.84{\pm}1.04$
PASAT	-0.40 ± 1.09	-0.25 ± 1.08	-0.48 ± 1.12	$0.05 {\pm} 0.47$
WLG	$0.40{\pm}1.22$	0.74 ± 1.48	0.30 ± 1.10	0.39 ± 1.54

3.3. táblázat. A betegek demográfiai, klinikai, MRI és kognitív adatai. Az adatok átlag±standard deviációként kerültek ábrázolásra. Az EDSS esetében interkvartilis terjedelmet adtunk meg.

előhívásnak két (Long-Term Storage – SRT-LTS, Consistent Long-Term Retrieval – SRT-CLTR) és a kései előhívásnak további egy paraméterét (Delayed Recall – SRT-DR) számítottuk. (2) A 10/36-Spatial Recall Test (SPART) visuospatialis tanulást és kései előhívást (SPART-DR) mér. (3) A Symbol Digit Modalities Test (SDMT) az információ-feldolgozási sebességet, figyelmet, koncentrációt méri 90 másodpercen keresztül. (4) A Paced Auditory Serial Addition Test 3-másodperces verziója (PASAT3) a fenntartott figyelmet, az információ-feldolgozási sebességet méri egy szeriális összeadási feladattal. (5) Word List Generation (WLG) a szemantikus verbális fluenciát méri a 90 másodperc alatt egy kategórián belüli spontán generált szavak számával. A BRB-N teszt német nyelvre validált verzióját használtuk [Scherer et al., 2004]. A teszteket egy tapasztalt neuropszichológus vette fel a következő sorrendben: RT, SPART, SDMT, PASAT3, SRT-DR, SPART-DR, WLG. A betegek a Wisconsin kártyaszortírozási tesztet is elvégezték, mely a frontalis végrehajtó funkciókat méri. A tesztek kb. 30 percet vettek igénybe.

3.2.2.4. Prestatisztikai képfeldolgozás

Az SM léziókat a FLAIR felvételeken manuálisan szegmentáltuk DISPImage szoftverrel [Plummer, 1992]. A léziótérfogatot a lézióterület és a szeletvastagság szorzatából számítottuk. A léziómaszkokat binarizáltuk a további analízisekhez.

A FLAIR felvételeket a nagy felbontású T1 súlyozott felvételekhez regisztráltuk 6 szabadsági fokú lineáris regisztrációval a FLIRT program segítségével [Jenkinson and Smith, 2001, Jenkinson et al., 2002]. A strukturális felvételeket 12 szabadságfokú lineáris, majd nonlineáris regisztrációval hoztuk MNI152 standard térbe [Jenkinson and Smith, 2001, Andersson et al., 2007]. A fenti regisztrációk eredményeként kapott mátrixok és warp fieldek segítségével a binarizált léziómaszkokat standard térbe transzformáltuk. A standard tér maszkokat 0,5 értéken küszöböltük, majd újra binarizáltuk, hogy a trilineáris interpolációból adódó méretbeli változásokat elkerüljük. A felvételeket $2x2x2mm^3$ felbontásúvá módosítottuk.

3.2.2.5. Statisztikai analízis

A standard térbe regisztrált bináris léziómaszkokat egy 4D file-ba raktuk össze. A modellezés a standard GLM módszernek megfelelően történt. A modellben a regresszorok klinikai, neuropszichológiai és demográfiai adatok voltak, melyeket minden esetben az átlaguknak megfelelően standardizáltunk. Az első analízisben a regresszor a betegek EDSS pontszáma volt. Egy második analízisben az EDSS pontok alpontjait használtuk. A harmadik analízisben a nyolc kognitív teszt eredményeit korreláltattuk a lézió lokalizáció valószínűséggel. Az első analízist megismételtük úgy, hogy az életkort és az össz léziótérfogatot is belevettük az analízisben mint zavaró tényezőt. A harmadik analízist úgy is megismételtük, hogy az életkort, össz léziótérfogatot, betegségidőtartamot és az iskolában eltöltött évek számát is belevettük az analízisbe. A statisztika értékelés permutáció alapú non-parametrikus teszttel végeztük. Minden voxelre egyesével lefuttattuk az analízist, majd a regresszorban lévő adatokat véletlenszerűen permutáltuk (5000 permutáció), ezzel egy null-eloszlást tudtunk kiszámítani, melyhez az eredeti statisztikai értéket hasonlítottuk [Nichols and Holmes, 2002]. Az így kialakított statisztikai térképeket t=2,3 értéken küszöböltük (p(t<2,3)=0.05 megfelelően magas szabadsági fok esetén) és többszörös összehasonlításokra korrigáltuk



3.1. ábra. Lézióvalószínűség és annak korrelációja a betegek EDSS pontszámával. (A): Lézióvalószínűségi térkép. Azon alanyok számát ábrázoltuk színskálán minden voxelben akiknek az adott lokalizációban volt léziójuk. (B): Léziólokalizáció korrelációja az EDSS pontszámokkal. (C): Léziólokalizáció korrelációja az EDSS pontszámokkal életkor és lézió össztérfogat kovariánsként a modellben. A B és C ábrán a t-értékeket ábrázoltuk a szignifikáns clusterekben (t=2.3, p<0.05, a standard tér szerinti z=0-30 mm közötti szeletek egyenlő távolságra.)

a permutációs keretrendszerben, a maximális clusterméret null-eloszlását figyelembe véve (p<0,05). Hogy tovább növeljük az analízisünk szenzitivitását a TFCE módszert használtuk a küszöböléshez.

3.2.3. Eredmények

3.2.3.1. Klinikai adatok és a neuropszichológiai tesztek

A betegek klinikai, demográfiai és neurokognitív adatait a 3.3 táblázatban foglaltuk össze. Ahogy az EDSS pontszám is mutatja, a betegek rokkantsági foka viszonylag alacsony volt, de a SPSM csoportban magasabb (p<0,001). A három betegcsoport átlagéletkora között érdemi különbség nem volt (p>0,05). Az átlagos T2 léziótérfogat az RRSM csoportban nagyobb volt, mint a CIS csoportban (p<0,004). Más klinikai vagy demográfiai adatokban nem volt a csoportok között különbség (p>0,05). A CIS betegek az RRSM betegeknél rosszabbul teljesítettek az SRT-LTS teszten (p<0,009) és az SRT-CLTR teszten (p<0,03). A CIS betegek jobb teljesítményt mutattak a SPART és az SDMT teszteken (p<0,025 és p<0,04). A csoportok között más különbség nem volt a neurokognitív tesztek tekintetében.

3.2.3.2. Lézióeloszlás

A léziók a periventricularis fehérállományban voltak a leggyakoribbak, legnagyobb valószínűséggel a kétoldali hátsó kamraszarv környékén jelentek meg. Továbbá magas lézióvalószínűség volt infratentorialisan és a cerebellumban is. A legmagasabb lézióvalószínűség a jobb hátsó kamraszarv közelében volt (69%).

3.2.3.3. A klinikai tünetek és a rokkantság foka a léziók elhelyezkedésének függvényében

Az EDSS pontok a lézióvalószínűséggel a kétoldali hátsó kamraszarv és a jobb frontalis kamraszarv körüli fehérállományban korreláltak (cluster alapú és TFCE módszerrel is hasonló eredmények). Mivel a léziók megjelenése egy adott helyen összefügghet a teljes lézió össztérfogattal, ami természetesen függhet az életkortól, ezt a két változót is belevettük az analízisbe. A korrekció után csupán a jobb hátsó kamraszarv körüli periventricularis fehérállományban korrelált a léziók megjelenése és az EDSS pont (standard tér koordináták: x=-26, y=-46, z=18; t=4.57).



3.2. ábra. Lézióvalószínűség és az EDSS alpontok korrelációja. (A) Szenzoros funkciók: z=-4,
2. 8mm . (B) Koordináció: x=14, y=-34, z=-30 mm (TFCE, nem korrigált)

A léziólokalizáció és a klinikai tünetek összefüggését az EDSS alpontok szerint vizsgáltuk. A pyramis tüneteket, szenzoros tüneteket valamint a koordináció zavarait vizsgáltuk. A vizuális, vegetatív, agytörzsi valamint az EDSS-ben foglalt kognitív
diszfunkció csak olyan kevés betegnél volt jelen, hogy azt nem vizsgáltuk külön, de természetesen a modellben benne voltak, hogy a rendszerben lévő zajt csökkentsük. Ezen alfunkciók közül csak a szenzoros zavarok mutattak korrelációt, bár korrigált szinten ez sem érte el a statisztikai szignifikancia határát (p<0,055). Hogy tovább növeljük a vizsgálat szenzitivitását, a küszöbölést TFCE módszerrel is megismételtük és ekkor a bal thalamus területén találtunk összefüggést a szenzoros tünetek megjelenése és a lézió megjelenés között (t=3,21, x=-16mm, y=-24mm, z=-4mm; p<0.005, nem korrigált).

A fentiekhez hasonlóan a TFCE módszer nem korrigált eredményeit használva találtunk összefüggést a koordinációs zavarok és a léziók lokalizációja között a jobb középső cerebellaris pedunculusban (t=3.87, x=8mm, y=-38mm, z=-30 mm; p < 0.005, nem korrigált) és a bal cerebellaris fehérállományban (t=4.56, x=-8 mm, y=-54 mm, z=-26 mm; p < 0.005). További kisebb clustereket találtunk még a jobb frontopolaris fehérállományban, a bal frontalis fehérállományban és a bal nucleus caudatusban.

A pyramidalis tünetek tekintetében nem találtunk összefüggést az EDSS alpontszám és a léziólokalizáció között.

3.2.3.4. A léziók elhelyezkedésének összefüggése a kognitív funkciókkal

A design-mátrixba a standardizált kognitív pontok (ZSCLTR, ZSSRT, ZSSDMT, ZSPASAT, ZSSTDR, ZSSRTDR, ZSWLG és ZSLTS) illetve az életkor, mint potenciális zavaró változó kerültek bele. A nyolc regresszor közül csupán a WLG mutatott szignifikáns korrelációt a léziólokalizációval. A bal parietalis fehérállományban, a fasciculus longitudinalis superiornak megfelelően megjelenő léziók voltak kapcsolatba hozhatók a verbális diszfunkcióval. (p < 0.05, korrigált, t=5.55, standard tér koordináták x=-50, y=-38, z=40mm). A korreláció TFCE módszerrel is szignifikáns maradt, úgy hogy az életkort, a lézió össztérfogatot, a betegség időtartamot és az oktatásban eltöltött évek számát is bevettük az analízisbe.

A nem korrigált statisztikai eredményeket tekintve (TFCE, p<0,005, nem korrigált, potenciálisan zavaró változók nélkül) a hosszútávú tárolás (LTS) pontszámával kaptunk korrelációt a bilateralis frontalis, jobb temporalis és occipito-temporalis régiókban. A kései előhívás teljesítményével a lézió gyakoriság a bal temporalis fehérállományban és bilateralis mesialis temporalis struktúrákban találtunk korrelációt. A SRT-DR pontszáma a bal frontopolaris, a superior parietalis fehérállomnyban



3.3. ábra. Lézióvalószínűség és a kognitív tesztek korrelációja. WLG (A) LTS (B), SRT-DR (C) and SDM (D). (A) Cluster alapú küszöbölés: t=2.3, p<0.05, korrigált. Szeletek 8-22 mm között egyenlő távolságra. (B)-(D): TFCE p<0.005 nem korrigált. (B) z=-6, 16, 22, 28, 38 és 60 mm. (C) x=28mm, y=-12mm, z=36mm. (D) x=-48mm, y=14mm and z=2mm.

valamint a bilateralis hippocampusban és amygdalában elhelyezkedő léziókkal korrelált. Az SDMT teszt eredményével a frontalis, temporalis és cerebellaris léziók voltak összefüggésbe hozhatóak. Az SRT-DR teszt eredményével egy kisebb bal parietalis lokalizációban lévő léziók korreláltak. A SPART teszt és a Wisconsin card sorting test eredményével nem találtunk korrelációt.

3.2.4. Megbeszélés

Hogy sclerosis multiplexben jobban megértsük a stratégiai léziók szerepét vizsgálatunkban voxelenként korreláltattuk a lézió megjelenésének valószínűségét a betegek kognitív és klinikai állapotával. A korábbi vizsgálatokhoz képest a klinikai és kognitív mérőskálák részletesebbek voltak, valamint az analízis módszerünk több új elemet is magába foglalt (nem lineáris regisztráció, non-parametrikus statisztikai értékelés). Eredményeink szerint a fokális léziók elhelyezkedése összefüggésbe hozható klinikai és kognitív diszfunkciókkal anatómailag értelmezhető területeken. Másrészről voltak funkciók, melyekhez nem sikerült léziólokalizációt társítanunk. Ez arra utal, hogy analízis módszereink, bár léptek előre a korábbi vizsgálatokhoz képest, mégsem elegendően szenzitívek olyan funkciók vizsgálatára, melyek komplex hálózatokban reprezentáltak.

Az EDSS pontokkal a hátsó kamraszarvak körüli fehérállományban talált korreláció megfelel Vellinga eredményeinek, aki hasonló lokalizációban talált korrelációt [Vellinga et al., 2009]. Mindazonáltal a vizsgálatunk eredményei valamivel kiterjedtebb korrelációt mutatnak a frontalis fehérállományban. Ezek az eredmények azonban nem feltétlenül specifikusak, ami a térbeli elhelyezkedést illeti. A periventricularis fehérállományban ezen a helyen a leggyakoribbak a léziók. Tehát azoknak a betegeknek, akiknek sok léziójuk van, jó eséllyel lesz a hátsó kamraszarvak szomszédságában is léziójuk, és pont ezek a betegek mutatnak viszonylag több tünetet.

A szenzoros tünetekkel a thalamusban lévő léziók marginális korrelációt mutattak. A thalamus traktográfia alapú szegmentációja szerint ez a thalamus ezen része a posterior parietalis kéreghez kapcsolódik (61% valószínűség a csúcs t-értéknél) és feltehetőleg megfelel a ventro-posterior thalamusnak [Johansen-Berg et al., 2005]. Érdekes módon nem ez a terület kapcsolódik legnagyobb valószínűséggel a primer szenzoros kéreghez. Ennek hátterében megfontolandó az SM-ben észlelhető jelentős thalamus atrophia szerepe. Bár csak a liberálisabb statisztikai küszöbnél, de a koordinációs zavarral összefüggésben anatómiailag értelmezhető helyen, a kisagy-híd karban és a cerebellaris fehérállományban találtunk összefüggést a léziók megjelenésével. Ezen eredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy az EDSS amellett, hogy összességében nehezen reprodukálható, nonlineáris skála, az alpontok tekintetében sem nagyon specifikus [Cohen et al., 2012b].

Ami a kognitív funkciókat érinti, a legerősebb összefüggést a nyelvi funkciók (WLG) és a fasciculus longitudinalis superior vetületében lévő léziók között találtuk a bal parietalis lebenyben. Ez az eredmény anatómialag is értelmezhető területen van, hiszen a fehérállományi rostrendszer szerepét a nyelvi funkciókban már több vizsgálat is leírta [Baldo et al., 2006, Saur et al., 2008].

Bár a többi kognitív teszt esetén az eredményeket értelmezhető anatómiai struktúráknál találtuk, az eredmények liberális statisztikai küszöböt használva értek csak el statisztikai szignifikanciát. Azt azonban látni kell, hogy a küszöbölési eljárásokat és a többszörös összehasonlítások korrekciós módszereit más jellegű MRI adatokra fejlesztették ki. Ennek megfelelően, a lézió eloszlások esetén nem feltétlenül ezek az ideális küszöbölő és korrekciós eljárások. Így feltehetőleg létjogosultsága van a liberálisabb statisztikai küszöbnek. A közelmúltban megtanult információ tárolásának hatékonysága (amit az SRT-DR pont mér) összefüggést mutatott a frontopolaris és superior parietalis fehérállományban, valamint a hippocampus és az amygdala környéki fehérállományban megjelenő léziók számával. Ez az eredmény illeszkedik a modellhez, mely szerint az újonnan megtanult információ tárolása a medialis temporalis struktúrákban történik, míg az új információk tanulása a fronto-striatalis tengely struktúráihoz kötött. Egy nemrég megjelent MR tanulmány ennek megfelelően talált a közelmúltban megtanult dolgok eltárolásának deficitjével korreláló atrophiát a thalamusban, a nucleus caudatusban és az amygdalában [Benedict et al., 2009].

Eredményeink azt mutatták, hogy a bal frontalis léziók összefüggésbe hozhatók az SDMT feladatban nyújtott rossz teljesítménnyel. Az SDMT teszt az információfeldolgozás sebességét méri. Egy SDMT feladatot alkalmazó fMRI tanulmány feladatfüggő aktivitást talált kétoldali fronto-parietalis régiókban [Forn et al., 2009].

Vizsgálatunkban kapcsolatot találtunk a kétoldali temporalis és frontalis lebenyi léziók és a betegek SRT tárolási fázisában nyújtott teljesítménye között. Ez konzisztens azzal az eredménnyel, miszerint a hippocampus környéki fehérállomány, valamint a capsula interna elülső része mutat összefüggést az SRT tárolási fázisával [Sepulcre et al., 2008].

Vizsgálatunknak számos előnye van a korábbi tanulmányokhoz képest. (i) A korábbi tünet-lézió összefüggést vizsgáló tanulmányok lineáris regisztrációs algoritmusokat használtak. Az általunk használt nonlineáris regisztráció a pontosságot jelentősen növelte, bár a léziókkal terhelt fehérállomány regisztrációja tovább finomítandó. (ii) A statisztikai értékeléshez non-parametrikus permutáció tesztet használtunk. A permutáció teszt különösképpen hasznos abban az esetben, ha az adat eloszlása nem ismert, mint ahogy a mi adataink esetében.

Fontos meggondolni, hogy miért létezik a kliniko-radiológiai paradoxon, és hogy miért nem találtunk eddig robosztusabb összefüggést a léziók lokalizációja és a klinikai, valamint a kognitív tünetek között [Barkhof, 1999].

Tanulmányunkban nem vizsgáltuk az egyes léziók korát. Nem volt célunk, hogy az akut léziók és az átmeneti tünetek összefüggését vizsgáljuk. A T2 hyperintenz léziók mérete és intenzitása megjelenésüket követően változik, de ritkán tűnnek el [Meier and Guttmann, 2006]. A léziókban a gyulladásos, degeneratív és regenerációs folyamatok, valamint a gliosis párhuzamosan folyó események. Ennek megfelelően a léziók kora nem állapítható meg egy keresztmetszeti vizsgálatból. A T2 hyperintenz léziók nem specifikusak, de vizsgálatunkban figyelmen kívül hagytuk az SM-ben található egyéb, MR-rel azonosítható pathológiát. A T1 hypointenz léziók szintén dinamikusan változó méretűek és intenzitásúak [van Waesberghe et al., 1998]. Mivel a pathológiai vizsgáltok azt mutatták, hogy az ún. 'black hole'-ok súlyos szöveti károsodásnak megfelelő MRI léziók, elképzelhető, hogy számuk és kiterjedésük a klinikai tünetekkel és a rokkantság fokával jobban összefügg [Barkhof et al., 1998].

Tanulmányunkban szintén nem vettük figyelembe a szürkeállományi atrophiát, mely a vizsgálatok alapján jobban korrelál a tünetekkel, mint a T2 hyperintenz léziók [Kincses et al., 2014]. Ismert az is, hogy a normálisnak tűnő fehérállományban is kimutatható MRI vizsgálatokkal a demyelinizáció, mely szintén hozzájárulhat a klinikai és kognitív tünetekhez (3.3 fejezet).

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

3.3 A szürkeállományi atrophia és a fehérállományi demyelinizáció összefüggése

Gray matter atrophy is primarily related to demyelination of lesions in multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging MRI study .

Tóth E, Szabó N, Csete G, Király A, Faragó P, Spisak T, Bencsik K, Vécsei L, Kincses ZT $in\ press$

3.3.1. Bevezetés

A sclerosis multiplex a központi idegrendszer gyulladásos, demyelinizációs, neurodegeneratív betegsége. A betegség diagnosztikus sarokkövét képző fehérállományi léziókon túl, egyre fokozódó figyelem irányul a kérgi atrophiára, amely mostanság a terápiás hatékonyság utánkövetésének eszközévé vált [De Stefano et al., 2016, Kincses et al., 2014]. A kérgi atrophia fontossága a kliniko-kognitív funkciókkal mutatott szoros öszefüggésében gyökeredzik [Batista et al., 2012, Roosendaal et al., 2011]. Az atrophia hátterében álló pontos folyamatok azonban még nem egyértelműek. A szürkeállományban mérhető demyelinizáció mértéke vetekszik a fehérállományival [Gilmore et al., 2009]. Ex-vivo tanulmányok kimutatták, hogy a demyelinizáció főleg subpialis lokalizációjú (III. típusú léziók), sávszerűen jelenik meg és gyakran több szomszédos gyrust is érint. Ez a fajta kérgi demyelinizáció összefügg a meningeális gyulladással. Korábbi tanulmányok szerint az ebből a meningeális gyulladásból kialakuló és a cerebrospinalis folyadék által mediált target nélküli általános immunpathológiai válasz felelős a kérgi pathológiáért [Lisak et al., 2012, Magliozzi et al., 2010]. Emellett Jehna és mtsai. sclerosis multiplexes betegekben összefüggést találtak a megnövekedett periventricularis lézió-terhelés és a kérgi atrophia között, ami alátámasztja a közös, cerebrospinalis folyadék-mediálta pathológia lehetőségét a periventrikuláris fehérállományban és a kéregben [Jehna et al., 2015].

Másrészt a leukocorticalis léziók (I. típus) csaknem olyan gyakoriak, mint a subpialis léziók [Wegner et al., 2006], és neuron pusztulás olyan régiókban is kimutatható, ahol nincsenek B-sejt follikulus-szerű struktúrák. Ezek az eredmények rávilágítanak, hogy a kérgi atrophia hátterében egyéb mechanizmusok is állnak. A távoli axon károsodások (feltehetőleg a fehérállományi lézió kialakuláshoz és demyelinizációhoz köthető) szerepe szintén felmerült a kérgi atrophia kialakulásában. A 'dying-back' axonopathia végső soron a kérgi szürkeállomány atrophiájához vezethet [Geurts et al., 2012]. A csökkent kérgi input szintén plasztikus változásokhoz vezethet, mint a szinapszisok sűrűségének csökkentése, ami szintén jelentkezhet kérgi atrophia formájában. Ezt az elméletet azok az eredmények is alátámasztják, melyek szerint a sclerosis multiplexben jelentkező legjelentősebb kérgi atrophia olyan asszociációs kérgi részekben jelentkezik, mint a cingularis kéreg, aminek kiterjedt cortico-corticalis összeköttetései vannak [Charil et al., 2007].

Mágneses rezonancia spektroszkópos tanulmányok szerint az N-acetylasparate – a neuronalis integritás markere – alacsony szintje a sclerosis multiplexes betegek normálisnak tűnő fehérállományában elpusztult, vagy rosszul működő axonokat jelez [Fu et al., 1998, Wood et al., 2012]. Kimutatták, hogy az N-acetylasparate/myo-inositol arány – a csökkent neuron integritás és megnövekedett gliosis feltételezett markere – jelentősen hozzájárul az agytérfogat változásokhoz [Llufriu et al., 2014]. A normálisnak tűnő fehérállományban magnetisatios transfer aránnyal mért myelin pathológia szintén összefüggést mutatott az agyi atrophiával és a rokkantság fokával [Vrenken et al., 2007].

A fent említett eredményekre alapozva célul tűztük ki, hogy feltárjuk a fehérállományi pathológia és a kérgi atrophia közti összefüggéseket sclerosis multiplexben. Elsősorban azt vizsgáltuk, hogy a fokális léziók pathológiája, vagy a sokkal diffúzabb normálisnak tűnő fehérállományi pathológia befolyásolja-e inkább a szürkeállományi atrophiát. Másodsorban Jehna eredményeit [Jehna et al., 2015] alapul véve, megvizsgáltuk a periventricularis fehérállományi pathológiát diffúzió tenzor képalkotó vizsgálatokkal elemeztük. A diffúzió tenzor képalkotás noninvazív módon vizsgálja a víz diffúzióját a biológiai szövetekben. A molekuláris diffúziót a sejtes elemek (főleg a membránok) gátolják, így a víz diffúziós profilja a szöveti felépítés mikroszkópikus részleteiről adhat felvilágosítást. Fontos tudni, hogy az axonpusztulás és a demyelinizáció különböző változásokat hoz létre a diffúzióban. Az axialis diffúzió változásai az axonpusztulásra, míg a radialis diffúzió eltérések a myelin károsodására utalnak, mely utóbbira tanulmányunk során demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterekként fogunk utalni.

A demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterek által meghatározott szürkeállományi atrophia a fehérállományi demyelinizáció és a szürkeállományi atrophia közös gyökerére utalhat (valószínűsíthetően a szürkeállományi atrophiában és a periventricularis fehérállományban közösen kialakuló cerebrospinalis folyadék-mediálta pathológia) (1. Hypothesis). Az axonpusztulásra jellemző diffúziós mintázattal összefüggést mutató szürkeállományi atrophia a távoli axon károsodás oki szerepét támasztja alá a kérgi

	Betegek	Kontrollok
n	52	50
Életkor (évek; átlag±szórás)	40.87 ± 10.31	$40.87 {\pm} 10.31$
Nem (férfi)	13	20
Betegségtartam (évek; átlag \pm szórás)	9.69 ± 7.188	N.A.
EDSS pontszám	1.66 ± 1.44	N.A.
Therapia	Interferon beta: 25	
	Glatiramer acetate: 16	
	Fingolimod: 1	

3.4. táblázat. A résztvevők demográfiai és klinikai adatai

atrophia kialakulásában (2. Hypothesis). A diffúziós paraméterek és a szürkeállományi atrophia összefüggéseit modell-nélküli partial least square (PLS) analízissel vizsgáltuk. Ha, mint a diffúziós paraméterek esetében várható, a prediktorok kolineárisak, a hagyományos regressziós analízisek használata nem ajánlott. A PLS analízis nem csak a kolinearitást küszöböli ki, de beazonosítja azon paraméterek mintázatát, amik a legjobban befolyásolják a szóban forgó paramétert.

3.3.2. Módszerek

3.3.2.1. Alanyok

Tanulmányunkba 52 relapszáló-remittáló sclerosis multiplexszel diagnosztizált beteget vontunk be és 50 korban megfelelő egészséges kontrollt, akiknek a korábbi anamnézisében sem neurológiai, sem pszichiátriai megbetegedés nem szerepelt. A betegeket a Neurológiai Klinika Sclerosis Multiplex Ambulanciájáról válogattuk ki. A betegek diagnózisát a McDonald-kritériumok 2005-ös revíziója [Polman et al., 2005] alapján állítottuk fel. A betegek klinikai rokkantsági fokát, a Kurtzke-féle EDSS pont szerint mértük [Kurtzke, 1983], az átlag 1.66 ± 1.44 volt. Minden bevont beteg immunmoduláns terápiában részesült (3.4 táblázat). Minden beteg stabil klinikai állapotban volt, vagyis a vizsgálatot megelőző hat hónapban sem relapszus, sem EDSS progresszió nem jelentkezett náluk. A tanulmányt a Szegedi Tudományegyetem Orvostudományi Karának Etikai Bizottsága jóváhagyta és a Helsinki Deklarációnak megfelelően minden résztvevő írásos tájékozott beleegyező nyilatkozatot töltött ki és írt alá (Ref. No.: 56/2011).

3.3.2.2. Képfeldolgozás

Az MR felvételek egy 1.5 T GE Signa Excite HDxt MR készülékkel készültek. Minden résztvevőről 3D FSPGR felvétel (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, flip angle: 15°, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szelet vastagság: 1 mm), FLAIR felvétel (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, Dőlésszög: 15 fok, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szeletvastagság: 1 mm) és 60 irányú diffúzió súlyozott felvétel 6 nem diffúzió súlyozott referencia felvétellel (TE: 93.8 ms, TR: 16000 ms, matrix: 96x96, FOV: 23x23 cm, flip angle: 90°, "in-plane"-felbontás: 2.4x2.4 mm szeletvastagság: 2.4 mm, b: 1000 s/mm2, NEX: 2, ASSET) készült.

3.3.2.3. Lézió eloszlás

Minden beteg FLAIR felvételén az első szerző kézi lézió szegmentálást végzett ZTK ellenőrzésével, akinek komoly tapasztalatai vannak a sclerosis multiplex neuroradiológiájában. A FLAIR felvételeket 6 szabadsági fokkal lineárisan regisztráltuk a nagy felbontású T1 felvételekhez [Jenkinson et al., 2002]. A nagy felbontású T1 felvételeket 12 szabadsági fokkal a standard térhez regisztráltuk, majd ezt FNIRT-el, egy nonlineáris regisztrációval finomítottuk [Andersson et al., 2007]. A bináris lézió maszkokat a standard térbe transzformáltuk a fenti regisztráció transzformációs mátrixait és warp fieldjeit felhasználva. A standard térbe regisztrált maszkokat 0.5-re küszöböltük és ismét binarizáltuk, hogy elkerüljük a trilineáris interpolációból adódó méretnövekedést. A bináris maszkokat összesítettük, hogy létrehozzunk egy lézió valószínűségi eloszlási térképet.

3.3.2.4. A diffúziós felvételek értékelése

A diffúziós felvételekben először korrigáltuk az eddy-áramokból származó műtermékeket egy 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első nem diffúzió súlyozott felvételhez [Jenkinson and Smith, 2001]. A diffúziós tenzorokat minden egyes voxelre az FSL szoftvercsomag diffúziós programjával számítottuk ki (FSL v. 4.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, [Smith et al., 2004]). Az egész agyra voxelenként kiszámítottuk az FA-t az MD-t, a fő diffúziós iránnyal parallel (λ_1) és az arra merőleges (($\lambda_2 + \lambda_3$)/2) diffúziót.

A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a TBSS algoritmust használtuk ([Smith et al., 2006] és A.4.7 fejezet): Minden alany FA adatát egy közös térbe regisztráltuk (FMRIB58_FA) egy nemlineáris regisztrációval [Andersson et al., 2007], ami egy b-spline reprezentációját használja a warp fieldnek [Rueckert et al., 1999]. Az átlagos FA képet küszöbölésével (FA=0,2) egy skeletont hoztunk létre, mely a pályarendszerek közepét reprezentálja. Erre az átlagos skeletonra projektáltuk az alanyok FA adatát. Az így létrejött skeletonizált, és így pontosan egymáshoz regisztrált adatokon végeztük el a voxelenkénti statisztikát. A statisztikai elemzéshez standard GLM módszert használtunk. A modell a csoport-hovatartozást kódolta. A statisztikai következtetést permutációs teszttel végeztük (5000 permutáció) ahogy azt az FSL programcsomagban kódolták [Nichols and Holmes, 2002]. A küszöbölésre a (TFCE) módszert használtuk [Smith and Nichols, 2009], küszöbnek p<0,05-öt választottunk, az eredményeket a többszörös összehasonlításokra korrigáltuk.

3.3.2.5. Globális atrophia meghatározása

Az agyi össz- és résztérfogatokat (teljes és kérgi szürkeállomány, fehérállomány, kamrák/liquor, valamint ezeknek a koponyatérfogatra normalizált térfogata) a SIE-NAX programmal határoztuk meg [Smith et al., 2007d]. A program a T1 súlyozott felvételeken az agy és a koponya szegmentációjával, azaz intenzitás alapján történő elkülönítésével kezdődik. Az így létrehozott agyat és koponyát egy standard felvételhez (MNI152 – 152 egészséges alany MR felvételéből létrehozott "átlag agy") igazítja, melyből megkapjuk a skálázási faktort (vscale), melyet a későbbiekben a koponyatérfogathoz való normalizáláshoz használunk. Ezt követően az intenzitások alapján a szürke- és fehérállomány, valamint a liquortér (kamrák) szegmentációja történik. A csoportok közötti térfogat összehasonlítást és a korrelációs analíziseket a Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17 for OS X, SPSS Inc., http://www.spss.com) programmal végeztük.

3.3.2.6. Az agyi atrophia és a kompartmentekre tagolt fehérállományi pathológia összefüggései

A diffúziós paraméterek voxelszintű összehasonlítását úgy végeztük, hogy minden beteg minden voxelére kiszámoltuk a normál kontrollok átlagától való eltérést az adatok szórását figyelembevéve az adott voxelben (z-érték).

$$\overline{X}_n = \frac{\sum_{i=1}^q X_{n,j}}{q}, \qquad (3.1)$$

$$\sigma_n = \frac{\sum_{j=1}^q (\overline{X}_n - X_{n,j})}{q}, \qquad (3.2)$$

$$Z_{X,n,j} = \frac{X_{n,j} - X_n}{\sigma_n} , \qquad (3.3)$$

ahol X a mért diffúziós paraméter (frakcionális anizotrópia, átlagos, axialis és radialis diffúzivitás) a váz n-edik voxelében. Az i és j indexek a kontrollokat és a betegeket jelölik. Minden beteg esetében kiszámoltuk az átlagos diffúziós paramétereket a következő kompartmentekben: periventricularis léziók, nem-periventricularis léziók, periventricularis normálisnak tűnő fehérállomány és a nem-periventricularis normálisnak tűnő fehérállomány. A periventricularis tér meghatározásához a kamrákat manuálisan szegmentáltuk és 3 voxellel dilatáltuk a 1x1x1mm FMRIB58_FA felvételen, hasonlóan Jehnáék módszeréhez [Jehna et al., 2015]. A nem-periventricularis fehérállományt, a periventricularis teret kihagyva, a fennmaradó fehérállományként azonosítottuk.

A léziókat az FA vázra vetítettük. A manuálisan szegmentált léziókat 6 szabadsági fokkal lineárisan regisztráltuk a diffúziós térbe. Az FA TBSS analízisének warp field-jét és váz projekcióját használva a lézió maszkokat a vázhoz illesztettük az FSL tbss_non_fa algoritmusával. A maszkokat végül 0.5-re küszöböltük és binarizáltuk, hogy elkerüljük az interpolációból adódó méretnövekedését. PLS regresszió analízist használtunk, hogy meghatározzuk a kompartmentenként kiszámolt diffúziós paraméterek összefüggését az EDSS pontszámmal, a szürkeállományi és teljes agy térfogattal. Ha Y egy $n \times q$ mátrixa a függő változóknak n megfigyelés során és X egy $n \times p$ mátrixa a prediktoroknak, a PLS kiválasztja a latens változókat (faktorok és súlyok) X-ből ésY-ból, úgy hogy maximalizálja a faktorok és súlyok közötti kovarianciát. Ezzel a technikával, a PLS csökkenti az adatok dimenzionalitását, létrehozva az X változók súlyozott lineáris kombinációját, hogy olyan orthogonális komponenseket alkosson, melyek meghatározzák a dependens változókat. Matematikai szakkifejezéssel, PLS az X és Y egy lineáris dekompozíciója, melyben

$$X = TP^T + E \tag{3.4}$$

$$Y = UQ^T + F \tag{3.5}$$

és T és U között maximális a kovariancia [Abdi and Williams, 2013]. A fenti egyenletben T az $n \times r$ X-pont mátrix, U az $n \times r$ Y-pont mátrix, P a $p \times r$ X-súly mátrix, Q az $1 \times r$ Y-súly mátrix, E és F a reziduálisok, és r a latens változók száma. A latens változók szignifikanciájának statisztikai értékelését a dekompozíció

egyes értékeinek permutációs tesztével végeztük. A függő változó mátrix elemeit 5000szer véletlenszerűen permutáltuk és újraszámoltuk az egyes értékeket, hogy leírjuk a null eloszlást. Az X súlyok fontosságának összesítését a VIP pontszámmal (Variable Importance in the Projection score) számoltuk ki [Wold et al., 1994]. Mivel a VIP pontszámok négyzetének átlaga egyenlő 1-gyel, a fontos változók kiválasztásához a 'nagyobb, mint egy' szabályt használtuk.

A jelen beállításokban a függő változó (Y) a normalizált agy, vagy szürkeállományi térfogat, illetve az EDSS pontszám. A prediktorok (X) a különböző kompartmentekben (periventricularis és nem-periventricularis \overline{Z}_{FA} , \overline{Z}_{MD} , \overline{Z}_{AD} , \overline{Z}_{RD}) kiszámolt diffúziós paraméterek. A megfigyelések a betegek voltak. Az X súlyok a kompartmentális diffúziós paraméterek azon optimális súlyai, melyek legjobban meghatározzák a teljes agy/szürkeállományi atrophiát, vagy az EDSS pontszámot.

3.3.3. Eredmények

3.3.3.1. Lézió valószínűségi eloszlás

Az átlagos natív tér lézió térfogat $12.328\pm16.100 \ cm^3$ (átlag \pm szórás), míg a az intracranialis térfogathoz (v-scaling factor) normalizált lézió térfogat 17.087 ± 22.509 cm^3 (átlag \pm szórás) volt. A normalizált lézió térfogat negatív korrelációt mutatott a szürkeállományi térfogattal (R=-0,32, p<0,021), míg a normalizált agytérfogattal nem mutatott összefüggést. A lézió térfogat az EDSS pontszámmal sem mutatott összefüggést a betegekben. A léziók széleskörben eloszlottak a fehérállományi régiókban, de a periventricularis fehérállományban volt a leggyakoribb az előfordulásuk.

3.3.3.2. Az atrophia és diffúziós változások sclerosis multiplexben

A SIENAX analízis alapján a kontroll csoporthoz képest a sclerosis multiplexes betegeknél csökkent a teljes agytérfogat (betegek: 718.764±14.968 cm^3 , kontrollok: 791.772±22.692 cm^3 (átlag±sstandard hiba)), a teljes fehérállomány (betegek: 323.237±7.246 cm^3 , kontrollok: 355.350±10.929 cm^3 (átlag±standard hiba)) és a teljes szürkeállomány (betegek: 395.527±8.050 cm^3 , kontrollok: 436.422±12.011 cm^3 (mean±standard hiba)) (a premorbid agytérfogatra normalizálva, a Kolmogorov-Smirnov teszt alapján az adatoknak az eloszlása nem volt normális, ezért a nonparametrikus Mann-Whitney U-tesztet használtuk: p<0.015; p<0.0001; and p<0.009) (3.4 ábra).



3.4. ábra. A parciális agytérfogatok SM betegekben és egészségesekben. Szignifikáns különbségeket találtunk a teljes agy, szürkeállomány, fehérállomány esetében is.

Az egészséges kontrollokhoz képest a TBSS analízis a frakcionális anizotrópia jelentős csökkenését mutatta (p<0.0002) a sclerosis multiplexes betegekben, lényegében az összes fehérállományi rostban, kivéve a corticospinalis pályát (3.5/B ábra). Az átlagos diffúzivitás megnövekedett (p<0.0002) a fehérállományi rostok nagy részében, kivéve a corticospinalis pályát, az inferior fronto-occipitalis fasciculust és az inferior longitudinalis fasciculust (3.5/C ábra). A radialis diffúzivitás szintén jelentősen megnőtt (p<0.0002) minden rostban, kivéve a corticospinalis pályát (3.5/D ábra). Lényeges kiemelni, hogy a fehérállományt, a diffúziós eltéréseket (frakcionális anizotrópia, átlagos és radialis diffúzivitás) felosztottuk a normálisnak-tűnő fehérállományra és a periventricularis fehérállományra, ahol a léziók nagy valószínűséggel jelentek meg.

Ezzel szemben az axialis diffúzivitás kizárólag a központi rostokban növekedett meg: az intrathalamikus fehérállományban (p<0.0002), a corpus callosumban és a superior longitudinalis fasciculusban, a superior corona radiatában, az inferior frontooccipitalis fasciculusban, a posterior és anterior thalamus radiatában és a capsula internában (3.5/E ábra). Az FSL részét képző Cluster analízissel kiszámítottuk minden diffúziós paraméterre a lokális maximumot, melyeket a hozzájuk tartozó anatómiai lokalizációkkal együtt összefoglaltunk egy táblázatban (3.5 táblázat).

3.3.3.3. Az agyi atrophia és a kompartmentekre tagolt fehérállományi pathológia összefüggései

Az első PLS analízis során a függő változó a normalizált szürkeállományi térfogat volt. Csak az első latens változót becsültük meg, mert a második latens változó a függő érték varianciájának csak kis százalékát magyarázta meg (<5%) és a permutációs teszt is egy nem szignifikáns latens változót mutatott. A permutációs teszt szerint az első latens változó szingifikáns volt (p<0.001) és a függő változó variációinak 47.3%-át, a prediktorok 76.5%-át magyarázta. Az X súlyok és a megfelelő VIP pontszámok azt jelezték, hogy a léziós és léziómentes periventricularis és a léziós nemperiventricularis fehérállományban mérhető átlagos és radialis diffúzivitás szignifikáns összefüggést mutat a szürkeállományi atrophiával (3.6 ábra).

A normalizált agytérfogatok esetében hasonló eredményekre jutottunk: a permutációs teszt alapján csak az első latens változó volt szignifikáns. Az első latens változó a függő változó variabilitásának 24.9%-át és a prediktorok 76%-át magyarázza. A prediktorok optimális kontrasztjára kódolt X súlyok hasonló mintázatot mutattak, mint a szürkeállomány esetében (3.6 táblázat).



3.5. ábra. A sclerosis multiplexes betegekben kiterjedt diffúzió paraméter változások és kérgi atrophia volt kimutatható. Az első sorban az 52 beteg lézió valószínűségi térképét ábrázolja. A lézió valószínűségi térképet az MNI152 standard térre vetítettük rá. A kiválasztott szeletek z-koordinátáit a képek alatt tüntettük fel. Az ábra következő részében a TBSS analízis eredményeit ábrázoltuk. A betegek kontrollokhoz viszonyított szignifikáns FA, MD, axiális és radiális diffúzivitás eltérésekei az egymás alatti sorokban láthatók. A kék szín az adott diffúziós paraméter csökkenését, míg a sárga-piros szín a növekedést jelzi. A szignifikáns clusterek megvastagított változatát használtuk a jobb láthatóság érdekében (piros-sárga vagy kék színezés). A színskálák a többszörös összehasonlításra korrigált p-értékeket jelzik. A statisztikai analízis képeit az FMRIB58_FA standard templátra vetítettük rá és a z-koordinátákat a képek alatt tüntettük fel.

	Anatómia	Oldal	х	у	\mathbf{Z}
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	26	23	14
	Inferior fronto-occipital fasciculus L	Bal	-25	25	14
	Forceps minor	Bal	-10	26	14
AD	Forceps major	Bal	-25	-72	15
	Forceps major	Bal	-26	-67	15
	Forceps major	Bal	-29	-62	15
	Forceps minor	Jobb	21	21	34
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	30	37	-1
RD	Forceps minor	-	-8	36	-1
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	32	11	-1
	Inferior front-occipital fasciculus	Bal	-32	8	-1
	Superior longitudinal fasciculus	Jobb	34	-46	21
	Forceps minor	Bal	-10	33	2
	Superior longitudinal fasciculus	Jobb	34	2	32
MD	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	32	8	2
MD	Superior longitudinal fasciculus	Bal	34	-3	2
	Superior longitudinal fasciculus	Bal	-30	3	32
	Cingulum	Bal	-20	-45	2
FA	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	27	38	-2
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Jobb	28	40	-2
	Forceps minor	Jobb	20	45	-2
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Bal	-28	-82	-1
	Inferior fronto-occipital fasciculus	Bal	-31	-70	-1
	Cingulum	Jobb	22	-60	-1

3.5. táblázat. Az AD, RD, FA, MD clustereinek lokális maximumai.

Diffúziós paraméter	iffúziós paraméter Kompartment		VIP-pont	
	Non-PV Lesioned	5.11	0.56	
FA	PV Lesioned	4.43	0.49	
	PV Non-lesioned	4.37	0.88	
	Non-PV Non-lesioned	3.14	0.5	
MD	Non-PV Lesioned	-12.46	1.43*	
	PV Lesioned	-10.54	1.25^{*}	
	PV Non-lesioned	-6.94	1.45^{*}	
	Non-PV Non-lesioned	-4.38	0.58	
	Non-PV Lesioned	-6.48	0.76	
	PV Lesioned	-6.73	0.85	
AD	PV Non-lesioned	-3.4	0.75	
	Non-PV Non-lesioned	-1.37	0.15	
	Non-PV Lesioned	-11.47	1.28*	
מס	PV Lesioned	-10.03	1.18^{*}	
RD	PV Non-lesioned	-7.9	1.66^{*}	
	Non-PV Non-lesioned	-5.01	0.75	

3.6. táblázat. A normalizált agytérfogatot meghatározó súlyok és VIP pontszámok. Az 1-nél magasabb VIP pontszámok szignifikáns összefüggésre utaltak (*)



3.6. ábra. A PLS súlyok és VIP pontszámok, melyek leírják a szürkeállomány térfogatát legjobban meghatározó független változók optimum kontrasztját. Ezen súlyok és VIP-pontszámok alapján elsősorban a léziós és lézió-mentes (PV-WM) periventricularis fehérállományban mért diffúziós paraméterek határozzák meg a szürkeállományi atrophiát. A diffúziós paraméterek közül az MD és az RD függnek össze leginkább a szürkeállományi atrophiával. A VIP pontszámokat akkor tekintettük szignifikánsnak, ha nagyobbak voltak 1-nél.



3.7. ábra. A PLS súlyok és VIP pontszámok, melyek leírják azon függő változók optimum kontrasztját, amik legjobban meghatározzák a klinikai rokkantságot (EDSS) a betegekben. Az EDSS-t legjobban a léziókban és a léziómentes periventricularis fehérállományban mért RD és MD értékek határozták meg. További összefüggések mutatkoznak a periventricularis léziókban mért AD változásokkal. A VIP pontszámokat akkor tekintettük szignifikánsnak, ha nagyobbak voltak 1-nél.

Abban az analízisben, melyben az EDSS pontszám volt a függő változó a permutációs teszt alapján az első látens változó volt szignifikáns (p<0,001, a független változó varianciájának 18.8%-át és a prediktorok 76.8% -át magyarázva). Az X súlyok azt mutatták, hogy az EDSS prediktorai nagyban hasonlítottak a szürkeállomány és a teljes agy térfogatéhoz: a léziókban mérhető radialis és átlagos diffúzivitásnak van a legkifejezettebb hatása az EDSS-re, függetlenül a kamráktól való távolságtól. Továbbá, a radialis diffúzivitás a lézió-mentes periventricularis fehérállományban és a periventricularis léziókban az axialis diffúzivitás szignifikáns összefüggést mutattak az EDSS-el (3.7 ábra).

3.3.4. Megbeszélés

Ebben a diffúzió tenzor képalkotó tanulmányban sclerosis multiplexes betegekben vizsgáltuk a szürkeállományi atrophia kapcsolatát a fehérállományi mikrostruktúrával négy kompartmentben. Feltételezésünk szerint, ha a szürkeállományi atrophia az axonveszteséget jelző diffúziós paraméter változásokhoz köthető, az a távoli axonok pusztulása által okozott másodlagos kérgi atrophiára utal. Másik elméletünk szerint, ha a kérgi atrophia a demyelinizáció-szerű diffúziós paraméterekkel függ össze, akkor egy közös pathomechanizmus valószínűsíthető. Ezenkívül, ha elsősorban a periventricularis demyelinizáció mutat összefüggést az atrophiával, akkor közös cerebrospinalis folyadék mediálta folyamatok feltételezhetőek. Modell nélküli, partial least square analízisünk eredményei a második elméletet támogatták, miszerint a szürkeállományi atrophia elsősorban a léziókban és a periventricularis léziómentes fehérállományban megnövekedett átlagos és radialis diffúzivitással (mely feltételezhetően a demyelinizációval összefüggő diffúziós mintázat) mutatott összefüggést. A betegek klinikai rokkantsági foka hasonló összefüggést mutatott a diffúziós eltérésekkel. Az axialis diffúzivitás változásának, mely az axonvesztés feltételezett markere, mindkét esetben kisebb volt befolyása. Fontos, hogy a normálisnak tűnő fehérállományi pathológia nem befolvásolta jelentősen az atrophiát.

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a diffúziós paraméterek változásainak különböző mintázata különböző fehérállományi pathológiára utalhat. Sclerosis multiplex egérmodellekben [Nocentini et al., 2014, Song et al., 2005], az axialis diffúzivitás változás axonkárosodásra, míg a radialis diffúzivitás változása a myelinkárosodásra utalt.

Egy egérmodell tanulmányban leírták, hogy az átvágott idegekben csökkent az FA, majd az axonregenerációt követően az FA ismét normalizálódni kezdett. Mi több, az FA és az axialis diffúzivitás 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 degeneratioval, a radialis diffúzivitás 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 az radiális diffúzivitás változásait okozza axiális diffúzivitás változások nélkül [Boretius et al., 2012]. Mi több, a humán agy post-mortem vizsgálatai során a fixáció előtti és utáni myelintartalom összefüggést mutatott a radiális diffúzivitás, FA és MD változásokkal [Schmierer et al., 2008a].

A fent leírt eredmények alapján az SM-ben leírt diffúziós paraméter változások széleskörű fehérállományi demyelinizációra utalnak. Ezek az eredmények hasonlóak a korábban leírtakhoz [Raz et al., 2010,Ciccarelli et al., 2001,Ormerod et al., 1987,Hasan et al., 2005,Roosendaal et al., 2009]. Habár fontos kiemelnünk, hogy szintén kiterjedt demyelinizációs jeleket találtunk a NAWM-ban, melyek csak ritkán kerültek leírásra a korábbi diffúzió tenzor képalkotó tanulmányokban. A tanulmányunkban használt nagyszámú diffúziós irány valószínűleg növelte a vizsgálatunk szenzitivitását. A lehetséges összefüggés az MD változások és a histopathológia között, valószínűleg a diffúzan abnormális fehérállományban talált lipid abnormalitásokban keresendő [Laule et al., 2013].

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

Még érdekesebb, hogy a léziómentes periventricularis fehérállományban mért demyelinizációszerű diffúzió paraméter mintázat megerősíti Jehna elméletét [Jehna et al., 2015], miszerint a periventricularis demyelinizáció és a kérgi atrophia hátterében azonos, cerebrospinalis folyadék eredetű folyamatok állhatnak. A meningeális gyulladás, a B-sejt folliculus-szerű struktúrák, CD3+ és CD8+ T-sejt infiltráció [Howell et al., 2011, Magliozzi et al., 2010] összefüggést mutattak a subpialis demyelinizációval (III. típusú léziók) és a kérgi atrophiával. A demyelinizáció mellett a cortexben a pialis felszín felé astrocyta-pusztulással társuló neuronpusztulás emelkedése és ezzel a grádienssel ellentétesen microglia aktiváció volt megfigyelhető [Magliozzi et al., 2010]. Ezek az eredmények konzisztensek az in vitro tanulmányokéval [Lisak et al., 2012] és felvetik, hogy a cytotoxikus sejt károsodáson, vagy közvetetten a microglia-aktiváción keresztül történő B-sejt és CD8+T-sejtek által mediált target nélküli immunpathológiai válasz tehető felelőssé a kérgi pathológiáért. A kérgi demyelinizáció és a periventricularis léziók mögött álló közös pathomechanizmust a későbbiekben az eltérések térbeni eloszlása is megerősítette. A subpialis léziók gyakran olyan mély sulcusok körül jelennek meg, melyeknek kiszélesedett Virchow-Robin terük van (egy cerebrospinalis folyadék tér, nagy mennyiségű immunsejttel [Trapp and Nave, 2008]. A periventricularis fehérállománynak más mély fehérállományi régiókkal szemben az a speciális tulajdonsága, hogy szoros közelségben van a cerebrospinalis folyadékkal. Hasonlóan, a periventricularis léziók gyakran venulák körül alakulnak ki, valamint a Virchow-Robin terek sclerosis multiplexben kitágulnak [Ge et al., 2005, Wuerfel et al., 2008].

Mivel a szürkeállományi atrophia és a klinikai rokkantsági fok szoros összefüggést mutat, azt vártuk, hogy az EDSS-t legjobban prediktáló diffúziós paraméter mintázat hasonló lesz ahhoz, mely a szürkeállományi térfogatot is meghatározza. Azonban egy fontos különbséget ki kell emelnünk: a periventricularis léziókban mért axialis diffúzivitás, az axonkárosodás feltételezett markere, szintén szignifikáns összefüggést mutatott a rokkantsággal. Ezek az adatok alátámasztják a korábbi eredményeket, melyek arra utaltak, hogy szignifikáns összefüggés van az N-acetylasparate (a neuronalis/axonalis integritás markere) és a rokkantság között [Llufriu et al., 2014]. Korábbi vizsgálatunk azt is feltárta, hogy a különböző diffúziós paraméterek mintázata jobban leírja a pathológiát, mint az individuális paraméterek [Kincses et al., 2013]. A PLS analízis előnye a hagyományos lineáris regresszióval szemben, hogy meg tudja állapítani a prediktorok mintázatát. Ez különösen hasznos, mikor a non-kolinearitás nem teljesül.

4. fejezet

A demenciák MRI markerei

4.1 Bevezetés és irodalmi áttekintés

4.1.1. Az Alzheimer-kór pathomechanizmusa

Az Alzheimer-kór központi pathológiai jellegzetességei a neurofibrilláris kötegek, a $A\beta$ plakkok és a neuronpusztulás. Az $A\beta$ -t először Alzheimer-betegek meningealis ereiben találták meg, majd később a szenilis plakkokban [Glenner and Wong, 1984a, Glenner and Wong, 1984b, Masters et al., 1985]. Az A β az amyloid precursor protein (APP) degradációs terméke, melyet a γ -szekretázok hasítanak [Goldgaber et al., 1987, Kang et al., 1987, Robakis et al., 1987, Tanzi et al., 1987]. Az Alzheimer-kór genetikai variánsai ritkák, de nagyban hozzájárultak a betegség természetének megértésében. A genetikus formákat a presenilin 1 és 2 (mely a γ -szekretáz szubkomponensei) [Scheuner et al., 1996] és az APP [Goate et al., 1991, Haass et al., 1994, Hardy, 1992, Hendriks et al., 1992, Mullan et al., 1992] mutációja okozza. Jelenleg a legelfogadottabb, bár kritizált hipotézis, hogy az A β protein oligomerizációja a betegség kialakulásában a fő mechanizmus [Hardy, 2009]. Legvalószínűbb, hogy az A β oligomerizációja több más útvonallal szorosan összefüggésben alakítja ki a betegséget: a τ proteinek hyperfoszforilációja, neurofibrilláris kötegek képződése, szinaptikus degeneráció, oxidatív stressz, microglia és astrocyta aktiváció, az apoptózis kaszkád aktivációja, transzmitterszintek eltérései, metabolikus változások Plangár et al., 2011, Vécsei, 1993, Zádori et al., 2014]. Braak elképzelése szerint a neurofibrilláris kötegek kialakulása egy specifikus sorrendet követ: a kezdeti fázisban a kötegek a entorhinalis/transentorhinalis kéregben jelennek meg, de később a pathológia a hippocampusra és a mesiotemporalis területekre is átterjed és végül megjelenik az isocortexben is. A neurodegeneráció az évek alatt fokozatosan progrediál, jóval azelőtt, hogy a klinikai tünetek megjelennének [Jack et al., 1999, Smith et al., 2007a]. Összességében azonban a neurofibrilláris kötegeket tartalmazó neuronok száma idővel csökken és jelentős agyi atrophia alakul ki [de Jong et al., 2007].

4.1.2. Az Alzheimer-kór makroszkópos MRI markerei

Alzheimer-kórban jónéhány biomarker létezik, úgy mint a liquor tau/phosphotau protein szint [Zetterberg et al., 2014], a fluoro-deoxy-glucose PET és PET A β képalkotás [Shokouhi et al., 2014]. Ezek mellett az MRI által mért atrophia egy kiváló biomarker, mely noninvazív és nem alkalmaz ionizáló sugárzást. Az MRI atrophia méréssel megkísérelhető azon kis térfogatváltozások detekciója, melyek kapcsolatba hozhatók azokkal a szövettani változásokkal és a neurodegenerációval, mely már évekkel a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható [Jack et al., 1999, Smith et al., 2007a].

Az agyi atrophiát több módon lehet mérni: (i) vizuális pontozóskálák [Barber et al., 1999,Koedam et al., 2011,Lehmann et al., 2013], (ii) különböző manuálisan vagy szemiautomatikusan kijelölt struktúrák méretének mérése, (iii) globális agytérfogat és szöveti térfogatok mérése, mely intenzitásuk alapján szegmentálja a szöveti típusokat, (iv) a voxelek intenzitásváltozásának komplex matematikai modellezése (VBM), (v) a subcorticalis struktúrák felszín alapú szegmentációja [Giorgio and De Stefano, 2013].

A ROI alapú analízisek nem használják fel a rendelkezésre álló MRI adatot teljes egészében, nagyban építenek az *a priori* hipotézisre, és igen időigényes a struktúrák manuális szegmentációja [Chetelat and Baron, 2003]. A teljes agyi térfogat és a különböző szöveti típusok térfogatának mérése relatíve könnyű értékelés, jól reprodukálható és alkalmas egyes alanyok utánkövetésére. Az intenzitások voxelenkénti összehasonlítása, melyek közül a VBM [Ashburner and Friston, 2000] a leggyakrabban használt módszer, teljes agy analízis, nem igényel a különbségek térbeli elhelyezkedését illetően erős *a priori* hipotézist. A módszer hátránya, hogy csak csoportszintű összehasonlításokra alkalmas, egyes betegek utánkövetésére nem. A subcorticalis struktúrák szegmentálása nemcsak a struktúrák össztérfogatáról tud információt szolgáltatni, de ügyes módszerekkel az is vizsgálható, hogy a mélyagyi mag mely részének az alakja változott meg [Patenaude et al., 2011].

Az MRI-vel mért atrophia nagysága jól korrelál a neuronveszteség fokával [Bobinski et al., 2000, Zarow et al., 2005], a neurofibrilláris kötegekből számolt Braak stádiummal [Jack et al., 2002, Vemuri et al., 2011, Whitwell et al., 2008, Whitwell et al., 2012], az immunfestéssel kimutatható τ pathológiával [Whitwell et al., 2008], de az $A\beta$ mennyiségével rossz a korreláció [Josephs et al., 2008]. A globális atrophia jól ismert Alzheimer-kórban [Kincses et al., 2010,Kincses et al., 2015,Štěpán-Buksakowska et al., 2014]. A szürkeállomány leginkább a medialis temporalis területeken fogyatkozik meg (hippocampus, gyrus parahippocampalis és amygdala) [Baron et al., 2001,Bobinski et al., 2000,Frisoni et al., 2008,Juottonen et al., 1998,Killiany et al., 2000,Lehéricy et al., 1994, de Leon et al., 1997,Pennanen et al., 2004,Štěpán-Buksakowska et al., 2014, Xu et al., 2000], a thalamus [Štěpán-Buksakowska et al., 2014,Xuereb et al., 1991], a posterior cingularis kéreg [Baron et al., 2001], a precuneus [Karas et al., 2007,Štěpán-Buksakowska et al., 2014] és hátulsó, temporo-parietalis területek [Baron et al., 2001,Chetelat and Baron, 2003,Pennanen et al., 2004,Štěpán-Buksakowska et al., 2014].

A longitudinális MRI vizsgálatok további információt szolgáltatnak a pathomechanizmusról. A medio-temporalis lebenyi struktúrák és a gyrus cinguli atrophiarátája előrejelezheti a konverziót *Mild Cognitive Impairement*-ből (MCI) Alzheimerkórba [Clerx et al., 2013, Spulber et al., 2012]. Azt is megmutatták, hogy az atrophia tempója felgyorsul, amikor klinikailag MCI-ba, vagy MCI-ból Alzheimer-kórba transzformálódik a betegség [Carlson et al., 2008, Jack et al., 2008]. Ezek a longitudinális vizsgálatok mutatták meg az atrophia kialakulásának mintázatát is. Először a medio-temporalis struktúrák érintettek, majd a parietalis atrophia fejlődik ki és végül a szürkeállomány fogyatkozása tovaterjed a frontalis területekre is [Bernard et al., 2014, Whitwell, 2010].

4.1.3. A Huntington-kór klinikuma és pathomechanizmusa

A Huntington-kór egy autoszóm domináns öröklésmenetű neurodegeneratív kórkép. A betegség hátterében a 4. kromoszómán található IT15 gén trinukleotid expanziója áll [Group, 1993]. Az expandált CAG kodon a glutamint kódolja. A Huntingtonkór prevalenciája jelentősen különbözik a különböző etnikai csoportokban, európai populációban kb. 5-6/100.00, ázsiai populációkban viszont lényegesen alacsonyabb 0,4/100.000 [Pringsheim et al., 2012]. Magyarországon a CAG repeat-ek száma és a betegség prevalenciája hasonló a nyugat-európaihoz [Jakab et al., 1999], míg a sokkal izoláltabb rokon országban, Finnországban mind a betegség előfordulásának gyakorisága, mind a CAG repeat szám alacsonyabb [Squitieri et al., 1994]. A CAG expanzió nagysága összefüggésben áll a klinikai tünetek kezdetével [Quarrell et al., 2007], ami általában a felnőttkor közepére tehető. A vad-típusú allélek 35-nél kevesebb CAG ismétlődést tartalmaznak, betegekben a CAG expanzió 36-nál több. 42 CAG repeat felett a penetrancia teljes [Rubinsztein et al., 1996]. A neurodegeneráció már jóval a tünetek megjelenése előtt megkezdődik [Gárdián and Vécsei, 2004, Thieben et al., 2002] és finom változások már ekkor kimutathatók a betegekben [Paulsen et al., 2006, Nemeth et al., 2012, Paulsen et al., 2008].

A betegség klinikailag motoros tünetekkel, demenciával és pszichiátriai tünetekkel jellemezhető. A jellegzetes motoros tünet a végtagok distalis részén jelentkező, csavaró jellegű, irreguláris akaratlan mozgások, a chorea valamint a betegség előrehaladásával bradykinesia és rigiditás is kialakul. A finom kognitív diszfunkció már akár 10 évvel a motoros tünetek megjelenése előtt is kimutatható, és a betegség során fokozatos progressziót mutat [Stout et al., 2011, Tabrizi et al., 2013].

A betegség hátterében a mutáns huntingtin protein intranukleáris aggregációja és a GABA-erg striatalis közepes tüskés neuronok és corticalis neuronok pusztulása áll [Davies et al., 1997]. A huntingtin gén pontos funkciója nem pontosan ismert, de úgy tűnik, hogy a nukleáris exportban van szerepe [Cornett et al., 2005].

Bár a pathomechanizmus pontosan nem ismert, a Huntington-kór kiváló példája az olyan betegségeknek, ahol a kiváltó ok ismert és a betegség diagnózisa már a tünetek megjelenése előtt felállítható. Bár jelenleg ismert gyógymód nincs, a kezelést már a tünetmentes időszakban el kellene kezdeni. Az ilyen kezelés hatékonyságának monitorizálására a megfelelő biomarkerek kiemelkedő jelentőséggel bírnak. Ilyen biomarkerek lehetnek a képalkotó vizsgálatok.

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

Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. Király A, Szabó N, Tóth E, Csete G, Faragó P, Kocsis K, Must A, Vécsei L, Kincses ZT. Brain Imaging Behav. 2016 Sep;10(3):901-10

4.2.1. Bevezetés

A motoros kontroll [Kauranen and Vanharanta, 1996, Ruff and Parker, 1993], az emocionális memória [Cahill, 2003] valamint jónéhány neuropszichiátriai megbetegedés (attention deficit hyperactivity [Gershon, 2002], Parkinson-kór [Bourque et al., 2009], addikció [Bisagno and Cadet, 2014, Fattore et al., 2014]) nemi függése ismert. Ennek megfelelően képalkotó tanulmányok is egyre többet foglakoztak a szexuális dimorphizmus témájával [Cahill, 2006, Cosgrove et al., 2007, DeLacoste-Utamsing and Holloway, 1982, Goldstein et al., 2001]. Összességében ezen tanulmányok alapján elmondható, hogy a férfi agy- és fejméret nagyobb [Scahill et al., 2003, Gur et al., 1991, Sowell et al., 2007], a nőknek pedig az agy több részén is vastagabb a kérge [Luders et al., 2006, Sowell et al., 2007].

A subcorticalis struktúrák szexuális dimorphizmusát tekintve jóval kevesebb információ áll rendelkezésre [Ahsan et al., 2007, Filipek et al., 1994]. Mivel azonban a basalis ganglion struktúrák szexuálszteroid-receptor tartalma magas [Gray and Bingaman, 1996, Taber et al., 2001], ezért joggal várható, hogy a nemi különbségek is jelentősek. Az eddigi eredmények egymásnak ellentmondóak. Több tanulmány is nagyobb nucleus caudatust [Luders et al., 2009], hippocampust [Murphy et al., 1996] és thalamust [Murphy et al., 1996, Takahashi et al., 2011] talált nőknél, más tanulmányok azonban ezzel elentétes eredményeket közöltek [Rijpkema et al., 2012, Sullivan et al., 2004]. Az amygdalát [Cheng et al., 2009], a pallidumot és a putament [Rijpkema et al., 2012] konzisztensen nagyobbnak találták férfiakban.

A vizsgálatok egyetértenek abban, hogy felnőttkorban az életkor előrehaladtával az agytérfogat csökken [Courchesne et al., 2000, Gur et al., 1991, Scahill et al., 2003]. Ezzel együtt a szürkeállomány térfogata [Courchesne et al., 2000, Ge et al., 2002, Good et al., 2001, Guttmann et al., 1998, Pell et al., 2008, Raz et al., 1997, Smith et al., 2007b, Taki et al., 2004], a kéreg vastagsága [Sowell et al., 2007], a temporalis lebeny térfogata [Scahill et al., 2003], a hippocampalis és thalamus térfogat [Good et al.,

2001] szintén csökkenést mutat az évek múlásával. A fehérállomány tekintetében már nem ennyire egyszerű a kép. Voltak tanulmányok, melyek nem találtak szignifikáns életkorral párhuzamos változást a felnőttkorban [Good et al., 2001, Taki et al., 2004]. Más tanulmányok a fehérállomány térfogatának a növekedését találták az élet közepéig, melyet csökkenés követ [Courchesne et al., 2000, Ge et al., 2002]. Megint más vizsgálatok folyamatos csökkenést találtak felnőttkorban [Guttmann et al., 1998, Lemaître et al., 2005, Taki et al., 2011]. Két tanulmány, mely nem talált a fehérállomány össztérfogatában szignifikáns életkori változást VBM módszerrel bizonyos területeken ki tudott mutatni fehérállományi térfogatfogyatkozást bizonyos területeken [Good et al., 2001, Taki et al., 2004].

Az életkor és a nem kombinált hatását vizsgálva több vizsgálat is arra a következtetésre jutott, hogy a férfiak esetében a szürkeállományi térfogatcsökkenés gyorsabb, mint nők esetében [Ge et al., 2002, Raz et al., 1997, Taki et al., 2004]. Összességében viszont az irodalom ellentmondásos [Lemaître et al., 2005] és csak kevés információ áll rendelkezésünkre, különösen a subcorticalis szürkeállomány tekintetében.

A legtöbb tanulmány, ami a subcorticalis magok változásait vizsgálta, VBM módszert használt. Ezzel szemben a deformálható felszíni modell alapú szegmentáció, melyet jelen tanulmányunkban használtunk, jobb eredményeket ad főleg olyan területeken ahol a szürke és fehérállomány kontrasztja alacsony. A vizsgálatok jelentős része az életkort, a nemet és a fejméretet (intracranialis térfogat) kovariánsnak használta, de a vizsgálatok különböznek abban, hogy melyiket használják. Ezek a faktorok jelentős variabilitást okozhatnak az eredményekben [Perlaki et al., 2014].

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

4.2.2. Módszerek

4.2.2.1. Alanyok

A vizsgálatunkba 51 egészséges férfit (átlagéletkor 31.08 ± 10.03 év) és 50 nőt vontunk be (átlagéletkor: 33.00 ± 11.34). Az alanyoknak neurológiai vagy pszichiátriai

	FÉRFI		NŐ	
	átlag	$\pm SD$	átlag	$\pm SD$
Ν	53	-	50	-
Életkor (év)	31.08	10.03	33	11.34
Kezesség (bal)	6	-	7	-
Térfogatok				
Intracranialis térfogat (mm^3)	1192105.89	85334.42	1064220.04	84530.88
Agytérfogat (mm^3)	1165217.63	83151.41	1041990.31	82652.01
Szürkeállomány (mm^3)	642377.23	46905.62	579578.16	42978.76
Fehérállomány (mm^3)	522840.39	43260.2	462412.14	44986.73
Cortex (mm^3)	501307.86	37441.32	451801.73	35256.74

4.1. táblázat. Az alanyok demográfiai adatai és parciális agytérfogatai.

betegségük nem volt (4.1 táblázat).

A vizsgálatot a helyi etikai bizottság engedélyezte és minden alany írásban beleegyezett a vizsgálatba (87/2009).

4.2.2.2. MRI képalkotás

Az MRI felvételeket egy 1.5 T GE Signa EXcite HDxt MR (GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK) készülékkel készítettük. Nagy felbontású T1 súlyozott FSPGR felvételek készültek a következők szeirnt: TE: 4,1ms, TR: 10,276ms, mátrix: 256x256, FOV: 25x25cm, Flip angle: 15°, felbontás: 1x1x1 mm, szeletvastagság: 1mm.

4.2.2.3. Globális agytérfogatok és a subcorticalis struktúrák térfogatának értékelése

A teljes agytérfogatot a SIENAX programmal számoltuk [Smith et al., 2007d]. A SIENAX módszer először eltávolítja a felvételről a nem agy struktúrákat [Smith, 2002]. A felvételeket ezt követően regisztrálja az MNI standard agyhoz hasonlósági transzformációval (az agyat használja a kezdeti és a végső transzláció és rotációk, a koponyát pedig a skálázás és a torzítás optimalizálására). Ennek a transzformációs mátrixnak a determinánsa a *v-scaling faktor*, mely az egyes koponyák skáláját adja meg az MNI koponyához képest. Ez a faktor erős lineáris korrelációban áll a T2 súlyozott felvételekből meghatározott intracranialis térfogattal [Fein et al., 2004]. A következő lépésként szöveti intenzitás szerinti szegmentáció történik parciális volumen korrekcióval [Zhang et al., 2001]. Ebből számíthatók a szürke és fehérállományi térfogatok. A subcorticalis struktúrák szegmentálásához modell alapú szegmentációs/regisztrációs algoritmust használtunk [Patenaude et al., 2011]. Ez a módszer deformálható felszínmodellt használ a subcorticalis struktúrák szegmentálásához. A következő struktúrákat vizsgáltuk: amygdala, nucleus caudatus, hippocampus, pallidum, putamen és thalamus. A subcorticalis struktúrák méretét a teljes intracranialis térfogat (*v-scaling faktor*) szerint normalizáltuk A térfogatok csoportok közötti összehasonlítása az SPSS programmal történt (SPSS 17 for OS X, SPSS Inc., http://www.spss.com). A statisztikai teszt MANCOVA (*Multiple univariate analysis of variance*) volt, az életkort mint kovariáns használtuk. Az eredményeket Bonferroni szerint korrigáltuk többszörös összehasonlításra.

4.2.3. Eredmények

4.2.3.1. Nemi különbségek (nyers adatok)

A MANCOVA vizsgálat (az összehasonlítás átlagéletkora = 32,02 év) azt mutatta, hogy minden parciális agytérfogat (teljes agy, szürkeállomány, fehérállomány; max. $p_{corr} < 0.002$) és subcorticalis struktúra mérete (max. $p_{corr} < 0.002$) nagyobb volt férfiak esetében. A szürke-/fehérállomány arány nem különbözött férfiak és nő között (p<0,07).

A jobb/bal oldali térfogatok aránya nem különbözött férfiak és nők között. Az azonban fontos, hogy a jobb nucleus caudatus ($p_{corr} < 0.052$) és a bal thalamus ($p_{corr} < 0.049$) mérete nagyobb volt, mint az ellenoldali struktúra mérete a férfi csoportban (4.1 ábra).

4.2.3.2. Nemi különbségek (intracranialis térfogatra normalizált adatok)

Az intracranialis térfogatra való normalizáció után a MANCOVA analízis (az összehasonlítás átlagéletkora = 32,02 év) szignifikánsan nagyobb térfogatot mutatott a bal és a jobb hippocampusban ($p_{corr} < 0.011$ és $p_{corr} < 0.010$) a nőknél. A teljes corticalis szürkeállomány térfogata szintén nagyobb volt nők esetében korrekció után ($p_{corr} < 0.009$).

A férfi csoportban a jobb nucleus caudatus ($p_{corr} < 0,047$) és a bal thalamus ($p_{corr} < 0.009$) nagyobb volt, mint az ellenoldali párjuk. (4.2 ábra)



4.1. ábra. Nemi különbségek (nyers adatok). (Amyg: amygdala, Caud: nucleus caudatus, Hipp: hippocampus, Pall: Pallidum, Puta: putamen, Thal: thalamus, ICV: intracranialis térfogat, Total: össz. agyi térfogat, GM: szürkeállományi térfogat, WM: fehérállományi térfogat, pGM: perifériás corticalis szürkeállomány, vCSF: kamrai térfogat, GM/WM: szürkefehérállomány aránya)



4.2. ábra. Nemi különbségek (intracranialis térfogatra normalizált adatok). (Amyg: amygdala, Caud: nucleus caudatus, Hipp: hippocampus, Pall: Pallidum, Puta: putamen, Thal: thalamus, ICV: intracranialis térfogat, Total: össz. agyi térfogat, GM: szürkeállományi térfogat, WM: fehérállományi térfogat, pGM: perifériás corticalis szürkeállomány, vCSF: kamrai térfogat, GM/WM: szürke-fehérállomány arány)

4.2.4. A teljes és parciális agytérfogatok, valamint a subcorticalis struktúrák térfogatainak függése az életkortól: nyers adatok

A férfi csoportban a teljes szürkeállományi térfogat (R=-0,366, p<0.0071), a corticalis térfogat (R=-0.332, p<0.015) és a jobb thalamus térfogata (R=-0.365, $p_{corr} < 0.043$)szignifikáns negatív korrelációt mutatott az életkorral. A bal thalamus esetében hasonló tendenciát találtunk (R=-0.345, $p_{corr} < 0.069$).

A nők esetében a teljes szürkeállományi térfogat (R=-0.425, p<0.002), a corticalis térfogat (R=-0.418, p<0.003) és a jobb és a bal hippocampus térfogata (R=-0.411, $p_{corr} < 0.018$ és R==-0.373, $p_{corr} < 0.045$) és a jobb thalamus térfogata (R=-0.439, $p_{corr} < 0.008$) mutatott szignifikáns negatív korrelációt az életkorral.

A szürke-/fehérállomány aránya negatívan korrelált az életkorral férfiakban (R=-0.476, p<0.00032) és nőkben is (R=-0.397, p<0.004). Az életkorfüggő szürke-/fehérállomány arány nagyobb volt nőknél (p<0.016).

A hippocampus jobb/bal térfogataránya szignifikáns pozitív korrelációt muatott az életkorral a nők esetében (R=0.509, pcorr<0.00094).

4.2.5. A teljes és parciális agytérfogatok, valamint a subcorticalis struktúrák térfogatainak életkortól való függése: korrigált adatok

A férfiak esetében a teljes agytérfogat (R=-0.507, p<0.00011), a teljes (R=-0.685, $p < 10^{-6}$) és a corticalis szürkeállomány térfogata (R=-0.616, $p < 10^{-6}$) (4.4 ábra), a bal és a jobb nucleus caudatus (R=-0.393, $p_{corr}<0.021$ és R=-0.384, $p_{corr}<0.0274$) térfogata, a jobb putamen (R=-0.408, $p_{corr}<0.014$) valamint a bal és jobb thalamus (R=-0.489, $p_{corr}<0.0012$ és R=-0.508, $p_{corr}<0.0006$) térfogata szignifikáns korrelációt mutatott az életkorral.

A nők között a teljes agytérfogat (R=-0.373, p<0.0076), a teljes (R=-0.525, p<0.00009) és corticalis szürkeállomány (R=-0.516, p<0.00013) (4.4 ábra), valamint a bal (R=-0.399, p_{corr} <0.024) és jobb thalamus (R=-0.452, p_{corr} <0.006) térfogata korrelált szignifikánsan az életkorral.

Érdekes módon a normalizált szürkeállomány térfogat csökkenése a férfiak esetében gyorsabb ütemű volt mint a nőknél (z=2,21; p<0.0271).



4.3. ábra. A normalizált agytérfogatok életkorfüggő változása férifakban és nőkben.

4.2.6. Megbeszélés

Tanulmányunkban a subcorticalis struktúrák térfogatának nemtől való függését vizsgáltuk, valamint az öregedés nemenkénti különbségeit. Ez az első olyan vizsgálat, mely az életkor és a nem közötti összefüggést vizsgálja úgy, hogy a fejméretbeli különbségeket is számításba veszi. Vizsgálatunk további erőssége, hogy nagy populációt vizsgáltunk homogén mérési paraméterek mellett.

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



4.4. ábra. A thalamus térfogatok életkorfüggő változása férifakban és nőkben.

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

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

(1) Bár az irodalom nagy része egyetért benne, hogy az életkorral együtt a szürkeállomány térfogatának csökkenése jár [Barnes et al., 2010, Courchesne et al., 2000, Ge et al., 2002, Lemaître et al., 2005, Smith et al., 2007b, Takahashi et al., 2011], de ezen vizsgálatok módszertana több szempontból különböző [Callaert et al., 2014]. A VBM vizsgálatok azt is megmutatták, hogy ez a szürkeállományi csökkenés nem homogén [Smith et al., 2007b, Takahashi et al., 2011]. Ha a subcorticalis struktúrákat nézzük, akkor sokkal kevesebb adat áll rendelkezésünkre. VBM tanulmányok azt jelezték, hogy a nucleus caudatus és a thalamus mérete az életkorral csökken [Callaert et al., 2014, Smith et al., 2007b]. A III. és IV. agykamra méretének változása ezekben a vizsgálatokban zavaró tényezőként szerepel. Más tanulmányok a subcorticalis struktúrák manuális szegmentációját használták és így mutattak ki a thalamus Sullivan et al., 2004], a nucleus caudatus és putamen [Abedelahi et al., 2013]térfogatában életkorfüggő csökkenést. Ezekben a vizsgálatokban csak néhány subcorticalis struktúrát vizsgáltak és a nemi különbségeket nem vették figyelembe. Egy korábbi tanulmány a jobb amygdala és a bilateralis nucleus caudatus méretében talált nemi hatást, de nem vizsgálta az életkorral való összefüggést. Egy másik tanulmány eredménye nagyon hasonló a miénkhez. Életkorfüggő térfogatcsökkenést találtak a nucleus caudatusban, putamenben, a nucleus accumbensben és a thalamusban 35-60 életév között [Goodro et al., 2012]. A szerzők azonban azt vetették fel, hogy a nemi különbségekért elsősorban a fejméretre való korrekció volt felelős. Volt olyan tanulmány ami a nemet zavaró változóként vette be a GLM analízisbe (így kiejtve annak hatását) és így talált negatív korrelációt a az életkor és a hippocampus, amygdala, nucleus caudatus és putamen térfogata között [Barnes et al., 2010]. Egy Freesurfer analízis a subcorticalis struktúrák nem egyenlő mértékű atrophiáját találta [Li et al., 2014]. A hippocampust illetően az eredményeink egybecsengenek egy nagy populációt vizsgáló FIRST tanulmánnyal, mely szerint a nők hippocampusa nagyobb [Kauranen and Vanharanta, 1996].

Meglátásunk szerint a tanumányok közötti különbségért elsősorban módszertani különbségek és gyakran a kis elemszám tehető felelőssé. A legtöbb tanulmány VBMet használt a subcorticalis struktúrák méretváltozásának azonosításához. Bár a VBM kiváló módszer a fokális szürkeállományi denzitásváltozások azonosítására, a FIRST módszert külön a subcorticalis szürkeállományi struktúrák vizsgálatára fejlesztették ki. Ennek megfelelően a VBM vizsgálatunk nem talált nemi vagy életkori hatást. Míg a VBM módszer a szürkeállomány valószínűségének voxelenkénti különbségét vizsgálja, addig a FIRST az intenzitást és az alakot egyszerre veszi figyelembe. Ez vezethet a nagyobb szenzitivitáshoz. Az MRI vizsgálatokban az életkort, a nemet és a fejméretet (intracranialis térfogat) általában zavaró változóként használják és a modellbe illesztve az általuk okozott zajt' kiszűrik. Az, hogy melyik változót használják a modellben, nagyban különbözik [Perlaki et al., 2014].

(2) Az eredményeink interpretációjának másik aspektusa a nemi és életkori különbségek hátterében álló celluláris, molekuláris és funkcionális mechanizmusok. Elsősorban a synapticus tisztogatást szokták a szürkeállomány térfogatának változása mögött emlegetni [Webb et al., 2001]. Pathológiai vizsgálatok azt vetették fel, hogy nem elsősorban a neuronok száma, hanem azok mérete okozza a szürkeállomány méretének a csökkenését [Peters et al., 1998, Terry et al., 1987]. Molekuláris szinten a NoGo-A, egy myelin asszociált neurit növekedést gátló protein expressziója csökken az évekkel [Kumari and Thakur, 2014].

A nők és férfiak nem egyenlő ütemű szürkeállományi változásának a hátterében álló okok nem tisztázottak, de hormonszintbeli eltérések és az agy hormonális hatásokra való érzékenysége valószínűleg szerepet játszik benne [Barron and Pike, 2012]. A strukturális különbségek mellett a subcorticalis struktúrák funkcionális különbségei is ismertek. Például az amphetamin nagyobb dopaminkiáramlást tud létrehozni a férfi striatumban, mely a drog viselkedési hatásaival is összefüggésbe hozható [Riccardi et al., 2011]. A hippocampushoz köthető memória funkciók különböző képpen érintettek férfiakban és nőkben [Guenzel et al., 2014]. A peripartum hormonális változások befolyásolják a hippocampus funkcióját [Galea et al., 2014].

Ha feltételezzük, hogy a szürkeállományi térfogatváltozás hátterében a neuronok, gliák és a synapsisok számának, méretének változása áll, azt is feltehetjük, hogy ezek a jelenségek a funkciót is befolyásolják. Természetesen túlzott leegyszerűsítés lenne, ha a struktúrák mérete és a különböző motoros, kognitív vagy affektív tulajdonságok között akarnánk direkt összefüggést találni. Mindenesetre további tanulmányok szempontjából kiemelkedő jelentőségű, hogy a vizsgálatunkban talált életkori és nemi különbségeket figyelembe vegyük, mert ezek befolyásolhatják bizonyos neuropszichiátriai megbetegedések értékelésének pontosságát [Geevarghese et al., 2015, Gillies et al., 2014, Greer and McCombe, 2011, Macgregor et al., 2011, MacMaster et al., 2014, Qian et al., 2015].
4.3 Corticalis és subcorticalis atrophia Alzheimer-kórban: A thalamus és a hippocampus parallel atrophiája

Cortical and subcortical atrophy in Alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus.

Štěpán-Buksakowska I, Szabó N, Hořínek D, Tóth E, Hort J, Warner J, Charvát F, Vécsei L, Roček M, Kincses ZT. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014 Jan-Mar;28(1):65-72

4.3.1. Bevezetés

Alzheimer-kórban a strukturális MRI tanulmányok sok információt szolgáltattak, melyek közelebb vitték a tudományt a pathomechanizmus megérétéséhez. Az atrophia vizuális pontozása a klinikai gyakorlatban is elterjedt [Barber et al., 1999, Koedam et al., 2011, Lehmann et al., 2013]. A teljes agytérfogat mérése, bár jól megismételhető és relatíve egyszerűen kivitelezhető módszer, nem ad részletes információt a szürkeállomány fogyatkozás térbeli elrendeződéséről. A VBM stílusú analízisek [Ashburner and Friston, 2000] az atrophia térbeli elrendeződéséről is információt adnak, valamint a szürkeállományt vizsgálják, mely feltehetőleg leginkább érintett a betegségben (de, lásd. ?? fejezetet). A módszert azonban a corticalis atrophia értékelésére fejlesztették és nem specifikusan a subcorticalis struktúrák atrophiájának jellemzését célozza. Ennek ellenére a mediotemporalis struktúrák manuális szegmentációja és térfogatmérése jó biomarkere az Alzheimer-kórnak és a preklinikai állapotból való konverziónak [Clerx et al., 2013, Spulber et al., 2012, Carlson et al., 2008, Jack et al., 2008. Ma már a subcorticalis struktúrák automatikus szegmentációja elérhető [Patenaude et al., 2011, Chupin et al., 2009] és nem csak volumetriára lehet felhasználni az eredményeket, de a subcorticalis struktúrák alrégiói is vizsgálhatóak [Zarei et al., 2010]. Vizsgálatunkban Alzheimer-kórban szenvedő betegek atrophiáját vizsgáltuk globális és regionális szinten. Egy keresztmetszeti vizsgálatban a globális agytérfogat változását, a neocorticalis és subcorticalis strukútrák atrophiáját vizsgáltuk. Kiemelten vizsgáltuk azt, hogy az egymással funkcionális-anatómiai összeköttetésben lévő struktúrák hasonló atrophiarátát mutatnak-e.

4.3.2. Módszertan

4.3.2.1. Alanyok

A vizsgálatunkban 12 Alzheimer-kórban szenvedő beteg (átlagéletkor 75,08 év: range: 61-87 év) és 13 egészséges kontroll személy (átlagéletkor 69.92 év: range: 55-83 év) vett részt. A két csoport életkora között nem volt szignifikáns különbség (p>0.05). Az Alzheimer-kórban szenvedő betegeket a prágai Motol Egyetemi Kórház Neurológiai Osztályának memória ambulanciájáról válogattuk be. A klinikai diagnózis az NINCDS-ADRDA irányelveknek megfelelően került megállapításra [McKhann et al., 1984]. Az EFNS irányelvnek megfelelően enyhe-közepes tüneteket mutató betegeket vontunk be (16-26 pont a Mini Mental State Examination - MMSE skálán) [Hort et al., 2010]. Az átlagos MMSE pontszám 19,41 (range: 15-24) volt. A betegek fele 19 és 22 közötti pontot ért el, míg csak 16%-uk kapott 15 pontot. 13 egészséges, normális kogníciójú alanyt vontunk be családtagok, valamint reklámokra jelentkezők közül. Minden alany részletes neurológiai és neuropszichológiai vizsgálaton esett át a tanulmány keretein belül. Kizáró kritérium volt a major neurológiai vagy pszichiátriai betegség valamint a droghasználat. Minden alany (vagy törvényes képviselője) aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A tanulmányt a helyi etikai bizottság engedélyezte.

4.3.2.2. Képalkotás

Az MRI felvételek egy 3T GE HDX MR készüléken készültek. A T1 súlyozott felvételeket 3D BRAVO szekvenciával vettük fel egy 8 csatornás fejtekerccsel (TR/TE =10.9/4.6, FOV $24 \times 24 \ cm^2$, 352×224 mátrix, 1.0 mm szeletvastagság, flip angle 13°). A vizsgálat alatt szivacspárnákat használtunk a fejmozgások csökkentésére.

4.3.2.3. Globális atrophia értékelése

A teljes agytérfogatot a SIENAX programmal számoltuk [Smith et al., 2007d]. A SIENAX módszer először eltávolítja a felvételről a nem agy struktúrákat [Smith, 2002]. A felvételeket ezt követően regisztrálja az MNI standard agyhoz hasonlósági transzformációval. Ennek a transzformációs mátrixnak a determinánsa a *v-scaling faktor*, mely az egyes koponyák skáláját adja meg az MNI koponyához képest. Ez a faktor erős lineáris korrelációban áll a T2 súlyozott felvételekből meghatározott intracranialis térfogattal [Fein et al., 2004]. A következő lépésként szöveti intenzitás szerinti szegmentáció történik parciális volumen korrekcióval [Zhang et al., 2001]. Ebből számíthatók a szürke és fehérállományi térfogatok. A térfogatok csoportok közötti összehasonlítása az SPSS programmal történt (SPSS 17 for OS X, SPSS Inc., http://www.spss.com).

4.3.2.4. A szürkeállományi atrophia voxelenkénti értékelése

Vizsgálatunkban optimalizált VBM analízist [Ashburner and Friston, 2000] használtunk az FSL programcsomaggal [Jenkinson et al., 2012]. A nem agy struktúrákat eltávolítottuk [Smith, 2002]. Az agyakat szöveti típus szerint szegmentáltuk [Zhang et al., 2001] a FAST4 programmal. Az így elkészített szürkeállományi parciális volumen képeket a standard agyhoz regisztráltuk (MNI152) egy lineáris transzformációval [Jenkinson et al., 2002], melyet nemlineáris regisztráció követett [Andersson et al., 2007]. Az így közös térbe került felvételeket átlagoltuk és ezzel egy tanulmányspecifikus templátot hoztunk létre. A natív szürkeállományi felvételeket ehhez a templáthoz regisztráltuk nonlineáris algoritmussal. Az így regisztrált szürkeállományi felvételeket a warp field Jakobian-jával osztottuk, hogy a lokális expanziókat és kontrakciókat korrigáljuk. Az így kapott szegmentált, regisztrált és modulált felvételeket egy 3mm-es Gauss-os kernellel simítottuk. A statisztikai értékelést a GLM módszer szerint végeztük, melyet nonparametrikus permutáció teszttel kombináltunk. A küszöbölést a TFCE módszerrel végeztük és p<0,05, többszörös összehasonlításokra korrigált értéket tekintettünk szignifikánsnak [Smith and Nichols, 2009].

4.3.2.5. A subcorticalis struktúrák térfogatának vizsgálata

A subcorticalis struktúrák szegmentálását a FIRST programcsomaggal végeztük, mely aktív alakmodellt használ egy Bayes-i keretrendszerben [Patenaude et al., 2011]. Ebben a módszerben a subcorticalis struktúrák alakjáról és intenzitásáról az *a priori* információ egy alak- és intenzitás-modellben kódolt, melyet 336 egészséges agyának manuális szegmentációjából származtattak. Első lépésben a a subcorticalis struktúrák alakját sajátvektoraikkal parametrizálták és egy háromszögekből álló deformálható felszínmodellt hoztak létre. A vertexpontok elhelyezkedése alapján létrejött alakmodell elkészítését követően minden vertexponton mintázták az intenzitásokat és ezt követően multivariáns Gauss-os eloszlást használtak az alak és intenzitás közötti összefüggés modellezésére. A Bayes-i keretrendszerben megfogalmazott alak és intenzitás közti feltételes valószínűségek szükségtelenné teszik a további súlyozást. Az intenzitással együtt változó a priori valószínűséget maximalizáljuk amikor az új felvételekre alkalmazzuk a modellt [Zarei et al., 2010]. Az így szegmentált struktúrák térfogatát



4.5. ábra. Agyi térfogatváltozások Alzheimer-kórban. Az ábrán lévő grafikonokon a betegek és kontrollok adatait mutatjuk. A felső sorban a parciális agytérfogatokat, az alsó két sorban pedig a jobb és bal oldali subcorticalis struktúrák térfogatait ábrázoltuk. A parciális agytérfogatok tekintetében mindhárom különbség szignifikánsnak bizonyult. A subcorticalis struktúrák esetében a kétoldali thalamus és a hippocampus szignifikánsan kisebb volt a betegek esetében, az amygdalánál talált különbségek nem voltak szignifikánsak. A grafikonokon a központi jel az átlagot mutatja, a körülöttük lévő doboz a 25 és 75%-os percentilist. Az outlierek piros keresztek. Az adatokat mm³-ben mutatjuk be.

a teljes intracranialis térfogatra normalizáltuk (*v-scaling faktor*). Az így normalizált térfogatokat a csoportok között nonparametrikus Mann-Whitney-teszttel hasonlítottuk össze a csoportok között. A csoportokon belül az egyes subcorticalis struktúrák méretét korreláltattuk, kovariánsként az életkort és a nemet használtuk.

4.3.2.6. A subcorticalis struktúrák fokális alakváltozásai

Ahogy azt fent leírtuk a deformálható alakmodelt az egyes alanyok subcorticalis struktúrájára alkalmaztuk, ami minden esetben egy 3D felszíni modellt eredményezett. A vertexek számát az alanyokon keresztül fixen tartottuk, és a térbeli viszonyokat megtartottuk. A felszíni hálókat kétlépéses regisztrációval hoztuk közös standard



4.6. ábra. Fokális szürkeállományi atrophia Alzheimer-kórban (VBM analízis). A szignifikáns atrophiát sárga-vörös skálán mutatjuk. A színskála p-értéket jelez. A statisztikai térképek az MNI standard agyon kerülnek bemutatásra

térbe (MNI152) (6 szabadsági fokú regisztráció: rotáció és transzláció). Ezt követően vertexenként végeztünk multivariáns F-tesztet a két csoport közti alakváltozások azonosítására. Az így elkészített statisztikai térképeket p<0,05 szignifikancia szinten küszöböltük. A vertex analízist azokon a subcorticalis struktúrákon végeztük el, melyek között térfogatbeli különbséget találtunk.

4.3.3. Eredmények

4.3.3.1. A globális agytérfogat változása Alzheimer-kórban

A SIENAX analízis szerint az Alzheimer-betegek agytérfogata kevesebb volt a normál kontrollokhoz képest (p<0,007; nonparametrikus Mann-Whitney U-teszt). A teljes szürke és fehérállomány térfogata is csökkent volt Alzheimer-kórban (Mann-Whitney U-teszt: p<0,04 és p<0,007) (4.5 ábra).

4.3.3.2. Fokális corticalis szürkeállományi atrophia

A VBM analízis szürkeállományi atrophiát jelzett Alzheimer-betegeknél a bilateralis medialis temporalis struktúrákban (hippocampus, gyrus parahippocampalis és amygdala), temporalis corticalis struktúrákban (főleg a bal oldalon, temporalis pólus, gyrus temporalis superior, medius és inferior) és a bilateralis precuneusban és bal parietalis regiókban (lobulus inferioris parietalis, sulcus intraparietalis) (?? ábra).

4.3.3.3. Subcorticalis atrophia

A kétoldali thalamus, hippocampus és az amygdala térfogatát hasonlítottuk össze Alzheimer-betegek és egészségesek között. Mivel a Kolmogorow-Smirnov teszt azt



4.7. ábra. A thalamus méretcsökkenése Alzheimer-kórban a vertex analízis szerint. A thalamusok felszínén az F-statisztikák eredményét mutatjuk. A statisztikai küszöb p<0,05 volt (nem korrigált). A thalamusokat a következő irányokból mutatjuk: superior-posterior (bal felső), superior-anterior (jobb felső), inferior-anterior (bal középső), inferior-posterior (jobb középső), right (bal alsó), left (jobb alsó).



4.8. ábra. A bal hippocampus méretcsökkenése Alzheimer-kórban a vertex analízis szerint. A hippocampus felszínén az F-statisztikák eredményét mutatjuk. A statisztikai küszöb p < 0,05 volt (nem korrigált). A vektorok a felszíni elmozdulás irányát mutatják a két csoport között. Posterior-superior és anterior-superior nézőpontokból ábrázoltuk a hippocampust.

mutatta, hogy az adatok nem normális eloszlást követnek, Mann-Whitney U-tesztet használtunk a csoportok összehasonlítására. A thalamusok és a hippocampusok mindkét oldalon kisebbek voltak az Alzheimer-kóros betegek esetében (jobb thalamus: p<0,015; bal thalamus: p<0,015; jobb hippocampus: p<0,0071, bal hippocampus p<0,0317) (4.5 ábra). Bár az amygdalák térfogata is kisebb volt a betegekben, ez a különbség nem volt szignifikáns (p>0,53).

A vertex analízis a thalamusok antero-ventro-medialis területének az atrophiáját mutatta Alzheimer-kórban. A hippocampusok esetében a bal hippocampus testének medialis oldala mutatott szignifikáns atrophiát. A jobb oldalon a hippocampusban nem találtunk szignifikáns fokális atrophiát (4.9 és 4.9 ábra).

4.3.3.4. A subcorticalis struktúrák mérete közötti korreláció

Alzheimer-kóros betegekben a hippocampus térfogata jól korrelált a thalamus méretével mindkét oldalon (jobb: R=0,91, p<0,0003, bal: R=0,913, p<0,0002; többszörös összehasonlításra korrigálva, életkor és nem kovariáns). Az amygdalák térfogata is korrelált thalamusok térfogatával (bal: R=0,887, p<0,0006, jobb: R=0,799, p<0,0055; többszörös összehasonlításra korrigálva, életkor és nem kovariáns). A bal oldalon az amygdala és a hippocampus térfogata is korrelált betegekben (R=0,828, p<0,0031; többszörös összehasonlításra korrigálva, életkor és nem kovariáns). Az egészséges kontrollokban hasonló korrelációt nem találtunk.

4.3.4. Megbeszélés

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

A szürke- és fehérállomány atrophiája együtt okozta a teljes agy térfogatának megfogyatkozását. A neocorticalis atrophia térbeli elrendeződése megfelelt a korábbi tanulmányok alapján elvárt mintázatnak [Karas et al., 2003, Kinkingnéhun et al., 2008]. A temporalis neocortex, a parietalis cortex és a precuneus atrophiája a legkifejezettebb [Karas et al., 2007, Koedam et al., 2011].

A VBM analízis eredményeit a subcorticalis atrophia vizsgálata megerősítette. A hippocampalis és thalamicus atrophia mellett a vertex analízis a thalamus anteriomedialis aspektusán ill. a hippocampus medialis oldalán talált atrophiát. Ezek az eredmények összecsengenek Zarei és Patenaude eredményeivel [Zarei et al., 2010], akik hasonló módszerrel szintén az antero-medialis thalamus atrophiáját találták. A neuropathológiai vizsgálatok szintén a thalamus antero-medialis területének atropiáját találták [Xuereb et al., 1991]. Az atrophia hátterében feltehetőleg az anterio-dorsalis magcsoport és a lamina medullaris internában futó mamillohippocampalis pálya degenerációja okozza. A thalamus és a hippocampus közötti (a fornixon és a corpus



4.9. ábra. A thalamus, hippocampus és az amygdala térfogatának korrelációja betegekben. A jobb hippocampus és amygdala kivételével a korrelációk szignifikánsak voltak. Az adatokat mm³-ben ábrázoltuk.

mamillarén keresztül) illetve a anteriodorsalis magcsoport és a retrosplenialis terület közötti sérült kapcsolat az Alzheimer-kórban észlelhető memóriazavarral hozható összefüggésbe [Aggleton and Brown, 1999, Kaitz and Robertson, 1981].

Ami az Alzheimer-kórban észlelhető hippocampalis atrophiát illeti, korábbi MRI vizsgálatok szerint a térfogatcsökkenés leginkább a CA1 alrégiónak felel meg, mely a fej medialis és a test lateralis oldalának feleltethető meg [Frisoni et al., 2008, Scher et al., 2007, Xie et al., 2009]. A mi vizsgálatunkban a hippocampus medialis zónájának befelé irányuló deformálódását találtuk együtt az össztérfogat csökkenéssel. A felszíni deformitás megfelelhet a terület alatti alrégiók atrophiájának [Csernansky et al., 2005] és ha ez így van, akkor az általunk talált terület a subiculumnak felelhet meg. Azonban fontos megjegyezni azt, hogy a vertexek elmozdulása nem feltétlen az alatta lévő terület atrophiáját mutatja. Így az is elképzelhető, hogy az általunk észlelt változás tulajdonképpen az ellenoldalon lévő CA1 alrégió atrophiáját jelzi.

Talán még fontosabb, hogy a subcorticalis struktúrák mérete Alzheimer-kórban jól korrelál, egészségesekben azonban hasonló összefüggést nem találtunk. Zarei és kollégái a thalamus azon részének atrophiáját találták (hasonló terület, mint a mi vizsgálatunkban) mely a hippocampushoz kapcsolódik a fornixon keresztül [Zarei et al., 2010]. Másrészről a hippocampus és az amygdala között is erős kapcsolat van [Colnat-Coulbois et al., 2010]. Ez összességében arra utalhat, hogy az általunk vizsgált struktúrák atrophiája nem egymástól független. Egy magyarázat lehet, hogy az egyik struktúra primer neurodegenerációja a vele kapcsolatban lévő másik struktúra szekunder degenerációját okozza. Hasonló következtetésre jutottak pathológiai vizsgálatok is. Xuereb és kollégái szintén a thalamus anterio-dorsalis mag érintettségéről számoltak be Alzheimer-kórban [Xuereb et al., 1991]. A thalamus anterio-dorsalis magjának a kapcsolatrendszere érdekes a mi eredményeink szempontjából. Ez az elülső magcsoport egyik oldalon a temporalis lebeny medialis limbikus részéhez kapcsolódik, a másik irányba a cingularis gyrushoz [Zarei et al., 2010]. Mindkét terület kitüntetett szerepet játszik Alzheimer-kórban.

Fontos azt azonban kiemelni, hogy a fenti eredmények nem feltétlenül jelentenek ok-okozati összefüggést. Ilyen eredményeket kaphattunk volna akkor is, ha a thalamust és a hippocampust a pathológia azonos mértékben és hasonló időbeli eloszlásban érinti. További longitudinális vizsgálatok szükségesek a thalamus- és hippocampusbeli parallel atrophia hátterének tisztázásához.

Azt is fontos látni, hogy az anterodorsalis mag egy keskeny lamina az anteroventralis mag körül és a thalamus térfogatának csupán kis hányadát teszi ki. Így nem valószínű, hogy a teljes thalamus térfogatcsökkenéséért felelőssé tehető. Mivel az anterodorsalis magban találtak korábban jelentős sejtpusztulást a thalamuson belül, felmerül, hogy a térfogatcsökkenésért a gliasejtek változásai, a synapsisok pusztulása tehető felelőssé [Xuereb et al., 1991].

Az elmúlt évtizedekben több próbálkozás történt a demenciákban jelentkező subcorticalis atrophia láthatóvá tételére. Ezek a módszerek azonban kevésbé képesek közvetlenül vizualizálni az alakváltozást leíró koefficienseket (a kapott koefficiensek nem közvetlenül a deformált területet jelentik, csak annak valamiféle paraméterei, ezért a vizualizációhoz további információra van szükség [Shen et al., 2011]). Ezt a problémát az általunk alkalmazott Bayes-i keretrendszert használó vertex-alapú analízis megoldja: a feltételes valószínűségek használatával az elvárt intenzitáseloszlás együtt változik az alakkal, így a vizualizációhoz nincs szükség kiegészítő paraméterre [Patenaude et al., 2011]. A módszer továbbá a VBM analízishez képest is előnyt jelent. A FIRST nem a lokálisan átlagolt szegmentált szürkeállományból indul ki, és nincs szükség térbeli simításra sem, így alkalmas precízen lokalizált térfogatváltozások detektálására. Ennek megfelelően történhetett, hogy a tanulmányunkban futtatott VBM analízis nem talált a thalamusnak megfelelően atrophiát.

Vizsgálatunknak természetesen vannak limitációi is. Az atrophia dinamikáját leginkább longitudinális vizsgálatokkal lehetne megérteni. Ahogy azt fentebb is említettük, a felszíni vertexpontok mozgása nem feltétlenül adja meg pontosan, hogy melyik alatta lévő magcsoport atrophiájáról van szó.

4.4 A diffúziós paraméterek változásának mintázata Alzheimerkórban

The pattern of diffusion parameter changes in Alzheimer's disease, identified by means of linked independent component analysis.

Kincses ZT, Hořínek D, Szabó N, Tóth E, Csete G, Stěpán-Buksakowska I, Hort J, Vécsei L. J Alzheimers Dis. 2013;36(1):119-28.

4.4.1. Bevezetés

A különböző strukturális MRI vizsgálatok képesek az Alzheimer-kór diagnózisát nagy szenzitivitással és specificitással támogatni [Bloudek et al., 2011, Teipel et al., 2012]. Az utóbbi időben a figyelem középpontjába került képalkotó módszerek további betekintést engednek a betegség pathomechanizmusába. Ezek közül a diffúzió tenzor képalkotás kvantitatív információt tud nyújtani a víz diffúziójáról, mely indirekt jele a szöveti integritás különböző aspektusainak. Ezt kihasználva a diffúziós paraméterek már több betegség biomarkereként felmerültek [Hattori et al., 2012a, O'Dwyer et al., 2011, Rosas et al., 2006, Szabó et al., 2012].

Több tanulmány is vizsgálta a diffúziós paraméterek eltéréseit Alzheimer-kórban, ezek az évek alatt különböző módszereket használtak. Kezdetben a vizsgálatok csak az agy jól meghatározott részére koncentráltak [Bozzali et al., 2002, Choi et al., 2005], ami nagyon hipotézisorientált módszer és így a tanulmányok közti összehasonlíthatóság limitált. A későbbi vizsgálatok már egész agyat vizsgáló, voxelenkénti összehasonlít tást használtak (voxel-alapú morphometria-szerű analízis) [Medina et al., 2006, Teipel et al., 2012, Xie et al., 2006], de ez az analízis nem biztosít pontos regisztrációt a diffúziós térképek között [Smith et al., 2006]. Ez utóbbi problémát kiküszöbölendő Smith és kollégái azt javasolták, hogy az analízis korlátozódjon a fehérállományi pályarendszerek közepére, mely a gyakorlatban az FA térképek lokális maximumát jelenti [Smith et al., 2006, Liu et al., 2011].

További probléma a korábbi vizsgálatokkal, hogy az egyes diffúziós paramétereket külön-külön vizsgálják. Mivel az egyes diffúziós paraméterek különböző szöveti pathológiát jelezhetnek és ezek részben átfedőek lehetnek, feltétlenül fontos azok együttes értékelése [O'Dwyer et al., 2011]. Az általános lineáris modellre építő standard módszerek nem alkalmazhatóak jól a különböző diffúziós paraméterek térben is szétszórt mintázatának azonosításához. A modell nélküli, felfedező jellegű analízis módszerek megoldást jelenthetnek azzal, hogy a statisztikai értékelés előtt fuzionálják az adatokat a multimodális variabilitás térben történő jellemzésének érdekében [Teipel et al., 2007]. A kapcsolt független komponens analízist a közelmúltban fejlesztették ki. A módszer független komponenseket határoz meg egy multimodális térben [Groves et al., 2011], úgy, hogy a különböző modalitások információtartalmát harmonizálja.

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

4.4.2. Módszerek

4.4.2.1. Alanyok

A vizsgálatunkba 16 Alzheimer-kórban szenvedő beteget (medián életkor \pm SD: 77.5 \pm 6.71 év) és 17 egészséges kontroll személy (átlagéletkor \pm SD: 74 \pm 8.4 év) vett részt. A két csoport életkora között nem volt szignifikáns különbség (életkor: Mann-Whitney-teszt: U=84.5, z=-1.84, p=0.063, nem: $\chi^2(2, N=33)=3.51$, p=0.72). Az Alzheimer-kórban szenvedő betegeket a prágai Motol Egyetemi Kórház Neuro-lógiai Osztályának memória ambulanciájáról válogattuk be. A klinikai diagnózis az EFNS irányelveknek megfelelően került megállapításra [Hort et al., 2010]. Minden beteg neurológiai vizsgálaton esett át. Minden betegnél felvételre került a MMSE teszt, a Hachinski Ischemic Scale, a Geriatric Depression Scale és az Activity of Daily Living kérdőív. A kognitív funkciókat egy komplex neuropszichológiai teszgyűjteménnyel értékeltük.

A legtöbb beteg NMDA-receptor blokkoló vagy cholinesterase kezelésben részesült (rivastigmine: 4, donepezile: 9, memantine: 1) A 17 egészséges, normális kogníciójú alanyt családtagok, valamint reklámokra jelentkezők közül válogattuk be. Minden alany részletes neurológiai és neuropszichológiai vizsgálata történt a tanulmány keretein belül. Kizáró kritérium volt a major neurológiai vagy pszichiátriai betegség valamint a droghasználat. Minden alany (vagy törvényes képviselője) aláírta a beleegyező nyilatkozatot. A tanulmányt a helyi etikai bizottság engedélyezte.

4.4.2.2. Képalkotás

Az MRI felvételek egy 3T GE HDX MR készüléken készültek. A T1 súlyozott felvételeket 3D BRAVO szekvenciával vettük fel egy 8 csatornás fejtekerccsel (TR/TE =10.9/4.6, FOV 24×24 cm^2 , 352×224 mátrix, 1.0 mm szeletvastagság, flip angle 13°). a diffúzió súlyozott felvételek 30 diffúziós iránnyal készültek a következők szerint: TE: 93.8 ms, TR: 16000 ms, mátrix: 96x96, FOV: 23x23 cm, Flip angle: 90°, felbontás: 2.4x2.4 mm, szeletvastagság: 2.4 mm, b: 1000s/m2, NEX: 2, ASSET, 5 diffúzió súlyozás nélküli felvétel). A vizsgálat alatt szivacspárnákat használtunk a fejmozgások csökkentésére.

4.4.2.3. A képfeldolgozás

A diffúziós felvételekben először korrigáltuk az eddy-áramokból származó műtermékeket egy 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első nem diffúzió súlyozott felvételhez [Jenkinson and Smith, 2001]. A diffúziós grádiensek irányát újraszámoltuk a korrekciónak megfelelően [Leemans and Jones, 2009]. A diffúziós tenzorokat minden egyes voxelre az FSL szoftvercsomag diffúziós programjával számítottuk ki (FSL v. 4.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, [Smith et al., 2004]). Az egész agyra voxelenként kiszámítottuk az FA-t az MD-t, a fő diffúziós iránnyal parallel (λ_1) és az arra merőleges $((\lambda_2 + \lambda_3)/2)$ diffúziót.

A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a TBSS algoritmust használtuk ([Smith et al., 2006] és A.4.7 fejezet): Minden alany FA adatát egy közös térbe regisztráltuk (FMRIB58_FA) egy nemlineáris regisztrációval [Andersson et al., 2007], ami egy b-spline reprezentációját használja a warp fieldnek [Rueckert et al., 1999]. Az átlagos FA képet küszöbölésével (FA=0,2) egy skeletont hoztunk létre, mely a pálya-rendszerek közepét reprezentálja. Erre az átlagos skeletonra projektáltuk az alanyok FA adatát. A fentiekhez hasonlóan az alanyok MD, AD, RD felvételeit is az átlagos FA skeletonra vetítettük. A számítási igény csökkentése miatt az adatokat $2mm^3$ izotropikus felbontásra hoztuk. Az így kapott adatokat adtuk tovább a kapcsolt független komponens analízisnek.

4.4.2.4. Kapcsolt független komponens analízis

A kapcsolt független komponens analízis egy 'felfedező' analízis módszer, mely több modalitás információtartalmát fuzionálja. A módszert korábban Groves és munkatársai írták le [Groves et al., 2011]. Az analízis fő célja, hogy a multimodális adatban olyan csoportszintű tulajdonságokat találjon, melyek biológiailag lehetséges variabilitást reprezentálnak. Az előállított komponensek az egyes alanyokhoz rendelt súlyokból állnak, melyek azt jelzik, hogy a modalitásoknak adott kombinációja térben hogyan fejeződik ki az egyes alanyokban. Az módszer eredeti teljes verziója a multimodális adatot modalitáscsoportokon belül hasonló térbeli elrendeződésű 'aktivitásokra' bontja. A jelen vizsgálatban egy szűkített verziót használtunk, melyben csak egy modalitáscsoport volt (a különböző diffúziós paraméterek a skeletonon belül). A felbontás egy trilineáris faktorizációt jelent:

$$Y_{n,t,r} = \sum_{i=1}^{L} X_{n,i} W_{t,i} H_{i,r} + E_{n,t,r} , \qquad (4.1)$$

ahol egy n nagyságú voxeltérben $X_{n,i}$ az *i* komponens térképe, $W_{t,j}$ az *i* komponens modalitás súlya *t* modalitásra és $H_{i,r}$ az *i* komponens súlya az *r* alany esetében. Nem korrelált Gauss-os reziduálisakat feltételezve, modalitásfüggő λ_t zaj pontossággal:

$$E_{n,t,r} \sim N(0, 1/\lambda_t) \,. \tag{4.2}$$

Hogy az egyes modalitások különböző skálázását megszüntessük, a fontosság automatikus meghatározását végeztük az egyes modalitásokon (W) [Wipf and Nagarajan, 2008].

Az optimalizációs eljárás a 4.1 egyenlet megoldásait keresi, úgy, hogy a térbeli map-ek maximálisan nem Gauss-osak legyenek. A statisztikai térképeket pseudo-Z értékekké konvertáltuk, úgy hogy figyelembe vettük a változók variabilitását és a modalitások jel-zaj arányát. A statisztikai térképeket 2,3 vagy 3,1 z-értékeken küszöböltük.

4.4.3. Eredmények

A 16 beteg és a 17 kontroll kombinált adatait kapcsolt független komponens analízissel 6 komponensre bontottuk fel. A hat komponens közül csupán kettő mutatott csoportkülönbséget, amikor az alanyok súlyait összehasonlítottuk (IC 0: p<0,044; IC 3: p<0,0027). Az alanyok súlyai nem korreláltak a betegek kognitív funkcióival (MM-SE pont).

Az IC 0-t az axialis diffúzivitás dominálta (39%), de kisebb mértékben az átlagos diffúzivitás (27%), az FA (14%) és a merőleges diffúzivitás (20%) is közrejátszott a komponensben.



4.10. ábra. A kapcsolt független komponens analízis 0. komponense. Az alanysúlyok különböztek betegek és egészségesek között. (p < 0,044, magasabb betegek esetén, jobb felső grafikon). A komponenst legjobban az axialis diffúzivitás határozta meg (bal felső ábra). A statisztikai térképeket az MNI152 agyon ábrázoltuk. A kék-világoskék skála csökkenés, még a vörös-sárga skála növekedést jelez. FA: frakcionális anizotrópia, MD: átlagos diffúzivitás, L1: axialis diffúzivitás. L23: radialis diffúzivitás.

A betegek térképein az axialis diffúzivitás emelkedését láttuk több rostkereszteződésnél a forceps majorban és minorban, a corona radiatában, a fasciculus longitudinalis superiorban. Kisebb clustereket találtunk hasonló diffúziós eltérésekkel a parahippocampalis és a paraamygdalaris fehérállományban, a fornixban, a fasciculus uncinatusban és a thalamusban. A capsula internában haladó rostok megkíméltek voltak.

A megnövekedett axialis diffúzió mellett fokozott átlagos diffúziót is találtunk hasonló területeken. Ezen túl kisebb clusterekben találtunk magasabb átlagos diffúzivitást betegekben a juxtacorticalis fehérállományban. A radialis diffúzivitás szintén emelkedett betegekben hasonló területeken, mint ahol az axialis diffúzivitás változásokat találtuk. Azonban a statisztikai szignifikancia csúcsai legtöbb esetben kissé máshová lokalizálódtak mint az axialis diffúzivitás esetén. A frakcionális anizotrópia két nagyobb clusterben csökkent a forceps majorban (jobb: x=-28 mm, y=-60 mm, z=12 mm, Z_{FA} =-6.1, Z_{MD} =3.79, Z_{RD} =6.73; bal x=26 mm, y=-52 mm, z=10 mm, Z_{FA} =-4.26, Z_{MD} =4.11, Z_{RD} =5.66). Néhány kisebb cluster a juxtacorticalis fehérállományban helyezkedett el.

Az IC 3-t az axialis diffúzivitás dominálta (52%), de kisebb mértékben az átlagos diffúzivitás (29%) is hozzájárult a komponenshez. További 3 és 15%-ot jelentett az FA és a radialis diffúzivitás.

Az axialis diffúzivitás térképe emelkedett paramétert jelzett betegekben egy kis clusterben a bal parahippocampalis fehérállományban (cingulum köteg; x=-26 mm, y=-32 mm, z=-16 mm, Z_{MD} =2.75, Z_{AD} =2.39). Ezen kívül néhány egy-egy voxel méretű különbség mutatkozott a bilateralis frontalis és temporalis fehérállományban. Az átlagos diffúzivitás térképe precunealis juxtacorticalis (x=-18 mm, y=-62 mm, z=30 mm, Z_{MD} =2.83) és bal cingulum kötegben (az axialis diffúzivitás változásnak megfelelően) jelzett magasabb értéket betegekben. Kisebb clusterek voltak bilateralisan a fasciculus longitudinalis inferiorban (bal: x=-40 mm, y=-10 mm, z=-30 mm, Z_{MD} =2.4; jobb: x=40 mm, y=-10 mm, z=-28 mm, Z_{MD} =2.54). Néhány egyegy voxeles különbség ábrázolódott a frontalis, parietalis, temporalis és occipitalis fehérállományban. Az FA és radialis diffúzivitás térképek nem jeleztek különbséget a komponensben.

4.4.4. Megbeszélés

Tanulmányunkban multivariáns analízist használtunk az Alzheimer-kórban tapasztalható fehérállományi diffúziós eltérések mintázatának azonosítására. A legfőbb



4.11. ábra. A kapcsolt független komponens analízis 3. komponense. Az alanysúlyok különböztek betegek és egészségesek között. (p < 0,0027, magasabb betegek esetén, jobb felső grafikon). A komponenst legjobban az axialis diffúzivitás határozta meg (bal felső ábra). A statisztikai térképeket az MNI152 agyon ábrázoltuk. A kék-világoskék skála csökkenés, még a vörös-sárga skála növekedést jelez. FA: frakcionális anizotrópia, MD: átlagos diffúzivitás, L1: axialis diffúzivitás. L23: radialis diffúzivitás. A felvételeket 2,3 z értéken küszöböltük. A színskálák pszeudo-z értékeket mutatnak.

eredményünk, hogy a diffúziós eltéréseket az axialis diffúzivitás megnövekedése dominálja. Ez az axialis diffúzivitás növekedés a nagy pályarendszerek kereszteződésénél és a medio-temporalis struktúrák környezetében volt jellemző.

Két elmélet van az Alzheimer-kórban észlelhető fehérállományi dezintegrációról. A *retrogenesis* modell azt mondja, hogy a dezintegráció a myelogenesissel ellentétes irányba haladó folyamat [Reisberg et al., 1999]. A betegség során azok a neocorticalis asszociációs és allocorticalis vékony rostok érintettek először és leginkább, melyek a legutoljára myelinizálódnak az ontogenesis során [Bartzokis, 2004]. Az alternatív hipotézis az, hogy a fehérállományi dezintegráció a Waller-féle degenerációnak felel meg, melyet a szürkeállományi neurodegeneráció okoz [Coleman, 2005]. Eredményeink, melyek az asszociációs rostok dezintegrációját és a parahippocampalis rostok károsodását egyaránt jelezték, a két hipotézis párhuzamos igazát támogatják.

Groves és kollégái szintén Alzheimer-betegek MRI felvételeit vizsgálták a kapcsolt független komponens analízist leíró cikkükben [Groves et al., 2011]. A két vizsgálat azonban különbözik, mert ők a fehérállományi diffúziós eltérések mellett a szürkeállományi atrophiát is vizsgálták. Ennek megfelelően analízisükben a komponensek a fehérállományi dezintegráció és a kérgi atrophia komplex kovariációját írják le. Ezzel azt feltételezték, hogy a fehérállományi dezintegráció a szürkeállományi atrophiával és a neurodegenerációval kapcsolt folyamat (vagy legalábbis hasonló dinamizmust mutat). Bár ez ésszerű, a két folyamat független progresszióját sem szabad kizárni (pl.: retrogenesis modell). Talán ez lehet annak a hátterében is, hogy analízisükben az egyik komponens (#2) együtt tartalmazta a szürkeállományi atrophiát és a fehérállományi dezintegrációt és egy másik komponens kizárólag fehérállományi diffúziós eltéréseket tartalmazott (#11).

Bár az az általános vélemény, hogy Alzheimer-kórban a primer pathológia a szürkeállományt érinti, de arra is több adat utal, hogy a kognitív diszfunkció hátterében a különböző agyterületek funkcionális és/vagy strukturális szétkapcsolódása állhat [Gunning-Dixon and Raz, 2000]. Korábbi humán *in vivo* diffúzió [Liu et al., 2011] és funkcionális MRI tanulmányok [Delbeuck et al., 2003, Greicius et al., 2004] igazolták ezt a felvetést, emellett humán [Stokin et al., 2005] és állatmodellek [Desai et al., 2009] szövettani vizsgálata is megerősítette. Az is ismert, hogy az A β a fehérállományban is megtalálható [Roher et al., 2002] és a regionálisan specifikus myelindegeneráció már a τ és amyloid pathológiai megjelenése előtt kifejlődik állatmodellben. Azt is megmutatták, hogy az amyloid β 1 – 42 oligomerek gátolják a myelinformációt *in vivo* [Horiuchi et al., 2012]. Az oligodendrogliáról tudjuk, hogy érzékeny a A β -ra [Zeng et al., 2005], az oxidatív stresszre [Deng et al., 2004], azokra a faktorokra melyek központi helyet foglalnak el az Alzheimer-kór pathogenesisében [Kincses et al., 2010].

Alzheimer-kórban a diffúziós paraméterek eltérései jól ismertek, több tanulmány is foglalkozott a témával Damoiseaux et al., 2009, Rose et al., 2006, Salat et al., 2010, Smith et al., 2007d, Stricker et al., 2009, Xie et al., 2006, Zhang et al., 2007]. Leggyakrabban a callosalis és medio-temporalis fehérállomány eltéréseit találják, de az eredmények jelentős diverzitást mutatnak, melynek hátterében elsősorban a metodológiai különbségek állhatnak. Ezek a vizsgálatok azt is megmutatták, hogy a diffúziós eltérések a kognitív teljesítménnyel is korrelációt mutatnak [Bosch et al., 2012, Fellgiebel et al., 2008, Huang and Auchus, 2007]. Egy közelmúltban megjelent tanulmány több kognitív funkciót mért, de összefüggést csak az egyesített kognitív pontszámmal találtak akkor, ha a mild cognitive impairment (MCI) csoportot az Alzheimer-kóros csoporttal együtt vizsgálták (külön-külön nem volt összefüggés) [Bosch et al., 2012]. A mi vizsgálatunk hasonló eredménnyel végződött, az alanyok súlyai (mely azt mondja meg, hogy egy komponens mennyire fejeződött ki az egyes betegekben) nem mutattak korrelációt a MMSE-teszttel. Fontos azonban azt megjegyezni, hogy a MMSE egy összefoglaló pontszámot ad, mely a kognitív funkciók felületes jellemzésére alkalmas és nem vizsgálja külön az egyes domain-eket.

Korábbi vizsgálatokból tudjuk, hogy a diffúziós paraméterek különböző mintázatú változása viszonylag specifikusan jelezhet a háttérben megbújó pathológiai folyamatokat. Az axialis és radialis diffúzivitás megváltozása egérmodellben axon- ill. myelinsérülésnek felelt meg [Budde et al., 2008, Song et al., 2005, Sun et al., 2007]. Egy egérmodellt használó vizsgálatban az átmetszett idegek FA-je kezdetben csökkent, majd visszatért a normálishoz a regenráció során. Még fontosabb, hogy az FA és az axialis diffúzivitás jól korrelált az axonok számával [Lehmann et al., 2010]. Az egér nervus opticusában retinális ischaemiát követően az axialis diffúzivitás csökkent kezdetben és a radialis diffúzivitás érdemi változást nem mutatott. Ez konzisztens volt azzal, hogy ebben az időszakban axonveszteséget detektált a szövettani vizsgálat, de a myelin érintetlen volt. Később a myelin is degenerálódott és ekkor már a radialis diffúzivitás is megváltozott [Song et al., 2003]. Postmortem vizsgálatok azt mutatták, hogy a radialis diffúzió jól korrelál a myelintartalonmal [Schmierer et al., 2008a].

Természetesen a fokozott axialis diffúzivitás hátterében az is állhat, hogy a kereszteződő rostok degenerálódnak [Douaud et al., 2011]. Vizsgálatunkban olyan komponenseket találtunk, melyeket leginkább az axialis diffúzivitás változása jellemzett. Ez jelezheti azt, hogy a fehérállományban az axonveszteség a fő pathológiai folyamat Alzheimer-kórban. De természetesen direkt összefüggést csak szövettani vizsgálatokkal egybevetve lehetne igazolni. Másrészről a longitudinális vizsgálatoknak kiemelkedő jelentősége lenne a jelen vizsgálatok eredményeinek pontos magyarázatában.

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

Difference in white matter microstructure in differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease.

Hořínek D, Štěpán-Buksakowska I, Szabó N, Erickson BJ, Tóth E, Šulc V, Beneš V, Vrána J, Hort J, Nimsky C, Mohapl M, Roček M, Vécsei L, Kincses ZT.

Clin Neurol Neurosurg. 2016 Jan;140:52-9.

4.5.1. Bevezetés

A normal pressuse hydrocephalus (NPH) egy klinikai szindróma, melyet a járászavar, vizelet inkontinencia és demencia klinikai triádja jellemez [Adams et al., 1965]. a NPH és az Alzheimer-kór (AD) meglehetősen gyakran fordulnak elő az idős populációban, a prevalenciája 1.4% és 13% a 65 éves vagy idősebb korcsoportban [Hebert et al., 2003, Tanaka et al., 2009]. Az AD-val ellentétben a NPH-ban előforduló demenciát potenciálisan reverzibilisnek gondoljuk, amely kezelhető egy ventriculoperitonealis (VP) shunt beültetésével. A VP shunt beültetéséből származó eredmények nagy variabilitást mutatnak [Aygok et al., 2005, Bateman and Loiselle, 2007, Hamilton et al., 2010, Klassen and Ahlskog, 2011]; a posztoperatív válasz ráta NPH-ban 10 és 90% között változik a vizsgálatokban. A pathológiai vizsgálatok alapján a NPH és AD komorbiditása is magas, 31-75% között van [Golomb et al., 2000, Leinonen et al., 2012, Malm et al., 2013. Néhány utánkövetéses vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy ha közepes-súlyos AD patológia is társul, akkor a VP shunt beültetésétől szerény eredmény várható [Hamilton et al., 2010]. Egyes esetekben azonban a hibás diagnózis lehetőségét sem tudjuk kizárni és ez lehet az egyik számbavehető magyarázat a shunt beültetésére adott válasz elmaradására [Klassen and Ahlskog, 2011]. Amennyiben a NPH első és vezető tünete a kognitív hanyatlás, a shunt beültetését követően rosszabb prognózissal számolhatunk. Másrészről viszont, azoknál a betegeknél, akik a NPH típusos klinikumát mutatták az Alzheimer-kórra jellemző jegyek nélkül, a shunt beültetést követően javult a járás és a kogníció [Bech-Azeddine et al., 2007, Golomb et al., 2000].

a NPH-hoz társuló demenciát multifaktoriálisnak gondolják, ami mind a corticalis, mind pedig a subcorticalis szürkeállomány fogyatkozásához köthető, valamint nyomás-indukált ischaemia és vascularis okok is állhatnak a betegség mögött [Golomb et al., 2000, Tullberg et al., 2002]. a NPH-ban előforduló klasszikus klinikai triád (járászavar, vizelet inkontinencia és kognitív hanyatlás) főkét a megnagyobbodott kamrák mellett futó fehérállományi pályarendszerek kompressziójából adódik. Neuropathológiai vizsgálatokkal egyetértésben [Del Bigio et al., 2003, Ding et al., 2001], a fehérállományi eltérések főként a tágult oldalkamrák temporalis szarvának a következményei [Hong et al., 2010]. Bár a kamratágulat a fő diagnosztikus jel a NPH radiológiai értékelése során, a kamratágulat mértéke és a fehérállományi károsodás kiterjedése gyakran nincs arányban a klinikai kép súlyosságával vagy a shunt beültetésére adott válasszal [Lenfeldt et al., 2011].

Az utóbbi évtizedben számos tanulmány erősítette meg a diffúzió tenzor képalkotás (DTI) növekvő szerepét és a származtatott paraméterek jelentőségét a fehérállományi mikrostruktúra integritásának vizsgálatában, főként a demenciák differenciáldiagnosztikájában [Kim et al., 2011]. A DTI kvantitatív információt szolgáltat a víz diffúziójának irányáról és nagyságáról a szövetekben. Amíg számos DTI tanulmány kiterjedt fehérállományi integritás csökkenésről számolt be AD-ban [Kincses et al., 2013, Teipel et al., 2012] főként a temporalis, parietalis és a frontalis lebenyben, addig más vizsgálatok regionális mikrostrukturális változásokat írtak le NPH-ban egészséges alanyokhoz képest [Assaf et al., 2006, Hattingen et al., 2010, Hattori et al., 2012a, Kanno et al., 2011]. Az utóbbi években nőtt a neuroimaging módszerek szerepe a differenciáldiagnosztikában is, habár ezidáig csak néhány vizsgálat hasonlította össze a diffúziós különbségeket AD és NPH között [Hattori et al., 2011, Hattori et al., 2012a, Hong et al., 2010, Kanno et al., 2011, Kim et al., 2011].

A vizsgálatok vitathatatlan jelentősége ellenére, a metodológiai problémák miatt az eredmények összehasonlítása nehéz. Korábbi kutatások csak egyes agyterületeket vizsgáltak [Hattori et al., 2011, Hattori et al., 2012a, Hong et al., 2010, Kim et al., 2011]. Ez a módszer erősen hipotézisfüggő és más vizsgálatokkal nehezen összevethető a különböző vizsgált területek miatt. Más tanulmányok kiterjesztették az analízist az egész agyra voxel-alapú morphometriát (VBM) használva [Kanno et al., 2011]. A diffúzió tenzor képalkotás esetében a VBM stílusú analízisek nagy hibája, hogy a fehérállományban a regisztráció nem tökéletes. Ezt a regisztrációs problémát úgy lehet áthidalni, hogy a fehérállományi pályarendszerek közepét a legmagasabb FA érték alapján azonosítják és ezt használják fel a felvételek egymáshoz illesztéséhez [Smith et al., 2006] (pálya alapú térbeli statisztika - TBSS).

Több vizsgálat alkalmazott TBSS vizsgálatot NPH betegek esetében [Hattingen et al., 2010, Hattori et al., 2012a, Scheel et al., 2012]. De a NPH-hoz társult fehérállományi eltéréseket csak egészséges alanyokhoz képest vizsgálták, nem hasonlították össze más demenciát okozó kórképekkel. Tanulmányunkban összehasonlítjuk a teljes agyi fehérállomány integritását AD és NPH betegekben. Feltételezzük, hogy a két betegségben észlelt fehérállományi elváltozások eltérő térbeli eloszlást és mintázatot mutatnak, mely alapján elkülöníthetőek lesznek.

4.5.2. Módszerek

4.5.2.1. Alanyok

Osszesen 48 alany vett részt a vizsgálatban: 17 NPH beteg (átlagéletkor: 76.18, SD: 8.38), 14 AD beteg (átlagéletkor: 78.92, SD: 6.31) és 17 egészséges alany (átlagéletkor: 74.06, SD: 8.11). Az idiopátiás NPH-el diagnosztizált betegek a prágai Central Military Kórház Idegsebészeti Klinikájáról kerültek beválogatásra egy tapasztalt idegsebész által a NPH klinikai diagnosztikus kritériumainak jelenléte alapján, beleértve a járászavart, demenciát és vizelet inkontinenciát [?]. Azok az alanyok, akik egyéb neurológiai, pszichiátriai betegségben szenvedtek vagy anamnesztikus koponyatraumájuk volt, kizárásra kerültek. A beválogatásra került 17 NPH alany esetében mértük a 10 másodperces járástávolságot, illetve hogy ülő helyzetből mennyi ideig tart nekik felállni. Diagnosztikus lumbálpunkciós teszt és neuropszichológiai értékelés történt. Minden beteg kapott VP shunt-öt. Azokban az esetekben, amikor a lumbálpunkciós teszt bizonytalan eredményt hozott, ott a VP shunt beültetése előtt egy 120 órás külső drenázs tesztet is végeztünk. Végül a NPH csoportba azok kerültek, akik pozitív klinikai eredményt adtak a tesztre. Azok a betegek, akiknél a teszt nem járt eredménnyel, kizárásra kerültek a további vizsgálatból. A NPH diagnózisát a VP shunt beültetése és a klinikai kép javulása után mondtuk ki. Az MRI vizsgálat minden esetben a VP shunt beültetése előtt készült el.

A kontroll alanyok azon egészséges alanyok közül kerültek kiválasztásra (betegek hozzátartozói, hirdetésre jelentkezők), akik nem szenvedtek neurológiai vagy pszichiátriai betegségben. Nem volt különbség az alanyok életkora (AD vs. kontroll p < 0.28; AD vs. NPH: p < 0.16; NPH vs. kontroll: p < 0.77) és nemi eloszlása között (p < 0.36, p < 0.09, p < 0.44). Az alábbi társbetegségek fordultak elő a betegeknél: hypertonia, hyperlipidemia, hypothyreosis, benignus prosztata megnagyobbodás, COPD, depresszió, cardiomyopathia, hyperuricaemia és diabetes mellitus. Minden AD beteget a prágai Motol Hospital neurológusa válogatott be. A klinikai diagnózist a NINCDS-ADRDA alapján és az aktuális EFNS irányelvek alapján állították fel [Hort et al., 2010]. A vizsgálat protokollját a helyi Etikai Bizottság jóváhagyta és minden alany (vagy hivatalos gyámja) aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

4.5.2.2. Képalkotás

Az MRI méréseket egy 3T GE Signa HDx MRI scanneren végeztük a prágai Military Hospitalban. Minden szekvenciát egy 8 csatornás head-coil-al mértünk. Az MRI protokollt T1 súlyozott nagy felbontású 3D BRAVO szekvenciával végeztük (TR: 10.9, TE: 4.6 ms, mátrix: 352x224, FOV:24x24 cm, flip angle: 13°, in-plane felbontás: 0.68x1.07 mm^2 , szeletvastagság: 1 mm). A klinikai rutin részeként a betegeknek T2 súlyozott és FLAIR felvétel is készült, hogy kizárjuk a jelentős vascularis károsodásokkal járó demens betegeket. Ezek a felvételek nem voltak elérhetőek vizsgálatunkhoz. A DTI mérésekhez diffúzió súlyozott single-shot echo-planar imaging-et használtunk (b = $1000s/m^2$ képek 30 nem kolineáris diffúziós irányból, 5 nem diffúzió súlyozott referencia képpel, TR: 16,000 ms, TE: 89 ms, mátrix: 128x128, FOV: 24x24 cm, flip angle: 90°, in-plane felbontás: $1.8x1.8mm^2$, szeletvastagság: 2.4 mm).

4.5.2.3. A képfeldolgozás

A diffúziós felvételekben először korrigáltuk az eddy-áramokból származó műtermékeket egy 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első nem diffúzió súlyozott felvételhez [Jenkinson and Smith, 2001]. A diffúziós grádiensek irányát újraszámoltuk a korrekciónak megfelelően [Leemans and Jones, 2009]. A diffúziós tenzorokat minden egyes voxelre az FSL szoftvercsomag diffúziós programjával számítottuk ki (FSL v. 4.0; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, [Smith et al., 2004]). Az egész agyra voxelenként kiszámítottuk az FA-t az MD-t, a fő diffúziós iránnyal parallel (λ_1) és az arra merőleges (($\lambda_2 + \lambda_3$)/2) diffúziót.

A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a TBSS algoritmust használtuk ([Smith et al., 2006] és A.4.7 fejezet): Minden alany FA adatát közös térbe regisztráltuk (FMRIB58_FA) egy nemlineáris regisztrációval [Andersson et al., 2007], ami egy b-spline reprezentációját használja a warp fieldnek [Rueckert et al., 1999]. Az átlagos FA képet küszöbölésével (FA=0,2) egy skeletont hoztunk létre, mely a pályarendszerek közepét reprezentálja. Erre az átlagos skeletonra projektáltuk az alanyok FA adatát. Az így létrejött skeletonizált, és így pontosan egymáshoz regisztrált adatokon végeztük el a voxelenkénti statisztikát. A statisztikai elemzéshez standard GLM módszert használtunk. A modell a csoport-hovatartozást kódolta. A statisztikai következtetést permutációs teszttel végeztük (5000 permutáció) ahogy azt az FSL programcsomagban kódolták [Nichols and Holmes, 2002]. A statisztikai térképek küszöbölésre a TFCE módszert használtuk [Smith and Nichols, 2009]. AD és NPH betegek esetében az oldalkamrákra, a harmadik agykamrára és a Sylvius-árokra maszkot készítettünk a T1 súlyozott képek alapján. A liquortér téfogatát ezen maszkok alapján határoztuk meg és a TBSS analízisben használtuk fel, hogy a liquortér méretét és a diffúziós paramétereket korreláltassuk. Ebben az analízisben csoportspecifikus fehérállományi vázat használtunk minden egyes csoportnál.

Hogy az esetleges regisztrációs hibákat kiküszöböljük, a csoport-összehasonlításból és csoportkorrelációból származó TBSS-eredményeket az FSL programcsomag "TBSS deproject" algoritmusát felhasználva visszavetítettük az eredeti FA vázra. Az így keletkezett képeket a regisztrációs műtermékeket keresve, egyesével ellenőriztük.

4.5.3. Eredmények

4.5.3.1. Regisztrációs hibák

Az eredmények eredeti térben való vizsgálata azt mutatta, hogy a regisztráció a thalamus és a capsula interna területén nem volt megbízható a NPH csoportban. Más csoportban nem találtunk hibás regisztrációt és a NPH csoportban hibásnak talált területeket kizártuk a további elemzésből.

4.5.3.2. Fehérállományi eltérések NPH betegekben a kontrollcsoporthoz képest

A fehérállomány csoportszintű voxel-alapú statisztikai elemzése azt mutatta, hogy a fehérállományi pályarendszerek közepe sérült NPH betegekben a kontrollokhoz képest (4.12 ábra). Magasabb FA értéket találtunk a corticofugalis rostokban a frontalis lebenyből a parietalis cortexbe. Csökkent FA-t detektáltunk a corpus callosumban, főként a splenium területén. További csökkent FA-t mutató területeket találtunk a bal parietalis és temporalis lebeny területén. A kétoldali radiatio opticában betegek esetén csökkent FA-t találtunk. Magasabb MD értéket találtunk a betegekben szinte a teljes agy területén, kivéve a juxtacorticalis fehérállományt. Átfedő területeken, kiterjedten a fehérállományban megnövekedett axialis diffúzivitást (L1) találtunk, mely nem mutatott átfedést az FA változás által érintett területekkel. A perpendicularis diffúzivitás is nőtt, de ez a változás nem észlelhető a corticofugalis rostok esetében.



4.12. ábra. Fehérállományi diffúziós eltérések NPH betegekben egészségesekhez képest. Az egymás alatt lévő sorokban azokat a fehérállományi pályákat jelöltük, melyek FA értéke, axialis diffúzivitása (L1), átlagos diffúzivitása (MD) és radialis diffúzivitása (RD) különbözik a két csoport között. a NPH-ban magasabb értékeket zölddel, az egészségesekben magasabb értékeket kékkel jelöltük. A szignifikáns clustereket megvastagítottuk a jobb láthatóság kedvéért. A statisztikai eredményeket az átlagos FA skeletonra vetítettük. A statisztikai térképekre p<0,05szignifikanciaküszöböt határoztunk meg és többszörös összehasonlításokra korrigáltuk.



4.13. ábra. Fehérállományi diffúziós eltérések Alzheimer-betegekben egészségesekhez képest. A magasabb FA-t zölddel, az alacsonyabb átlagos diffúzivitást kékkel jelöltük. A statisztikai eredményeket az átlagos FA skeletonra vetítettük. A statisztikai térképeket p<0,05-re küszöböltük és többszörös összehasonlításokra korrigáltuk.

4.5.3.3. Fehérállományi eltérések AD betegekben kontrollokhoz képest

Nem találtunk FA különbséget a beteg és kontroll csoport között. Az MD a betegcsoportban a bal oldali parieto-temporalis fehérállományban nőtt (4.13 ábra). A statisztikai küszöbértéket csökkentve ez az eltérés bilateralis lett és a frontalis fehérállományt is érintette. Az L1 szintén nőtt a frontalis, parietalis és temporalis lebeny területén, úgy, mint az agytörzs, illetve az occipitalis lebeny fehérállományában. Nem találtunk különbséget a RD tekintetében.

4.5.3.4. Fehérállományi mikrostruktúra összehasonlítása AD és NPH betegeben

a NPH csoportban emelkedett FA-t találtunk a corticofugalis pályákban. Az FA csökkent a NPH betegekben a corpus callosum spleniumában (4.14 ábra). A bilateralis corticofugalis rostok a frontalis és parietalis lebeny területén mutattak növekedett MD értéket a NPH csoportban. Csökkent MD értéket nem találtunk. Az AD csoportban növekedett L1-et detektáltunk a corpus callosum spleniumának jobb oldalán, míg a NPH csoportban is találtunk növekedett L1-et a kétoldali corticofugalis rostokban. a NPH csoportban a RD magasabb volt a jobb oldali parietalis és frontalis fehérállományban, az oldalkamra elülső és hátulsó szarvának szomszédságában.

4.5.3.5. Kamramérettel összefüggő diffúzivitás eltérések

Az AD betegek esetében negatív korrelációt találtunk az oldalkamrák mérete és a bal frontalis fehérállományi FA értéke között és a Sylvius-árok mérete és a jobb oldali splénium FA értéke között. Emellett pozitív összefüggés mutatható ki az RD értéke, a corpus callosum spleniuma és a Sylvius-árok mérete között. Nem volt összefüggés a harmadik agykamra és a diffúziós paraméterek között (4.15 ábra). a NPH betegeknél pozitív korrelációt detektáltunk a harmadik agykamra mérete, a bilateralis frontalis fehérállomány (bal oldali túlsúllyal) és az oldalkamra elülső szarva melletti FA értéke között. Negatív korrelációt találtunk a corpus callosum spleniumának RD értéke és a fent említett struktúrák között. Az oldalkamrák méretei, valamint a Sylvius-árok mérete nem mutatott összefüggést a diffúziós paraméterekkel.



4.14. ábra. Fehérállományi diffúziós eltérése K3 PH és Alzheimer-betegek között. A kék szín a NPH-ban nagyobb paramétereket, a piros szín az Alzheimerben nagyobb paramétereket jelöli. A statisztikai eredményeket az átlagos FA skeletonra vetítettük. A statisztikai térképeket p<0,05-re küszöböltük és többszörös összehasonlításokra korrigáltuk.



4.15. ábra. Fehérállományi diffúziós eltérések és a liquorterek térfogata közti korreláció. A negatív korrelációkat kék a pozitív korrelációkat piros színnel jelöltük. Az első sorban az FA negatív korrelációt mutatott a II. kamra méretével. A második sorban a radialis diffúzivitás és a Sylvius-árok méretének pozitív korrelációját ábrázoltuk. A harmadik sorban a Sylvius-árok méretének és a radialis diffúzivitás negatív korrelációját mutatjuk be. A negyedik és ötödik sorban az FA és a radialis diffúzivitás korrelációját ábrázoltuk a III. agykamra méretével. A statisztikai eredményeket az átlagos FA skeletonra vetítettük. A statisztikai térképeket p<0,05-re küszöböltük és többszörös összehasonlításokra korrigáltuk.

4.5.4. Megbeszélés

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

Eredményeink összecsengnek a korábbi DTI vizsgálatokkal NPH-ban. Hattori és munkacsoportja [Hattori et al., 2012a] egy TBSS-ROI elemzés kombinációját alkalmazva növekedett FA-t talált a capsula interna és a corticospinalis pálya területén, emellett csökkent FA-ről számolt be a periventricularis fehérállomány és a splenium posterior területén. Ugyanezt a módszert alkalmazva Hattingen [Hattingen et al., 2010] jelentős FA és MD csökkenésről írt a corpus callosumban, valamint magasabb FA és MD értékeket talált a piramis pálya periventricularis szakaszán. Hasonló eredményre jutott Kanno [Kanno et al., 2011], akik VBM analízist alkalmazva növekedett MD-t találtak a periventricularis területeken és csökkent FA-t a corpus callosumban és subcorticalis részeken. Nemrégiben hasonló eredményeket közöltek NPH betegekben VP shunt beültetése előtt [Scheel et al., 2012]. Eredményeink hasonlóak a legfrissebb állatmodellen végzett DTI vizsgálathoz is, mely során kaolin-indukált hydrocephalusos rágcsálókon regionalisan heterogén diffúziós eltéréseket találtak [Yuan et al., 2012].

A corpus callosumban és a posterior periventricularis fehérállományi rostokban mért FA csökkenés NPH-ban magyarázható lehet a callosalis és periventricularis rostok mechanikus nyomásával, mely axondegenerációhoz vezet [Ding et al., 2001]. A liquor beivódása a periventricularis fehérállományba megnövekedett nyomást okoz, és a következményes extracellularis oedema szintén befolyásolhatja a megváltozott diffúziós paramétereket [Medina and Gaviria, 2008]. További magyarázat lehet, hogy a kamrák feszülése a corpus callosum rostjainak főként antero-posterior irányú feszüléséhez vezethet és a splenium rostjainak craniocaudalis feszülését okozhatja. Mindkét esetben a feszülés merőleges a fő rostirányra a corpus callosumban, ami csökkent FA-t és növekedett RD-t eredményezhet [Hattori et al., 2011]. A megnövekedett FA hátterében két alternatív hipotézist tartunk valószínűnek, ami főként a megnövekedett L1 következménye lehet a periventricularis corticofugalis rostok tekintetében. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a megnőtt mechanikai nyomás, ami a csökkent liquor felzívódásból adódik, kamrafeszüléshez vezet és nyomja a fehérállományi rostokat, ami pedig a kanyargó rostok számát csökkenti egy voxelben, ez pedig a víz növekedett diffúzióját eredményezi a rostokkal párhuzamosan. A másik magyarázat az lehet, hogy a kereszteződő rostok, melyek a corpus callosumon keresztül futnak (ahol a csökkent FA-t találtuk), degenerációja következtében csökken a perpendicularis diffúzivitás. Habár nem találtunk csökkenést a RD-ban, mégis a második hipotézis tűnik valószínűbbnek.

A NPH diagnózisa során az Alzheimer-kór jelenti a legfontosabb differenciáldiagnosztikai kérdést és gyakran a NPH társbetegségeként azonosítják. A mi vizsgálatunk is, egy korábbi DTI tanulmányhoz hasonlóan [Sexton et al., 2011], megnövekedett MD értékeket talált AD-ben a kontroll csoporthoz képest. Magas MD értéket magyarázhat a csökkent axonalis átmérő és a megnőtt extracelluláris tér, ami a liquor megnőtt diffúziójának eredménye a periventricularis térben. Ez pedig együtt jár a valószínűsíthetően emelkedett intraparenchymalis liquor termeléssel és a növekedett agyi perfúzióval [Hattori et al., 2011, Ivkovic et al., 2013]. A regionális változások bal oldalon kifejezettebben jelentkeztek, habár a statisztikai küszöb csökkentésével mindkét oldalon mutatkoztak eltérések.

Tanulmányunkban nem mutattunk ki FA csökkenést Alzheimer-betegekben. Ez ellentétben áll a korábbi TBSS eredményekkel, ahol FA csökkenést írtak le számos agyterületen. Ezen vizsgálatok többsége azonban sokkal megengedőbb statisztikai küszöbértéket alkalmazott [Liu et al., 2011, Salat et al., 2010] vagy több diffúziós irányból számolta a származtatott paramétereket [Damoiseaux et al., 2009]. Habár nem találtunk FA különbséget az AD betegek és egészségesek között, találtunk növekedett L1-et a temporalis, parietalis és frontalis lebeny területén. A növekedett L1-et magyarázhatja a megnőtt extra-axonalis tér, ami a csökkent axondenzitás és a gyorsabb parallel diffúzió eredménye [Sun et al., 2008]. A Kim közleménye szerinti L1 változás talán egyszerűen csak az axonalis károsodást jelzi, ami a Waller-degenerációt követően másodlagosan alakul ki [Kim et al., 2006a]. Legutóbbi vizsgálatunkban, melyben egy teljesen új, modell nélküli elemzést használtunk, a megnövekedett L1 a fő komponense a diffúziós paraméterek változásának. A változások mintázata arra enged következtetni, hogy a késői myelinizációjú rostok dezintegrációja és a Wallerdegenerációhoz társuló dezintegráció együttesen zajlik, megfelelve a retrogenezis és a Waller-degeneráció hipotézisének [Kincses et al., 2013].

Néhány vizsgálat diffúziós paraméterek felhasználásával különítette el a NPH-t az egyéb demenciáktól. Kanno és munkatársai VBM elemzést alkalmazva hasonlította össze a NPH, AD és Parkinson-kórral diagnosztizált betegeket [Kanno et al., 2011]. Ebben leírták, hogy az MD magasabb a periventricularis fehérállományban NPH betegekben AD-hez és PD-hez hasonlítva. Kutatásukban a bal oldali subcorticalis fehérállomány MD értéke volt magasabb AD és PD betegekben NPH-hoz képest. A legjelentősebb FA változást a corpus callosum spleniumában írták le NPH-ban AD-hez és PD-hez képest is, ahogy mi is találtuk. Az egészséges alanyok adatainak felhasználásával a diffúziós paraméterek változásának irányát is meg tudtuk határozni a betegségekben. Hattori [Hattori et al., 2011] pálya-specifikus ROI-t alkalmazva növekedett FA-t és L1-et talált a corticospinalis pályában NPH betegekben. Ez az eltérés 94%-os szenzitivitást és 80%-os specificitást mutatott az AD és PD-től való elkülönítésben. Egy másik vizsgálat Hattori metodológiáját alkalmazva eltérést talált a fornix pathológiájában NPH és AD betegek között [Hattori et al., 2012b], ahol is alacsonyabb FA-t igazoltak mindkét csoportban azzal a különbséggel, hogy a fornixnak mekkora része érintett (NPH-ban volt nagyobb).

Vizsgálatunk másik jelentős eredménye, hogy összefüggést tudtunk kimutatni a diffúziós paraméterek és a külső-belső liquorterek tágassága között. AD-ben a kamrák tágulását ex vacuo jelenségnek gondolják, ezért az FA csökkenés, ami korrelál a kamrák tágasságával, jele lehet a zajló neurodegenerációnak. Ezzel szemben, a pozitív korreláció a periventricularis FA és a harmadik agykamra tágassága között egy mechanikai hatás lehet, amit a megnövekedett kamrai nyomás okoz. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a harmadik agykamra tágasságának mérése fontos helyet foglal el a NPH diagnózisában alkalmazott különböző liquortér-térfogat számítások és indexek között [Yamada et al., 2015].

Valószínűleg az alanyok közti voxel-alapú módszer (amik közé a TBSS is tartozik) legnagyobb hátránya a regisztráció. Nemrégiben, egy parametrikus modell-illesztéses eljárást fejlesztettek ki, ami az egész agy formájának illesztéséhez MD-hisztogrammot használ [Ivkovic et al., 2013]. Ez a módszer hasznosnak bizonyult a NPH és AD közti differenciálásban, kihagyva az alanyok közti regisztrációt. Habár ez a módszer nem szolgál térbeli információval, mégis kulcsfontosságú lehet a diffúziós eltérések természetének leírásában.

A probléma a DTI mérésekkel a klinikai megvalósíthatóság. A diffúziós tenzor képalkotás feldolgozása időigényes, ezért klinikai alkalmazása kihívást jelent. Mindent összevetve a DTI mégis nagy jelentőséggel bíró módszer a fehérállományi eltérések vizsgálatában. Fontos lenne DTI felvételek készítése a VP shunt beültetését követően is, hogy validálni lehessen a DTI értékeket azon betegeknél, akik pozitívan regáltak a beavatkozásra.

4.6 A preklinikai Huntington-kór diffúzió tenzor biomarkerei

Diffusion MRI Measured White Matter Microstructure as a Biomarker of Neurodegeneration in preclinical Huntington's Disease. Kincses ZT, Szabó N, Tóth E, Zádori D, Faragó P, Németh D, Janacsek K, Babos M, Klivényi P, Vécsei L

Ideggyogy Sz. 2013 Nov 30;66(11-12):399-405

4.6.1. Bevezetés

A Huntington-kór gyógyíthatatlan, trinukleotid expanzióval járó neurodegeneratív betegség. A CAG repeat-ek száma meghatározza a betegség lefolyását [Quarrell et al., 2007]. Évtizedekkel a motoros és kognitív tünetek megjelenése előtt a neurodegeneráció már folyamatban van, ennek jeleként az agy strukturális elváltozásai is észlelhetőek [Della Nave et al., 2010, Rosas et al., 2006]. Elméletileg egy potenciális neuroprotektív kezelés indításának ideális ideje ezen tünetmentes időszakban lenne. A kezelés hatékonyságának monitorizálására in vivo biomarkerek feltétlenül szükségesek [Paulsen et al., 2010, Puri et al., 2008, Tabrizi et al., 2011]. Több neurokémiai [Hu et al., 2011, Long et al., 2012] kognitív [Papp et al., 2011, Vaccarino et al., 2011] és imaging [Majid et al., 2011, Puri et al., 2008] marker lehetséges szerepe felmerült. Az egyik ilyen markert, mely klinikai vizsgálatokban is *surrogate marker*-ként szerepelhet a képalkotó módszerek szolgáltatják [Paulsen et al., 2010, Puri et al., 2008, Tabrizi et al., 2011].

A voxel-alapú morphometria vizsgálatok a betegség csaknem összes stádiumában atrophiát talált. A teljes szürkeállományi térfogat csökken Huntington-kórban [Bohanna et al., 2011, Paulsen et al., 2010]. Longitudinális MRI vizsgálatok azt mutatták, hogy a Huntington-betegek atrophiarátája gyorsabb mint az egészséges kontrolloké [Aylward et al., 2011, Tabrizi et al., 2011]. Egy VBM analízis a striatum dorsoventralis atrophiáját írta le [Gárdián and Vécsei, 2004] ami hasonlít a szövettani vizsgálatok eredményeihez [Gutekunst et al., 1999]. A striatalis atrophia olyan marker, amit már több tanulmány is leírt Huntington-kórban [Douaud et al., 2006, Kassubek et al., 2004, Mühlau et al., 2007a, Paulsen et al., 2010, Reading et al., 2005]. Az is ismert, hogy a magasabb CAG repeat szám gyorsabb atrophiával van összefüggésben [Henley et al., 2009b, Ruocco et al., 2006]. A fehérállományi dezintegrációt is több tanulmány vizsgálta Huntington-kórban, különböző módszerekkel. A corpus callosumban regionálisan specifikus FA csökkenést találtak preszimptomatikus Huntington-kórban [Rosas et al., 2006, Rosas et al., 2010]. A symptomás betegekben ezek az elváltozások sokkal kifejezettebbek voltak. Azt is megmutatták, hogy az FA változása már egy éves perióduson belül is mérhető nagyságú [Weaver et al., 2009]. Egy VBM analízis az FA diffúz csökkenését találta Huntington-betegek fehérállományában [Reading et al., 2005]. A közelmúltban egy support vector machine multivariáns analízis regionálisan specifikus FA eltéréseket talált preklinikai Huntington-kóros betegek és egészséges kontrollok között [Klöppel et al., 2008].

A fenti vizsgálatok elvitathatatlan érdeme ellenére a specificitáson még javítani kell. A ROI és traktográfia alapú vizsgálatoknak a térbeli lokalizációs ereje alacsony. A VBM stílusú analízisek gyengesége a regisztrációs hibákban áll, mely a fehérállományban különösen nagy lehet. A pálya alapú térbeli statisztikai módszer (TBSS) a közelmúltban vált elérhetővé a neurodegenerációhoz kötődő fehérállományi dezintegráció vizsgálatához. A módszer a regisztrációs hibák lehetőségét csökkenti azzal, hogy a fehérállományi rostok közepét vizsgálja, mely a gyakorlatban a lokális FA maximumot jelenti [Smith et al., 2006]. Ezzel a módszerrel már több kutatócsoport is talált diffúziós eltéréseket preszimptomatikus és szimptomatikus Huntington-kórban [Bohanna et al., 2011, Della Nave et al., 2010, Stoffers et al., 2010, Weaver et al., 2009]. Mindazonáltal egyik tanulmány sem talált összefüggést a neurodegenerációt leíró paraméterekkel. Mivel Huntington-kórban a neurodegeneráció tempója függ a CAG repeat számtól és attól, hogy a neuronok mióta vannak kitéve neurotoxikus hatásnak [Gárdián and Vécsei, 2004], a neurodegenerációt mérő paraméter lehet a CAG repeat szám és az életkor egyszerű szorzata.

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

4.6.2. Módszertan

4.6.2.1. Alanyok

A vizsgálatban hét preszimptomatikus, mutációt hordozó beteg és 10 kontroll személy vett részt. A betegeknek nem volt motoros tünetük (ezt a Unified Huntington
	Beteg	Kontroll
Ν	7	10
Életkor (átlag \pm SD)	$36.57{\pm}10.33$	$37.10 {\pm} 9.23$
Nem (férfi)	4	4
CAG átlag (range)	42.29(37-50)	N.A.
YTO* átlag (range)	$19.81 \ (9.7-35.53)$	N.A.
UHDRS	0	N.A.

4.2. táblázat. Az alanyok demográfiai adatai és klinikai jellemzői. UHDRS: Unified Hungington Disease Rating Scale, YTO: Years to Onset: a tünetek várható megjelenése előtti idő [Langbehn et al., 2004].

Teszt	Átlag	Terjedelem
MMSE	29.5	28-30
Digit Span	6.57	5-8
Backward Digit Span	4.86	3-7
Listening Span	3.38	2.66-5
Semantic fluency	25	20-31.5

4.3. táblázat. A betegek kognitív teljesítménye. Minden érték a normál tartományban volt.

Disease Rating Scale-en mértük) (4.2 táblázat). A betegek kognitív teljesítményét a MMSE teszttel, a Digit Span teszttel, a backward Digit Span teszttel, Listening Span Task teszttel és Semantic Fluency teszttel vizsgáltuk (4.3 táblázat). Ezek alapján a betegek nem szenvedtek lényeges kognitív diszfunkcióban. A betegek nem szedtek rendszeresen gyógyszert. A kontrolloknak nem volt semmilyen neurológiai vagy pszichiátriai betegségük. A vizsgálatban résztvevők elmondásuk szerint nem fogyasztottak rendszeresen nagyobb mennyiségű alkoholt és drogokat sem használtak. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság engedélyezte és az alanyok aláírták a beleegyező nyilatkozatot (etikai engedély szám: 86/2009).

4.6.2.2. Képalkotás

Az MR felvételek egy 1.5 T GE Signa Excite HDxt MR készülékkel készültek. Minden résztvevőről 3D FSPGR felvételek (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, flip angle: 15°, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szelet vastagság: 1 mm), FLAIR felvétel (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, Dőlésszög: 15 fok, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szeletvastagság: 1 mm) és 60 irányú diffúzió súlyozott felvétel 6 nem diffúzió súlyozott referencia felvétellel (TE: 93.8 ms, TR: 16000 ms, matrix: 96x96, FOV: 23x23 cm, flip angle: 90°, "in-plane"-felbontás: 2.4x2.4 mm szeletvastagság: 2.4 mm, b: 1000 s/mm2, NEX: 2, ASSET) készült.

4.6.2.3. A diffúziós felvételek értékelése

A diffúziós felvételekben először korrigáltuk az eddy-áramokból származó műtermékeket egy 12 szabadsági fokú lineáris regisztrációval az első nem-diffúziósúlyozott felvételhez [Jenkinson and Smith, 2001]. A diffúziós tenzorokat mindenegyes voxelre az FSL szoftvercsomag diffúziós programjával számítottuk ki (FSL v. 4.0; www.fmrib. ox.ac.uk/fsl, [Smith et al., 2004]). Az egész agyra voxelenként kiszámítottuk az FA-t az MD-t, a fő diffúziós iránnyal parallel (λ_1) és az arra merőleges (($\lambda_2 + \lambda_3$)/2) diffúziót.

A regisztrációs hibák elkerülésének érdekében a TBSS algoritmust használtuk ([Smith et al., 2006] és A.4.7 fejezet): Minden alany FA adatát egy közös térbe regisztráltuk (FMRIB58_FA) egy nemlineáris regisztrációval [Andersson et al., 2007], ami egy b-spline reprezentációját használja a warp fieldnek [Rueckert et al., 1999]. Az átlagos FA képet küszöbölésével (FA=0,2) egy skeletont hoztunk létre, mely a pályarendszerek közepét reprezentálja. Erre az átlagos skeletonra projektáltuk az alanyok FA adatát. Az így létrejött skeletonizált, és így pontosan egymáshoz regisztrált adatokon végeztük el a voxelenkénti statisztikát. A statisztikai elemzéshez standard GLM módszert használtunk. A model a csoport-hovatartozást valamint a neurodegenerációs pont (CAG repeat szám és az életkor szorzata) kódolta. A statisztikai következtetést permutációs teszttel végeztük (5000 permutáció) ahogy azt az FSL programcsomagban kódolták [Nichols and Holmes, 2002]. A küszöbölésre a TFCE módszert használtuk [Smith and Nichols, 2009], küszöbnek p<0,05-öt választottunk, az eredményeket a többszörös összehasonlításokra korrigáltuk. Hasonló analízist végeztük az átlagos, axialis és radialis diffúzivitásra.

4.6.3. Eredmények

A fehérállományi rostrendszerek közepén a voxelenkénti összehasonlítás csökkent FA-t talált a corpus callosumban (p<0,003, korrigált, maximum t-érték = 5,15, standard tér koordináták: x=18mm, y=-16mm, z=36mm) preszimptomatikus betegek esetében. Magasabb FA-t nem találtunk. Az átlagos diffúzivitás és a radialis diffúzivitás magasabb volt a mutációt hordozó alanyokban gyakorlatilag mindenütt a fehérállományban (p<0,04, korrigált). Az axialis diffúzivitás szintén magasabb volt bal oldalon a splenium és genu corporis callosiban, a capsula internában és externában, a radiatio thalamicában és a temporalis lebenyi fehérállományban (p<0,02, korrigált).



4.16. ábra. A preklinikai Huntington-betegekben észlelhető fehérállományi diffúziós eltérések. Az FA különbségeket az első sorban ábrázoltuk. A különbségeket kivastagítottuk a jobb láthatóságért (zöld) és a megfelelő t-értékeket erre vetítettük rá (piros-sárga skála). A második sorban az axialis diffúzivitást, a harmadik sorban a radialis diffúzivitást ábrázoltuk. Az utolsó sor az átlagos diffúzivitás eltéréseit mutatja. A különbségeket p<0,05 szinten küszöböltük. A színskálák t-értékeket jelölnek.



4.17. ábra. A corpus callosum diffúziós paraméterei a két csoportban. Az átlagos diffúziós paramétereket a skeleton középső sagittalis síkjának megfelelően a corpus callosumban számoltuk. A különbségek a két csoport között szignifikánsak voltak az FA és az átlagos diffúzivitás esetében (p < 0,001, korrigált).

A kumulatív neurodegenerációs pont, melyet a CAG repeat szám és az életkor szorzataként számoltunk korrelációt mutatott az FA értékkel a bal frontalis fehérállományban a precentralis gyrusban, a superior corona radiatában és a capsula externában p<0,04, korrigált). Az átlagos diffúzivitás nem mutatott korrelációt a neurodegenerációs ponttal (p>0,1). A CAG repeat számmal nem találtunk korrelációt (p>0.05).

4.6.4. Megbeszélés

Vizsgálatunkban a fehérállomány mikrostruktúráját jellemző diffúziós paraméterek eltéréseit találtuk tünetmentes Huntington-kóros betegekben. A neurodegeneráció fokát leíró pontszám (CAG repeat szám és az életkor szorzata) korrelált a bal frontalis fehérállomány mikrostruktúráját leíró diffúziós paraméterekkel.

A fehérállományban a víz anizotropikus diffúzióját meghatározó ultrastruktúra nem pontosan ismert. Legvalószínűbb, hogy a periaxonalis myelinhüvely valamint az intraaxonalis struktúrák (pl. neurofilamentek) és az axonmembrán lehet felelős a víz diffúziójának korlátozásáért. Az általunk vizsgált diffúziós paraméterek közül a FA bár szenzitív, de szövettani szempontból nem specifikus marker. A longitudinális diffúzivitás változását a axonok számával hozzák összefüggésbe, míg a perpendicularis diffúzivitás feltehetőleg a myelinhüvely állapotát jellemzi [Kim et al., 2006b,Sun et al., 2006].

Megváltozott diffúziós paramétereket (mint csökkent FA megnövekedett axialis és radialis diffúzivitás) gyakran mérnek Huntington-kórban. A betegség különböző szakaszában mért különböző kiterjedésű elváltozások oka leginkább a különböző módszertanban rejlik. Mascalchi a mutációt hordozók vizsgálatakor emelkedett ADC-t mért a striatumban és a periventricularis fehérállományban [Mascalchi et al., 2004]. Egy ezt követő vizsgálat megváltozott diffúziós paramétereket (csökkent FA és megnövekedett radialis és axialis diffúzivitás) talált a corpus callosum ROI-ban. Ez utóbbi eredmények regionálisan és időben is specifikusak voltak és jól korreláltak a betegek motoros és kognitív teljesítményével [Rosas et al., 2006, Rosas et al., 2010, Sritharan et al., 2010, Weaver et al., 2009]. Egy VBM analízis, mely már nem csak az előre kijelölt területekre koncentrál, azt találta, hogy a fehérállományban kiterjedt elváltozások vannak [Reading et al., 2005]. Továbbfejlesztett módszertannal, a mi TBSS analízisünkhöz hasonlóan, Della Nave és Bohanna is megmutatta a fehérállományi dezintegráció valódi kiterjedését [Bohanna et al., 2011, Della Nave et al., 2010]. A



4.18. ábra. Az FA és a kumulatív neurodegenerációs pont korrelációja. A szignifikáns korrelációkat kivastagítottuk (zöld), melyekre a megfelelő t-értékeket vetítettük (piros-sárga). A grafikonon az átlagos FA és a neurodegenerációs pont összefüggését ábrázolja.

nagyobb fehérállományi pályarendszerek, úgy mint a corpus callosum, capsula interna, capsula externa, radiatio thalamica és a frontalis occipitalis és parietalis régiókat összekötő hosszú asszociációs rostok mind érintettek voltak.

Az imaging biomarkereknek főleg a betegség kezdeti fázisában lehet szerepük, amikor tünetek még nem jelentkeznek. Egy ilyen marker potenciális neuroprotektív gyógyszerek hatásának utánkövetésében kaphat szerepet. Vizsgálatunkban megmutattuk, hogy a diffúziós paraméterek már a betegség korai fázisában, a klinikai vagy kognitív tünetek megjelenése előtt kiterjedt eltéréseket mutatnak. Ezek az eredmények beleillenek az irodalomban eddig közölt eredmények sorába: Rosas csökkent FA-t talált a corpus callosumban, a capsula internában és ezek a preklinikai stádiumban kisebbek voltak, mint a tüneteket mutató betegeknél [Rosas et al., 2006]. Egy következő vizsgálatban a szerzők azt is megmutatták, hogy a corpus callosum területén talált eltérések annál enyhébbek, minél távolabb van a beteg a tünetek várható kezdetétől [Rosas et al., 2010]. Egy VBM analízis is megmutatta, hogy a preszimptomatikus betegek esetében is van fehérállományi FA csökkenés a centralis és frontalis területeken [Reading et al., 2005]. Support vector machine módszerrel tünetmentes betegek esetében szintén FA csökkenést találtak a frontalis corpus callosumban [Klöppel et al., 2008]. TBSS módszerrel Waever és kollégái valamint Stoffers és kollégái találtak csökkent FA-t tünetmentes betegekben, hasonló elrendeződésben, mint a korábbi vizsgálatok [Stoffers et al., 2010, Weaver et al., 2009]. Ami talán még fontosabb, hogy a szerzők egy év utánkövetés során is találtak FA csökkenést a frontalis fehérállományban [Weaver et al., 2009]. Bár a tünetmentes betegek esetén az FA változás kissé lassabb volt, mint a tünetes betegek esetében, a különbség nem volt szignifikáns. Ez különösen akkor érdekes, ha tudjuk, hogy a nucleus caudatus és a putamen atrophiája 9-11 évvel a tünetek kialalkulása előtt felgyorsul [Aylward et al., 2004]. Weaver tanulmányában a tünetek kialakulásáig számított idő átlaga 13 év volt, ami a mi vizsgálatunkban még több $(19.81\pm10.24 \text{ év})$. Ezek az eredmények talán azt jelezhetik, hogy a diffúziós paraméterek az atrophiánál is szenzitívebb biomarkerek lehetnek.

Vizsgálatunkban a CAG repeat szám és az életkor egyszerű szorzatát használtuk a neurodegeneráció leírására. Két alternatív lehetőséggel szemben választottuk ezt a módszert: (i) CAG repeat szám, (ii) a tünetek megjelenéséig számított idő (years-toonset). A Huntington pathomechanizmusának egyik lehetséges háttere, hogy a mutált IT15 gén és a polyglutamine expanzió a huntingtin protein toxikus hatását hozza létre [Gárdián and Vécsei, 2004]. Egy keresztmetszeti vizsgálatban a kumulatív neurodegenerációt lehet mérni, viszont a CAG repeat szám önmagában csak a progresszió sebességét szabhatja meg és ezt egy longitudinális vizsgálatban lehetne jól mérni. Talán ez lehet annak a magyarázata, hogy korábbi keresztmetszeti DTI tanulmányok nem találtak összefüggést a CAG repeat számmal [Bohanna et al., 2011, Della Nave et al., 2010, Klöppel et al., 2008, Reading et al., 2005, Stoffers et al., 2010]. Másik lehetőségként a tünetek megjelenéséig tartó időt (years-to-onset) lehetne használni. Ezzel az a gond, hogy több faktor is befolyásolhatja. Ismert, hogy a tünetek megjelenésének az idejét a CAG repeat szám határozza meg legnagyobbrészt, de ez is összességében csak a variabilitás 73%-ért felelős [Snell et al., 1993]. A maradék variabilitást további genetikai [Arning et al., 2010, Coppedè et al., 2010, Taherzadeh-Fard et al., 2010] és környezeti faktorok határozzák meg. Ezek közül vannak olyanok, melyek potenciálisan az agy struktúráját is megváltoztatják, míg mások feltehetőleg nincsenek rá hatással. Ennek megfelelően azt gondoljuk, hogy van értelme a toxikus faktor erősségét és a hatás idejének hosszát figyelembe venni, amikor a kumulatív neurodegenerációt mérjük.

4.7 A Huntington-kór tünetmentes szakaszában észlelhető atrophia longitudinális vizsgálata

Gray Matter Atrophy in Presymptomatic Huntington's patients Kiraly A, Kincses ZT, Szabó N, Tóth E, Csete G, Faragó P, Vécsei L Ideggyogy Sz. 2016;69(7-8):261-267

4.7.1. Bevezetés

A közelmúltban több tanulmány is megjelent, mely az extra-striatalis agystruktúra változását vizsgálta Huntington-kór tünetes vagy tünetmentes fázisában. Ezek a vizsgálatok összességében az atrophia egy érdekes mintázatára hívják fel a figyelmet, mely a fehérállományt nagyobb mértékben érinti [Aylward et al., 1998, Beglinger et al., 2005, Ciarmiello et al., 2006, Douaud et al., 2006, Fennema-Notestine et al., 2004, Jernigan et al., 1991, Mühlau et al., 2007a, Paulsen et al., 2006, Paulsen et al., 2010, Rosas et al., 2003]. A probléma ezen vizsgálatok egy részével, hogy globális változásokat vizsgál, így a regionális specificitást figyelmen kívül hagyja. Relatíve kevés tanulmány vizsgálta a cortex regionális morphologiáját Huntington-kórban. Rosas és munkatársai a cortex elvékonyodását tünetmentes betegekben fokozatosnak és regionálisan specifikusnak találták [Rosas et al., 2002]. A közelmúltban kisebb és nagyobb tünetmentes betegcsoportokat vizsgáló tanulmányok [Rosas et al., 2005, Tabrizi et al., 2009 arra jutottak, hogy a szürkeállományi atrophiának érdekes a regionális eloszlása: elsősorban a superior parietalis területekre koncentrálódik és a frontalis területeket megkíméli. Ez az eredmény azért meglepő, mert bár a striatum az egész cortexből kap bemenetet, kimenete mégis leginkább a thalamuson keresztül, a frontalis lebeny felé van.

További longitudinális vizsgálatok megmutatták, hogy a szürkeállomány fogyatkozása Huntington-kóros betegekben gyorsabb ütemű, mint egészségesekben [Aylward et al., 2011, Tabrizi et al., 2011]. Érdekes módon ezekben a vizsgálatokban, míg tünetmentes betegekben jelentős subcorticalis atrophia volt észlelhető, corticalis atrophiát nem sikerült kimutatni egy-két éven belül.

Jelenleg nincs megbízható módszer a betegség utánkövetésére, egy potenciális terápiás beavatkozás hatásának megítélésére a tünetmentes időszakban. Ezért az imaging biomarkerek szerepe kiemelkedő. Ennek megfelelően azt a célt tűztük ki vizsgálatunkban, hogy (i) megvizsgáljuk a tünetmentes Huntington-kórban szenvedő betegek szürkeállományi atrophiáját egészségesekhez képest; (ii) megértsük, hogy az atrophia hogyan korrelál a betegséget okozó CAG repeat expanzióval, (iii) valamint, hogy egy 24 hónapos utánkövetés során az atrophia dinamizmusát vizsgáljuk.

4.7.2. Módszertan

4.7.2.1. Alanyok

A vizsgálatban ugyanaz a hét preszimptomatikus mutációhordozó és 10 kontroll személy vett részt, mint a korábbi TBSS vizsgálatunkban (4.6 fejezet). A betegeknek nem volt motoros tünetük és nem volt lényeges kognitív diszfunkciójuk (4.2 táblázat). A kontrolloknak nem volt semmilyen neurológiai vagy pszichiátriai betegségük. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság engedélyezte és az alanyok aláírták a beleegyező nyilatkozatot (etikai engedély szám: 86/2009).

4.7.2.2. Képalkotás

Az MR felvételek egy 1.5 T GE Signa Excite HDxt MR készülékkel készültek. Minden résztvevőről 3D FSPGR felvétel (: TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, flip angle: 15°, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szelet vastagság: 1 mm), és FLAIR felvétel (TE: 4.1 ms, TR: 10.276 ms, matrix: 256x256, FOV: 25x25 cm, Dőlésszög: 15 fok, "in-plane"-felbontás: 1x1 mm, szeletvastagság: 1 mm) készült.

4.7.2.3. Globális atrophia meghatározása

Az agyi össz- és résztérfogatokat (teljes és kérgi szürkeállomány, fehérállomány, kamrák/liquor, valamint ezeknek a koponyatérfogatra normalizált térfogata) a SIE-NAX programmal határoztuk meg [Smith et al., 2007d]. A program a T1 súlyozott felvételeken az agy és a koponya szegmentációjával, azaz intenzitás alapján történő elkülönítésével kezdődik. Az így létrehozott agyat és koponyát egy standard felvételhez (MNI152 – 152 egészséges alany MR felvételéből létrehozott "átlag agy") igazítja, ebből megkapjuk a skálázási faktort (v-scale), melyet a későbbiekben a koponyatérfogathoz való normalizáláshoz használunk. Ezt követően az intenzitások alapján a szürke- és fehérállomány, valamint a liquortér (kamrák) szegmentációja történik. A térfogat csoportok közötti összehasonlítását és a korrelációs analíziseket a Statistical Package for Social Sciences (SPSS 17 for OS X, SPSS Inc., http://www.spss.com) programmal végeztük.

	0 hónap	24 hónap	Különbség (p<)
Számterjedelem	$6.50 (\pm 1.04)$	$6.83 (\pm 1.69)$	0.36
Corsi-kockák	$5.33 (\pm 1.36)$	$4.83 (\pm 0.41)$	0.45
Fordított számterjedelem	$5.16 (\pm 0.989)$	$5.00(\pm 1.41)$	0.74
Hallási mondatterjedelem	$3.55(\pm 1.02)$	$3.49 \ (\pm 0.69)$	0.81
Betűfluencia	$13.75 (\pm 4.29)$	$14.5 (\pm 4.96)$	0.65
Szemantikus fluencia	$24.42 (\pm 4.68)$	$24.58 (\pm 4.39)$	0.9
Teljes agy térfogat (mm^3)	$1413375.53 (\pm 81595.20)$	$1421300.50 \ (\pm 63705.59)$	0.130*
Szürkeállomány térfogat (mm^3)	$762267.06 (\pm 57706.04)$	$766153.37 (\pm 54792.38)$	0.048*
Fehérállomány térfogat (mm^3)	$651108.46 (\pm 36691.40)$	$655147.13 (\pm 28895.09)$	0.760*

4.4. táblázat. A kognitív teljesítmény és a parciális agytérfogatok az utánkövetés során.

4.7.2.4. A szürkeállományi atrophia voxelenkénti értékelése

Vizsgálatunkban egy optimalizált VBM analízist [Ashburner and Friston, 2000] használtunk az FSL programcsomaggal [Jenkinson et al., 2012]. A nem-agy struktúrákat eltávolítottuk [Smith, 2002]. Az agyakat szöveti típus szerint szegmentáltuk [Zhang et al., 2001] a FAST4 programmal. Az így elkészített szürkeállományi parciális volumen képeket a standard agyhoz regisztráltuk (MNI152) egy lineáris transzformációval [Jenkinson et al., 2002], melyet nemlineáris regisztráció követett [Andersson et al., 2007]. Az így közös térbe került felvételeket átlagoltuk és ezzel egy tanulmányspecifikus templátot hoztunk létre. A natív szürkeállományi felvételeket ehhez a templáthoz regisztráltuk nonlineáris algoritmussal. Az így regisztrált szürkeállományi felvételeket a warp field Jakobian-jával osztottuk, hogy a lokális expanziókat és kontrakciókat korrigáljuk. Az így kapott szegmentált, regisztrált és modulált felvételeket egy 3mm-es Gauss-os kernellel simítottuk. A statisztikai értékelést a GLM módszer szerint végeztük, melyet nonparametrikus permutáció teszttel kombináltunk. A küszöbölést a TFCE módszerrel végeztük és p<0,05, többszörös összehasonlításokra korrigált értéket tekintettünk szignifikánsnak [Smith and Nichols, 2009].

4.7.3. Eredmények

4.7.3.1. A klinikai és kognitív teljesítmény változása az obszervációs periódus alatt

A betegek tünetmentesek voltak a vizsgálat kezdetekor és a 24 hónapos obszervációs idő végén is tünetmentesek maradtak. Több domain-t is felölelő kognitív tesztek szintén azt mutatták, hogy a vizsgálat ideje alatt nem volt lényeges változás a betegek állapotában (4.4 táblázat).



4.19. ábra. A szürkeállományi atrophia tünetmentes Huntington-betegekben. A statisztikai térképeket p < 0,05-ön küszöböltük.

4.7.3.2. Regionális szürkeállományi atrophia tünetmentes Huntington-kórban

A betegek globális szürkeállományi térfogata jelentősen kisebb volt, mint az egészségesek agytérfogata (p<0.048). A fehérállomány és a teljes agy térfogata nem különbözött a két csoportban (p<0.76 és p<0.13) Szürkeállományi atrophiát találtunk tünetmentes Huntington-betegekben a kétoldali sulcus temporalis superiornak megfelelően és a bal gyrus frontalis mediusban (4.21 ábra). Nem találtunk szürkeállomány megvastagodására utaló jelet.

4.7.3.3. A szürkeállományi atrophia és a CAG repeat szám összefüggése

A VBM analízis nem talált korrelációt a CAG repeat szám és a szürkeállományi densitás között (p<0,3). A CAG repeat szám és a globális szürkeállomány térfogata között erős korrelációt találtunk (R=0.849, p<0.016) (4.20 ábra). A teljes agytérfogat valamint a fehérállományi térfogat nem mutatott korrelációt a CAG tripletek számával (R=0.615, p<0.14).



4.20. ábra. A szürkeállományi térfogat és a CAG repeat szám közötti összefüggés. (p<0,016)

4.7.3.4. A szürkeállományi atrophia longitudinális vizsgálata

A 24 hónapos utánkövetés során a teljes agytérfogat, szürkeállományi és fehérállományi térfogat is szignifikáns csökkenést mutatott (4.4 táblázat). A VBM analízis a bilateralis frontalis területeken, a temporalis és insularis kéregben és a cingularis kéreg elülső és hátulsó részén jelzett szürkeállományi fogyatkozást a két éves utánkövetés alatt (4.21 ábra). Ami a subcorticalis struktúrákat illeti, a nucleus caudatus fejében találtunk csökkent szürkeállományi denzitást a megfigyelési időszak végére.

4.7.4. Megbeszélés

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

Korábban Halliday és munkatársai tünetes Huntington-betegekben szignifikáns agyi atrophiát talált a corticalis és a subcorticalis szürkeállományban is [Halliday





4.21. ábra. A szürkeállományi atrophia a két éves utánkövetés alatt. A vörös-sárga színskála p-értékeket jelez (TFCE, többszörös összehasonlításra korrigált, p<0,05). Az alsó grafikon az x=-28mm, y=20mm, z=4mm lokalizációban mért szürkeállományi valószínűséget ábrázolja a három éven keresztül.

et al., 1998]. Vizsgálatukban a szürkeállományi atrophia relatíve homogén volt, de a medialis temporalis struktúrákat megkímélte. A nucleus caudatus és a putamen térfogata jelentősen csökkent volt, és ez jól korrelált a corticalis szürkeállományi atrophiával, mely valamiféle asszociációra utal. A corticalis atrophia foka korrelált, a subcorticalis atrophia foka nem mutatott összefüggést a CAG repeat számmal. A frontalis fehérállomány csökkenése korrelált a corticalis és a subcorticalis atrophiával is [Halliday et al., 1998]. A subcorticalis struktúrák atrophiájáról már több tanulmány is beszámolt: striatum [Douaud et al., 2006, Kassubek et al., 2004, Kassubek et al., 2005, Lambrecq et al., 2013, Mühlau et al., 2007a, Mühlau et al., 2007a, Mühlau et al., 2007b, Peinemann et al., 2005, Stoffers et al., 2010, Wolf et al., 2013], globus pallidus [Douaud et al., 2006, Thieben et al., 2002], thalamus [Douaud et al., 2006, Kassubek et al., 2005], hypothalamus [Kassubek et al., 2004, Peinemann et al., 2005, substantia nigra [Douaud et al., 2006, Peinemann et al., 2005, Thieben et al., 2002. VBM tanulmányok szürkeállományi atrophiát is találtak, de az atrophia lokalizációja nagy változatosságot mutat, és kevésbé kifejezett, mint a subcorticalis szürkeállományban. Néhány terület atrophiája azonban viszonylag konzisztensen előfordul: insularis cortex [Douaud et al., 2006, Mühlau et al., 2007a, Peinemann et al., 2005, Stoffers et al., 2010, Thieben et al., 2002], sensomotoros és praemotoros kéreg [Douaud et al., 2006, Kassubek et al., 2004, Mühlau et al., 2007a, Stoffers et al., 2010]. A frontalis területek atrophiáját is gyakran leírták, de annak a lokalizációja elég nagy változatosságot mutat [Gómez-Ansón et al., 2009, Lambrecq et al., 2013, Mühlau et al., 2007a, Mühlau et al., 2007a, Peinemann et al., 2005, Stoffers et al., 2010]. Peinemann vizsgálatában a subcallosalis területen talált atrophiát [Peinemann et al., 2005], míg Muhlau és munkatársai a dorsolateralis prefrontalis kéregben írták le a szürkeállomány megfogyatkozását [Mühlau et al., 2007a]. Érdekes módon ez utóbbi tanulmány az orbitofrontalis kéregben a szürkeállomány megvastagodását találta. Ezzel kapcsolatban azt a következtetést vonta le, hogy ezt a területet a betegség relatíve megkíméli. A különböző tanulmányok atrophiát találtak a parietalis régióban [Mühlau et al., 2007a, Mühlau et al., 2007a, Thieben et al., 2002], az occipitalis lebenyben [Gómez-Ansón et al., 2009, Mühlau et al., 2007a, Mühlau et al., 2007a], az amygdalában [Douaud et al., 2006] és a parahippocampalis területeken [Barrios et al., 2007]. Azok a keresztmetszeti vizsgálatok, melyek tünetes betegeket vizsgáltak általában sokkal kiterjedtebb szürkeállományi atrophiát találtak, mint a tünetmentes betegekben [Douaud et al., 2006, Henley et al., 2009a, Kassubek et al., 2004].

Magasabb CAG repeat szám gyorsabb klinikai betegségprogresszióval hozható összefüggésbe [Rosenblatt et al., 2006] és a tünetek megjelenése is korábbra tehető nagyobb CAG expanzió esetében [Aziz et al., 2009]. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy tünetmentes betegekben a CAG repeat szám is hatással van a szürkeállományi atrophiára. Egy korábbi pathológiai tanulmány összefüggést mutatott ki a corticalis atrophia és a CAG repeat szám között, azonban a subcorticalis atrophia mértéke és a mutáció között nem talált összefüggést [Halliday et al., 1998]. Keresztmetszeti vizsgálatokban a CAG repeat szám összefüggést mutatott a striatalis atrophiával [Aylward et al., 1997, Aylward et al., 2011, Henley et al., 2009b]. Azt is megmutatták, hogy Huntington-betegekben ez a korreláció regionálisan specifikus, a frontalis, occipitalis és parietalis valamint a cerebellaris atrophia függ össze a CAG repeat számmal [Gómez-Ansón et al., 2009, Ruocco et al., 2006]. Ezzel szemben tünetmentes betegekben az agyi atrophia gyorsabb volt, de nem találtak összefüggést az atrophiaráta mértéke (6 hónapon keresztül) és a CAG repeat szám között [Henley et al., 2006]. Egy nagyobb csoportot vizsgálva azonban azt találták, hogy az agyi atrophia éves 0,12%-al nagyobb volt a CAG repeat szám 1-gyel történő emelkedése esetén [Henley et al., 2009b]. Korábbi longitudinális VBM analízisek tünetmentes betegek esetén csak subcorticalis atrophiát találtak, corticalis szürkeállományi fogyatkozást nem észleltek [Tabrizi et al., 2011].

5. fejezet

Összefoglalás és konklúzió

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

Ennek megfelelően a biomarkereknek egyre fontosabb szerep jut a gyógyszerfejlesztésben és a klinikumban. Egy jó biomarkernek három feltételnek kell megfelelnie: (i) szenzitív és specifikus módon kell tükröznie a háttérben zajló pathológiai folyamatokat, (ii) jól megismételhetőnek és könnyen elérhetőnek kell lennie, (iii) előnyt jelent a vizsgálómódszerek noninvazivitása. Ez utóbbi szempontnak a strukturális MRI biomarkerek kiválóan megfelelnek. A kérdés, hogy találunk-e olyan markert, mely a kórfolyamatot jól tükrözi és megismételhető.

5.1 A szürkeállományi térfogat változása mint biomarker

Mielőtt a betegségekben észlelhető szürkeállományi térfogatváltozásokat megvizsgáljuk, meg kell értenünk, hogy biomarkerünk egészségesekben hogyan viselkedik. Vizsgálataink megmutatták, hogy a nemi különbségeket fontos figyelembe venni a subcorticalis struktúrák méretének vizsgálata során, valamint, hogy az életkorral ezen struktúrák mérete változik. Fontos, hogy ez a két tényező nem függetlenül befolyásolja az agy, illetve annak struktúráinak méretváltozását. Vizsgálataink azt mutatták, hogy férfiak esetén a szürkeállomány megfogyatkozása az életkorral gyorsabb ütemű, mint nőkben [Király et al., 2016b]. Azt is figyelembe kell venni, hogy ezen képletek mérete eltér a két hemispheriumban, ezért a tünetek oldala szerinti normalizálás nem megfelelő módszer [Kiraly et al., ress].

A következő kérdés, hogy mi a kapcsolat az MRI-vel mért szürkeállományi méret és a pathológiai változások között. A neurodegeneratív betegségekben, ahol a primer pathológia a neuronok pusztulása, az atrophia direkt kapcsolatban lehet a szövettani vizsgálatok során észlelt neuronszámcsökkenéssel. Alzheimer-kórban az MRI-vel mért atrophia mértéke jól korrelál a neuronveszteség fokával [Bobinski et al., 2000, Zarow et al., 2005], a neurofibrilláris kötegekből számolt Braak-stádiummal [Jack et al., 2002, Vemuri et al., 2011, Whitwell et al., 2008, Whitwell et al., 2012], az immunfestéssel kimutatható τ pathológiával [Whitwell et al., 2008], de az $A\beta$ mennyiségével rossz a korreláció [Josephs et al., 2008]. Huntington-kórban a magasabb CAG repeat szám nem csak a gyorsabb klinikai betegségprogresszióval [Rosenblatt et al., 2006] és a tünetek korábbi megjelenésével [Aziz et al., 2009] hozható összefüggésbe, de vizsgálatunkban azt is megmutattuk, hogy a szürkeállományi atrophiára is hatással van a CAG repeat szám már tünetmentes betegekben is [Király et al., 2016a].

Sclerosis multiplexben két hipotézist fogalmaztunk meg a szürkeállományi atrophia hátterében: (i) A távoli fehérállományi léziók 'dying-back' axondegenerációt és szekunder módon kérgi atrophiát hoznak létre [Geurts et al., 2012], (ii) a primer pathológia a szürkeállományban van és ez alakítja ki az atrophiát [Lisak et al., 2012, Magliozzi et al., 2010, Jehna et al., 2015]. Vizsgálataink azt mutatták, hogy elsősorban a periventricularis fehérállomány (léziótól független) dezintegrációjával függ össze a kérgi atrophia [Tóth et al., ress]. Ez azt jelzi, hogy az atrophia hátterében nem szekunder folyamatok, hanem primeren a kéregben folyó pathológia lehet a felelős. A periventricularis területek kiemelt szerepe az atrophia meghatározásában azt is felveti, hogy közös liquoroldékony faktor felelős az atrophiáért és a periventricularis demyelinizációért [Jehna et al., 2015].

Az atrophia hátterében álló távoli folyamatok szintén érdekesnek mutatkoztak vizsgálataink alapján. Azt találtuk, hogy egészségesekben a subcorticalis struktúrák mérete nem függ össze, vagyis az, hogy egy alanynak nagyobb pl. a thalamusa, nem jelenti azt, hogy a putamene is nagyobb [Štěpán-Buksakowska et al., 2014]. Ezt az eredményt később egy nagyobb 101 fős egészséges csoporton is megerősítettük (Király és Kincses nem publikált adat). Alzheimer-kóros betegek esetében azonban összefüggést találtunk a thalamus és a hippocampus mérete között [Štěpán-Buksakowska et al., 2014]. Továbbá a thalamus azon részén találtunk atrophiát, mely feltehetőleg a

hippocampushoz kapcsolódik. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy az egyik struktúra megfogyatkozása szekunder módon indukálja a másik struktúra atrophiáját. Ennek hátterében állhat a funkcionális bemenet csökkenése, de a neurodegeneráció transaxonalis progressziója is felmerült [Nath et al., 2012].

A fejfájásbetegségek esetén már kicsit más a helyzet. Itt két különböző lehetőséget tudtunk elképzelni: (i) A fejfájást kiváltó visszatérő kóros folyamatok különböző transzmitterek (pl.: glutamát, gyulladásos citokinek) felszabadulásával degeneratív folyamatokat hoznak létre, melyek szürkeállományi atrophiához vezetnek. (ii) A visszatérő fájdalmas periódusok a fájdalom hálózat kapcsolatainak megerősítése révén maladaptív plasztikus változásokat hoznak létre, melyek volumennövekedés képében jelennek meg. Cluster fejfájásban a jobb oldali pallidum mérete kisebb volt, mint egészségesekben. Bár a változás nem volt nagy mértékű, mégis arra utal, hogy a pallidumban valamilyen degeneratív folyamat megy végbe [Kiraly et al., ress]. Korábbi vizsgálatok hasonló következtetésre jutottak [May and Goadsby, 2001, Absinta et al., 2012c]. May a hypothalamusban talált szürkeállományi denzitás csökkenést, mely a pathomechanizmus magyarázatának egyik fontos sarokköve. Azonban nem szabad azt elfelejteni, hogy ezek a folyamatok a fájdalom megjelenésétől függő dinamikus változások egy időpillanatban észlelt jelei [Naegel et al., 2014].

Az atrophiával kapcsolatos vizsgálatok akkor válnak igazán érdekessé, amikor azokat megpróbáljuk bevezetni a klinikai gyakorlatba. Sclerosis multiplexben az agyi atrophia már régóta a klinikai vizsgálatok része és egy gyógyszerrel kapcsolatban elvárásként támasztják, hogy pozitív hatással legyen az agytérfogat fogyatkozására is [Kincses et al., 2014, Calabrese et al., 2012, Cohen et al., 2010, Comi et al., 2001, Doggrell, 2010, Filippi et al., 2004, Ge et al., 2000, Miller et al., 2007, Rovaris et al., 2001, Rudick et al., 1999, Zivadinov et al., 2007]. A klinikai gyakorlatban azonban még nem terjedt el az atrophia mérése. Ehhez akkor kerültünk közelebb, amikor DeStefano és munkacsoportja meghatározta az egészségesek és a betegek atrophiája közötti cut-off értéket [De Stefano et al., 2016] és ezt bevonták a NEDA-4 (*No Evidence of Disease Activity*: relapszus, EDSS progresszió, új lézió, atrophia) koncepciójába [Kappos et al., 2016]. Ezeket a vizsgálatokat mi is megismételtük egy magyar betegcsoporton, és a cut-off értéket hasonlónak találtuk, mint az olasz munkacsoport (Tóth és Kincses nem publikált adat).

5.2 A fehérállományi mikrostruktúra mint biomarker

Bár a diffúziót az agyban relatíve nagy voxelméretben mérjük, mégis, a mérés paramétereinek megfelelő megválasztásával elérhető, hogy mikroszkopikus struktúrákról szerezzünk információt. Ha abban az időtartományban vizsgáljuk a víz diffúzióját, amíg a celluláris struktúráknak megfelelő távolságot mozdul el, csökkent diffúziót mérhetünk, ha ezen idő alatt a víz mozgását valami gátolja az adott irányban. Több irányból vizsgálva az adott voxel diffúziós profilja információval szolgáltat a lokális mikrostruktúráról.

Természetesen minél több irányból mérjük a diffúziót, annál pontosabb képet kaphatunk a szövetek összerendezettségéről. Kérdés az, hogyan kell megmérni a diffúziót, hogy stabil eredményt kapjunk. A különböző tanulmányok melyek valódi vagy szimulált adatokat használtak 6 és 30 különböző irányból mért diffúziót javasolnak a stabil méréshez [Chen et al., 2005, Jones and Basser, 2004, Ni et al., 2006, Papadakis et al., 2000]. Saját eredményeink azt mutatják, hogy bár kis változás van, de 30 iránynál jobban is érdemes megemelni a diffúziós irányok számát. Azt is érdemes figyelembe venni, hogy a fehérállomány különböző részein (pl.: a fehérállományi skeleton-ban, melyet a TBSS analízishez használunk) a mérés szórása különböző (Kincses és Kincses nem publikált adat).

A diffúziós paraméterek változása megfeleltethető szövettani változásoknak. Egérmodellben az átvágott idegekben csökkent az FA, majd az axonregenerációt követően az FA ismét normalizálódni kezdett. Mi több, az FA és az axialis diffúzivitás szignifikáns összefüggést mutatott az axonok számával [Lehmann et al., 2010]. Három nappal azután, hogy egerek retinájában ischaemiát idéztek elő, jelentős axialis diffúzivitás csökkenést mértek, miközben a radialis diffúzió nem változott. Ezek a változások konzisztensek voltak a szövettani eltérésekkel, melyek jelentős axialis degenerációt mutattak demyelinizáció nélkül. Két nappal később, a szövettani vizsgálatok során kimutatott myelindegenerációval egyetértésben a radialis diffúzivitás 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 axialis diffúzivitás változásaihoz vezet, míg a cuprizone kezelés után kialakult elsődleges demyelinizáció a radialis diffúzió változását okozza axialis diffúzivitás változás nélkül [Boretius et al., 2012]. Humán agy post-mortem vizsgálatai során a fixáció előtti és utáni myelintartalom összefüggést mutatott a radialis és átlagos diffúzió valamint a frakcionális anizotrópia változásokkal [Schmierer et al., 2008b].

Bár a fentieknek megfelelően az egyes diffúziós paraméterek specifikusnak tűnnek a különböző hisztopathológiai folyamatokra, mégis érdemes több diffúziós paraméter mintázatatát vizsgálni, mint azokat egyesével. Az egyik ilyen analízisünk Alzheimerkórban talált eredményeket, melyek támogatják a betegségben észlelhető fehérállományi eltérések hátterében álló két hipotézist [Kincses et al., 2013]. Alzheimer-kórban a fehérállományi diffúziós eltéréseket elsősorban az axialis diffúzivitás határozta meg. Az eltérések térbeli elhelyezkedése alapján a szürkeállományi neurodegeneráció lehet a diffúziós eltérések hátterében, másrészt a myelinizációval ellentétes irányú változások is jelen vannak (retrogenesis modell).

Sclerosis multiplexben a vártnak megfelelően a demyelinizációt jelző diffúziós paraméterek változásai vannak a középpontban. Eredményeinket korábbi vizsgálatokkal összehasonlítva érdemes látni, hogy a magas diffúziós irányok használata feltétlenül fontos. A vizsgálatunkban 60 különböző irányból mért diffúzió szinte az egész fehérállományban mutatott demyelinizációs jeleket, még a normálisnak tűnő fehérállományban is. Korábbi vizsgálatok jóval kevesebb diffúziós irányt használva, csak a periventricularis fehérállományban azonosították a betegség jeleit [Giorgio et al., 2010].

Primer fejfájásbetegségekben a diffúzós eltérések nem olyan magától értetődőek, mint ahogy azt sclerosis multiplexben látjuk. Azt feltételeztük, hogy két mechanizmus alakíthat ki fehérállományi diffúziós eltéréseket: (i) A fejfájás során a pathomechanizmusban szerepet játszó hyperexcitabilitás, kúszó depolarizáció, steril neuroinflammáció mind degeneratív elváltozásokhoz vezethetnek primeren a fehérállományban vagy szekunder módon a szürkeállományból eredően. (ii) Alternatív mechanizmus lehet az, hogy visszatérő fájdalmas periódusok, illetve a corticalis hyperexcitabilitás megerősít bizonyos fájdalomfeldolgozásban szerepet játszó pályarendszereket. Ez a maladaptív plaszticitás a fehérállományi mikrostruktúra megváltozását eredményezi. Eredményeink azt mutatták, hogy primer fejfájásbetegségben kimutatható a fehérállományi mikrostruktúra megváltozása. Migrénben (javarészt nem aurás betegek) a fájdalom mátrix központjait összekötő frontalis fehérállományban találtunk diffúziós eltérést [Szabó et al., 2012]. Cluster fejfájásban kiterjedt, de főleg a fájdalommal ellentétes hemispheriumban találtunk fehérállományi mikrostruktúra változást [Szabó et al., 2013]. Erdekes módon aurás migréneseket vizsgálva a fehérállományi diffúziós eltérések jóval kiterjedtebbek voltak, mint nem aurás migrénesekben (Szabó és Kincses nem publikált adat). Ez utóbbi adat egybecseng azokkal az eredményekkel, melyek szerint a fokozott corticalis excitabilitás jeleit aurás migrénben lehet megtalálni [Brigo et al., 2012]. Ami a diffúziós paraméterek eltérésbeli mintázatát érinti, nem aurás migrénben és cluster fejfájásban csökkent FA-t és megnövekedett átlagos és radialis diffúzivitást találtunk. Ez leginkább degeneratív folyamatoknak felelhet meg. Érdekes módon aurás migrénes betegekben az FA emelkedést mutatott és nem csökkenést. Ennek megfelelően felmerül, hogy a változások hátterében maladaptív plasztikus változások állhatnak.

A funkcionális MRI vizsgálatok értékelése lényegesen nehezebb, már akkor is, ha a vizsgálatok jel/zaj arányát tekintjük. Ennek megfelelően jelen idő szerint a cél nem az, hogy a vizsgált betegségek esetében az egyes betegeknél individuálisan értékelhető biomarkert hozzunk létre. Ezen vizsgálatok sokkal inkább a betegség pontos pathomechanizmusának megismerését célozzák. Vizsgálatainkban a nyugalmi fMRI hálózatok kevéssé tanulmányozott és ismert tulajdonságait egy új módszerrel közelítettük meg: a nyugalmi fMRI aktivitás amplitúdóját és frekvenciáját vizsgáltuk fejfájásbetegségekben. Azt tapasztaltuk, hogy a nyugalmi aktivitás amplitúdója bizonyos hálózatokban és bizonyos frekvenciasávokon megemelkedett aurás migrénesekben és cluster fejfájásban szenvedő betegekben. Ennek hátterében elsősorban a corticalis hyperexcitabilitás állhat, mely leginkább aurás migrénes betegekre jellemző [Coppola et al., 2015, Sand et al., 2008, Brigo et al., 2012, Cucchiara et al., 2015, Datta et al., 2013]. Bár cluster fejfájásban a corticalis hyperexcitabilitás kevéssé ismert, a közelmúltban egy tanulmánynak sikerült kimutatni corticalis hyperexcitablitást clusteres betegekben [Cosentino et al., 2015]. Érdekes módon a szerzők a hyperexcitabilitást a fájdalommal ipsilateralis oldalon találták, hasonlóan ahhoz, ahogy mi is nagyobb amplitúdójú nyugalmi fMRI fluktuációt találtunk a fájdalommal ipsilateralis oldalon.

A hosszútávon fennálló fájdalom által okozott plasztikus változásokat patkányban vizsgáltuk. Eredményeink szerint nem csak a fájdalom feldolgozásában fontos szerepet betöltő központok aktivitása változik dinamikus módon, de a hálózatokon belüli kapcsolatok erőssége is összefüggésbe hozható a fájdalom kronifikációjával [Spisák et al., 2017].

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

A. függelék

Az MRI vizsgálatok alapjai

A.1 Az MRI vizsgálatok fizikai háttere

Az MRI működésének háttere igen komplex, részletes megértéséhez a kvantummechanika alapos ismerete elengedhetetlen. Szerencsére a legtöbb képalkotó vizsgálat a klasszikus fizikai törvények segítségével is értelmezhető, bár néhány kvantumfizikai törvény ismerete hasznos lehet. A jelen fejezetben a felesleges részletességű, rigorózus komplexitás és a túlzott egyszerűsítés közötti finom határvonalat próbáljuk megtalálni.

A.1.1. A mágneses momentum

A spin a részecskék saját, belső impulzusnyomatéka. Szemléletes bemutatása egy búgócsiga példáján keresztül a legegyszerűbb. Bár a búgócsiga ω szögsebességgel forog a tengelye körül (2π radián megfelel 360°-nak), nincs nettó lineáris momentuma (ami a tömeg és a sebesség szorzata). Van azonban ún. anguláris momentuma: ez azt a jelenséget írja le, hogy a csiga minden pontja valamilyen sebességgel forog. A sebességet az határozza meg, hogy az adott pont milyen messze van a búgócsiga tengelyétől. Ezt az anguláris momentumot egy L vektor írja le, melynek iránya a csiga tengelye, nagysága pedig a szögsebességtől függ (A.1 ábra). Az atommagot alkotó protonok és neutronok hasonló anguláris momentummal rendelkeznek. Az atommag nettó anguláris momentumát a benne lévő protonok és neutronok száma határozza meg. Mivel a protonok pozitív töltésű részecskék, az atommagnak mágneses momentuma is lesz, ha anguláris momentuma nem nulla. Nem minden atommagnak van nettó spinje: azoknak az atomoknak, melyeknek páros a rendszáma és a tömegszáma (a protonok és neutronok száma) nincs nettó mágneses momentumuk, azaz nem láthatók az MRI



A.1. ábra. Az ω szögsebességgel forgó csiga anguláris momentuma L.

kísérletek számára (pl. $^{12}_6\mathrm{C}$ vagy $^{16}_8\mathrm{C}$). Ennek megfelelően a biológiai MR-képalkotás során a leggyakrabban vizsgált atom a $^1\mathrm{H},$ melynek spinje $^{1\!/_2}$.

Az atommagok mágneses térben az I spinszámnak megfelelően (2I + 1) diszkrét energiaszinten helyezkedhetnek el, ami a ¹H esetében (I = 1/2) két energiaszintet jelent. Az alacsonyabb energiaszinten a mágneses térrel egy irányban helyezkednek el a spinek, a magasabb szinten pedig azzal ellentétesen. Abszolút nulla fokon a spinek mindegyike az alacsonyabb energiaszinten foglalna helyet, de fiziológiás körülményeknek megfelelő hőmérsékleteken a két irány között megoszlanak a protonok. Az egymással ellentétes irányba mutató spinek száma között különbség van (1.5 Teslán, testhőmérsékleten kb. 10 proton minden 1.000.000 közül). Mivel a ¹H denzitása a szervezetben meglehetősen nagy, elegendő mértékű szignált tudunk mérni.

Megfelelő frekvenciájú radiofrekvenciás elektromágneses hullámot használva a spinek az alacsonyabb energiaszintről magasabb szintre juttathatók. Ezen elektromágneses hullám frekvenciáját, és a spinek precessziós frekvenciáját (a spinek forgását szokás precessziónak hívni) a Larmour-egyenlet írja le:

$$\nu = \gamma B_0 \,, \tag{A.1}$$

ahol ν a frekvencia MHz-ben (= $\omega/2\pi$), γ a szóban forgó spin giromágneses állandója (MHz/Tesla) és B_0 a mágneses tér Teslában. Mivel a ¹H giromágneses együtthatója 42.577MHz/Tesla, az atommagok kb. 64 MHz-el fognak precesszálni.

A.1.2. A T1, T2 és T2^{*} relaxáció

Mágneses tér hiányában a spinek véletlenszerű irányokban helyezkednek el, azonban, ha kellően nagy mágneses térbe helyezzük a vizsgálandó mintát, a fentieknek megfelelően egyensúlyi helyzet alakul ki, a spinek a mágneses térrel (z irány) parallel vagy antiparallel irányba állnak be . Ez természetesen nem azonnal történik meg, hanem a random termális folyamatok kijelölnek egy útvonalat, mely az adott anyagra jellegzetes. Az egymás közelében véletlenszerű irányban álló spinek hatnak egymás mágneses momentumára. Az ennek eredményeként létrejövő mágneses tér fluktuációja széles frekvenciával bír, melyet a mintára jellemző molekuláris (transzlációs, rotációs, vibrációs) mozgások határoznak meg. A mágneses tér fluktuációjának lehet olyan komponense, mely megfelel a Larmour-frekvenciának. Minél közelebb van a molekuláris mozgások frekvenciája a Larmour-frekvenciához, annál gyorsabban áll be az egyensúly. Például a liquorban lévő protonok sokkal magasabb frekvencián mozognak, mint a protonra és a MR-készülékekre jellemző Larmour-frekvencia, ezért a liquor T1 relaxációja lassú. Ezzel szemben a fehérállomány kötött vizet tartalmazó protonjai sokkal lassabban, a Larmour-frekvenciához közelebb mozognak, ezért a fehérállomány T1-relaxációja gyors lesz. Az összefüggés másik véglete szilárd anyagokban figvelhető meg, ahol a molekuláris mozgás kismértékű, emiatt az anyag T1 relaxációja szintén nagyon lassú.

A T1 relaxáció exponenciális folyamat. Amikor a mágnesezettséget egyensúlyi helyzetében megzavarjuk, a longitudinális (a mágneses térrel egy irányú) mágnesezettség időben exponenciális görbe szerint fog visszatérni, amíg az egyensúly újra kialakul (A.2 ábra):

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T1} \,. \tag{A.2}$$

A fentiekből látszik, hogy a T1 relaxáció a longitudinális mágnesezettség kialakulását írja le. Ezzel szemben a T2 relaxáció a transzverzális mágnesezettség elvesztését jelenti. Ha egy megfelelő energiájú elektromágneses hullámmal 90°-al a spineket kitérítjük, a kitérés síkja transzverzális (xy). Ilyenkor ideális esetben (ha a mágneses tér teljesen homogén lenne) a spinek koherensen precesszálnának és a mintát körülvevő tekercsben szinuszhullámot mérhetnénk. A molekuláris mozgások viszont kismértékben torzítják a lokális mágneses teret, így egyes spinekre kissé nagyobb, másokra kicsit kisebb mágneses tér esik. Ennek megfelelően a precesszió szögsebessége is eltér az egyes spineken és a szinuszhullám helyett exponenciálisan csökkenő amplitúdójú



A.2. ábra. A longitudinális mágnesezettség visszatérése egy 90°-os pulzust követően. Az exponenciális folyamat időbeli állandója a T1 idő. A különböző szöveteknek különböző térerőn más-más az időállandója. FÁ: fehérállomány, SzÁ: szürkeállomány.

szinuszhullám keletkezik a mérőtekercsben (ezt hívják az angol szakirodalomban *Free Induction Decay*-nek.) (A.3 ábra):

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T2} \,. \tag{A.3}$$

A funkcionális MRI-vizsgálatok szempontjából talán még érdekesebb a T2^{*} nevű fogalom. A T2^{*} annyiban különbözik a T2 relaxációtól, hogy itt nem csak molekuláris szintű hatások, hanem a mágneses tér jóval nagyobb mértékű variabilitásai is befolyásolják a precesszió sebességét. Ilyen variabilitás kialakulhat az MR-készülék tökéletlensége miatt, létrejöhet olyan területeken, ahol a mágneses tér iránti érzékenység (*susceptibility*) jelentősen különbözik (pl.: levegő-szövet határon), illetve megjelenhet az erek körül: a deoxihemoglobin ugyanis igen mágneses tulajdonságú és lokálisan zavarja a mágneses teret. Ez utóbbi képezi az ún. *Blood oxygen level dependent* (BOLD) szignál kialakulásának alapját (lsd. A.2 fejezet). Egy másik fontos különbség a T2 és T2^{*} relaxáció között, hogy a T2^{*}-t lehet refókuszálni egy 180°-os pulzussal (A.4 ábra). A T2-t nem lehet refókuszálni, hiszen annak a hátterében random molekuláris hatások állnak, melyeket nem lehet "újrajátszani".



A.3. ábra. A traszverzális mágnesezettség csökkenése az x (M_x) , y (M_y) tengelyek mentén egy 90°-os pulzust követően. Az exponenciális folyamat időbeli állandója a T2 idő. Szaggatott vonallal a T1 relaxáció van feltüntetve. A szimulált adatok [Stanisz et al., 2005] cikke alapján a fehérállomány 1.5 Teslán mért értékeinek megfelelően számítottuk (T1: 778ms, T2: 72ms).

A.1.3. A térbeli lokalizáció kódolása

A mágneses tér erősségétől függően az MRI-kísérlet során különböző frekvenciájú jeleket kapunk. Ha azonban valamelyik irányban, például a fő mágneses tér (B_0) irányában moduláljuk a mágneses teret és lineáris változást hozunk létre (pl. egy pár Maxwell tekerccsel), akkor a spinekből származó jel frekvenciája a mágneses tér függvényében változik. Ha a mért jelen Fourier-transzformációt végzünk, akkor a spektrum amplitúdója a különböző frekvenciákon a z irányban a távolság függvényében jelzi a protonok mennyiségét. Így a minta egydimenziós leképezését hozza létre.

Ha a grádienst a szűk spektrumú excitációs mágneses hullám alkalmazásakor kapcsoljuk be egy másik irányban (x), akkor csak azokat a spineket fogjuk kitéríteni egyensúlyi helyzetükből, amik a frekvenciának megfelelő mágneses térnél, azaz x koordinátánál vannak. Így már két dimenzióban tudunk leképezni.

Ha egy másik (y) irány mentén csak az excitáció alatt rövid időre kapcsolunk be egy grádienst, akkor a precesszió fázisát lehet eltolni a mágneses tér, azaz a térbeli lokalizáció függvényében.

A fentiekből látható, hogy egy szeleten belül a térbeli lokalizációt a jel frekvenciája és fázisa fogja meghatározni. Az ilyen jel a Fourier-analízis segítségével kiválóan



A.4. ábra. A spin echo kísérletben a $T2^*$ fáziseltérése refókuszálható az echo idő (TE) felénél adott 180°-os pulzussal. Az echo időnél a vevő tekerccsel (Rec) mért jel érdemben nem csökkent csak a T2 relaxációnak megfelelően, azt ugyanis nem lehet refókuszálni.



A.5. ábra. A Fourier-koefficiensekből létrehozható a spin denzitás kép és visszafelé is működik a transzformáció.

feldolgozható, mely tetszőleges hullámot bont fel szinusz- és koszinuszhullámok összegére:

$$\mathscr{F}\{g(t)\} = G(f) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t)e^{-i2\pi ft}dt.$$
(A.4)

A transzformáció segítségével a tér tartománya (a számunkra értelmezhető kép) és a frekvencia tartománya (k-tér) átjárható (A.5 ábra). Az elektromágneses impulzusok, grádiensek és a kiolvasás pontos összehangolásával pulzuszekvenciák hozhatók létre, melyek a k-teret különböző módokon töltik fel. Két gyakran alkalmazott szekvencia a spin echo [Carr and Purcell, 1954] és az EPI (echo planar imaging, [Mansfield, 1977]) grádiens echo szekvencia sematikus adatgyűjtési módszere a A.6 és a A.7 ábrán látható.

A.1.4. A kontraszt és a felvételek súlyozása

A két alapvető szekvencia, a spin echo és a grádiens echo szekvenciák két legfontosabb paramétere az ismétlési idő (TR) és az echo idő (TE). A TR a két excitációs,



A.6. ábra. A spin echo szekvencia sematikus ábrája. Az excitáló pulzust a szeletkiválasztó G_z grádienssel adva egy szelet kerül kiválasztásra. A rövid időre együtt alkalmazott G_y és G_x grádiensek az adatgyűjtési pontot a k-tér bal alsó sarkába viszik. Az egymást követő excitációs pulzusok (TR) során a G_y , fáziskódoló grádiens nagysága fokozatosan változik negatívról pozitívra, ami a k-térben egymást követő sorokat jelöl ki (szaggatott nyilak). Az echo idő (TE) felénél alkalmazott 180°-os refókuszáló pulzussal a fáziseltolódást kompenzálják. A jelkiolvasás során (S) alkalmazott G_x frekvencia kódoló grádienssel egy egy sort lehet a k-térből kiolvasni (vízszintes nyilak).



A.7. ábra. A grádiens echo EPI szekvencia sematikus ábrája. Az excitáló pulzust a szeletkiválasztó G_z grádienssel adva egy szelet kerül kiválasztásra. A rövid időre együtt alkalmazott G_y és G_x grádiensek az adatgyűjtési pontot a k-tér bal alsó sarkába viszik. A folyamatosan változó irányú G_x grádiensek a k-térben oda-vissza mozgatják az adatgyűjtési pontokat a k_x tengelynek megfelelően (fehér, horizontális nyilak). A rövid időre bekapcsolt G_y grádiensek fáziseltolódást létrehozva a k_y tengely mentén tolják el a mérési sorokat (fekete vertikális nyilak).

radiofrekvenciás mágneses hullám között eltelt időt jelzi. A hosszú TR elegendő időt hagy a helyzetükből kitérített spineknek arra, hogy a fő mágneses térrel egy irányba visszatérjenek. A rövid TR azt eredményezi, hogy a protonok egy része, főleg a hosszú T1 idővel rendelkezők még nem nyerik vissza longitudinális mágnesezettségüket, ezzel csökkentik a jelet. Ha a TR-t jól választjuk meg, akkor a különböző T1 idejű szövetek jele különbözni fog (lsd. A.2 ábra). A TE az excitáció és a kiolvasás között eltelt idő. A hosszú TE időt hagy arra, hogy a spinek precessziójának fáziseltérése kialakulhasson. A szabad folyadékban lévő spineknek sokkal hoszabb idő kell a fáziseltolódás kialakulásához, mint a szürke- vagy a fehérállományban lévő protonoknak. A TE jó megválasztásával a különböző T2 idejű szövetek között kontrasztot lehet kialakítani (intenzitásuk eltér).

Tehát a TR és TE értéke nagyban meghatározza, hogy a T1, illetve a T2 relaxáció milyen mértékben járul hozzá a felvételen látható intenzitásokhoz. Egy spin echo kísérletben a jel arányos az alábbi mennyiséggel:

$$\rho(1 - e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2}, \qquad (A.5)$$

ahol ρ a spinsűrűség, TR a repetíciós idő, TE az echo idő, T1 és T2 pedig az adott szövet relaxációs ideje. Egy grádiens echo kísérletben (pl. FLASH) a mért jel függ továbbá a $T2^*$ időtől és a kitérítés szögétől (α):

$$\rho e^{-TE/T2^{*}} \frac{(1 - e^{-TR/T1})sin\alpha}{1 - e^{-TR/T1}cos\alpha}.$$
(A.6)

A TE, TR és α paraméterek változtatásával tehát a felvételek különböző T1 ill. T2 súlyozása hozható létre(A.8 ábra).



A.8. ábra. A TR és TE függvényében T1, T2 ill. proton denzitás súlyozott felvételeket lehet készíteni.

A.2 A BOLD jel

Ahogy azt a fentiekben már jeleztük, az excitáció utáni fáziseltolódás nemcsak a molekuláris mozgások következtében léltrejövő dipol együtthatások miatt jön létre, hanem egyéb tényezők is befolyásolják, mint az MR-készülék által generált mágneses tér inhomogenitása, a diffúzió, vagy a paramágneses tulajdonságokkal rendelkező anyagok. Ezen folyamatok összességét a $T2^*$ idővel jellemezzük. Paramágneses tulajdonsággal rendelkező anyag például a deoxihemoglobin. A hemoglobin érdekes és egyben az fMRI vizsgálatok szempontjából szerencsés és fontos tulajdonsága, hogy oxigenált állapotában konformációváltozáson megy keresztül, melynek következtében elveszti mágneses tulajdonságát. Mivel az agyban az oxi- és deoxihemoglobin aránya az agyi aktivitástól függően változik, kiválóan használható intrinsic kontrasztanyagként az fMRI vizsgálatok számára. Ennek az aránynak az eltolódása alakítja ki a BOLD-választ. A neuronális aktivitást követően a deoxihemoglobin szint változás nem azonnali és indirekt. A folyamat több tényező eredménye, melyek megértése az fMRI kísérletek végzéséhez elengedhetetlen. A stimulust (pl.: egy rövid vizuális stimulust) követően ms-os késéssel kérgi neuronális aktivitás kezdődik, mely az EEG-n kiváltott válasz formájában detektálható. A neuronális aktivitás fokozott energiafelhasználással jár, mely fokozott O_2 extrakciót (CMR O_2)eredményez. A stimulust követő pár másodpercben tehát a lokális deoxihemoglobin koncentráció megnövekszik, ez a mágneses tér homogenitását a venulák körül csökkenti, ami a $T2^*$ jel csökkenését eredményezi.



A.9. ábra. A hemodinamikus válasz kialakulása.

A deoxihemoglobin szint változása azonban átmeneti. A neuronális aktivitás második lépésben eddig még nem teljességgel ismert módon hatással van az arteriolákra (a kapcsolat sok részlete már ismert, de azok részletes ismertetése túlmutat a jelen fejezet keretein). Az arteriolák dilatációját követően a regionális cerebrális vérátáramlás (regional cerebral blood flow, rCBF) és a regionális vértérfogat (regional cerebral blood volume, rCBV) megnövekszik, ezzel pedig lecsökken a deoxyhemoglobin aránya (A.9 ábra).

A.3 A diffúziós képalkotás

A.3.1. A diffúzió fizikája

A diffúzió az anyagban történő olyan mozgás, mely nem jár együtt nagy tömegmozgásokkal. Szemléletes példa, ha egy edény vízbe óvatosan tintát cseppentünk. A tinta kezdetben egy koncentrált területen helyezkedik el, de az idő múlásával fokozatosan, gömbszimmetrikus módon radialis irányba terjed. Ez a mozgás minden más tömegmozgástól függetlenül jelentkezik. A fenti kísérletet írja le Fick első törvénye [Fick, 1855], mely szerint a diffúziós fluxus egyenesen arányos a koncentráció grádienssel és a diffúziós koefficienssel:

$$\boldsymbol{J} = -D\nabla C\,,\tag{A.7}$$

ahol J (vektor) a diffúziós fluxus, C a részecske koncentrációja, D pedig a diffúziós koefficiens, mely magába foglalja az anyag bizonyos, a diffúzióra hatással lévő tulajdonságait, mint a hőmérséklet, az anyag mikrostrukturális jellemzőit, és a diffundáló anyag méretét. Annak ellenére, hogy egyensúlyi helyzetben (stabil hőmérséklet, nyomás, egyenletes koncentráció megoszlás) nettó fluxus nincs, a molekulák mikroszkópos mozgása továbbra is fennáll. Ezt a fontos megfigyelést Brown az 1800-as évek elején írta le a mikroszkóp alatt észlelt pollenrészecske-mozgásokról, melyek hátterében nyilvánvaló okot nem tudván felfedezni az élet erejét sejtette. Későbbi megfigyelése ezt az elméletét megdöntötte, mivel hasonló mozgásokat észlelt élettelen dolgok megfigyelése során. Einstein a XX. század elején hasonló következtetésre jutott [Einstein, 1905]. Egy valószínűségi koncepciót alapul véve meghatározta az elmozdulási eloszlást a diffúziós koefficiens függvényében:

$$\langle x^2 \rangle = 2D\Delta \,, \tag{A.8}$$

ahol a $\langle x^2 \rangle$ az átlagos négyzetes elmozdulás a diffúzió Δ ideje alatt és D a Fick-féle diffúziós koefficiens.

A.3.2. A diffúzió vizsgálata MRI-vel

Az MRI metodika kiváló lehetőséget teremt a diffúzió vizsgálatára, mivel a diffúziót befolyásoló tényezők között kiemelkedő szerepet kapnak a mikroszkopikus mozgásokat gátló geometriai struktúrák. Különösen fontos ez az élő szövetek vizsgálata során, hiszen a diffúziót korlátozó struktúrák mérete olyan nagyságrendben van, amit konvencionális MRI módszerekkel nem tudunk vizsgálni. Az MRI szekvenciák paramétereinek megfelelő megválasztásával a mikroszkopikus nagyságú, szöveti szerkezetet meghatározó elemekre vonatkozó paraméterek mérhetőek. Tehát, bár a diffúziós MRI vizsgálatok térbeli felbontása a hagyományos értelemben a mm-es nagyságrendű, mégis információt ad a szöveti mikrostruktúráról.

A tipikus MR szekvencia 90 fokos radiofrekvenciás impulzussal kezdődik, ami a nettó mágnesezettséget a fő mágneses irányra merőleges síkba téríti ki. A protonok ekkor a fő mágneses tér körül kezdenek precesszálni valamekkora szögsebességgel, melynek nagyságát a Larmour-egyenlet írja le (A.1 egyenlet). A mágneses tér inhomogenitása és a lokális dipol interakciók miatt a spinek precessziós frekvenciája kis mértékben eltér, a precesszió fokozatosan inkoherenssé válik, ezzel a regisztrált szignál fokozatosan csökken. Az ekkor alkalmazott 180 fokos radiofrekvenciás hullám a precessziót refókuszálja, ismét koherensé teszi (A.4 ábra). Ebben a spin-echo kísérletben az első radiofrekvenciás hullám és az echo kialakulása (a szignál mérése) között eltelt időt echo időnek hívjuk (TE), ami kétszerese az első RF hullám és a refókuszáló hullám között eltelt időnek. Ha az adott spinre eső mágneses tér és ennek megfelelően a spin precessziós frekvenciája nem változik, a mért szignál maximális lesz, hiszen a precesszió iránya megváltozik, de sebessége nem. Abban az esetben azonban, ha a proton egy mágneses tér grádiens irányába diffundál, sebessége megváltozik és a mért szignál submaximálissá válik. A modern MR-készülékeken a lineárisan változó mágneses tér grádienseket tetszőleges irányba lehet beállítani, így az adott irányba a diffúzió mérhető. A mérést tovább lehet tökéletesíteni azzal, hogy a lineáris mágneses grádienst nem az egész mérés alatt tartjuk fenn, csak jól meghatározott időben, pulzusszerűen alkalmazzuk a 180 fokos refókuszáló hullám előtt és után [Stejskal and Tanner, 1965] (A.10 ábra). Ebben az esetben a diffúziót három faktor határozza meg: (i) az alkalmazott mágneses grádiens nagysága (G), (ii) az alkalmazott grádiens hossza (δ) , (iii) a két grádiens között eltelt idő, azaz a diffúziós idő (τ), amit a Skejksal-Tanner egyenlet ír le:

$$b = \gamma^2 G^2 \sigma^2 (\Delta - \frac{\sigma}{3}). \tag{A.9}$$

A.3.3. A diffúzió tenzor model

Einstein egyenletét alapul véve az átlagos négyzetes elvándorlás egyenesen arányos az eltelt idővel, eloszlása Gauss-os mintázatot követ, melynek maximuma a nulla pontban van és egységnyi távolságban állandó (A.8 egyenlet). Ez a gyakorlatban azt



A.10. ábra. A diffúziós MRI szekvencia sematikus ábrázolás. A 90° szenzitizáló rádiófrekvenciás hullámot követi a 180°-os refókuszáló pulzus. A grádienseket σ időre kapcsolják be, mely pár milliszekundumtól egészen Δ -ig változhat. Ebben az esetben a Carr és Purcell által leírt konstans grádiens kísérletet kapjuk

jelenti, hogy testhőmérsékleten (37 C°), ahol a víz diffúziós állandója $3x10-3mm^2/s$ 30ms alatt a vízmolekulák (protonok) átlagosan kb. $25\mu m$ elmozdulást szenvednek el, ha a diffúzió nem korlátozott. Az élő szervezetben azonban a diffúzió a legritkább esetben szabad, membránok, makromolekulák képeznek akadályt, ezért a diffúziós koefficiens látszólagosan kisebb (innen a neve *apparent diffusion coefficient*: ADC). A pontos összefüggés tárgyalása túl van a jelen fejezet keretein, de bebizonyítható, hogy a diffúziós szignál változás és az ADC egyszerű exponenciális arányban állnak:

$$\frac{I_1}{I_2} = exp(-b \cdot ADC), \qquad (A.10)$$

ahol a I1 és I2 a két különböző b-értékkel mért intenzitás (általában az egyik 0, azaz nem alkalmazunk diffúziós grádienst). Ennek megfelelően a fenti egyenlet újrarendezésével az ADC meghatározásához legalább két mérésre van szükség, két különböző *b* értékkel. Az ADC mérésének első és talán máig legfontosabb alkalmazási területe az akut stroke, ahol a víz molekulák mozgása gátolt a hypoxia, a Na/K pumpa elégtelen működése és a következményes intracelluláris ödéma miatt. A mért ADC értékek ennek megfelelően alacsonyak lesznek [Moseley et al., 1990b].

Moseley első megfigyelését követően rövidesen nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak az ischaemia eredményez különböző ADC-értékeket a macskák agyának egyes részein, de az egészséges agy egyes részein is különböző ADC-értékek mérhetők, melyek az



A.11. ábra. Az ADC irányfüggősége. Az MRI-felvételek feletti nyilak az alkalmazott diffúziós grádiensek irányát jelölik. A nyitott nyilak a corpus callosumot mutatják, mely ADC-értéke eltér a három alkalmazott diffúziós irány esetén.

alkalmazott diffúziós grádiens irányával változnak [Moseley et al., 1990a]. A A.11 ábrán az egymás mellett lévő felvételek az alkalmazott grádiens irányában különböznek. Látható, hogy a felvételeknek vannak olyan részei, ahol a különböző diffúziót kódoló irányok esetében hasonló ADC-értékek észlelhetők, azaz a diffúzió minden irányban ugyanolyan nagyságú, izotropikus. Más területeken pl. a corpus callosumban az ADC értéke a három irányú diffúzió grádiens esetében különböző (azaz a diffúzió anizotropikus): alacsony diffúziós értékek észlelhetők a jobb-bal irányban alkalmazott diffúziós grádiens esetében. Ebből az következik, hogy a diffúzió a jobb-bal diffúziót kódoló irányban kevésbé akadályozott, mint a két másik ortogonális irányban, ami jól korrelál a corpus callosumban lévő rostok irányával. Ha figyelembe vesszük, hogy a diffúzió nem homogén a tér minden irányába, akkor jellemzésére az irány-információt nem tartalmazó ADC már nem megfelelő. Ezt a térben komplex karakterisztikát diffúziós tenzorokkal szokás leírni. A diffúziós tenzor egy 3x3 mátrix, mely a tér három irányába kódolja a diffúziót:

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} .$$
 (A.11)

A mátrix diagonális elemei a három fő orthogonális irányba adják meg a diffúziót, az off-diagonális elemek pedig a fő irányokba eső elmozdulás korrelációját adják meg. Ennek megfelelően D_{xy} nem az x - y irányba eső diffúziót írja le, hanem az x és yirányú elmozdulás korrelációját. Tehát, ha a diffúzió az x és y tengely közé eső 45 fokos egyenes (sík) mentén történik, akkor a korreláció a x és y tengely mentén történt elmozdulás között maximális, amit a D_{xy} nullától különböző értéke mutat.

A diffúziós tenzor szemléletes bemutatása egy térbeli ellipszoiddal lehetséges (A.12


A.12. ábra. A diffúziós tenzor sematikus ábrája. Az ellipszoid olyan felszín, mely azt a valószínűséget jelzi, hogy a középontban elhelyezkedő spin egységnyi idő alatt milyen távolságra diffundál. A tengelyek a sajátértékek gyökének megfelelően skálázottak, és a fő tengelyek irányát a megfelelő sajátvektorok adják meg.

ábra). Képzeljük el, ha tintát cseppentünk egy pohár vízbe, akkor az bizonyos idő elteltével egy gömbfelszín mentén minden irányba egyenlő távolságra diffundál (ez az izotropikus diffúzió). Amennyiben azonban a diffúzió valamely irányba gátolt, azaz anizotropikus, az egységnyi idő alatti diffúzió, vagyis a tinta megtalálhatósági valószínűsége egy ellipszoid felszínnel írható le. Az ellipszoid fő tengelyei a sajátvektorok, melyek hossza megadja az irányukba egységnyi idő alatt történt diffúziót. Ahogy azt a A.8 egyenlet megadja, az egységnyi idő alatti elmozdulás a diffúzivitás gyökével arányos, ezért a vektorok hossza az ellipszoidban a sajátértékek gyökével egyezik meg.

Az egyik legfontosabb klinikai gyakorlatban használatos, DTI felvételekből származtatott paraméter a trace. A trace a diffúziós tenzor három diagonális elemének az összege $(D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})$, ami nem más, mint a három sajátérték összege. A trace ¹/3-a megfelel az egyes orientációknak megfelelő átlagos diffúzivitásnak (az angol irodalomban *mean diffusivity*: MD). A trace egyik kiemelkedő tulajdonsága, hogy az átlagos diffúzivitás az agyi parenchymában többé-kevésbé állandó $(0.7x10^{-3} \ s/mm^2)$ a klinikumban használt b értékek ($b < 1500 \ s/mm^2$) esetében. Ennek az előnye, hogy a



A.13. ábra. A különböző átlagos diffúzivitásnak és frakcionális anizotrópiának megfelelő diffúziós ellipszoidok. A felső sorban lévő gömbszimmetrikus diffúzió esetében a frakcionális anizotrópia 0, azaz a diffúzió izotropikus. A bal oldali diffúzió esetében az átlagos diffúzió alacsony (pl.: kéreg), a jobb felső esetében pedig nagy (pl.: liquor). Az alsó sorban két 1-hez közelítő frakcionális anizotrópiájú diffúziót szemléltetünk különböző fő diffúziós irányokkal (hasonlóak fehérállományi rostrendszekben fordulnak elő). A bal oldali esetében bár a FA magas, a diffúziós tenzor off-diagonális elemei 0-val egyenlőek, hiszen az ortogonális tengelyek mentén mért diffúzió nem korrelált.

diffúzió egyenirányultsága nem zavarja a patológiás léziók észlelését pl. akut iszkémiás stroke-ban.

Abban az esetben, ha a diffúzió a tér minden irányába ugyanakkora nagyságú, izotropikus diffúzióról beszélünk, míg ha a diffúzió valamely irányba irányított (a három sajátérték eltérő nagyságú), a diffúzió anizotróp. Az anizotrópia jellemzésére több paramétert használnak, de a legelfogadottabb a rotáció invariáns frakcionális anizotrópia, mely a sajátértékek normalizált varianciája (A.13 ábra):

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$
(A.12)

A.3.4. A diffúziós paraméterek viszonya a szöveti mikrostruktúrához

A fentiekből jól látszik, hogy az agyban és különösképpen a fehérállományban a diffúzió anizotropikus, bizonyos irányokba gátolt. Mint ahogy azt már fentebb jeleztük a diffúziós kísérlet során, az eltelt kb. 30ms alatt a víz kb. 5-10 μ m-t diffundál. Hasonló nagyságrendű a fehérállományban található celluláris és szubcelluláris alkotók mérete is. Ennek megfelelően, annak ellenére, hogy a mérés térbeli felbontása pár mm (voxelméret), a diffúziós paraméterek számításával a mikroszkopikus szerkezetről kapunk információt. Kérdés, hogy mi az a mikroszkopikus struktúra, mely dominálóan meghatározza a víz diffúzióját. A fehérállományban a diffúzió szempontjából a következő alkotóelemeket szokás figyelembe venni: axonmembrán, myelinhüvely, neurofilamentek, mikrotubulusok. A cytosceletalis neurofilamentumok diffúzióra gyakorolt szerepét nagyméretű axonokon Beaulieu vizsgálta. A tintahal óriás axonjában, ami kb. $300\mu m$ átmérőjű a diffúzió közel izotropikus, azaz FA=0.11 [Beaulieu and Allen, 1994]. A tanulmány másik fontos eredménye, hogy a diffúzió az axonon belül nemcsak nem anizotropikus, de meglepően nagy is, a tiszta víz diffúziójának kb. 70%-a, ami arra utal, hogy bár az axon belseje egy zsúfolt terület, a 2.75Å méretű vízmolekulák számára ez mégsem jelent jelentős akadályt. A mikrotubulusok két úton járulhatnak hozzá a diffúzióhoz. Részben strukturális elemek, de ennek a valószínűsége feltehetőleg elhanyagolható az alacsony számuknak köszönhetően. A másik megfontolandó tény, hogy a mikrotubulusok a gyors axonalis transzport fő szereplői, ami elvileg a víz diffúzióját is fokozhatja aktív energiafelhasználással. Azonban, ha az axonokat vinblastinnal kezelik (mely depolarizálja a mikrotubulusokat és megakadályozza a gyors axonalis transzportot) az anizotrópia nem változik [Beaulieu and Allen, 1994]. Hasonló eredményeket tapasztaltak post-mortem vizsgálatokban is [Guilfoyle et al., 2003]. Mindazonáltal ez nem jelenti azt, hogy az axonalis transport nem befolyásolja az egyes irányokba mérhető ADC-értékeket. Post-mortem formalinban fixált mintákban az ADC-értékek csökkennek. Az egyik magyarázat az akut iszkémiát követő csökkent ADC-értékeknek éppen a citoplazmatikus mozgások megszűnése.

A fenti vizsgálatok eredménye azt jelzi, hogy elsődleges szerepe a diffúzió befolyásolásában a membránoknak van. A fehérállományban két fő membrántípust különítünk el, mely befolyásolhatja a diffúziót: az axon membránt és a myelinhüvelyt. Demyelinizált vagy myelinhüvellyel eleve nem rendelkező axonok vizsgálatával arra a következtetésre juthatunk, hogy a diffúziót elsősorban az axon membrán befolyásolja [Beaulieu, 2002]. Azok a tanulmányok, melyek genetikailag módosított, myelinhiányos állatokat hasonlítottak egészségesekhez, illetve melyekben az MRI-paramétereket szövettani vizsgálatokhoz hasonlították, arra a következtetésre jutottak, hogy a diffúziót alapvetően meghatározó axon membránok mellett a myelinhüvely membránjai és az axonok morfológiája is befolyásolja a diffúziót [Nair et al., 2005, Schwartz et al., 2005].

A.4 Az MRI adatok feldolgozása

A funkcionális és diffúziós MRI felvételeket komplex egyénszintű és csoportszintű statisztikai analíziseknek kell aláveti a mérések interpretációja előtt. A statisztikai értékelés legtöbbször a standard általános lineáris modell (*General Linear Model - GLM*) szerint történik. Azonban alternatív módszerek is rendelkezésre állnak, melyek modell nélkül, felfedező jelleggel dolgozzák fel az adatokat. A statisztikai analízist megelőzően az adatot meg kell próbálni olyan formába hozni, hogy abban a lehető legkevesebb strukturált zaj, műtermék legyen, illetve az egyes alanyok adatai összehasonlíthatóak legyenek.

A.4.1. Az MRI felvételek térbeli illesztése

A.4.1.1. Regisztráció, transformáció

Az fMRI adatokat négy dimenzióban kell elképzelni, ami nem jelent mást, mint időben egymást követő 3D felvételeket az agyról (kb. 2-3 másodpercenként történik egy felvétel, az ezt meghatározó paraméter a repetíciós idő: TR). Az adat térbeli felbontása 2-3mm nagyságrendű, ennek megfelelően egy tipikus voxel (térbeli adategység) 3x3x3mm méretű. Ezek az voxelek modern módszerekben az egész agyat lefedik. A strukturális felvételek (melyek általában T1 súlyozott felvételek szoktak lenni) felbontása ennél jóval nagyobb (általában legalább 1x1x1mm) és a szöveti kontrasztja sokkal jobb (az fMRI felvételek a BOLD kontrasztra vannak kiélezve, az egyes struktúrák közötti kontraszt meglehetősen rossz a strukturális felvételekhez képest). Mivel a felvételek egymáshoz illesztése a funkcionális idegsebéseztben a képfúzió kapcsán kiemelkedő jelentősséggel bír, az egyéb előzetes feldolgozási eljárásokhoz képest ezzel a területtel bővebben foglalkozunk. Az adatok egymáshoz illesztésének első megközelítésben három kiemelkedő fontosságú területe van: (i) az egymás után készített 3D felvételek között az alany feje mozoghatott a scannerben, ezeket a mozgásokat korrigálni kell, (ii) az aktivációkat a magas szöveti kontrasztú, nagy térbeli felbontású strukturális felvételeken szeretnénk megmutatni, ehhez viszont a funkcionális és strukturális felvételeket egymáshoz igazítani, felbontásukat egyeztetni kell, (iii) a csoportanalízisekhez az egyes anatómiai lokalizációkat meg kell feleltetni térbeli elhelyezkedéssel, hogy az aktivációk minden alanynál ugyanoda kerüljenek. A felvételek egymáshoz igazítását regisztrációnak nevezzük, a regisztrációt leíró matematikai egyenletek sorát transzformációnak hívjuk. Az alapvető probléma az, hogy két alany (vagy egy alany két felvétele) nem feltétlen ugyanolyan irányban áll, vagy ugyanakkora, de természetesen alakjuk is különbözhet és ezért a térbeli lokalizáció nem egyezik meg az anatómiai lokalizációval. A regisztráció egyszerű formája a lineáris regisztráció, amikor a transzformációs mátrix csupán lineáris összefüggéseket tartalmaz. Összesen 12 szabadsági fokú (*Degree of Freedom* - DOF) lineáris regisztráció lehetséges (A.14 ábra):

- 3 transzláció (előre-hátra, jobbra-balra, fel-le)
- 3 rotáció az x, y és a z tengely mentén
- 3 nyújtás
- 3 nyírás (pl.: a frontális lebenyt jobbra, míg az occipitalis lebenyt balra nyújtjuk)



A.14. ábra. A lineáris regisztráció 12 szabadsági foka.

A transzformációt a következő egyenlet írja le:

$$\begin{bmatrix} x'\\y'\\z'\\1 \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} x\\y\\z\\1 \end{bmatrix}, \qquad (A.13)$$

ahol az x, y és z koordinátákat az x', y' és z' koordinátákba az A transzformációs mátrix viszi el, melynek 12 eleme van a három transzlációnak, három rotációnak, három nyújtásnak és három nyírásnak megfelelően.

Legkisebb négyzetek	Azonos modalitás, megegyező szekvencia pa-
	raméterek
Normalizált korreláció	Azonos modalitás, kontraszt, világosság kü-
	lönbözhet
Korreláció arány	Bármilyen MRI modalitás
Kölcsönös információ	Bármilyen modalitás (MRI, CT, PET)
Normalizált kölcsönös információ	Bármilyen modalitás (MRI, CT, PET)

A.1. táblázat. Gyakrabban használt hasonlósági függvények

A.4.1.2. Hasonlósági függvény

Kérdés, hogyan értékeljük a különböző transzformációs próbálkozások sikerességét, hogyan mondjuk meg, hogy egy felvétel és a hozzá regisztrálandó felvétel megfelelő átfedésbe került. Első lépésként egy hasonlósági függvényt kell találnunk, mely megfelel az igényeinknek. Ezek a függvények a két felvétel hasonlóságát vetik össze bizonyos kritériumok, matematikai algoritmusok alapján (A.1 táblázat). A számított hasonlósági paraméternek megfelelően figyelembe kell venni, hogy milyen felvételek esetén használható. Ezt követően optimalizációt kell végezni, ami a hasonlósági függvényt maximalizálja az előre kiválasztott szabadsági fokoknak megfelelő paraméterek szerint (A.15 ábra). Fontos, hogy a maximalizáció elég robosztus legyen, ne álljon meg lokális maximumoknál, a globális maximumot kell meghatározni.

A.4.1.3. Interpoláció

A regisztráció megadja azokat a transzformációs egyenleteket, melyek az egyik képet a másikba viszik. A következő megoldandó probléma az, hogy a regisztráció során új képpontok keletkeznek (pl.: megváltozik a kép felbontása, hogy az fMRI adatokat a nagyfelbontású strukturális felvételekre tudjuk vetíteni) (A.16 ábra). Az újonnan keletkezett képpontok értékét a három leggyakoribb módszer valamelyikével lehet kiszámolni (A.17 ábra):

- nearest neighbour: az új ponthoz legközelebb eső régi pont értékét kapja meg
- trilinear: a közvetlen az új pont mellett lévő pontok átlagát kapja meg
- sinc: az összes, távoli képpontok távolság szerint súlyozott átlagát kapja értékül az új pont.



A.15. ábra. A hasonlósági függvény maximalizálása. Fokozatos rotációkkal 4 lépésen keresztül a hasonlósági függvény maximális értéket vesz fel (piros ovális), majd a rotációt tovább folytatva a hasonlósági függvény értéke csökken.

A.4.1.4. Nem-lineáris regisztráció

A lineáris regisztráció megfelelő eszköz akkor, ha elfogadjuk azt hogy két alany agya lineáris regisztrációval pontosan nem feleltethető meg egymásnak. Az alakbeli különbségeket a lineáris regisztráció csak globális szinten tudja megoldali, a lokális különbségek a fenti módszerekkel nem megoldhatók. Ezen problémák megoldására fejlesztették ki a nonlineáris regisztrációkat, melyek szabadsági foka a több milliót is elérheti és ezért számításigénye is igen magas. A non-lieáris transzformáció a következő egyenlettel írható le:

$$\begin{bmatrix} x'\\y'\\z'\\1 \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} x\\y\\z\\1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} d_x(x,y,z)\\d_y(x,y,z)\\d_z(x,y,z)\\0 \end{bmatrix}$$
(A.14)

Ez a lineáris transzformációt leíró egyenlethez képest (A.13 egyenlet) annyival több, hogy három "warp field"-et határoz meg ($d_i(x, y, z)$). Ez tartalmazza az elmozdulásokat minden térbeli síknak megfelelően, azaz végeredményként minden egyes voxelhez tartozik egy vektor, ami az elmozdulást határozza meg (A.18 ábra).

Általánosságban elmondható, hogy a nonlineáris regisztrációk esetén további kény-



A.16. ábra. Interpoláció sematikus ábrázolása. B-t A-ba lehet transzformálni 25° rotációval. Ekkor B'-ben olyan képpontok is létrejöttek (pl.: a kiemelt fekete pont), amik korábban nem voltak a képen. Ezek értékeit valamilyen módon számítani kell.



A.17. ábra. Interpolációs módszerek.

szerítő kritériumokat kell meghatározni ahhoz, hogy a végső felvétel értelmezhető legyen. Példaként említhető a topológia megtartásának feltétele, mely szerint az eredeti felvételen kapcsolatban álló voxeleknek a regisztráció eredményeként létrejött felvételen is kapcsolatban kell maradniuk.

A.4.2. Nem agy struktúrák eltávolítása

Az első lépésként általában a felvételekről el szokás távolítani a nem agy struktúrákat. Itt aktivációt nem várunk, és a számítási igény is csökkenthető. Ez több módszerrrel oldható meg, a gold standard a manuális módszer, a felvételek megfelelő küszöbölésével is elérhető, hogy csak az agy maradjon meg a felvételen, és dedikált módszernek számít a deformálható felszín modellel történő "agy extrakció" [Smith, 2002].

A.4.3. Térbeli simítás

A térbeli simításnak két fő oka van: (i) Az fMRI adatok jel-zaj aránya igen rossz. Aktiváció nélkül is jelentős fluktuáció van az fMRI adatban. A térbeli simítással a zajt



A.18. ábra. Non-lineáris regisztráció. A bal felső sarokban látható sclerosis multiplexben szenvedő beteg nagy felbontású T1 súlyozott felvétele látható. A felső sor közepén a 152 egészséges alany átlagából készített MNI standard agy. A jobb felső ábrán látható agy a beteg nagy felbontású felvételének a non-lineáris regisztrációval a standard agyhoz idomított verzióját ábrázoltuk. Alul a három orthogonális irányban színkódolva mutatjuk a warp field-et (jobb-bal: piros, az előrre-hátra: zöld, a fel-le : kék).

lehet csökkenteni, azzal hogy lokálisan a szignált átlagoljuk és a random jelentkező zaj kioltja egymást, míg az egymás közelében lévő voxelekben megjelenő jel egyszerre jelentkezik és itt kioltás nem következik be. Fontos, hogy a térbeli simítás nagysága ne legyen nagyobb a várt aktivitás méreténél. Kis aktivitások esetén a térbeli simítás minimális kell, hogy legyen, vagy egyáltalán nem kell alkalmazni. (ii) A másik oka a térbeli simításnak, hogy a statisztikai módszerek amit alkalmazunk megkövetelik, hogy az adatnak legyen egyfajta térbeli simasága. Ezen ok miatt igen kis (pl.: 4mm) simítás is megfelelő. A térbeli simítást általában egy Gauss-os kernellel való konvolvációval szokás végezni, nagyságát az alkalmazott Gauss-os kernel fél magasságánál mért szélességgel szokás megadni (*Full Width Half Max*: FWHM).

A.4.4. Időbeli szűrés

Mivel a statisztikai analízis legtöbb esetben voxelenként történik, az egyes voxelek időbeli aktivitásváltozását a lehető legjobb kondícióba kell hozni, a zajt ki kell szűrni. A "high-pass" szűrők a magas frekvenciájú jelet átengedik, míg az alacsony frekvenciájú fluktuációkat kiszűrik. Ilyen alacsony frekvenciájú zaj több forrásból eredhet: légzés, keringés (bár ezek frekvenciája jelentősen nagyobb, a mintavételezés miatt azonban alacsonyfrekvenciájú zajként jelentkezhetnek, "aliasing"), lassú scanner driftek. A "low-pass" szűrők az alacsony frekvenciákat engedik át, még a magas frekvenciájú zajt kiszűrik. A filterek méretének kiválasztását nagyon körültekintően kell megválasztani. Vigyázni kell, hogy a paradigma ciklushossza ne kerüljön kiszűrésre.

A.4.5. Mozgáskorrekció

Alapszabályként értékelhető, hogy az MRI vizsgálat során az alany feje mozog! Tapasztalatunk szerint ennek mértéke befolyásolható az alany megfelelő felvilágosításával, különböző eszközök használatával (bit-bar, alaktartó párnák), de ennek ellenére számolni kell vele, a statisztikai analízis során gondolni kell rá. A gond a fejmozgással az, hogy a képpont anatómiai helyzete változik a mozgás hatására, ezért a voxel intenzitását nem csak az ott lévő neuroncsoportok aktivitása (és a neurovascularis kapcsolat) határozza meg, hanem a mozgás miatt is változik (pl.: az agy szélén elhelyezkedő voxel a mozgás miatt az agyon kívüli területet fog lefedni, ezért a mért szignál két mérési pont között jelentősen csökken). Kétfajta műterméket okozhat a mozgás: (i) a feladatól független mozgás a reziduális zajt növelheti ezzel a statisztikai erőt csökkenti, (ii) a feladat szinkron mozgás fals pozitív eredményt hozhat létre. A



A.19. ábra. Mozgáskorrekció fMRI vizsgálat adatán. A korrekciót MCFLIRT programmal végeztük mely az FSL programcsomag része (www.fmrib.ox.ac.uk/~fsl). A három egymás alatti grafikon a rotációt, a transzlációt és a teljes elmozdulást mutatja.

mozgás korrekciójakor általában azt a hipotézist követjük, hogy a mozgás során az agy alakja nem változik, azaz a 6 szabadsági fokú, "rigid-body" regisztráció elegendő. Itt arról van szó, hogy egy tetszőleges felvételt kijelölünk a 4 dimenziós adatból (minden TR alkalmával egy 3D-s adat keletkezik, melyeket egymás után fűzve 4D-s adatot kapunk) és 6 szabadsági fokkal a többi felvételt regisztráljuk hozzá (A.19 ábra). A módszer általánosságban véve megfelelő, bár meg kell említeni azt is, hogy az agy alakja is tud változni a mozgás hatására, mert egy 3D-s felvétel elkészítéséhez 2-3 s kell, melynek ha csupán egy részében is mozgás történik, az alakváltozással is jár. További kérdés, hogy a reziduális mozgást be kell-e építeni a statisztikai modellbe. Egyértelmű válasz erre a kérdésre nincs, de figyelembe kell venni, hogy a stimulus korrelált mozgás regresszorként való használata a jelet is csökkenteni fogja. Jelentős mozgásartefaktumok és különösen stimulus asszociált mozgás esetén a multivariáns analíziseket részesítjük előnybe (independens komponens analízis, fő komponens analízis), melyek külön komponensként szokták eredményezni a mozgásartefaktumokat annak térbeli elhelyezkedése miatt. Ez az adatból kivonható és a statisztikai analízis során nem jelenik meg zavaró tényezőként.

A.4.6. Az fMRI vizsgálatok statisztikai értékelése

A.4.6.1. Általános lineáris modell

Az fMRI vizsgálatok során 2-3 másodpercenként készül el egy 3D-s felvétel az agyról. A mérés során általában kb. 100 ilyen felvétel készült és a felvételek egy része a stimuláció/feladat alatt történik, a többi pedig nyugalmi periódusban. A stimuláció/feladat történhet blokkokba csoportosítva ("block-design") vagy történhet egyesével ("event-related fMRI"). A nyugalmi és aktív periódusokon kívül egyéb aktív kondíciók is szerepelhetnek a vizsgálatban, mely a feltett kérdéstől függ (pl.: hol okoz aktivációt A kondíció, vs. hol van különbség A és B kondícióban észlelhető aktivációban). Az analízis célja az, hogy megtalálja azokat a voxeleket, melyek a feladat során aktiválódtak, azaz az ott észlelhető BOLD válasz a feladatnak megfelelő időbeli lefutású. Az adatok statisztikai analízis leggyakrabban egy lineáris modell szerint történik. A módszer lényege az, hogy meghatározott aktivációs mintát keresünk az adatban:

$$Y = X\beta + \epsilon \,, \tag{A.15}$$

ahol Y a mért adat, X a modell (explanatory variable), β a számítandó paraméter (parameter estimate) és ϵ a modellillesztés után maradt hiba.

A modell legegyszerűbb esetben a stimulust/feladatot leíró bináris értékeket tartalmazó görbe ("box-car"), de a modellbe beleszámítják a neurovascularis kapcsolat karakterisztikáját (A.20 ábra). Matematikai nyelven ez annyit jelent, hogy a stimulus karakterisztikát konvolváljuk (gyakorlatilag pontról pontra összeszorozzuk a két függvényt) az egységnyi stimulusra adott hemodinamikus válaszfüggvénnyel. Bár a pa-



A.20. ábra. A box-car model (kék) és a hemodinamikus válaszfunkcióval konvolvált model (piros).

raméter önmagában sok információt nyújt a válasz nagyságáról, statisztikailag nem értelmezhető. A jelent mindig a zaj függvényében kell értékelni. Ennek megfelelően a paraméter és annak standard deviációjának aránya t-értéket eredményez, mely már statisztikailag is értelmezhető. Ha az a nullhipotézisünk, hogy az adott voxelben nincs stimulusfüggő aktiváció és az adott értéknek megfelelő cut-off value felett van a t-érték, akkor a nullhipotézist elvetjük, azaz az adott voxelben szignifikáns aktiváció észlelhető. A lineáris modelt leíró egyenletet más regresszorral is kiegészíthetjük, ami például egy másik, alternálva jelentkező feladat kondíció:

$$Y = X_1\beta_1 + X_2\beta_2 + \epsilon \,, \tag{A.16}$$

ahol X_2 a második feladatot/stimulust leíró regresszor. A két paraméter különbség és az így számolt standard deviáció hányadosaként kapott t-érték azt írja le, hogy kapunk-e nagyobb aktivációt az egyik kondícióban mint a másikban (ezt hívjuk kontrasztnak).

Figyelembe kell venni azt is, hogy a fenti analízist nem csak egy voxelben, hanem az agy összes voxelében elvégezzük. Ha egy voxel esetében a hibahatárt például 5%-nak vesszük (azaz 5% esélye van a fals pozitív eredménynek), az egész agyat tekintve (tipikusan 64x64x45-ös adatmátrix, ha ennek csak fele agyállomány akkor is több mint 90.000 voxelt vizsgálunk) ez a fals pozitív eredmény már jóval valószínűbb. Ha p<0.01-es szignifikancia szintet határozunk meg, ez azt jelenti, hogy 900 voxelben fals pozitív eredményt kaptunk. Ezt nevezzük a többszörös összehasonlítás problémájának. A legegyszerűbb korrekció a Bonferroni-korrekció lenne, mely szerint a szignifikánsnak tekintett p érték az korrekció nélküli érték osztva a megfigyelések számával. Az fMRI vizsgálatok esetében ez túl konzervatív lenne, hiszen az egymás mellett lévő voxelek (de tulajdonképpen az egymástól távoliak esetében is igaz lehet) nem független obszervációnak számítanak. Ennek az egyik oka a parciális volumen effektus, a másik a térbeli simítás. Alternatív módszer lehet a Gauss-féle random mező teória alkalmazása. Ez a módszer figyelembe veszi az adat térbeli simaságát is, azaz az egymástól független megfigyelések számát. Egy másik lehetőség szerint a statisztikai képek küszöbölése során figyelembe veszük az elvárt aktivációk nagyságát is.

A.4.6.2. Modell nélküli analízis

A fenti "hagyományos" GLM szerinti fMRI analízis módszerek és azok kibővített verziói általánosságban véve megfelelő módszerek. Azonban, mint minden módszernek, ennek is vannak hiányosságai, gyengeségei. Fontos kiemelni, hogy ez egy modell alapú analízis, ami csak a megfelelően feltett kérdésre tud válaszolni. Ez persze függ attól, hogy a jó kérdés feltevéséhez megfelelő információ áll-e rendelkezésünkre. Kiemelendő, hogy módszer természetéből adódóan a kérdés az, hogy hol van nagy biztonsággal aktiváció. Ez a kérdés például nem egyezik meg egy idegsebész kérdésével, aki meg akarja kímélni a fontos nyelvi vagy mozgató területeket, azaz hol nincs aktiváció megfelelően nagy valószínűséggel. A modell nélküli analízis módszerek a hagyományos GLM módszert megfordítják. Nem egy jól meghatározott modellt tesztelnek, hanem az adatban lévő "érdekes" variabilitást próbálják megtalálni. Az egyik ilyen módszer a főkomponens elemzés (Principal component analysis). Ez a többváltozós eljárás az agyban lévő voxelek aktivitásának korreláltságára épít. Első lépésként egy kovarianciamátrixot számít, mely az agyban lévő voxelek időbeli aktivitásának a kapcsoltságát írja le. Ebben a mátrixban a sorban egymást követő legnagyobb variabilitásokat szinguláris érték dekompozícióval határozza meg. Az egyes főkomponensek egymástól függetlenek, egymásra orthogonálisak. Ha a dekompozíció során keletkező sajátvektorokat a sajátértékekre vetítjük vissza, akkor időben koherens aktivitások térképeit kapjuk vissza, melyek a többi hasonló komponenstől függetlenek.

Egy másik módszer a független komponens analízis, mely az fMRI mérésből származó négy dimenziós adatot tér és idő dimenziók szerint egy kétdimenziós mátrixba szervezi. Ezt a mátrixot térbeli komponensekre bonja szét, melyek térbeli elhelyezkedésüket tekintve egymástól függetlenek. Az egyes komponensek egy térbeli térképből és egy időbeli lefutásból állnak. A módszer tulajdonképpen megfordítja a A.15 egyenletet és a X unmixing mátrixot keresi. A lehetséges unmixing mátrixok közül azokat választja ki, amelyek a leginkább nem Gauss-os térbeli eloszlást mutatnak [Laubach



A.21. ábra. A független komponens analízis sematikus ábrázolása.

et al., 1999, Beckmann and Smith, 2004, Beckmann and Smith, 2005]. Ennek a hátterében a centrális határeloszlás tétele áll, melyből következik, hogy a random folyamatok összege Gauss eloszlást eredményez, a struktúrált jel pedig nem Gaussos lesz. A módszer csoportanalízisre is kiterjeszthető [Beckmann and Smith, 2005].

Mivel a komponenseket úgy választjuk ki, hogy a térbeli eloszlásuk maximálisan nem Gauss-os legyen, így a hagyományos statisztikai küszöbölési módszerek sem alkalmazhatók. Ha az analízis eredményeként létrejövő statisztikai értékeket hisztogramon ábrázoljuk, akkor általában látható, hogy két eloszlás van a háttérben, az egyik a számunkra érdekes jelnek felel meg, a másik a háttérzajnak. Ezt a két eloszlást külön egy Gauss és egy gamma függvénnyel modellezzük, így minden értékhez hozzá tudunk rendelni két valószínűségi értéket, melyek megmutatják, milyen valószínűséggel tartozik az adott érték az egyik vagy másik eloszláshoz (0) [Beckmannand Smith, 2004]. További előnye a módszernek, hogy mivel az egész agyból származóadatot egyetlen lépésben dolgozza fel, nincs szükség többszörös összehasonlításra valókorrekcióra.

A.4.7. A diffúziós adatok feldolgozása

A.4.7.1. A diffúziós paraméterek alanyok közti különbségei

A diffúziós paraméterek összehasonlításával fontos információk nyerhető betegségekről, de az egészséges funkciók is jobban megérthetők viselkedési paramétereit strukturális háttereinek vizsgálatával. Alapvető jelentőségű azonban ezeknél a vizsgálatoknál a megfelelhetőség problémája, azaz az egyes alanyok azonos anatómiai struktúráit kell összehasonlítani, hogy értelmezhető eredményeket kapjunk. A kezdeti vizsgálatok globális hisztogram analíziseket, vagy az ún. "region-of-interest" (ROI) analízist használták [Cercignani et al., 2003, Gong et al., 2005b]. Ezek a vizsgálatok azonban csak limitált információt szolgáltatnak, vagy a nullhipotézis megválasztása erősen befolyásolják a vizsgálat eredményeit. Jobb megközelítést nyújt a diffúziós paraméterek voxelenkénti összehasonlítása. A szürkeállományi denzitás vizsgálatára használt módszer a "voxel-based-morphometry" (VBM), melyet a diffúziós paraméterek vizsgálatára is többen használtak [Ashburner and Friston, 2000]. A módszer lényege:

- Tanulmányra specifikus templát készítése. Az alanyok agyát egy standard templáthoz igazítjuk, majd átlagoljuk.
- Az egyes agyakat a fenti templáthoz igazítjuk, regisztráljuk. Általában az első lineáris regisztációt non-lineáris regisztráció követi.
- Az egyes agyak szegmentációja, melyből a szürkeállományi voxeleket használjuk.
- Térbeli simítás
- Voxelenkénti statisztikai értékelés. Általában ez univariáns GLM szerinti statisztikát jelent.
- Küszöbölés a többszörös összehasonlítást alapul véve.

A diffúziós paraméterek összehasonlítására általában hasonló módszert használnak, azzal a különbséggel, hogy nincs szegmentáció és az FA adatokat használják a regisztrációhoz közvetlenül az FA adatokat használják. A fehérállományi mikrostruktúra vizsgálatakor végzett VBM analízis során azonban jelentős limitációt képez a nem megfelelő regisztráció. Abban az esetben, ha például egy beteg és egy egészséges kontroll csoportot hasonlítunk össze és a beteg csoportnak jelentős atrophiája van, a különbségek nem csak a különböző FA-ből, de az egyes pályák eltérő méretéből is eredhetnek.

A VBM analízis fenti problémáját oldja meg a "tract-based-spatial statistics" (TBSS) nevű módszer, melyet Smith és munkatársai javasoltak [Smith et al., 2007c, Smith et al., 2006]. A módszer lényege, hogy a diffúziós paramétereket nem ez egész agyban vizsgálja, csak az egyes pályarendszerek közepén. A pályarendszerek közepét a FA értékek lokális maximumából határozza meg. A módszer a következő lépésekből áll:



A.22. ábra. A TBSS analízishez készült FA váz. A sárga-piros vonalak jelentik a skeletont, a háttérben lévő felvétel egy átlagos FA térkép.

- Az alanyok FA képeinek egy közös templáthoz illesztése egy lineáris, majd egy azt követő non-lineáris regisztrációval. Ennek az illesztésnek ezen a ponton nem szükséges tökéletesnek lennie.
- Csoport átlag FA kép készítése és annak fokozatos vékonyítása a csoportátlag FA váz (skeleton) megalkotásához (A.22 ábra).
- Az egyes alanyok FA képeinek projekciója az átlagos FA vázra. Ezt úgy lehet elérni, hogy a vázra merőleges irányban a legnagyobb FA értékkel rendelkező voxelt helyezzük a váz adott alanyra vonatkozó részébe.
- Voxelenkénti statisztika, ami a TBSS analízisben permutáció tesztet jelent (A.23 ábra).

A.4.7.2. A diffúziós traktográfia

Azon túl, hogy az egyes voxelekben külön-külön az anizotrópia és a diffúzió fő iránya meghatározható, az egymás közelében lévő voxelekben mérhető diffúzió egységként is értékelhető. Egyszerű esetben, ha a diffúziós grádiens egy fehérállományi pályarendszernek megfelelő irányú a felvételen, az a többi fehérállományi voxeltől elkülönül. Megfelelően nagy számú diffúziós grádiens egymást követő alkalmazásával azonban minden voxelben meghatározható a diffúziós elipszoid, a diffúziós tenzor, és



A.23. ábra. Permutáció teszt sematikus ábrázolása. Az egyes voxelekben mért (az FA vázon belül) FA-t a csoport hovatartozást (pl.: kontroll – beteg: vörös - sárga) kódoló regresszorral korreláltatjuk. Ezt követően a regresszor elemeit permutáljuk, összekeverjük és a korrelációt (regressziót) újra számoljuk. A random permutáció következtében az eredeti, hipotézisünk szerint meglévő korreláció csökken, nullához közeli értékeket kapunk. A permutáció sok ismétlésével hisztogram építhető fel, mely normális eloszlást mutat. Az eredeti korrelációnkat ehhez az eloszláshoz tudjuk hasonlítani

ezzel együtt a fő diffúziós irány is (A.24 ábra). Mivel a diffúziót leginkább a fehérállományi rostrendszerek határozzák meg, a diffúzió irányából a helyi rostorientációra következtethetünk. Ha ezt az információt integratív módon használjuk fel, pályarendszereket azonosíthatunk, melyek egymástól távol eső részeket kötnek össze. Ezt az eljárást nevezzük traktográfiának. A pályák diffúzió irányokból történő meghatározásának legegyszerűbb módja az ún. streamline traktográfia. A streamline olyan vonal egy vektortérben, melynek tangense mindig párhuzamos a vektortérrel.

$$\frac{d\boldsymbol{r}(s)}{ds} = v_1(\boldsymbol{r}(s)), \qquad (A.17)$$

ahol r(s) a görbén a pozíció, v_1 pedig a sajátvektor az r(s) pontban. Ez lényegében nem más, mintha egy kiindulási pontból a vektorokat követve azokat összekötnénk (A.25 ábra). A lényeges kérdés, hogy a traktográfiát mikor kell megállítani. A két leggyakoribb módszer az FA küszöböt vagy a görbületi küszöböt veszi alapul. Az előző mögötti ok az, hogy alacsony FA esetén nagy a bizonytalanság a fő diffúziós irány meghatározásának. A görbületi küszöb hátterében álló érv az a megfigyelés, hogy a fő pályarendszerek az agyban ritkán törnek meg nagy szögben.



A.24. ábra. Voxelenkénti fő diffúziós irányok. Az egyes kis vonalak a fő diffúziós irányt jelölik. A z irányú diffúzió pontként jelentkezik. A könyebb érthetőség kedvéért a vonalakat színkódolva ábrázoljuk: jobb-bal irányú diffúziót a piros, az előrre-hátra irányú diffúziót a zöld, a fel-le irányú diffúziót a kék szín jelzi.

A streamline traktogáfia a fehérállományi pályarendszerek kirajzolására alkalmas, de azt is látni kell, hogy statisztikailag releváns információt az így kapott eredmények nem tartalmaznak. A diffúzió súlyozott MRI vizsgálatok során a diffúziót több grádiensirányba mérjük több-kevesebb pontossággal. A méréseket összegezve a fő diffúziós irány is meghatározható, de fontos tudni, hogy csak adott pontossággal, a számításnak van bizonytalansága is. A szürkeállományban ez a bizonytalanság általában nagyobb, míg jól struktúrált fehérállományban kisebb. Azonban, ha tudjuk azt, hogy a lokális rostrendszer paramétereinek meghatározásának van bizonytalansága, nem lehet egyszerűen a fő diffúziós irányokat követve összekötni A és B területet az agyban. Ez azért van így, mert minden egyes voxel végtelen számú rostirányt tartalmaz (különböző valószínűséggel), ennek megfelelően A és B terület között végtelen számú kapcsolat lehetséges (természetesen ugyancsak különböző valószínűséggel). Tehát ahhoz, hogy meghatározzuk annak a valószínűségét, hogy A terület B-vel kapcsolatban van, meg kell határoznunk az összes lehetséges útvonalat A és B között. Matematikai szempontból ehhez egy igen bonyorult integrált kellene megoldani, ami praktikusan lehetetlen. Szerencsére az integrálás helyett elegendő mintákat venni a valószínűségi



A.25. ábra. A kék vonal a fő diffúziós irányokat összekötő streamline látható.

eloszlásból. A módszer meglepően intuitív:

- Legyen z a jelenlegi helyzet a streamline végén.
- Indítsuk el z-t A pontból és ismételjük a következő két lépést, amíg a befejezési kritériumok nem teljesülnek.
- Vegyünk egy irányt a valószínűtlenségi eloszlásból z-ben (ez az irány az egymást követő iterációkban természetesen az adott voxelben számított bizonytalansági függvénynek megfelelő valószínűségű).
- Mozgassuk z-t előrre s távolságba a választott irányban.

Ez egy streamline-t eredményez a végső eloszlásból, a lépéseket ismételve felépíthetünk egy térbeli eloszlási függvényt. A és B pont közötti kapcsolat valószínűségét megkaphatjuk úgy, hogy B pontban összeszámoljuk az így kapott streamline-okat és elosztjuk az A-ból indított streamline-ok számával. Mivel a valószínűségi traktográfia magában tartalmazza a valószínűségi információt is, a termináló kritériumok fontossága is csökken. A streamline traktográfiák esetén a termináló kritériumok túlzottan permisszív értéke esetén könyedén előfordulhat, hogy a traktográfia "eltéved". A valószínűségi traktográfiák esetén az ilyen "fals" pályák gyorsan elhalnak, alacsony a valószínűsége annak, hogy a traktográfia a következő alkalommal ugyanabba az irányba haladjon. Ennek megfelelően a termináló kritériumok általában csak permisszívek, vagy egyáltalán nem szokták megadni őket valószínűségi traktográfia esetén.

Hivatkozások

- [Abdi and Williams, 2013] Abdi, H. and Williams, L. J. (2013). Partial least squares methods: partial least squares correlation and partial least square regression. *Methods Mol Biol*, 930:549–79.
- [Abedelahi et al., 2013] Abedelahi, A., Hasanzadeh, H., Hadizadeh, H., and Joghataie, M. T. (2013). Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by mri: Effect of normal aging, gender and hemispheric differences. *Pol J Radiol*, 78(3):7–14.
- [Absinta et al., 2012a] Absinta, M., Rocca, M. A., Colombo, B., Copetti, M., De Feo, D., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2012a). Patients with migraine do not have mri-visible cortical lesions. *J Neurol*, 259(12):2695–8.
- [Absinta et al., 2012b] Absinta, M., Rocca, M. A., Colombo, B., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2012b). Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia*, 32(2):109–15.
- [Absinta et al., 2012c] Absinta, M., Rocca, M. A., Colombo, B., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2012c). Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia*, 32(2):109–15.
- [Adams et al., 1965] Adams, R. D., Fisher, C. M., Hakim, S., Ojemann, R. G., and Sweet, W. H. (1965). Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure.a treatable syndrome. N Engl J Med, 273:117–26.
- [Afra et al., 1998] Afra, J., Mascia, A., Gérard, P., Maertens de Noordhout, A., and Schoenen, J. (1998). Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. Ann Neurol, 44(2):209–15.
- [Afra et al., 2000] Afra, J., Proietti Cecchini, A., Sándor, P. S., and Schoenen, J. (2000). Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol*, 111(6):1124–9.

- [Aggleton and Brown, 1999] Aggleton, J. P. and Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22(3):425–44; discussion 444–89.
- [Ahsan et al., 2007] Ahsan, R. L., Allom, R., Gousias, I. S., Habib, H., Turkheimer, F. E., Free, S., Lemieux, L., Myers, R., Duncan, J. S., Brooks, D. J., Koepp, M. J., and Hammers, A. (2007). Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *Neuroimage*, 38(2):261–70.
- [Andersson et al., 2007] Andersson, J. L., Jenkinson, M., and Smith, S. M. (2007). Non-linear optimisation. Technical Report TR07JA1, FMRIB Centre, University of Oxford.
- [Antal et al., 2005] Antal, A., Temme, J., Nitsche, M. A., Varga, E. T., Lang, N., and Paulus, W. (2005). Altered motion perception in migraineurs: evidence for interictal cortical hyperexcitability. *Cephalalgia*, 25(10):788–94.
- [Apkarian et al., 2004] Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., and Gitelman, D. R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*, 24(46):10410–5.
- [Aradi et al., 2013] Aradi, M., Schwarcz, A., Perlaki, G., Orsi, G., Kovács, N., Trauninger, A., Kamson, D. O., Erdélyi-Bótor, S., Nagy, F., Nagy, S. A., Dóczi, T., Komoly, S., and Pfund, Z. (2013). Quantitative mri studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache*, 53(5):752–63.
- [Aranyi et al., 2016] Aranyi, C., Opposits, G., Nagy, M., Berényi, E., Vér, C., Csiba, L., Katona, P., Spisák, T., and Emri, M. (2016). Population-level correction of systematic motion artifacts in fmri in patients with ischemic stroke. J Neuroimaging.
- [Arkink et al., 2016] Arkink, E. B., Schmitz, N., Schoonman, G. G., van Vliet, J. A., Haan, J., van Buchem, M. A., Ferrari, M. D., and Kruit, M. C. (2016). The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia*.
- [Arning et al., 2010] Arning, L., Haghikia, A., Taherzadeh-Fard, E., Saft, C., Andrich, J., Pula, B., Höxtermann, S., Wieczorek, S., Akkad, D. A., Perrech, M., Gold, R., Epplen, J. T., and Chan, A. (2010). Mitochondrial haplogroup h correlates with atp levels and age at onset in huntington disease. J Mol Med (Berl), 88(4):431–6.

- [Arnold et al., 1998] Arnold, G., Reuter, U., Kinze, S., Wolf, T., and Einhäupl, K. M. (1998). Migraine with aura shows gadolinium enhancement which is reversed following prophylactic treatment. *Cephalalgia*, 18(9):644–6.
- [Ascherio and Munger, 2016] Ascherio, A. and Munger, K. L. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention-an update. *Semin Neurol*, 36(2):103–14.
- [Ashburner and Friston, 2000] Ashburner, J. and Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1):805–21.
- [Assaf et al., 2006] Assaf, Y., Ben-Sira, L., Constantini, S., Chang, L. C., and Beni-Adani, L. (2006). Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(8):1717–24.
- [Aurora et al., 1998] Aurora, S. K., Ahmad, B. K., Welch, K. M., Bhardhwaj, P., and Ramadan, N. M. (1998). Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*, 50(4):1111–4.
- [Aygok et al., 2005] Aygok, G., Marmarou, A., and Young, H. F. (2005). Three-year outcome of shunted idiopathic nph patients. *Acta Neurochir Suppl*, 95:241–5.
- [Aylward et al., 1998] Aylward, E. H., Anderson, N. B., Bylsma, F. W., Wagster, M. V., Barta, P. E., Sherr, M., Feeney, J., Davis, A., Rosenblatt, A., Pearlson, G. D., and Ross, C. A. (1998). Frontal lobe volume in patients with huntington's disease. *Neurology*, 50(1):252–8.
- [Aylward et al., 1997] Aylward, E. H., Li, Q., Stine, O. C., Ranen, N., Sherr, M., Barta, P. E., Bylsma, F. W., Pearlson, G. D., and Ross, C. A. (1997). Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with huntington's disease. *Neurology*, 48(2):394–9.
- [Aylward et al., 2011] Aylward, E. H., Nopoulos, P. C., Ross, C. A., Langbehn, D. R., Pierson, R. K., Mills, J. A., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Juhl, A. R., Paulsen, J. S., and PREDICT-HD Investigators and Coordinators of Huntington Study Group (2011). Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal huntington disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82(4):405–10.
- [Aylward et al., 2004] Aylward, E. H., Sparks, B. F., Field, K. M., Yallapragada, V., Shpritz, B. D., Rosenblatt, A., Brandt, J., Gourley, L. M., Liang, K., Zhou, H.,

Margolis, R. L., and Ross, C. A. (2004). Onset and rate of striatal atrophy in preclinical huntington disease. *Neurology*, 63(1):66–72.

- [Aziz et al., 2009] Aziz, N. A., Jurgens, C. K., Landwehrmeyer, G. B., EHDN Registry Study Group, van Roon-Mom, W. M. C., van Ommen, G. J. B., Stijnen, T., and Roos, R. A. C. (2009). Normal and mutant htt interact to affect clinical severity and progression in huntington disease. *Neurology*, 73(16):1280–5.
- [Bach et al., 2011] Bach, D. R., Behrens, T. E., Garrido, L., Weiskopf, N., and Dolan, R. J. (2011). Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography. *J Neurosci*, 31(2):618–23.
- [Bach, 2002] Bach, J.-F. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med, 347(12):911–20.
- [Bagasra et al., 1995] Bagasra, O., Michaels, F. H., Zheng, Y. M., Bobroski, L. E., Spitsin, S. V., Fu, Z. F., Tawadros, R., and Koprowski, H. (1995). Activation of the inducible form of nitric oxide synthase in the brains of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(26):12041–5.
- [Baldo et al., 2006] Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., and Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. J Int Neuropsychol Soc, 12(6):896–900.
- [Baranauskas and Nistri, 1998] Baranauskas, G. and Nistri, A. (1998). Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol*, 54(3):349– 65.
- [Barber et al., 1999] Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G., and O'Brien, J. T. (1999). Medial temporal lobe atrophy on mri in dementia with lewy bodies. *Neurology*, 52(6):1153–8.
- [Barkhof, 1999] Barkhof, F. (1999). Mri in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (edss). *Mult Scler*, 5(4):283–6.
- [Barkhof et al., 1998] Barkhof, F., McGowan, J. C., van Waesberghe, J. H., and Grossman, R. I. (1998). Hypointense multiple sclerosis lesions on t1-weighted spin echo magnetic resonance images: their contribution in understanding multiple sclerosis evolution. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64 Suppl 1:S77–9.

- [Barnes et al., 2010] Barnes, J., Ridgway, G. R., Bartlett, J., Henley, S. M. D., Lehmann, M., Hobbs, N., Clarkson, M. J., MacManus, D. G., Ourselin, S., and Fox, N. C. (2010). Head size, age and gender adjustment in mri studies: a necessary nuisance? *Neuroimage*, 53(4):1244–55.
- [Baron et al., 2001] Baron, J. C., Chételat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V., and Eustache, F. (2001). In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild alzheimer's disease. *Neuroimage*, 14(2):298– 309.
- [Barrios et al., 2007] Barrios, F. A., Gonzalez, L., Favila, R., Alonso, M. E., Salgado, P. M., Diaz, R., and Fernandez-Ruiz, J. (2007). Olfaction and neurodegeneration in hd. *Neuroreport*, 18(1):73–6.
- [Barron and Pike, 2012] Barron, A. M. and Pike, C. J. (2012). Sex hormones, aging, and alzheimer's disease. Front Biosci (Elite Ed), 4:976–97.
- [Bartzokis, 2004] Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 25(1):5–18; author reply 49–62.
- [Bashinskaya et al., 2015] Bashinskaya, V. V., Kulakova, O. G., Boyko, A. N., Favorov, A. V., and Favorova, O. O. (2015). A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet*, 134(11-12):1143–62.
- [Bateman and Loiselle, 2007] Bateman, G. A. and Loiselle, A. M. (2007). Can mr measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta Neurochir (Wien)*, 149(5):455–62; discussion 462.
- [Batista et al., 2012] Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., and Benedict, R. H. B. (2012).
 Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. J Neurol, 259(1):139–46.
- [Baumgärtner et al., 2006] Baumgärtner, U., Buchholz, H.-G., Bellosevich, A., Magerl, W., Siessmeier, T., Rolke, R., Höhnemann, S., Piel, M., Rösch, F., Wester,

H.-J., Henriksen, G., Stoeter, P., Bartenstein, P., Treede, R.-D., and Schreckenberger, M. (2006). High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage*, 30(3):692–9.

- [Beaulieu, 2002] Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. NMR Biomed, 15(7-8):435–55.
- [Beaulieu and Allen, 1994] Beaulieu, C. and Allen, P. S. (1994). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*, 31(4):394–400.
- [Bech-Azeddine et al., 2007] Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F., and Waldemar, G. (2007). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78(2):157–61.
- [Becker, 2013] Becker, W. J. (2013). The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia*, 33(13):1117–21.
- [Beckmann et al., 2005] Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., and Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1457):1001–13.
- [Beckmann and Smith, 2004] Beckmann, C. F. and Smith, S. M. (2004). Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 23(2):137–52.
- [Beckmann and Smith, 2005] Beckmann, C. F. and Smith, S. M. (2005). Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fmri analysis. *Neuroimage*, 25(1):294–311.
- [Beglinger et al., 2005] Beglinger, L. J., Nopoulos, P. C., Jorge, R. E., Langbehn, D. R., Mikos, A. E., Moser, D. J., Duff, K., Robinson, R. G., and Paulsen, J. S. (2005). White matter volume and cognitive dysfunction in early huntington's disease. *Cogn Behav Neurol*, 18(2):102–7.
- [Behrens et al., 2007] Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., and Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, 34(1):144–55.

- [Behzadi et al., 2007] Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., and Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (compcor) for bold and perfusion based fmri. *Neuroimage*, 37(1):90–101.
- [Bencsik et al., 2001] Bencsik, K., Rajda, C., Füvesi, J., Klivényi, P., Járdánházy, T., Török, M., and Vécsei, L. (2001). The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in csongrád county, hungary. *Eur Neurol*, 46(4):206–9.
- [Benedict et al., 2009] Benedict, R. H. B., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., and Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80(2):201–6.
- [Berger et al., 2008] Berger, M., Speckmann, E.-J., Pape, H. C., and Gorji, A. (2008). Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalalgia*, 28(5):558–62.
- [Bernard et al., 2014] Bernard, C., Helmer, C., Dilharreguy, B., Amieva, H., Auriacombe, S., Dartigues, J.-F., Allard, M., and Catheline, G. (2014). Time course of brain volume changes in the preclinical phase of alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10(2):143–151.e1.
- [Bernecker et al., 2011] Bernecker, C., Pailer, S., Kieslinger, P., Horejsi, R., Möller, R., Lechner, A., Wallner-Blazek, M., Weiss, S., Fazekas, F., Truschnig-Wilders, M., and Gruber, H.-J. (2011). Increased matrix metalloproteinase activity is associated with migraine and migraine-related metabolic dysfunctions. *Eur J Neurol*, 18(4):571–6.
- [Bingel et al., 2004] Bingel, U., Gläscher, J., Weiller, C., and Büchel, C. (2004). Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: an event-related fmri study. *Cereb Cortex*, 14(12):1340–5.
- [Bisagno and Cadet, 2014] Bisagno, V. and Cadet, J. L. (2014). Stress, sex, and addiction: potential roles of corticotropin-releasing factor, oxytocin, and argininevasopressin. *Behav Pharmacol*, 25(5-6):445–57.
- [Blankstein et al., 2010] Blankstein, U., Chen, J., Diamant, N. E., and Davis, K. D. (2010). Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology*, 138(5):1783–9.

- [Bliss et al., 2016] Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., Kaang, B.-K., and Zhuo, M. (2016). Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 17(8):485–96.
- [Blood et al., 2006] Blood, A. J., Tuch, D. S., Makris, N., Makhlouf, M. L., Sudarsky, L. R., and Sharma, N. (2006). White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport*, 17(12):1251–5.
- [Bloudek et al., 2011] Bloudek, L. M., Spackman, D. E., Blankenburg, M., and Sullivan, S. D. (2011). Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 26(4):627–45.
- [Bobinski et al., 2000] Bobinski, M., de Leon, M. J., Wegiel, J., Desanti, S., Convit, A., Saint Louis, L. A., Rusinek, H., and Wisniewski, H. M. (2000). The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95(3):721–5.
- [Bohanna et al., 2011] Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Asadi, H., Johnston, L., Churchyard, A., and Egan, G. (2011). Diffusion tensor imaging in huntington's disease reveals distinct patterns of white matter degeneration associated with motor and cognitive deficits. *Brain Imaging Behav*, 5(3):171–80.
- [Boretius et al., 2012] Boretius, S., Escher, A., Dallenga, T., Wrzos, C., Tammer, R., Brück, W., Nessler, S., Frahm, J., and Stadelmann, C. (2012). Assessment of lesion pathology in a new animal model of ms by multiparametric mri and dti. *Neuroimage*, 59(3):2678–88.
- [Boringa et al., 2001] Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfennings, L., Lindeboom, J., de Sonneville, L. M., Kalkers, N. F., and Polman, C. H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler*, 7(4):263– 7.
- [Borsook et al., 2010] Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., and Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia–insights gained through human functional imaging. *Mol Pain*, 6:27.
- [Bosch et al., 2012] Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E. M., Rami, L., Sala-Llonch, R., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Peña-Gómez, C., Bargalló, N., Molinuevo, J. L., and Bartrés-Faz, D. (2012). Multiple dti index analysis in normal aging, amnestic

mci and ad. relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging*, 33(1):61–74.

- [Bosman et al., 2011] Bosman, L. W. J., Houweling, A. R., Owens, C. B., Tanke, N., Shevchouk, O. T., Rahmati, N., Teunissen, W. H. T., Ju, C., Gong, W., Koekkoek, S. K. E., and De Zeeuw, C. I. (2011). Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Front Integr Neurosci*, 5:53.
- [Boulloche et al., 2010] Boulloche, N., Denuelle, M., Payoux, P., Fabre, N., Trotter, Y., and Géraud, G. (2010). Photophobia in migraine: an interictal pet study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81(9):978–84.
- [Bourque et al., 2009] Bourque, M., Dluzen, D. E., and Di Paolo, T. (2009). Neuroprotective actions of sex steroids in parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*, 30(2):142–57.
- [Bove and Moskowitz, 1997] Bove, G. M. and Moskowitz, M. A. (1997). Primary afferent neurons innervating guinea pig dura. *J Neurophysiol*, 77(1):299–308.
- [Boyke et al., 2008] Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Büchel, C., and May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. J Neurosci, 28(28):7031–5.
- [Bozzali et al., 2002] Bozzali, M., Falini, A., Franceschi, M., Cercignani, M., Zuffi, M., Scotti, G., Comi, G., and Filippi, M. (2002). White matter damage in alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 72(6):742–6.
- [Braunitzer et al., 2012] Braunitzer, G., Rokszin, A., Kóbor, J., Benedek, G., Nagy, A., and Kincses, Z. T. (2012). Delayed development of visual motion processing in childhood migraine. *Cephalalgia*, 32(6):492–6.
- [Braz et al., 2005] Braz, J. M., Nassar, M. A., Wood, J. N., and Basbaum, A. I. (2005). Parallel "pain" pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron*, 47(6):787–93.
- [Bridge et al., 2015] Bridge, H., Stagg, C. J., Near, J., Lau, C.-i., Zisner, A., and Cader, M. Z. (2015). Altered neurochemical coupling in the occipital cortex in migraine with visual aura. *Cephalalgia*, 35(11):1025–30.

- [Brigo et al., 2012] Brigo, F., Storti, M., Nardone, R., Fiaschi, A., Bongiovanni, L. G., Tezzon, F., and Manganotti, P. (2012). Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in migraine patients: a systematic review with meta-analysis. J Headache Pain, 13(5):339–49.
- [Brück et al., 1995] Brück, W., Porada, P., Poser, S., Rieckmann, P., Hanefeld, F., Kretzschmar, H. A., and Lassmann, H. (1995). Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. Ann Neurol, 38(5):788–96.
- [Büchel et al., 2004] Büchel, C., Raedler, T., Sommer, M., Sach, M., Weiller, C., and Koch, M. A. (2004). White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor mri study. *Cereb Cortex*, 14(9):945–51.
- [Budde et al., 2008] Budde, M. D., Kim, J. H., Liang, H.-F., Russell, J. H., Cross, A. H., and Song, S.-K. (2008). Axonal injury detected by in vivo diffusion tensor imaging correlates with neurological disability in a mouse model of multiple sclerosis. NMR Biomed, 21(6):589–97.
- [Burstein et al., 1987] Burstein, R., Cliffer, K. D., and Giesler, Jr, G. J. (1987). Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. J Neurosci, 7(12):4159–64.
- [Burstein et al., 2010] Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., and Borsook, D. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. Ann Neurol, 68(1):81–91.
- [Burstein et al., 1998] Burstein, R., Yamamura, H., Malick, A., and Strassman, A. M. (1998). Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. J Neurophysiol, 79(2):964– 82.
- [Cagnin et al., 2001] Cagnin, A., Brooks, D. J., Kennedy, A. M., Gunn, R. N., Myers, R., Turkheimer, F. E., Jones, T., and Banati, R. B. (2001). In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*, 358(9280):461–7.
- [Cahill, 2003] Cahill, L. (2003). Sex-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. Ann N Y Acad Sci, 985:163–73.
- [Cahill, 2006] Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. Nat Rev Neurosci, 7(6):477–84.

- [Calabrese et al., 2012] Calabrese, M., Bernardi, V., Atzori, M., Mattisi, I., Favaretto, A., Rinaldi, F., Perini, P., and Gallo, P. (2012). Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18(4):418–24.
- [Calabresi et al., 2014] Calabresi, P. A., Radue, E.-W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., Vollmer, T., Agius, M. A., Kappos, L., Stites, T., Li, B., Cappiello, L., von Rosenstiel, P., and Lublin, F. D. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (freedoms ii): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13(6):545–56.
- [Callaert et al., 2014] Callaert, D. V., Ribbens, A., Maes, F., Swinnen, S. P., and Wenderoth, N. (2014). Assessing age-related gray matter decline with voxel-based morphometry depends significantly on segmentation and normalization procedures. *Front Aging Neurosci*, 6:124.
- [Cao et al., 1999] Cao, Y., Welch, K. M., Aurora, S., and Vikingstad, E. M. (1999). Functional mri-bold of visually triggered headache in patients with migraine. Arch Neurol, 56(5):548–54.
- [Carlson et al., 2008] Carlson, N. E., Moore, M. M., Dame, A., Howieson, D., Silbert, L. C., Quinn, J. F., and Kaye, J. A. (2008). Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. *Neurology*, 70(11):828–33.
- [Carr and Purcell, 1954] Carr, H. Y. and Purcell, E. M. (1954). Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys. Rev.*, 94:630–638.
- [Cercignani et al., 2003] Cercignani, M., Bammer, R., Sormani, M. P., Fazekas, F., and Filippi, M. (2003). Inter-sequence and inter-imaging unit variability of diffusion tensor mr imaging histogram-derived metrics of the brain in healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(4):638–43.
- [Chadaide et al., 2007] Chadaide, Z., Arlt, S., Antal, A., Nitsche, M. A., Lang, N., and Paulus, W. (2007). Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia*, 27(7):833–9.

- [Chambers et al., 2013] Chambers, B., Chambers, J., Cameron, H., and Macdonell, R. (2013). Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not more prevalent in patients with mild multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. *Mult Scler*, 19(6):749–56.
- [Charcot, 1868] Charcot, J. (1868). Histologie de la sclérose en plaques. *Gazette Hôpitaux*, 41:557–558.
- [Charil et al., 2007] Charil, A., Dagher, A., Lerch, J. P., Zijdenbos, A. P., Worsley, K. J., and Evans, A. C. (2007). Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage*, 34(2):509–17.
- [Charil et al., 2003] Charil, A., Zijdenbos, A. P., Taylor, J., Boelman, C., Worsley, K. J., Evans, A. C., and Dagher, A. (2003). Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *Neuroimage*, 19(3):532–44.
- [Charles and Baca, 2013] Charles, A. C. and Baca, S. M. (2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*, 9(11):637–44.
- [Chazot et al., 1984] Chazot, G., Claustrat, B., Brun, J., Jordan, D., Sassolas, G., and Schott, B. (1984). A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia*, 4(4):213–20.
- [Chen et al., 2005] Chen, Y., Guo, W., Zeng, Q., Yan, X., Rao, M., and Liu, Y. (2005). Apparent diffusion coefficient approximation and diffusion anisotropy characterization in dwi. *Inf Process Med Imaging*, 19:246–57.
- [Cheng et al., 2009] Cheng, Y., Chou, K.-H., Decety, J., Chen, I.-Y., Hung, D., Tzeng, O. J.-L., and Lin, C.-P. (2009). Sex differences in the neuroanatomy of human mirror-neuron system: a voxel-based morphometric investigation. *Neuroscience*, 158(2):713–20.
- [Chetelat and Baron, 2003] Chetelat, G. and Baron, J.-C. (2003). Early diagnosis of alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18(2):525–41.
- [Choi et al., 2005] Choi, S. J., Lim, K. O., Monteiro, I., and Reisberg, B. (2005). Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early alzheimer's disease: a preliminary study. J Geriatr Psychiatry Neurol, 18(1):12–9.

- [Chudler, 1998] Chudler, E. H. (1998). Response properties of neurons in the caudateputamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res*, 812(1-2):283–8.
- [Chupin et al., 2009] Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R., Boutet, C., Lemieux, L., Lehéricy, S., Benali, H., Garnero, L., Colliot, O., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Fully automatic hippocampus segmentation and classification in alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from adni. *Hippocampus*, 19(6):579–87.
- [Ciarmiello et al., 2006] Ciarmiello, A., Cannella, M., Lastoria, S., Simonelli, M., Frati, L., Rubinsztein, D. C., and Squitieri, F. (2006). Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of huntington's disease. J Nucl Med, 47(2):215–22.
- [Ciccarelli et al., 2001] Ciccarelli, O., Werring, D. J., Wheeler-Kingshott, C. A., Barker, G. J., Parker, G. J., Thompson, A. J., and Miller, D. H. (2001). Investigation of ms normal-appearing brain using diffusion tensor mri with clinical correlations. *Neurology*, 56(7):926–33.
- [Clerx et al., 2013] Clerx, L., van Rossum, I. A., Burns, L., Knol, D. L., Scheltens, P., Verhey, F., Aalten, P., Lapuerta, P., van de Pol, L., van Schijndel, R., de Jong, R., Barkhof, F., Wolz, R., Rueckert, D., Bocchetta, M., Tsolaki, M., Nobili, F., Wahlund, L.-O., Minthon, L., Frölich, L., Hampel, H., Soininen, H., and Visser, P. J. (2013). Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 34(8):2003–13.
- [Cohen et al., 2010] Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S., Kappos, L., and TRANS-FORMS Study Group (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 362(5):402–15.
- [Cohen et al., 2012a] Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Fisher, E., Brinar, V. V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B. I., Lake, S. L., Margolin, D. H., Panzara, M. A., Compston, D. A. S., and CARE-MS I investigators (2012a). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with

relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856):1819–28.

- [Cohen et al., 2012b] Cohen, J. A., Reingold, S. C., Polman, C. H., Wolinsky, J. S., and International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis (2012b). Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol*, 11(5):467–76.
- [Cohen and Mao, 2014] Cohen, S. P. and Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*, 348:f7656.
- [Coleman, 2005] Coleman, M. (2005). Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. Nat Rev Neurosci, 6(11):889–98.
- [Coles et al., 2012] Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H.-P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S. L., Margolin, D. H., Oyuela, P., Panzara, M. A., Compston, D. A. S., and CARE-MS II investigators (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856):1829–39.
- [Colnat-Coulbois et al., 2010] Colnat-Coulbois, S., Mok, K., Klein, D., Pénicaud, S., Tanriverdi, T., and Olivier, A. (2010). Tractography of the amygdala and hippocampus: anatomical study and application to selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*, 113(6):1135–43.
- [Comi et al., 2001] Comi, G., Filippi, M., and Wolinsky, J. S. (2001). European/canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. european/canadian glatiramer acetate study group. Ann Neurol, 49(3):290–7.
- [Comi and Radaelli, 2015] Comi, G. and Radaelli, M. (2015). Oral corticosteroids for multiple sclerosis relapse. *Lancet*, 386(9997):937–9.
- [Compston and Coles, 2008] Compston, A. and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. Lancet, 372(9648):1502–17.
- [Confavreux and Vukusic, 2006] Confavreux, C. and Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(Pt 3):606–16.

- [Connolly et al., 1982] Connolly, J. F., Gawel, M., and Rose, F. C. (1982). Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 45(5):464–7.
- [Coppedè et al., 2010] Coppedè, F., Migheli, F., Ceravolo, R., Bregant, E., Rocchi, A., Petrozzi, L., Unti, E., Lonigro, R., Siciliano, G., and Migliore, L. (2010). The hogg1 ser326cys polymorphism and huntington's disease. *Toxicology*, 278(2):199– 203.
- [Coppola et al., 2015] Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., Di Renzo, A., Martelli, F., Fadda, A., Schoenen, J., and Pierelli, F. (2015). Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. J Headache Pain, 16:92.
- [Coppola et al., 2014] Coppola, G., Tinelli, E., Lepre, C., Iacovelli, E., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Serrao, M., Pauri, F., Fiermonte, G., Bianco, F., and Pierelli, F. (2014). Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*, 21(2):287–e13.
- [Cornett et al., 2005] Cornett, J., Cao, F., Wang, C.-E., Ross, C. A., Bates, G. P., Li, S.-H., and Li, X.-J. (2005). Polyglutamine expansion of huntingtin impairs its nuclear export. *Nat Genet*, 37(2):198–204.
- [Cosentino et al., 2015] Cosentino, G., Brighina, F., Brancato, S., Valentino, F., Indovino, S., and Fierro, B. (2015). Transcranial magnetic stimulation reveals cortical hyperexcitability in episodic cluster headache. J Pain, 16(1):53–9.
- [Cosgrove et al., 2007] Cosgrove, K. P., Mazure, C. M., and Staley, J. K. (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry*, 62(8):847–55.
- [Courchesne et al., 2000] Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S., and Press, G. A. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo mr imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216(3):672–82.
- [Craggs et al., 2012] Craggs, J. G., Staud, R., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., and Price, D. D. (2012). Effective connectivity among brain regions associated

with slow temporal summation of c-fiber-evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. J Pain, 13(4):390–400.

- [Csernansky et al., 2005] Csernansky, J. G., Wang, L., Swank, J., Miller, J. P., Gado, M., McKeel, D., Miller, M. I., and Morris, J. C. (2005). Preclinical detection of alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage*, 25(3):783–92.
- [Cucchiara et al., 2015] Cucchiara, B., Datta, R., Aguirre, G. K., Idoko, K. E., and Detre, J. (2015). Measurement of visual sensitivity in migraine: Validation of two scales and correlation with visual cortex activation. *Cephalalgia*, 35(7):585–92.
- [Cui et al., 2009] Cui, Y., Takashima, T., Takashima-Hirano, M., Wada, Y., Shukuri, M., Tamura, Y., Doi, H., Onoe, H., Kataoka, Y., and Watanabe, Y. (2009). 11cpk11195 pet for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression. J Nucl Med, 50(11):1904–11.
- [Damoiseaux et al., 2009] Damoiseaux, J. S., Smith, S. M., Witter, M. P., Sanz-Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Zarei, M., and Rombouts, S. A. R. B. (2009). White matter tract integrity in aging and alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 30(4):1051–9.
- [D'Andrea et al., 1991] D'Andrea, G., Cananzi, A. R., Joseph, R., Morra, M., Zamberlan, F., Ferro Milone, F., Grunfeld, S., and Welch, K. M. (1991). Platelet glycine, glutamate and aspartate in primary headache. *Cephalalgia*, 11(4):197–200.
- [DaSilva et al., 2007] DaSilva, A. F. M., Granziera, C., Tuch, D. S., Snyder, J., Vincent, M., and Hadjikhani, N. (2007). Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport*, 18(4):301–5.
- [Datta et al., 2013] Datta, R., Aguirre, G. K., Hu, S., Detre, J. A., and Cucchiara, B. (2013). Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia*, 33(6):365–74.
- [Davies et al., 1997] Davies, S. W., Turmaine, M., Cozens, B. A., DiFiglia, M., Sharp, A. H., Ross, C. A., Scherzinger, E., Wanker, E. E., Mangiarini, L., and Bates, G. P. (1997). Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the hd mutation. *Cell*, 90(3):537–48.

- [Davis and Moayedi, 2013] Davis, K. D. and Moayedi, M. (2013). Central mechanisms of pain revealed through functional and structural mri. J Neuroimmune Pharmacol, 8(3):518–34.
- [de Jong et al., 2007] de Jong, D., Kremer, B. P. H., Olde Rikkert, M. G. M., and Verbeek, M. M. (2007). Current state and future directions of neurochemical biomarkers for alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*, 45(11):1421–34.
- [de Leon et al., 1997] de Leon, M. J., Convit, A., DeSanti, S., Bobinski, M., George, A. E., Wisniewski, H. M., Rusinek, H., Carroll, R., and Saint Louis, L. A. (1997). Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1:183–90; discussion 247–52.
- [De Stefano et al., 2016] De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M. P., and Sormani, M. P. (2016). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 87(1):93–9.
- [Dehbandi et al., 2008] Dehbandi, S., Speckmann, E.-J., Pape, H. C., and Gorji, A. (2008). Cortical spreading depression modulates synaptic transmission of the rat lateral amygdala. *Eur J Neurosci*, 27(8):2057–65.
- [Del Bigio et al., 2003] Del Bigio, M. R., Wilson, M. J., and Enno, T. (2003). Chronic hydrocephalus in rats and humans: white matter loss and behavior changes. Ann Neurol, 53(3):337–46.
- [DeLacoste-Utamsing and Holloway, 1982] DeLacoste-Utamsing, C. and Holloway, R. L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, 216(4553):1431–2.
- [Delbeuck et al., 2003] Delbeuck, X., Van der Linden, M., and Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 13(2):79–92.
- [Della Nave et al., 2010] Della Nave, R., Ginestroni, A., Tessa, C., Giannelli, M., Piacentini, S., Filippi, M., and Mascalchi, M. (2010). Regional distribution and clinical correlates of white matter structural damage in huntington disease: a tract-based spatial statistics study. AJNR Am J Neuroradiol, 31(9):1675–81.
- [Deng et al., 2004] Deng, W., Wang, H., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J., and Jensen, F. E. (2004). Role of metabotropic glutamate receptors in oligodendrocyte excitotoxicity and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(20):7751–6.
- [Denk et al., 2014] Denk, F., McMahon, S. B., and Tracey, I. (2014). Pain vulnerability: a neurobiological perspective. Nat Neurosci, 17(2):192–200.
- [Deppe et al., 2013] Deppe, M., Müller, D., Kugel, H., Ruck, T., Wiendl, H., and Meuth, S. G. (2013). Dti detects water diffusion abnormalities in the thalamus that correlate with an extremity pain episode in a patient with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*, 2:258–62.
- [Desai et al., 2009] Desai, M. K., Sudol, K. L., Janelsins, M. C., Mastrangelo, M. A., Frazer, M. E., and Bowers, W. J. (2009). Triple-transgenic alzheimer's disease mice exhibit region-specific abnormalities in brain myelination patterns prior to appearance of amyloid and tau pathology. *Glia*, 57(1):54–65.
- [Deschênes et al., 2005] Deschênes, M., Timofeeva, E., Lavallée, P., and Dufresne, C. (2005). The vibrissal system as a model of thalamic operations. *Prog Brain Res*, 149:31–40.
- [Diener et al., 1989] Diener, H. C., Scholz, E., Dichgans, J., Gerber, W. D., Jäck, A., Bille, A., and Niederberger, U. (1989). Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. Ann Neurol, 25(2):125–30.
- [Dietrichs and Haines, 2002] Dietrichs, E. and Haines, D. E. (2002). Possible pathways for cerebellar modulation of autonomic responses: micturition. Scand J Urol Nephrol Suppl, (210):16–20.
- [Ding et al., 2001] Ding, Y., McAllister, 2nd, J. P., Yao, B., Yan, N., and Canady, A. I. (2001). Axonal damage associated with enlargement of ventricles during hydrocephalus: a silver impregnation study. *Neurol Res*, 23(6):581–7.
- [Dinia et al., 2013] Dinia, L., Bonzano, L., Albano, B., Finocchi, C., Del Sette, M., Saitta, L., Castellan, L., Gandolfo, C., and Roccatagliata, L. (2013). White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and mri longitudinal study. J Neuroimaging, 23(1):47–52.
- [Doggrell, 2010] Doggrell, S. A. (2010). Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis evaluation of: Kappos l, radue e-m, o'connor p, et al. a placebocontrolled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. n engl j med 2010;362:387-401; and cohen ja, barkhof f, comi g, et al. oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. n engl j med 2010;362:402-15. *Expert Opin Pharmacother*, 11(10):1777–81.

- [Douaud et al., 2006] Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M.-J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C., Krystkowiak, P., Damier, P., Bachoud-Levi, A.-C., Hantraye, P., and Remy, P. (2006). Distribution of grey matter atrophy in huntington's disease patients: a combined roi-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 32(4):1562–75.
- [Douaud et al., 2011] Douaud, G., Jbabdi, S., Behrens, T. E. J., Menke, R. A., Gass, A., Monsch, A. U., Rao, A., Whitcher, B., Kindlmann, G., Matthews, P. M., and Smith, S. (2011). Dti measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in mci and mild alzheimer's disease. *Neuroimage*, 55(3):880–90.
- [Draganski et al., 2004] Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., and May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427(6972):311–2.
- [Edelmayer et al., 2009] Edelmayer, R. M., Vanderah, T. W., Majuta, L., Zhang, E.-T., Fioravanti, B., De Felice, M., Chichorro, J. G., Ossipov, M. H., King, T., Lai, J., Kori, S. H., Nelsen, A. C., Cannon, K. E., Heinricher, M. M., and Porreca, F. (2009). Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. Ann Neurol, 65(2):184–93.
- [Edvinsson, 1991] Edvinsson, L. (1991). Innervation and effects of dilatory neuropeptides on cerebral vessels. new aspects. *Blood Vessels*, 28(1-3):35–45.
- [Einstein, 1905] Einstein, A. (1905). Investigations on the theory of the brownian movement. Ann. der Physik.
- [Ellingson et al., 2013] Ellingson, B. M., Mayer, E., Harris, R. J., Ashe-McNally, C., Naliboff, B. D., Labus, J. S., and Tillisch, K. (2013). Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. *Pain*, 154(9):1528–41.
- [Erdélyi-Bótor et al., 2015] Erdélyi-Bótor, S., Aradi, M., Kamson, D. O., Kovács, N., Perlaki, G., Orsi, G., Nagy, S. A., Schwarcz, A., Dóczi, T., Komoly, S., Deli, G., Trauninger, A., and Pfund, Z. (2015). Changes of migraine-related white matter hyperintensities after 3 years: a longitudinal mri study. *Headache*, 55(1):55–70.

- [Eto et al., 2011] Eto, K., Wake, H., Watanabe, M., Ishibashi, H., Noda, M., Yanagawa, Y., and Nabekura, J. (2011). Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior. J Neurosci, 31(21):7631–6.
- [Fabiano et al., 2005] Fabiano, A. J., Horsfield, M. A., and Bakshi, R. (2005). Interhemispheric asymmetry of brain diffusivity in normal individuals: a diffusion-weighted mr imaging study. AJNR Am J Neuroradiol, 26(5):1089–94.
- [Farmer et al., 2011] Farmer, M. A., Chanda, M. L., Parks, E. L., Baliki, M. N., Apkarian, A. V., and Schaeffer, A. J. (2011). Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 186(1):117– 24.
- [Fattore et al., 2014] Fattore, L., Melis, M., Fadda, P., and Fratta, W. (2014). Sex differences in addictive disorders. *Front Neuroendocrinol*, 35(3):272–84.
- [Fein et al., 2004] Fein, G., Di Sclafani, V., Taylor, C., Moon, K., Barakos, J., Tran, H., Landman, B., and Shumway, R. (2004). Controlling for premorbid brain size in imaging studies: T1-derived cranium scaling factor vs. t2-derived intracranial vault volume. *Psychiatry Res*, 131(2):169–76.
- [Fellgiebel et al., 2008] Fellgiebel, A., Schermuly, I., Gerhard, A., Keller, I., Albrecht, J., Weibrich, C., Müller, M. J., and Stoeter, P. (2008). Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6):1698–706.
- [Fennema-Notestine et al., 2004] Fennema-Notestine, C., Archibald, S. L., Jacobson, M. W., Corey-Bloom, J., Paulsen, J. S., Peavy, G. M., Gamst, A. C., Hamilton, J. M., Salmon, D. P., and Jernigan, T. L. (2004). In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in huntington disease. *Neurology*, 63(6):989– 95.
- [Ferrari et al., 1983] Ferrari, E., Canepari, C., Bossolo, P. A., Vailati, A., Martignoni, E., Micieli, G., and Nappi, G. (1983). Changes of biological rhythms in primary headache syndromes. *Cephalalgia*, 3 Suppl 1:58–68.
- [Fick, 1855] Fick, A. (1855). Ueber diffusion. Annalen der Physik, 170(1):59–86.

- [Filipek et al., 1994] Filipek, P. A., Richelme, C., Kennedy, D. N., and Caviness, Jr, V. S. (1994). The young adult human brain: an mri-based morphometric analysis. *Cereb Cortex*, 4(4):344–60.
- [Filippi et al., 2016] Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., Barkhof, F., and MAGNIMS Study Group (2016). Mri criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: Magnims consensus guidelines. *Lancet Neurol*, 15(3):292–303.
- [Filippi et al., 2004] Filippi, M., Rovaris, M., Inglese, M., Barkhof, F., De Stefano, N., Smith, S., and Comi, G. (2004). Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364(9444):1489–96.
- [Filippini et al., 2009] Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., Matthews, P. M., Beckmann, C. F., and Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the apoe-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(17):7209–14.
- [Forn et al., 2009] Forn, C., Belloch, V., Bustamante, J. C., Garbin, G., Parcet-Ibars, M. A., Sanjuan, A., Ventura, N., and Avila, C. (2009). A symbol digit modalities test version suitable for functional mri studies. *Neurosci Lett*, 456(1):11–4.
- [Fox et al., 2012] Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Viglietta, V., Dawson, K. T., and CONFIRM Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral bg-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med, 367(12):1087–97.
- [Fricska-Nagy et al., 2007] Fricska-Nagy, Z., Bencsik, K., Rajda, C., Füvesi, J., Honti, V., Csépány, T., Dobos, E., Mátyás, K., Rózsa, C., Komoly, S., and Vécsei, L. (2007). Epidemiology of familial multiple sclerosis in hungary. *Mult Scler*, 13(2):260–1.
- [Frisoni et al., 2008] Frisoni, G. B., Ganzola, R., Canu, E., Rüb, U., Pizzini, F. B., Alessandrini, F., Zoccatelli, G., Beltramello, A., Caltagirone, C., and Thompson, P. M. (2008). Mapping local hippocampal changes in alzheimer's disease and normal ageing with mri at 3 tesla. *Brain*, 131(Pt 12):3266–76.

- [Friston et al., 2003] Friston, K. J., Harrison, L., and Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4):1273–302.
- [Fromont et al., 2012] Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in france (2001-2007). *Mult Scler*, 18(8):1108–15.
- [Fu et al., 1998] Fu, L., Matthews, P. M., De Stefano, N., Worsley, K. J., Narayanan, S., Francis, G. S., Antel, J. P., Wolfson, C., and Arnold, D. L. (1998). Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*, 121 (Pt 1):103–13.
- [Gajofatto et al., 2013] Gajofatto, A., Stefani, A., Turatti, M., Bianchi, M. R., Lira, M. G., Moretto, G., Salviati, A., and Benedetti, M. D. (2013). Prevalence of multiple sclerosis in verona, italy: an epidemiological and genetic study. *Eur J Neurol*, 20(4):697–703.
- [Galea et al., 2014] Galea, L. A. M., Leuner, B., and Slattery, D. A. (2014). Hippocampal plasticity during the peripartum period: influence of sex steroids, stress and ageing. J Neuroendocrinol, 26(10):641–8.
- [Gárdián and Vécsei, 2004] Gárdián, G. and Vécsei, L. (2004). Huntington's disease: pathomechanism and therapeutic perspectives. J Neural Transm (Vienna), 111(10-11):1485–94.
- [Gass et al., 1994] Gass, A., Barker, G. J., Kidd, D., Thorpe, J. W., MacManus, D., Brennan, A., Tofts, P. S., Thompson, A. J., McDonald, W. I., and Miller, D. H. (1994). Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 36(1):62–7.
- [Gawel et al., 1983] Gawel, M., Connolly, J. F., and Rose, F. C. (1983). Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. *Headache*, 23(2):49–52.
- [Gawne-Cain et al., 1998] Gawne-Cain, M. L., O'Riordan, J. I., Coles, A., Newell, B., Thompson, A. J., and Miller, D. H. (1998). Mri lesion volume measurement in multiple sclerosis and its correlation with disability: a comparison of fast fluid attenuated inversion recovery (fflair) and spin echo sequences. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 64(2):197–203.

- [Gay et al., 1997] Gay, F. W., Drye, T. J., Dick, G. W., and Esiri, M. M. (1997). The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain*, 120 (Pt 8):1461–83.
- [Ge et al., 2002] Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J., and Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. part ii: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. AJNR Am J Neuroradiol, 23(8):1334–41.
- [Ge et al., 2000] Ge, Y., Grossman, R. I., Udupa, J. K., Fulton, J., Constantinescu, C. S., Gonzales-Scarano, F., Babb, J. S., Mannon, L. J., Kolson, D. L., and Cohen, J. A. (2000). Glatiramer acetate (copaxone) treatment in relapsing-remitting ms: quantitative mr assessment. *Neurology*, 54(4):813–7.
- [Ge et al., 2005] Ge, Y., Law, M., Herbert, J., and Grossman, R. I. (2005). Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination. AJNR Am J Neuroradiol, 26(9):2316–9.
- [Geevarghese et al., 2015] Geevarghese, R., Lumsden, D. E., Hulse, N., Samuel, M., and Ashkan, K. (2015). Subcortical structure volumes and correlation to clinical variables in parkinson's disease. *J Neuroimaging*, 25(2):275–80.
- [Geha et al., 2008] Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., and Apkarian, A. V. (2008). The brain in chronic crps pain: abnormal graywhite matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60(4):570– 81.
- [Genain et al., 1999] Genain, C. P., Cannella, B., Hauser, S. L., and Raine, C. S. (1999). Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med*, 5(2):170–5.
- [Gershon, 2002] Gershon, J. (2002). A meta-analytic review of gender differences in adhd. J Atten Disord, 5(3):143–54.
- [Geurts et al., 2012] Geurts, J. J. G., Calabrese, M., Fisher, E., and Rudick, R. A. (2012). Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 11(12):1082–92.

- [Geweke, 2002] Geweke, L. O. (2002). Misdiagnosis of cluster headache. Curr Pain Headache Rep, 6(1):76–82.
- [Giffin et al., 2016] Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., and Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, 87(3):309–13.
- [Gillies et al., 2014] Gillies, G. E., Pienaar, I. S., Vohra, S., and Qamhawi, Z. (2014). Sex differences in parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*, 35(3):370–84.
- [Gilmore et al., 2009] Gilmore, C. P., Donaldson, I., Bö, L., Owens, T., Lowe, J., and Evangelou, N. (2009). Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80(2):182–7.
- [Giorgio and De Stefano, 2013] Giorgio, A. and De Stefano, N. (2013). Clinical use of brain volumetry. J Magn Reson Imaging, 37(1):1–14.
- [Giorgio et al., 2010] Giorgio, A., Palace, J., Johansen-Berg, H., Smith, S. M., Ropele, S., Fuchs, S., Wallner-Blazek, M., Enzinger, C., and Fazekas, F. (2010). Relationships of brain white matter microstructure with clinical and mr measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging, 31(2):309–16.
- [Glenner and Wong, 1984a] Glenner, G. G. and Wong, C. W. (1984a). Alzheimer's disease and down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 122(3):1131–5.
- [Glenner and Wong, 1984b] Glenner, G. G. and Wong, C. W. (1984b). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120(3):885–90.
- [Goadsby and Edvinsson, 1994] Goadsby, P. J. and Edvinsson, L. (1994). Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain*, 117 (Pt 3):427–34.
- [Goadsby et al., 1990] Goadsby, P. J., Edvinsson, L., and Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol, 28(2):183–7.

- [Goate et al., 1991] Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., and James, L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311):704–6.
- [Gold et al., 2012] Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T., and DEFINE Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral bg-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 367(12):1098–107.
- [Goldgaber et al., 1987] Goldgaber, D., Lerman, M. I., McBride, O. W., Saffiotti, U., and Gajdusek, D. C. (1987). Characterization and chromosomal localization of a cdna encoding brain amyloid of alzheimer's disease. *Science*, 235(4791):877–80.
- [Goldstein et al., 2001] Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, Jr, V. S., Faraone, S. V., and Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 11(6):490–7.
- [Golomb et al., 2000] Golomb, J., Wisoff, J., Miller, D. C., Boksay, I., Kluger, A., Weiner, H., Salton, J., and Graves, W. (2000). Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(6):778–81.
- [Gómez-Ansón et al., 2009] Gómez-Ansón, B., Alegret, M., Muñoz, E., Monté, G. C., Alayrach, E., Sánchez, A., Boada, M., and Tolosa, E. (2009). Prefrontal cortex volume reduction on mri in preclinical huntington's disease relates to visuomotor performance and cag number. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(3):213–9.
- [Gong et al., 2005a] Gong, G., Jiang, T., Zhu, C., Zang, Y., He, Y., Xie, S., and Xiao, J. (2005a). Side and handedness effects on the cingulum from diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 16(15):1701–5.
- [Gong et al., 2005b] Gong, G., Jiang, T., Zhu, C., Zang, Y., Wang, F., Xie, S., Xiao, J., and Guo, X. (2005b). Asymmetry analysis of cingulum based on scale-invariant parameterization by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*, 24(2):92–8.
- [Gonsette, 2008] Gonsette, R. E. (2008). Neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of oxidative stress and excitotoxicity. *J Neurol Sci*, 274(1-2):48–53.

- [González de la Aleja et al., 2013] González de la Aleja, J., Ramos, A., Mato-Abad, V., Martínez-Salio, A., Hernández-Tamames, J. A., Molina, J. A., Hernández-Gallego, J., and Alvarez-Linera, J. (2013). Higher glutamate to glutamine ratios in occipital regions in women with migraine during the interictal state. *Headache*, 53(2):365–75.
- [Good et al., 2001] Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., and Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14(1 Pt 1):21–36.
- [Goodin, 2006] Goodin, D. S. (2006). Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? Ann Neurol, 59(4):597–605.
- [Goodin et al., 2002] Goodin, D. S., Frohman, E. M., Garmany, Jr, G. P., Halper, J., Likosky, W. H., Lublin, F. D., Silberberg, D. H., Stuart, W. H., van den Noort, S., and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology and the ms council for clinical practice guidelines. *Neurology*, 58(2):169–78.
- [Goodro et al., 2012] Goodro, M., Sameti, M., Patenaude, B., and Fein, G. (2012). Age effect on subcortical structures in healthy adults. *Psychiatry Res*, 203(1):38–45.
- [Granziera et al., 2006] Granziera, C., DaSilva, A. F. M., Snyder, J., Tuch, D. S., and Hadjikhani, N. (2006). Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*, 3(10):e402.
- [Gray and Bingaman, 1996] Gray, T. S. and Bingaman, E. W. (1996). The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Crit Rev Neurobiol*, 10(2):155– 68.
- [Greer and McCombe, 2011] Greer, J. M. and McCombe, P. A. (2011). Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. J Neuroimmunol, 234(1-2):7–18.
- [Greicius et al., 2003] Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1):253–8.

- [Greicius et al., 2004] Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional mri. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(13):4637– 42.
- [Grilli et al., 2000] Grilli, M., Diodato, E., Lozza, G., Brusa, R., Casarini, M., Uberti, D., Rozmahel, R., Westaway, D., St George-Hyslop, P., Memo, M., and Ongini, E. (2000). Presenilin-1 regulates the neuronal threshold to excitotoxicity both physiologically and pathologically. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(23):12822–7.
- [Group, 1993] Group, H. T. H. S. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on huntington's disease chromosomes. the huntington's disease collaborative research group. *Cell*, 72(6):971–83.
- [Groves et al., 2011] Groves, A. R., Beckmann, C. F., Smith, S. M., and Woolrich, M. W. (2011). Linked independent component analysis for multimodal data fusion. *Neuroimage*, 54(3):2198–217.
- [Guenzel et al., 2014] Guenzel, F. M., Wolf, O. T., and Schwabe, L. (2014). Sex differences in stress effects on response and spatial memory formation. *Neurobiol Learn Mem*, 109:46–55.
- [Guilfoyle et al., 2003] Guilfoyle, D. N., Helpern, J. A., and Lim, K. O. (2003). Diffusion tensor imaging in fixed brain tissue at 7.0 t. *NMR Biomed*, 16(2):77–81.
- [Gunning-Dixon and Raz, 2000] Gunning-Dixon, F. M. and Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 14(2):224–32.
- [Gupta, 2009] Gupta, V. K. (2009). Csd, bbb and mmp-9 elevations: animal experiments versus clinical phenomena in migraine. *Expert Rev Neurother*, 9(11):1595– 614.
- [Gur et al., 1991] Gur, R. C., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Gottlieb, G. L., Kohn, M., Zimmerman, R., Herman, G., Atlas, S., Grossman, R., and Berretta, D. (1991). Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(7):2845–9.
- [Gursoy-Ozdemir et al., 2004] Gursoy-Ozdemir, Y., Qiu, J., Matsuoka, N., Bolay, H., Bermpohl, D., Jin, H., Wang, X., Rosenberg, G. A., Lo, E. H., and Moskowitz,

M. A. (2004). Cortical spreading depression activates and upregulates mmp-9. J Clin Invest, 113(10):1447–55.

- [Gutekunst et al., 1999] Gutekunst, C. A., Li, S. H., Yi, H., Mulroy, J. S., Kuemmerle, S., Jones, R., Rye, D., Ferrante, R. J., Hersch, S. M., and Li, X. J. (1999). Nuclear and neuropil aggregates in huntington's disease: relationship to neuropathology. J Neurosci, 19(7):2522–34.
- [Guttmann et al., 1998] Guttmann, C. R., Jolesz, F. A., Kikinis, R., Killiany, R. J., Moss, M. B., Sandor, T., and Albert, M. S. (1998). White matter changes with normal aging. *Neurology*, 50(4):972–8.
- [Haass et al., 1994] Haass, C., Hung, A. Y., Selkoe, D. J., and Teplow, D. B. (1994). Mutations associated with a locus for familial alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid beta-protein precursor. J Biol Chem, 269(26):17741–8.
- [Hadjikhani et al., 2001] Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., Tootell, R. B., Sorensen, A. G., and Moskowitz, M. A. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional mri in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(8):4687–92.
- [Hadjikhani et al., 2013] Hadjikhani, N., Ward, N., Boshyan, J., Napadow, V., Maeda, Y., Truini, A., Caramia, F., Tinelli, E., and Mainero, C. (2013). The missing link: enhanced functional connectivity between amygdala and visceroceptive cortex in migraine. *Cephalalgia*, 33(15):1264–8.
- [Hadjipavlou et al., 2006] Hadjipavlou, G., Dunckley, P., Behrens, T. E., and Tracey, I. (2006). Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*, 123(1-2):169–78.
- [Hagelberg et al., 2004] Hagelberg, N., Jääskeläinen, S. K., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Forssell, H., Scheinin, H., Hietala, J., and Pertovaara, A. (2004). Striatal dopamine d2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharma*col, 500(1-3):187–92.
- [Haghir et al., 2009] Haghir, H., Kovac, S., Speckmann, E.-J., Zilles, K., and Gorji, A. (2009). Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression. *Neuroscience*, 163(4):1340–52.

- [Halliday et al., 1998] Halliday, G. M., McRitchie, D. A., Macdonald, V., Double, K. L., Trent, R. J., and McCusker, E. (1998). Regional specificity of brain atrophy in huntington's disease. *Exp Neurol*, 154(2):663–72.
- [Hamilton, 1960] Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 23:56–62.
- [Hamilton et al., 2010] Hamilton, R., Patel, S., Lee, E. B., Jackson, E. M., Lopinto, J., Arnold, S. E., Clark, C. M., Basil, A., Shaw, L. M., Xie, S. X., Grady, M. S., and Trojanowski, J. Q. (2010). Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with alzheimer disease pathology. *Ann Neurol*, 68(4):535– 40.
- [Hansen et al., 2006] Hansen, J. M., Sitarz, J., Birk, S., Rahmann, A. M., Oturai, P. S., Fahrenkrug, J., Olesen, J., and Ashina, M. (2006). Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers. *Cephalalgia*, 26(8):992–1003.
- [Hardebo, 1991] Hardebo, J. E. (1991). Activation of pain fibers to the internal carotid artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache*, 31(5):314– 20.
- [Hardy, 1992] Hardy, J. (1992). Framing beta-amyloid. Nat Genet, 1(4):233–4.
- [Hardy, 2009] Hardy, J. (2009). The amyloid hypothesis for alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*, 110(4):1129–34.
- [Hartung et al., 2014] Hartung, H.-P., Aktas, O., Menge, T., and Kieseier, B. C. (2014). Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 122:3–14.
- [Hartung et al., 2002] Hartung, H.-P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Krapf, H., Zwingers, T., and Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS) (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 360(9350):2018–25.
- [Hasan et al., 2005] Hasan, K. M., Gupta, R. K., Santos, R. M., Wolinsky, J. S., and Narayana, P. A. (2005). Diffusion tensor fractional anisotropy of the normalappearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsingremitting multiple sclerosis patients. J Magn Reson Imaging, 21(6):735–43.

- [Hattingen et al., 2010] Hattingen, E., Jurcoane, A., Melber, J., Blasel, S., Zanella, F. E., Neumann-Haefelin, T., and Singer, O. C. (2010). Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery*, 66(5):917–24.
- [Hattori et al., 2012a] Hattori, T., Ito, K., Aoki, S., Yuasa, T., Sato, R., Ishikawa, M., Sawaura, H., Hori, M., and Mizusawa, H. (2012a). White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(1):97–103.
- [Hattori et al., 2012b] Hattori, T., Sato, R., Aoki, S., Yuasa, T., and Mizusawa, H. (2012b). Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol, 33(2):274–9.
- [Hattori et al., 2011] Hattori, T., Yuasa, T., Aoki, S., Sato, R., Sawaura, H., Mori, T., and Mizusawa, H. (2011). Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with alzheimer disease and parkinson disease with dementia. AJNR Am J Neuroradiol, 32(9):1681–7.
- [Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 33(9):629–808.
- [Hebert et al., 2003] Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., and Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the us population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol, 60(8):1119–22.
- [Hemelt and Keller, 2007] Hemelt, M. E. and Keller, A. (2007). Superior sensation: superior colliculus participation in rat vibrissa system. *BMC Neurosci*, 8:12.
- [Hendriks et al., 1992] Hendriks, L., van Duijn, C. M., Cras, P., Cruts, M., Van Hul, W., van Harskamp, F., Warren, A., McInnis, M. G., Antonarakis, S. E., and Martin, J. J. (1992). Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nat Genet*, 1(3):218–21.
- [Henley et al., 2006] Henley, S. M. D., Frost, C., MacManus, D. G., Warner, T. T., Fox, N. C., and Tabrizi, S. J. (2006). Increased rate of whole-brain atrophy over 6 months in early huntington disease. *Neurology*, 67(4):694–6.

- [Henley et al., 2009a] Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Frost, C., Mac-Manus, D. G., Barker, R. A., Fox, N. C., and Tabrizi, S. J. (2009a). Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early huntington's disease. *Mov Disord*, 24(6):932–6.
- [Henley et al., 2009b] Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Scahill, R. I., Ridgway, G. R., Macmanus, D. G., Barker, R. A., Fox, N. C., and Tabrizi, S. J. (2009b). Relationship between cag repeat length and brain volume in premanifest and early huntington's disease. *J Neurol*, 256(2):203–12.
- [Hoffmann et al., 2012] Hoffmann, J., Wecker, S., Neeb, L., Dirnagl, U., and Reuter, U. (2012). Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced cgrp release into jugular vein blood and csf. *Cephalalgia*, 32(9):659–67.
- [Hofman et al., 1989] Hofman, F. M., Hinton, D. R., Johnson, K., and Merrill, J. E. (1989). Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. J Exp Med, 170(2):607–12.
- [Hong et al., 2010] Hong, Y. J., Yoon, B., Shim, Y. S., Cho, A. H., Lim, S. C., Ahn, K. J., and Yang, D. W. (2010). Differences in microstructural alterations of the hippocampus in alzheimer disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus: a diffusion tensor imaging study. AJNR Am J Neuroradiol, 31(10):1867–72.
- [Horiuchi et al., 2012] Horiuchi, M., Maezawa, I., Itoh, A., Wakayama, K., Jin, L.-W., Itoh, T., and Decarli, C. (2012). Amyloid β1-42 oligomer inhibits myelin sheet formation in vitro. *Neurobiol Aging*, 33(3):499–509.
- [Hort et al., 2010] Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, B. O., Rektorova, I., Sorbi, S., Scheltens, P., and EFNS Scientist Panel on Dementia (2010). Efns guidelines for the diagnosis and management of alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 17(10):1236–48.
- [Hougaard et al., 2015] Hougaard, A., Amin, F. M., Magon, S., Sprenger, T., Rostrup, E., and Ashina, M. (2015). No abnormalities of intrinsic brain connectivity in the interictal phase of migraine with aura. *Eur J Neurol*, 22(4):702–e46.
- [Howell et al., 2011] Howell, O. W., Reeves, C. A., Nicholas, R., Carassiti, D., Radotra, B., Gentleman, S. M., Serafini, B., Aloisi, F., Roncaroli, F., Magliozzi, R., and Reynolds, R. (2011). Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*, 134(Pt 9):2755–71.

- [Hsu et al., 2009] Hsu, M. C., Harris, R. E., Sundgren, P. C., Welsh, R. C., Fernandes, C. R., Clauw, D. J., and Williams, D. A. (2009). No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain*, 143(3):262–7.
- [Hu et al., 2011] Hu, Y., Chopra, V., Chopra, R., Locascio, J. J., Liao, Z., Ding, H., Zheng, B., Matson, W. R., Ferrante, R. J., Rosas, H. D., Hersch, S. M., and Scherzer, C. R. (2011). Transcriptional modulator h2a histone family, member y (h2afy) marks huntington disease activity in man and mouse. *Proc Natl Acad Sci* U S A, 108(41):17141–6.
- [Huang and Auchus, 2007] Huang, J. and Auchus, A. P. (2007). Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter and its correlation with cognitive functioning in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci, 1097:259–64.
- [IFNB-MS-Study-Group., 1993] IFNB-MS-Study-Group. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. i. clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. the ifnb multiple sclerosis study group. *Neurology*, 43(4):655–61.
- [International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2011] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S. E., Edkins, S., Gray, E., Booth, D. R., Potter, S. C., Goris, A., Band, G., Oturai, A. B., Strange, A., Saarela, J., Bellenguez, C., Fontaine, B., Gillman, M., Hemmer, B., Gwilliam, R., Zipp, F., Jayakumar, A., Martin, R., Leslie, S., Hawkins, S., Giannoulatou, E., D'alfonso, S., Blackburn, H., Martinelli Boneschi, F., Liddle, J., Harbo, H. F., Perez, M. L., Spurkland, A., Waller, M. J., Mycko, M. P., Ricketts, M., Comabella, M., Hammond, N., Kockum, I., McCann, O. T., Ban, M., Whittaker, P., Kemppinen, A., Weston, P., Hawkins, C., Widaa, S., Zajicek, J., Dronov, S., Robertson, N., Bumpstead, S. J., Barcellos, L. F., Ravindrarajah, R., Abraham, R., Alfredsson, L., Ardlie, K., Aubin, C., Baker, A., Baker, K., Baranzini, S. E., Bergamaschi, L., Bergamaschi, R., Bernstein, A., Berthele, A., Boggild, M., Bradfield, J. P., Brassat, D., Broadley, S. A., Buck, D., Butzkueven, H., Capra, R., Carroll, W. M., Cavalla, P., Celius, E. G., Cepok, S., Chiavacci, R., Clerget-Darpoux, F., Clysters, K., Comi, G., Cossburn, M., Cournu-Rebeix,

I., Cox, M. B., Cozen, W., Cree, B. A. C., Cross, A. H., Cusi, D., Daly, M. J., Davis, E., de Bakker, P. I. W., Debouverie, M., D'hooghe, M. B., Dixon, K., Dobosi, R., Dubois, B., Ellinghaus, D., Elovaara, I., Esposito, F., Fontenille, C., Foote, S., Franke, A., Galimberti, D., Ghezzi, A., Glessner, J., Gomez, R., Gout, O., Graham, C., Grant, S. F. A., Guerini, F. R., Hakonarson, H., Hall, P., Hamsten, A., Hartung, H.-P., Heard, R. N., Heath, S., Hobart, J., Hoshi, M., Infante-Duarte, C., Ingram, G., Ingram, W., Islam, T., Jagodic, M., Kabesch, M., Kermode, A. G., Kilpatrick, T. J., Kim, C., Klopp, N., Koivisto, K., Larsson, M., Lathrop, M., Lechner-Scott, J. S., Leone, M. A., Leppä, V., Liljedahl, U., Bomfim, I. L., Lincoln, R. R., Link, J., Liu, J., Lorentzen, A. R., Lupoli, S., Macciardi, F., Mack, T., Marriott, M., Martinelli, V., Mason, D., McCauley, J. L., Mentch, F., Mero, I.-L., Mihalova, T., Montalban, X., Mottershead, J., Myhr, K.-M., Naldi, P., Ollier, W., Page, A., Palotie, A., Pelletier, J., Piccio, L., Pickersgill, T., Piehl, F., Pobywajlo, S., Quach, H. L., Ramsay, P. P., Reunanen, M., Reynolds, R., Rioux, J. D., Rodegher, M., Roesner, S., Rubio, J. P., Rückert, I.-M., Salvetti, M., Salvi, E., Santaniello, A., Schaefer, C. A., Schreiber, S., Schulze, C., Scott, R. J., Sellebjerg, F., Selmaj, K. W., Sexton, D., Shen, L., Simms-Acuna, B., Skidmore, S., Sleiman, P. M. A., Smestad, C., Sørensen, P. S., Søndergaard, H. B., Stankovich, J., Strange, R. C., Sulonen, A.-M., Sundqvist, E., Syvänen, A.-C., Taddeo, F., Taylor, B., Blackwell, J. M., Tienari, P., Bramon, E., Tourbah, A., Brown, M. A., Tronczynska, E., Casas, J. P., Tubridy, N., Corvin, A., Vickery, J., Jankowski, J., Villoslada, P., Markus, H. S., Wang, K., Mathew, C. G., Wason, J., Palmer, C. N. A., Wichmann, H.-E., Plomin, R., Willoughby, E., Rautanen, A., Winkelmann, J., Wittig, M., Trembath, R. C., Yaouanq, J., Viswanathan, A. C., Zhang, H., Wood, N. W., Zuvich, R., Deloukas, P., Langford, C., Duncanson, A., Oksenberg, J. R., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., Olsson, T., Hillert, J., Ivinson, A. J., De Jager, P. L., Peltonen, L., Stewart, G. J., Hafler, D. A., Hauser, S. L., McVean, G., Donnelly, P., and Compston, A. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359):214-9.

[Ivkovic et al., 2013] Ivkovic, M., Liu, B., Ahmed, F., Moore, D., Huang, C., Raj, A., Kovanlikaya, I., Heier, L., and Relkin, N. (2013). Differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus by mri mean diffusivity histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(6):1168–74.

- [Jack et al., 2002] Jack, Jr, C. R., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Xu, Y. C., Cha, R. H., O'Brien, P. C., Edland, S. D., Smith, G. E., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Kokmen, E., and Petersen, R. C. (2002). Antemortem mri findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, 58(5):750– 7.
- [Jack et al., 1999] Jack, Jr, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G., and Kokmen, E. (1999). Prediction of ad with mri-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7):1397–403.
- [Jack et al., 2008] Jack, Jr, C. R., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Smith, G. E., and Petersen, R. C. (2008). Atrophy rates accelerate in amnestic mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(19 Pt 2):1740–52.
- [Jacobs et al., 1996] Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownscheidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, 3rd, F. E., Priore, R. L., Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., and Whitham, R. H. (1996). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. the multiple sclerosis collaborative research group (mscrg). Ann Neurol, 39(3):285–94.
- [Jakab et al., 1999] Jakab, K., Gárdián, G., Endreffy, E., Kalmár, T., Bachrati, C., Vécsei, L., and Raskó, I. (1999). Analysis of cag repeat expansion in huntington's disease gene (it 15) in a hungarian population. *Eur Neurol*, 41(2):107–10.
- [Jehna et al., 2015] Jehna, M., Pirpamer, L., Khalil, M., Fuchs, S., Ropele, S., Langkammer, C., Pichler, A., Stulnig, F., Deutschmann, H., Fazekas, F., and Enzinger, C. (2015). Periventricular lesions correlate with cortical thinning in multiple sclerosis. Ann Neurol, 78(4):530–9.
- [Jenkinson et al., 2002] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., and Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–41.
- [Jenkinson et al., 2012] Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., and Smith, S. M. (2012). Fsl. Neuroimage, 62(2):782–90.

- [Jenkinson and Smith, 2001] Jenkinson, M. and Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5(2):143–56.
- [Jernigan et al., 1991] Jernigan, T. L., Salmon, D. P., Butters, N., and Hesselink, J. R. (1991). Cerebral structure on mri, part ii: Specific changes in alzheimer's and huntington's diseases. *Biol Psychiatry*, 29(1):68–81.
- [Ji and Neugebauer, 2009] Ji, G. and Neugebauer, V. (2009). Hemispheric lateralization of pain processing by amygdala neurons. *J Neurophysiol*, 102(4):2253–64.
- [Ji et al., 2003] Ji, R.-R., Kohno, T., Moore, K. A., and Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and ltp: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*, 26(12):696–705.
- [Johansen-Berg et al., 2005] Johansen-Berg, H., Behrens, T. E. J., Sillery, E., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Smith, S. M., and Matthews, P. M. (2005). Functionalanatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex*, 15(1):31–9.
- [Jones and Basser, 2004] Jones, D. K. and Basser, P. J. (2004). "squashing peanuts and smashing pumpkins": how noise distorts diffusion-weighted mr data. *Magn Reson Med*, 52(5):979–93.
- [Josephs et al., 2008] 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., and Jack, Jr, C. R. (2008). Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. Ann Neurol, 63(2):204–12.
- [Juhasz et al., 2005] Juhasz, G., Zsombok, T., Jakab, B., Nemeth, J., Szolcsanyi, J., and Bagdy, G. (2005). Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (cgrp) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*, 25(3):179–83.
- [Juottonen et al., 1998] Juottonen, K., Laakso, M. P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A., Partanen, K., and Soininen, H. (1998). Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 19(1):15–22.
- [Juri et al., 2010] Juri, C., Rodriguez-Oroz, M., and Obeso, J. A. (2010). The pathophysiological basis of sensory disturbances in parkinson's disease. J Neurol Sci, 289(1-2):60–5.

- [Kaitz and Robertson, 1981] Kaitz, S. S. and Robertson, R. T. (1981). Thalamic connections with limbic cortex. ii. corticothalamic projections. J Comp Neurol, 195(3):527–45.
- [Kang et al., 1987] Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., Multhaup, G., Beyreuther, K., and Müller-Hill, B. (1987). The precursor of alzheimer's disease amyloid a4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325(6106):733–6.
- [Kanno et al., 2011] Kanno, S., Abe, N., Saito, M., Takagi, M., Nishio, Y., Hayashi, A., Uchiyama, M., Hanaki, R., Kikuchi, H., Hiraoka, K., Yamasaki, H., Iizuka, O., Takeda, A., Itoyama, Y., Takahashi, S., and Mori, E. (2011). White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. J Neurol, 258(11):1949–57.
- [Kappos et al., 2016] Kappos, L., De Stefano, N., Freedman, M. S., Cree, B. A., Radue, E.-W., Sprenger, T., Sormani, M. P., Smith, T., Häring, D. A., Piani Meier, D., and Tomic, D. (2016). Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (neda-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22(10):1297–305.
- [Kappos et al., 2010] Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., Burtin, P., and FREEDOMS Study Group (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 362(5):387–401.
- [Kara et al., 2013] Kara, B., Kiyat Atamer, A., Onat, L., Ulusoy, L., Mutlu, A., and Sirvanci, M. (2013). Dti findings during spontaneous migraine attacks. *Clin Neuroradiol*, 23(1):31–6.
- [Karas et al., 2007] Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., van der Flier, W., Vrenken, H., and Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset alzheimer's disease: a morphometric structural mri study. *Neuroradiology*, 49(12):967–76.
- [Karas et al., 2003] Karas, G. B., Burton, E. J., Rombouts, S. A. R. B., van Schijndel, R. A., O'Brien, J. T., Scheltens, P. h., McKeith, I. G., Williams, D., Ballard, C., and Barkhof, F. (2003). A comprehensive study of gray matter loss in patients with alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 18(4):895–907.

- [Kassubek et al., 2005] Kassubek, J., Juengling, F. D., Ecker, D., and Landwehrmeyer, G. B. (2005). Thalamic atrophy in huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric mri analysis. *Cereb Cortex*, 15(6):846–53.
- [Kassubek et al., 2004] Kassubek, J., Juengling, F. D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B., Ecker, D., Andrich, J., Saft, C., Kraus, P., Aschoff, A. J., Ludolph, A. C., and Landwehrmeyer, G. B. (2004). Topography of cerebral atrophy in early huntington's disease: a voxel based morphometric mri study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(2):213–20.
- [Kauranen and Vanharanta, 1996] Kauranen, K. and Vanharanta, H. (1996). Influences of aging, gender, and handedness on motor performance of upper and lower extremities. *Percept Mot Skills*, 82(2):515–25.
- [Killiany et al., 2000] Killiany, R. J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., Hyman, B. T., and Albert, M. S. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get alzheimer's disease. Ann Neurol, 47(4):430–9.
- [Kim et al., 2013a] Kim, H. J., Kim, S. J., Kim, H. S., Choi, C. G., Kim, N., Han, S., Jang, E. H., Chung, S. J., and Lee, C. S. (2013a). Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 550:64–8.
- [Kim et al., 2006a] Kim, J. H., Budde, M. D., Liang, H.-F., Klein, R. S., Russell, J. H., Cross, A. H., and Song, S.-K. (2006a). Detecting axon damage in spinal cord from a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*, 21(3):626–32.
- [Kim et al., 2006b] Kim, J. H., Budde, M. D., Liang, H.-F., Klein, R. S., Russell, J. H., Cross, A. H., and Song, S.-K. (2006b). Detecting axon damage in spinal cord from a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*, 21(3):626–32.
- [Kim et al., 2008] Kim, J. H., Suh, S.-I., Seol, H. Y., Oh, K., Seo, W.-K., Yu, S.-W., Park, K.-W., and Koh, S.-B. (2008). Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*, 28(6):598–604.
- [Kim et al., 2013b] Kim, J.-Y., Kim, S.-H., Seo, J., Kim, S.-H., Han, S. W., Nam, E. J., Kim, S.-K., Lee, H. J., Lee, S.-J., Kim, Y.-T., and Chang, Y. (2013b). Increased power spectral density in resting-state pain-related brain networks in fibromyalgia. *Pain*, 154(9):1792–7.

- [Kim et al., 2011] Kim, M. J., Seo, S. W., Lee, K. M., Kim, S. T., Lee, J. I., Nam, D. H., and Na, D. L. (2011). Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(8):1496–503.
- [Kincses et al., 2013] Kincses, Z. T., Hořínek, D., Szabó, N., Tóth, E., Csete, G., Stěpán-Buksakowska, I., Hort, J., and Vécsei, L. (2013). The pattern of diffusion parameter changes in alzheimer's disease, identified by means of linked independent component analysis. J Alzheimers Dis, 36(1):119–28.
- [Kincses et al., 2015] Kincses, Z. T., Király, A., Veréb, D., and Vécsei, L. (2015). Structural magnetic resonance imaging markers of alzheimer's disease and its retranslation to rodent models. J Alzheimers Dis, 47(2):277–90.
- [Kincses et al., 2010] Kincses, Z. T., Toldi, J., and Vécsei, L. (2010). Kynurenines, neurodegeneration and alzheimer's disease. J Cell Mol Med, 14(8):2045–54.
- [Kincses et al., 2014] Kincses, Z. T., Tóth, E., Bankó, N., Veréb, D., Szabó, N., Csete, G., Faragó, P., Király, A., Bencsik, K., and Vécsei, L. (2014). Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz*, 67(9-10):293–300.
- [Kincses and Vecsei, 2011] Kincses, Z. T. and Vecsei, L. (2011). Pharmacological therapy in parkinson's disease: focus on neuroprotection. CNS Neurosci Ther, 17(5):345–67.
- [Kinkingnéhun et al., 2008] Kinkingnéhun, S., Sarazin, M., Lehéricy, S., Guichart-Gomez, E., Hergueta, T., and Dubois, B. (2008). Vbm anticipates the rate of progression of alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. *Neurology*, 70(23):2201–11.
- [Király et al., 2016a] Király, A., Kincses, Z. T., Szabó, N., Tóth, E., Csete, G., Faragó, P., and Vécsei, L. (2016a). Gray matter atrophy in presymptomatic huntington's patients. *Ideggyógy Sz*, 69(7-8):261–267.
- [Kiraly et al., ress] Kiraly, A., Szabó, N., Párdutz, Á., Tóth, E., Tajti, J., Csete, G., Faragó, P., Bodnár, P., Szok, D., Tuka, B., Pálinkás, É., Ertsey, C., Vécsei, L., and Kincses, Z. (in press). Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache. *Cephalalgia*.
- [Király et al., 2016b] Király, A., Szabó, N., Tóth, E., Csete, G., Faragó, P., Kocsis, K., Must, A., Vécsei, L., and Kincses, Z. T. (2016b). Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. *Brain Imaging Behav*, 10(3):901–10.

- [Klassen and Ahlskog, 2011] Klassen, B. T. and Ahlskog, J. E. (2011). Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? *Neurology*, 77(12):1119– 25.
- [Kleinfeld et al., 1999] Kleinfeld, D., Berg, R. W., and O'Connor, S. M. (1999). Anatomical loops and their electrical dynamics in relation to whisking by rat. Somatosens Mot Res, 16(2):69–88.
- [Klöppel et al., 2008] Klöppel, S., Draganski, B., Golding, C. V., Chu, C., Nagy, Z., Cook, P. A., Hicks, S. L., Kennard, C., Alexander, D. C., Parker, G. J. M., Tabrizi, S. J., and Frackowiak, R. S. J. (2008). White matter connections reflect changes in voluntary-guided saccades in pre-symptomatic huntington's disease. *Brain*, 131(Pt 1):196–204.
- [Klupka-Sarić et al., 2007] Klupka-Sarić, I., Ristić, S., Sepcić, J., Kapović, M., Peterlin, B., Materljan, E., Jurisić, T., Mamić, D. M., Burina, A., and Sulentić, V. (2007). Epidemiology of multiple sclerosis in western herzegovina. *Clin Neurol Neurosurg*, 109(9):779–83.
- [Knotkova and Pappagallo, 2007] Knotkova, H. and Pappagallo, M. (2007). Imaging intracranial plasma extravasation in a migraine patient: a case report. *Pain Med*, 8(4):383–7.
- [Koedam et al., 2011] Koedam, E. L. G. E., Lehmann, M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A. L., Fox, N., Barkhof, F., and Wattjes, M. P. (2011). Visual assessment of posterior atrophy development of a mri rating scale. *Eur Radiol*, 21(12):2618–25.
- [Köves et al., 1991] Köves, K., Arimura, A., Görcs, T. G., and Somogyvári-Vigh, A. (1991). Comparative distribution of immunoreactive pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide in rat forebrain. *Neuroendocrinology*, 54(2):159–69.
- [Kuchinad et al., 2007] Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., and Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? J Neurosci, 27(15):4004–7.
- [Kulie et al., 2009] Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., and Schrager, S. (2009). Vitamin d: an evidence-based review. J Am Board Fam Med, 22(6):698–706.

- [Kumari and Thakur, 2014] Kumari, A. and Thakur, M. K. (2014). Age-dependent decline of nogo-a protein in the mouse cerebrum. *Cell Mol Neurobiol*, 34(8):1131– 41.
- [Kurtzke, 1967] Kurtzke, J. F. (1967). On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 43(3):257–82.
- [Kurtzke, 1983] Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (edss). *Neurology*, 33(11):1444–52.
- [LaBuda and Fuchs, 2005] LaBuda, C. J. and Fuchs, P. N. (2005). Attenuation of negative pain affect produced by unilateral spinal nerve injury in the rat following anterior cingulate cortex activation. *Neuroscience*, 136(1):311–22.
- [Lambrecq et al., 2013] Lambrecq, V., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Burbaud, P., and Rotge, J.-Y. (2013). Evolution of brain gray matter loss in huntington's disease: a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 20(2):315–21.
- [Langbehn et al., 2004] Langbehn, D. R., Brinkman, R. R., Falush, D., Paulsen, J. S., Hayden, M. R., and International Huntington's Disease Collaborative Group (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for huntington's disease based on cag length. *Clin Genet*, 65(4):267–77.
- [Lassen et al., 2002] Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B., and Olesen, J. (2002). Cgrp may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*, 22(1):54–61.
- [Laubach et al., 1999] Laubach, M., Shuler, M., and Nicolelis, M. A. (1999). Independent component analyses for quantifying neuronal ensemble interactions. J Neurosci Methods, 94(1):141–54.
- [Laule et al., 2013] Laule, C., Pavlova, V., Leung, E., Zhao, G., MacKay, A. L., Kozlowski, P., Traboulsee, A. L., Li, D. K. B., and Moore, G. R. W. (2013). Diffusely abnormal white matter in multiple sclerosis: further histologic studies provide evidence for a primary lipid abnormality with neurodegeneration. J Neuropathol Exp Neurol, 72(1):42–52.
- [Lauterbur, 1989] Lauterbur, P. C. (1989). Image formation by induced local interactions. examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. Clin Orthop Relat Res, (244):3–6.

- [Leao, 1944] Leao, A. A. P. (1944). Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol, 7:359–390.
- [Lee and Tracey, 2013] Lee, M. C. and Tracey, I. (2013). Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. Br J Anaesth, 111(1):64–72.
- [Lee et al., 2010] Lee, S., Zhao, Y. Q., Ribeiro-da Silva, A., and Zhang, J. (2010). Distinctive response of cns glial cells in oro-facial pain associated with injury, infection and inflammation. *Mol Pain*, 6:79.
- [Leemans and Jones, 2009] Leemans, A. and Jones, D. K. (2009). The b-matrix must be rotated when correcting for subject motion in dti data. *Magn Reson Med*, 61(6):1336–49.
- [Légrádi et al., 1994] Légrádi, G., Shioda, S., and Arimura, A. (1994). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-like immunoreactivity in autonomic regulatory areas of the rat medulla oblongata. *Neurosci Lett*, 176(2):193–6.
- [Lehéricy et al., 1994] Lehéricy, S., Baulac, M., Chiras, J., Piérot, L., Martin, N., Pillon, B., Deweer, B., Dubois, B., and Marsault, C. (1994). Amygdalohippocampal mr volume measurements in the early stages of alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol, 15(5):929–37.
- [Lehmann et al., 2010] Lehmann, H. C., Zhang, J., Mori, S., and Sheikh, K. A. (2010). Diffusion tensor imaging to assess axonal regeneration in peripheral nerves. *Exp Neurol*, 223(1):238–44.
- [Lehmann et al., 2013] Lehmann, M., Koedam, E. L., Barnes, J., Bartlett, J. W., Barkhof, F., Wattjes, M. P., Schott, J. M., Scheltens, P., Fox, N. C., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013). Visual ratings of atrophy in mci: prediction of conversion and relationship with csf biomarkers. *Neurobiol Aging*, 34(1):73–82.
- [Leinonen et al., 2012] Leinonen, V., Koivisto, A. M., Alafuzoff, I., Pyykkö, O. T., Rummukainen, J., von Und Zu Fraunberg, M., Jääskeläinen, J. E., Soininen, H., Rinne, J., and Savolainen, S. (2012). Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener Dis*, 10(1-4):166–9.
- [Lemaire et al., 2011] Lemaire, J.-J., Frew, A. J., McArthur, D., Gorgulho, A. A., Alger, J. R., Salomon, N., Chen, C., Behnke, E. J., and De Salles, A. A. F. (2011). White matter connectivity of human hypothalamus. *Brain Res*, 1371:43–64.

- [Lemaître et al., 2005] Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alpérovitch, A., Tzourio, C., and Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage*, 26(3):900–11.
- [Lenfeldt et al., 2011] Lenfeldt, N., Larsson, A., Nyberg, L., Birgander, R., Eklund, A., and Malm, J. (2011). Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 68(6):1586–93; discussion 1593.
- [Leone and Proietti Cecchini, 2015] Leone, M. and Proietti Cecchini, A. (2015). Deep brain stimulation in headache. *Cephalalgia*.
- [Levy, 2009] Levy, D. (2009). Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. Curr Pain Headache Rep, 13(3):237–40.
- [Levy, 2012] Levy, D. (2012). Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Curr Pain Headache Rep*, 16(3):270–7.
- [Lewerenz and Maher, 2015] Lewerenz, J. and Maher, P. (2015). Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases-what is the evidence? *Front Neurosci*, 9:469.
- [Li et al., 2014] Li, W., van Tol, M.-J., Li, M., Miao, W., Jiao, Y., Heinze, H.-J., Bogerts, B., He, H., and Walter, M. (2014). Regional specificity of sex effects on subcortical volumes across the lifespan in healthy aging. *Hum Brain Mapp*, 35(1):238–47.
- [Li et al., 2011] Li, X. L., Fang, Y. N., Gao, Q. C., Lin, E. J., Hu, S. H., Ren, L., Ding, M. H., and 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(2):237–45.
- [Lill, 2014] Lill, C. M. (2014). Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol*, 5:130.
- [Lin et al., 2014] Lin, H.-C., Huang, Y.-H., Chao, T.-H. H., Lin, W.-Y., Sun, W.-Z., and Yen, C.-T. (2014). Gabapentin reverses central hypersensitivity and suppresses medial prefrontal cortical glucose metabolism in rats with neuropathic pain. *Mol Pain*, 10:63.

- [Lipton et al., 2004] Lipton, R. B., Bigal, M. E., Steiner, T. J., Silberstein, S. D., and Olesen, J. (2004). Classification of primary headaches. *Neurology*, 63(3):427–35.
- [Lipton et al., 2011] Lipton, R. B., Manack, A., Ricci, J. A., Chee, E., Turkel, C. C., and Winner, P. (2011). Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (c-das). *Headache*, 51(5):693–706.
- [Lipton et al., 1997] Lipton, R. B., Stewart, W. F., and von Korff, M. (1997). Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology*, 48(3 Suppl 3):S4–9.
- [Lisak et al., 2012] Lisak, R. P., Benjamins, J. A., Nedelkoska, L., Barger, J. L., Ragheb, S., Fan, B., Ouamara, N., Johnson, T. A., Rajasekharan, S., and Bar-Or, A. (2012). Secretory products of multiple sclerosis b cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. J Neuroimmunol, 246(1-2):85–95.
- [Liu et al., 2011] Liu, Y., Spulber, G., Lehtimäki, K. K., Könönen, M., Hallikainen, I., Gröhn, H., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Vanninen, R., and Soininen, H. (2011). Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 32(9):1558–71.
- [Llufriu et al., 2014] Llufriu, S., Kornak, J., Ratiney, H., Oh, J., Brenneman, D., Cree, B. A., Sampat, M., Hauser, S. L., Nelson, S. J., and Pelletier, D. (2014). Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. JAMA Neurol, 71(7):840–7.
- [Long et al., 2012] Long, J. D., Matson, W. R., Juhl, A. R., Leavitt, B. R., Paulsen, J. S., and PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group (2012). 80hdg as a marker for huntington disease progression. *Neurobiol Dis*, 46(3):625–34.
- [Longoni and Ferrarese, 2006] Longoni, M. and Ferrarese, C. (2006). Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. *Neurol Sci*, 27 Suppl 2:S107–10.
- [Lucchinetti et al., 2000] Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., and Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol, 47(6):707–17.

- [Luders et al., 2009] Luders, E., Gaser, C., Narr, K. L., and Toga, A. W. (2009). Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. J Neurosci, 29(45):14265–70.
- [Luders et al., 2006] Luders, E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Rex, D. E., Woods, R. P., Deluca, H., Jancke, L., and Toga, A. W. (2006). Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp*, 27(4):314–24.
- [Lutz et al., 2016] Lutz, J., Thon, N., Stahl, R., Lummel, N., Tonn, J.-C., Linn, J., and Mehrkens, J.-H. (2016). Microstructural alterations in trigeminal neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict. J Neurosurg, 124(3):823–30.
- [Macgregor et al., 2011] Macgregor, E. A., Rosenberg, J. D., and Kurth, T. (2011). Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Heada-che*, 51(6):843–59.
- [MacMaster et al., 2014] MacMaster, F. P., Carrey, N., Langevin, L. M., Jaworska, N., and Crawford, S. (2014). Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression. *Brain Imaging Behav*, 8(1):119–27.
- [Magliozzi et al., 2010] Magliozzi, R., Howell, O. W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B., Aloisi, F., and Reynolds, R. (2010). A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Ann Neurol, 68(4):477–93.
- [Mainero et al., 2011] Mainero, C., Boshyan, J., and Hadjikhani, N. (2011). Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*, 70(5):838–45.
- [Majid et al., 2011] Majid, D. S. A., Aron, A. R., Thompson, W., Sheldon, S., Hamza, S., Stoffers, D., Holland, D., Goldstein, J., Corey-Bloom, J., and Dale, A. M. (2011). Basal ganglia atrophy in prodromal huntington's disease is detectable over one year using automated segmentation. *Mov Disord*, 26(14):2544–51.
- [Maleki et al., 2011] Maleki, N., Becerra, L., Nutile, L., Pendse, G., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., and Borsook, D. (2011). Migraine attacks the basal ganglia. *Mol Pain*, 7:71.

- [Malm et al., 2013] Malm, J., Graff-Radford, N. R., Ishikawa, M., Kristensen, B., Leinonen, V., Mori, E., Owler, B. K., Tullberg, M., Williams, M. A., and Relkin, N. R. (2013). Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus research and clinical care. a report of the ishcsf task force on comorbidities in inph. *Fluids Barriers CNS*, 10(1):22.
- [Mansfield, 1977] Mansfield, P. (1977). Multi-planar image formation using nmr spin echoes. Journal of Physics C: Solid State Physics, 10(3):L55.
- [Mansfield and Grannell, 1975] Mansfield, P. and Grannell, P. K. (1975). "diffraction" and microscopy in solids and liquids by nmr. *Phys. Rev. B*, 12:3618–3634.
- [Mascalchi et al., 2004] Mascalchi, M., Lolli, F., Della Nave, R., Tessa, C., Petralli, R., Gavazzi, C., Politi, L. S., Macucci, M., Filippi, M., and Piacentini, S. (2004). Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer mr imaging of brain. *Radiology*, 232(3):867–73.
- [Masters et al., 1985] Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., and Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in alzheimer disease and down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82(12):4245–9.
- [Matharu et al., 2003] Matharu, M. S., Good, C. D., May, A., Bahra, A., and Goadsby, P. J. (2003). No change in the structure of the brain in migraine: a voxelbased morphometric study. *Eur J Neurol*, 10(1):53–7.
- [May, 2008] May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137(1):7–15.
- [May, 2009] May, A. (2009). Morphing voxels: the hype around structural imaging of headache patients. *Brain*, 132(Pt 6):1419–25.
- [May et al., 1999] May, A., Ashburner, J., Büchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., and Goadsby, P. J. (1999). Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*, 5(7):836–8.
- [May et al., 1998] May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R. S., and Goadsby, P. J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*, 352(9124):275–8.

- [May and Goadsby, 2001] May, A. and Goadsby, P. J. (2001). Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 5(1):60–6.
- [May, 2006] May, P. J. (2006). The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res*, 151:321–78.
- [McDonald et al., 2001] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., and Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol, 50(1):121–7.
- [McKhann et al., 1984] McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7):939–44.
- [McLellan et al., 2003] McLellan, M. E., Kajdasz, S. T., Hyman, B. T., and Bacskai, B. J. (2003). In vivo imaging of reactive oxygen species specifically associated with thioflavine s-positive amyloid plaques by multiphoton microscopy. *J Neurosci*, 23(6):2212–7.
- [Medina et al., 2006] Medina, D., DeToledo-Morrell, L., Urresta, F., Gabrieli, J. D. E., Moseley, M., Fleischman, D., Bennett, D. A., Leurgans, S., Turner, D. A., and Stebbins, G. T. (2006). White matter changes in mild cognitive impairment and ad: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 27(5):663–72.
- [Medina and Gaviria, 2008] Medina, D. A. and Gaviria, M. (2008). Diffusion tensor imaging investigations in alzheimer's disease: the resurgence of white matter compromise in the cortical dysfunction of the aging brain. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(4):737–42.
- [Meier and Guttmann, 2006] Meier, D. S. and Guttmann, C. R. G. (2006). Mri time series modeling of ms lesion development. *Neuroimage*, 32(2):531–7.
- [Messlinger et al., 1993] Messlinger, K., Hanesch, U., Baumgärtel, M., Trost, B., and Schmidt, R. F. (1993). Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance p-like immunoreactivity. Anat Embryol (Berl), 188(3):219–37.

- [Miller et al., 2007] Miller, D. H., Soon, D., Fernando, K. T., MacManus, D. G., Barker, G. J., Yousry, T. A., Fisher, E., O'Connor, P. W., Phillips, J. T., Polman, C. H., Kappos, L., Hutchinson, M., Havrdova, E., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Rudick, R., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., and AFFIRM Investigators (2007). Mri outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing ms. *Neurology*, 68(17):1390–401.
- [Miller et al., 2000] Miller, D. M., Weinstock-Guttman, B., Béthoux, F., Lee, J. C., Beck, G., Block, V., Durelli, L., LaMantia, L., Barnes, D., Sellebjerg, F., and Rudick, R. A. (2000). A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*, 6(4):267–73.
- [Minter et al., 2016] Minter, M. R., Taylor, J. M., and Crack, P. J. (2016). The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in alzheimer's disease. J Neurochem, 136(3):457–74.
- [Mishra et al., 2014] Mishra, A., Rogers, B. P., Chen, L. M., and Gore, J. C. (2014). Functional connectivity-based parcellation of amygdala using self-organized mapping: a data driven approach. *Hum Brain Mapp*, 35(4):1247–60.
- [Morrissey et al., 1993] Morrissey, S. P., Miller, D. H., Kendall, B. E., Kingsley, D. P., Kelly, M. A., Francis, D. A., MacManus, D. G., and McDonald, W. I. (1993). The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. a 5-year follow-up study. *Brain*, 116 (Pt 1):135–46.
- [Moseley et al., 1990a] Moseley, M. E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., Wendland, M. F., Tsuruda, J., and Norman, D. (1990a). Diffusionweighted mr imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176(2):439–45.
- [Moseley et al., 1990b] Moseley, M. E., Cohen, Y., Mintorovitch, J., Chileuitt, L., Shimizu, H., Kucharczyk, J., Wendland, M. F., and Weinstein, P. R. (1990b). Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and t2weighted mri and spectroscopy. *Magn Reson Med*, 14(2):330–46.
- [Moskowitz, 2007] Moskowitz, M. A. (2007). Pathophysiology of headache–past and present. *Headache*, 47 Suppl 1:S58–63.

- [Mühlau et al., 2007a] Mühlau, M., Gaser, C., Wohlschläger, A. M., Weindl, A., Städtler, M., Valet, M., Zimmer, C., Kassubek, J., and Peinemann, A. (2007a). Striatal gray matter loss in huntington's disease is leftward biased. *Mov Disord*, 22(8):1169–73.
- [Mühlau et al., 2007b] Mühlau, M., Gaser, C., Wohlschläger, A. M., Weindl, A., Städtler, M., Valet, M., Zimmer, C., Kassubek, J., and Peinemann, A. (2007b). Striatal gray matter loss in huntington's disease is leftward biased. *Mov Disord*, 22(8):1169–73.
- [Mullan et al., 1992] Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., and Lannfelt, L. (1992). A pathogenic mutation for probable alzheimer's disease in the app gene at the n-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet*, 1(5):345–7.
- [Munger et al., 2006] Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., and Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin d levels and risk of multiple sclerosis. JAMA, 296(23):2832–8.
- [Munger et al., 2004] Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernán, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., and Ascherio, A. (2004). Vitamin d intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1):60–5.
- [Murphy et al., 1996] Murphy, D. G., DeCarli, C., McIntosh, A. R., Daly, E., Mentis, M. J., Pietrini, P., Szczepanik, J., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Horwitz, B., and Rapoport, S. I. (1996). Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. Arch Gen Psychiatry, 53(7):585–94.
- [Naegel et al., 2014] Naegel, S., Holle, D., Desmarattes, N., Theysohn, N., Diener, H.-C., Katsarava, Z., and Obermann, M. (2014). Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *Neuroimage Clin*, 6:415–23.
- [Nair et al., 2005] Nair, G., Tanahashi, Y., Low, H. P., Billings-Gagliardi, S., Schwartz, W. J., and Duong, T. Q. (2005). Myelination and long diffusion times alter diffusion-tensor-imaging contrast in myelin-deficient shiverer mice. *Neuroimage*, 28(1):165–74.

- [Nath et al., 2012] Nath, S., Agholme, L., Kurudenkandy, F. R., Granseth, B., Marcusson, J., and Hallbeck, M. (2012). Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β-amyloid. J Neurosci, 32(26):8767–77.
- [Nemeth et al., 2012] Nemeth, D., Dye, C. D., Sefcsik, T., Janacsek, K., Turi, Z., Londe, Z., Klivenyi, P., Kincses, Z. T., Szabó, N., Vecsei, L., and Ullman, M. T. (2012). Language deficits in pre-symptomatic huntington's disease: evidence from hungarian. *Brain Lang*, 121(3):248–53.
- [Ni et al., 2006] Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., and Zhong, J. (2006). Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. AJNR Am J Neuroradiol, 27(8):1776–81.
- [Nichols and Holmes, 2002] Nichols, T. E. and Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15(1):1–25.
- [Niddam et al., 2016] Niddam, D. M., Lai, K.-L., Fuh, J.-L., Chuang, C.-Y. N., Chen, W.-T., and Wang, S.-J. (2016). Reduced functional connectivity between salience and visual networks in migraine with aura. *Cephalalgia*, 36(1):53–66.
- [Nijeholt et al., 1998] Nijeholt, G. J., van Walderveen, M. A., Castelijns, J. A., van Waesberghe, J. H., Polman, C., Scheltens, P., Rosier, P. F., Jongen, P. J., and Barkhof, F. (1998). Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. correlation between mri parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, 121 (Pt 4):687–97.
- [Nocentini et al., 2014] Nocentini, U., Bozzali, M., Spanò, B., Cercignani, M., Serra, L., Basile, B., Mannu, R., Caltagirone, C., and De Luca, J. (2014). Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*, 8(3):378–86.
- [Noseda and Burstein, 2011] Noseda, R. and Burstein, R. (2011). Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Curr Opin Neurol*, 24(3):197–202.
- [O'Connor et al., 2011] O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A., Freedman, M. S., and TEMSO Trial Group (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 365(14):1293–303.

- [O'Dwyer et al., 2011] O'Dwyer, L., Lamberton, F., Bokde, A. L. W., Ewers, M., Faluyi, Y. O., Tanner, C., Mazoyer, B., O'Neill, D., Bartley, M., Collins, D. R., Coughlan, T., Prvulovic, D., and Hampel, H. (2011). Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *PLoS One*, 6(6):e21745.
- [Oelkers et al., 1999] Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E., Geisslinger, G., Kobal, G., Brune, K., and Lötsch, J. (1999). Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*, 122 (Pt 6):1147–55.
- [Oksenberg, 2013] Oksenberg, J. R. (2013). Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother*, 13(12 Suppl):11–9.
- [Ormerod et al., 1987] Ormerod, I. E., Miller, D. H., McDonald, W. I., du Boulay, E. P., Rudge, P., Kendall, B. E., Moseley, I. F., Johnson, G., Tofts, P. S., and Halliday, A. M. (1987). The role of nmr imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. a quantitative study. *Brain*, 110 (Pt 6):1579–616.
- [Otero-Romero et al., 2013] Otero-Romero, S., Roura, P., Solà, J., Altimiras, J., Sastre-Garriga, J., Nos, C., Vaqué, J., Montalban, X., and Bufill, E. (2013). Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in osona, catalonia, spain. *Mult Scler*, 19(2):245–8.
- [Owen et al., 2007] Owen, S. L. F., Green, A. L., Davies, P., Stein, J. F., Aziz, T. Z., Behrens, T., Voets, N. L., and Johansen-Berg, H. (2007). Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci*, 14(10):955– 60.
- [Palkovits et al., 1995] Palkovits, M., Somogyvári-Vigh, A., and Arimura, A. (1995). Concentrations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (pacap) in human brain nuclei. *Brain Res*, 699(1):116–20.
- [Palm-Meinders et al., 2012] Palm-Meinders, I. H., Koppen, H., Terwindt, G. M., Launer, L. J., Konishi, J., Moonen, J. M. E., Bakkers, J. T. N., Hofman, P. A. M., van Lew, B., Middelkoop, H. A. M., van Buchem, M. A., Ferrari, M. D., and Kruit, M. C. (2012). Structural brain changes in migraine. JAMA, 308(18):1889–97.

- [Papadakis et al., 2000] Papadakis, N. G., Murrills, C. D., Hall, L. D., Huang, C. L., and Adrian Carpenter, T. (2000). Minimal gradient encoding for robust estimation of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging*, 18(6):671–9.
- [Papp et al., 2011] Papp, K. V., Kaplan, R. F., and Snyder, P. J. (2011). Biological markers of cognition in prodromal huntington's disease: a review. *Brain Cogn*, 77(2):280–91.
- [Patenaude et al., 2011] Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., and Jenkinson, M. (2011). A bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*, 56(3):907–22.
- [Paulsen et al., 2006] Paulsen, J. S., Hayden, M., Stout, J. C., Langbehn, D. R., Aylward, E., Ross, C. A., Guttman, M., Nance, M., Kieburtz, K., Oakes, D., Shoulson, I., Kayson, E., Johnson, S., Penziner, E., and Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group (2006). Preparing for preventive clinical trials: the predict-hd study. Arch Neurol, 63(6):883–90.
- [Paulsen et al., 2008] Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., Guttman, M., Johnson, S., MacDonald, M., Beglinger, L. J., Duff, K., Kayson, E., Biglan, K., Shoulson, I., Oakes, D., Hayden, M., and Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group (2008). Detection of huntington's disease decades before diagnosis: the predict-hd study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79(8):874–80.
- [Paulsen et al., 2010] Paulsen, J. S., Nopoulos, P. C., Aylward, E., Ross, C. A., Johnson, H., Magnotta, V. A., Juhl, A., Pierson, R. K., Mills, J., Langbehn, D., Nance, M., and PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington's Study Group (HSG) (2010). Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for huntington disease. *Brain Res Bull*, 82(3-4):201–7.
- [Paxinos and Watson, 1998] Paxinos, G. and Watson, C. (1998). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press.
- [Peinemann et al., 2005] Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., and Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. J Neurol Sci, 239(1):11–9.

- [Pekmezovic et al., 2001] Pekmezovic, T., Jarebinski, M., Drulovic, J., Stojsavljevic, N., and Levic, Z. (2001). Prevalence of multiple sclerosis in belgrade, yugoslavia. *Acta Neurol Scand*, 104(6):353–7.
- [Pell et al., 2008] Pell, G. S., Briellmann, R. S., Chan, C. H. P., Pardoe, H., Abbott, D. F., and Jackson, G. D. (2008). Selection of the control group for vbm analysis: influence of covariates, matching and sample size. *Neuroimage*, 41(4):1324–35.
- [Pennanen et al., 2004] Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E.-L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., and Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early ad. *Neurobiol Aging*, 25(3):303–10.
- [Penny et al., 2010] Penny, W. D., Stephan, K. E., Daunizeau, J., Rosa, M. J., Friston, K. J., Schofield, T. M., and Leff, A. P. (2010). Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput Biol*, 6(3):e1000709.
- [Perlaki et al., 2014] Perlaki, G., Orsi, G., Plozer, E., Altbacker, A., Darnai, G., Nagy, S. A., Horvath, R., Toth, A., Doczi, T., Kovacs, N., Bogner, P., Schwarcz, A., and Janszky, J. (2014). Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? a volumetric and voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*, 570:119–23.
- [Peters et al., 1998] Peters, A., Morrison, J. H., Rosene, D. L., and Hyman, B. T. (1998). Feature article: are neurons lost from the primate cerebral cortex during normal aging? *Cereb Cortex*, 8(4):295–300.
- [Pietrobon and Moskowitz, 2013] Pietrobon, D. and Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. Annu Rev Physiol, 75:365–91.
- [Pietrobon and Moskowitz, 2014] Pietrobon, D. and Moskowitz, M. A. (2014). Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations. *Nat Rev Neurosci*, 15(6):379–93.
- [Plangár et al., 2011] Plangár, I., Zádori, D., Klivényi, P., Toldi, J., and Vécsei, L. (2011). Targeting the kynurenine pathway-related alterations in alzheimer's disease: a future therapeutic strategy. J Alzheimers Dis, 24 Suppl 2:199–209.

- [Plummer, 1992] Plummer, D. (1992). Dispimage: A display and analysis tool for medical images. The Neuroradiology Journal, 5(4).
- [Polman et al., 2006] Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., and AFFIRM Investigators (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 354(9):899–910.
- [Polman et al., 2011] Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., and Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the mcdonald criteria. Ann Neurol, 69(2):292–302.
- [Polman et al., 2005] Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., and Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "mcdonald criteria". Ann Neurol, 58(6):840–6.
- [Poser, 2006] Poser, C. M. (2006). Revisions to the 2001 mcdonald diagnostic criteria. Ann Neurol, 59(4):727–8.
- [Poser et al., 1983] Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., and Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol, 13(3):227–31.
- [Prange et al., 1986] Prange, A. J., Lauer, K., Poser, S., Palffy, G., Minderhoud, J. M., Firnhaber, W., Dassel, H., and Bauer, H. (1986). Epidemiological aspects of multiple sclerosis: a comparative study of four centres in europe. *Neuroepidemi*ology, 5(2):71–9.
- [Prineas and Graham, 1981] Prineas, J. W. and Graham, J. S. (1981). Multiple sclerosis: capping of surface immunoglobulin g on macrophages engaged in myelin breakdown. Ann Neurol, 10(2):149–58.
- [Pringsheim et al., 2012] Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., and Jette, N. (2012). The incidence and prevalence of huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 27(9):1083–91.
- [PRISMS-Study-Group, 1998] PRISMS-Study-Group (1998). Randomised doubleblind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. prisms (prevention of relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) study group. Lancet, 352(9139):1498–504.
- [Puri et al., 2008] Puri, B. K., Bydder, G. M., Manku, M. S., Clarke, A., Waldman, A. D., and Beckmann, C. F. (2008). Reduction in cerebral atrophy associated with ethyl-eicosapentaenoic acid treatment in patients with huntington's disease. J Int Med Res, 36(5):896–905.
- [Qian et al., 2015] Qian, S., Zhang, Z., Li, B., and Sun, G. (2015). Functionalstructural degeneration in dorsal and ventral attention systems for alzheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*, 9(4):790–800.
- [Quarrell et al., 2007] Quarrell, O. W. J., Rigby, A. S., Barron, L., Crow, Y., Dalton, A., Dennis, N., Fryer, A. E., Heydon, F., Kinning, E., Lashwood, A., Losekoot, M., Margerison, L., McDonnell, S., Morrison, P. J., Norman, A., Peterson, M., Raymond, F. L., Simpson, S., Thompson, E., and Warner, J. (2007). Reduced penetrance alleles for huntington's disease: a multi-centre direct observational study. J Med Genet, 44(3):e68.
- [Rahmann et al., 2008] Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J. M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., and Ashina, M. (2008). Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*, 28(3):226–36.
- [Rao et al., 1991] Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., and Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. ii. impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5):692–6.
- [Raz et al., 2010] Raz, E., Cercignani, M., Sbardella, E., Totaro, P., Pozzilli, C., Bozzali, M., and Pantano, P. (2010). Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter. *Radiology*, 254(1):227–34.

- [Raz et al., 1997] Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E., and Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, 7(3):268–82.
- [Reading et al., 2005] Reading, S. A. J., Yassa, M. A., Bakker, A., Dziorny, A. C., Gourley, L. M., Yallapragada, V., Rosenblatt, A., Margolis, R. L., Aylward, E. H., Brandt, J., Mori, S., van Zijl, P., Bassett, S. S., and Ross, C. A. (2005). Regional white matter change in pre-symptomatic huntington's disease: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res*, 140(1):55–62.
- [Reisberg et al., 1999] Reisberg, B., Franssen, E. H., Hasan, S. M., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L. E., Kenowsky, S., Auer, S. R., Elahi, S., and Kluger, A. (1999). Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249 Suppl 3:28–36.
- [Reuter et al., 2001] Reuter, U., Bolay, H., Jansen-Olesen, I., Chiarugi, A., Sanchez del Rio, M., Letourneau, R., Theoharides, T. C., Waeber, C., and Moskowitz, M. A. (2001). Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain*, 124(Pt 12):2490–502.
- [Rhoades, 1981] Rhoades, R. W. (1981). Cortical and spinal somatosensory input to the superior colliculus in the golden hamster: an anatomical and electrophysiological study. J Comp Neurol, 195(3):415–32.
- [Riahi et al., 1998] Riahi, F., Zijdenbos, A., Narayanan, S., Arnold, D., Francis, G., Antel, J., and Evans, A. C. (1998). Improved correlation between scores on the expanded disability status scale and cerebral lesion load in relapsing-remitting multiple sclerosis. results of the application of new imaging methods. *Brain*, 121 (Pt 7):1305–12.
- [Riccardi et al., 2011] Riccardi, P., Park, S., Anderson, S., Doop, M., Ansari, M. S., Schmidt, D., and Baldwin, R. (2011). Sex differences in the relationship of regional dopamine release to affect and cognitive function in striatal and extrastriatal regions using positron emission tomography and [18f]fallypride. *Synapse*, 65(2):99– 102.

- [Rijpkema et al., 2012] Rijpkema, M., Everaerd, D., van der Pol, C., Franke, B., Tendolkar, I., and Fernández, G. (2012). Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. *Hum Brain Mapp*, 33(5):1246–52.
- [Risberg et al., 2011] Risberg, G., Aarseth, J. H., Nyland, H., Lauer, K., Myhr, K.-M., and Midgard, R. (2011). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in oppland county: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of eastern norway. Acta Neurol Scand, 124(4):250–7.
- [Risold et al., 1997] Risold, P. Y., Thompson, R. H., and Swanson, L. W. (1997). The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev*, 24(2-3):197–254.
- [Robakis et al., 1987] Robakis, N. K., Ramakrishna, N., Wolfe, G., and Wisniewski, H. M. (1987). Molecular cloning and characterization of a cdna encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci U S* A, 84(12):4190–4.
- [Rocca et al., 2006] Rocca, M. A., Ceccarelli, A., Falini, A., Colombo, B., Tortorella, P., Bernasconi, L., Comi, G., Scotti, G., and Filippi, M. (2006). Brain gray matter changes in migraine patients with t2-visible lesions: a 3-t mri study. *Stroke*, 37(7):1765–70.
- [Rocca et al., 2003] Rocca, M. A., Colombo, B., Pagani, E., Falini, A., Codella, M., Scotti, G., Comi, G., and Filippi, M. (2003). Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke*, 34(3):665–70.
- [Rocca et al., 2008] Rocca, M. A., Pagani, E., Colombo, B., Tortorella, P., Falini, A., Comi, G., and Filippi, M. (2008). Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-t tractography study. *Cephalalgia*, 28(10):1061–8.
- [Roher et al., 2002] Roher, A. E., Weiss, N., Kokjohn, T. A., Kuo, Y.-M., Kalback, W., Anthony, J., Watson, D., Luehrs, D. C., Sue, L., Walker, D., Emmerling, M., Goux, W., and Beach, T. (2002). Increased a beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in alzheimer's disease. *Biochemistry*, 41(37):11080–90.

- [Roosendaal et al., 2011] Roosendaal, S. D., Bendfeldt, K., Vrenken, H., Polman, C. H., Borgwardt, S., Radue, E. W., Kappos, L., Pelletier, D., Hauser, S. L., Matthews, P. M., Barkhof, F., and Geurts, J. J. G. (2011). Grey matter volume in a large cohort of ms patients: relation to mri parameters and disability. *Mult Scler*, 17(9):1098–106.
- [Roosendaal et al., 2009] Roosendaal, S. D., Geurts, J. J. G., Vrenken, H., Hulst, H. E., Cover, K. S., Castelijns, J. A., Pouwels, P. J. W., and Barkhof, F. (2009).
 Regional dti differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, 44(4):1397–403.
- [Rosas et al., 2005] Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., and Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(5):745–7.
- [Rosas et al., 2003] Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkowicz, M. E., Caplan, K., Marek, K., Seidman, L. J., Makris, N., Jenkins, B. G., and Goldstein, J. M. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early hd: an mri-based morphometric analysis. *Neurology*, 60(10):1615–20.
- [Rosas et al., 2010] Rosas, H. D., Lee, S. Y., Bender, A. C., Zaleta, A. K., Vangel, M., Yu, P., Fischl, B., Pappu, V., Onorato, C., Cha, J.-H., Salat, D. H., and Hersch, S. M. (2010). Altered white matter microstructure in the corpus callosum in huntington's disease: implications for cortical "disconnection". *Neuroimage*, 49(4):2995–3004.
- [Rosas et al., 2002] Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., van der Kouwe, A., Jenkins, B. G., Dale, A. M., and Fischl, B. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in huntington's disease. *Neurology*, 58(5):695–701.
- [Rosas et al., 2006] Rosas, H. D., Tuch, D. S., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Vangel, M., Hersch, S. M., and Salat, D. H. (2006). Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord*, 21(9):1317–25.
- [Rose et al., 2006] Rose, S. E., McMahon, K. L., Janke, A. L., O'Dowd, B., de Zubicaray, G., Strudwick, M. W., and Chalk, J. B. (2006). Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnestic mild cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77(10):1122–8.

- [Rosenblatt et al., 2006] Rosenblatt, A., Liang, K.-Y., Zhou, H., Abbott, M. H., Gourley, L. M., Margolis, R. L., Brandt, J., and Ross, C. A. (2006). The association of cag repeat length with clinical progression in huntington disease. *Neurology*, 66(7):1016–20.
- [Rovaris et al., 2001] Rovaris, M., Comi, G., Rocca, M. A., Wolinsky, J. S., Filippi, M., and European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group (2001). Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain*, 124(Pt 9):1803–12.
- [Rubinsztein et al., 1996] Rubinsztein, D. C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E., Biancalana, V., Cassiman, J. J., Chotai, K., Connarty, M., Crauford, D., Curtis, A., Curtis, D., Davidson, M. J., Differ, A. M., Dode, C., Dodge, A., Frontali, M., Ranen, N. G., Stine, O. C., Sherr, M., Abbott, M. H., Franz, M. L., Graham, C. A., Harper, P. S., Hedreen, J. C., and Hayden, M. R. (1996). Phenotypic characterization of individuals with 30-40 cag repeats in the huntington disease (hd) gene reveals hd cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. Am J Hum Genet, 59(1):16–22.
- [Rudick et al., 1999] Rudick, R. A., Fisher, E., Lee, J. C., Simon, J., and Jacobs, L. (1999). Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting ms. multiple sclerosis collaborative research group. *Neurology*, 53(8):1698–704.
- [Rueckert et al., 1999] Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., and Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast mr images. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(8):712–21.
- [Ruff and Parker, 1993] Ruff, R. M. and Parker, S. B. (1993). Gender- and agespecific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the finger tapping and grooved pegboard tests. *Percept Mot Skills*, 76(3 Pt 2):1219–30.
- [Ruocco et al., 2006] Ruocco, H. H., Lopes-Cendes, I., Li, L. M., Santos-Silva, M., and Cendes, F. (2006). Striatal and extrastriatal atrophy in huntington's disease and its relationship with length of the cag repeat. *Braz J Med Biol Res*, 39(8):1129–36.
- [Salat et al., 2010] Salat, D. H., Tuch, D. S., van der Kouwe, A. J. W., Greve, D. N., Pappu, V., Lee, S. Y., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Growdon, J. H., Corkin, S.,

Fischl, B., and Rosas, H. D. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 31(2):244–56.

- [Salzer et al., 2012] Salzer, J., Hallmans, G., Nyström, M., Stenlund, H., Wadell, G., and Sundström, P. (2012). Vitamin d as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(21):2140–5.
- [Sand et al., 2008] Sand, T., Zhitniy, N., White, L. R., and Stovner, L. J. (2008). Visual evoked potential latency, amplitude and habituation in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*, 119(5):1020–7.
- [Sas et al., 2010] Sas, K., Párdutz, A., Toldi, J., and Vécsei, L. (2010). Dementia, stroke and migraine–some common pathological mechanisms. J Neurol Sci, 299(1-2):55–65.
- [Saur et al., 2008] Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., Umarova, R., Musso, M., Glauche, V., Abel, S., Huber, W., Rijntjes, M., Hennig, J., and Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(46):18035–40.
- [Scahill et al., 2003] Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., and Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 60(7):989–94.
- [Scheel et al., 2012] Scheel, M., Diekhoff, T., Sprung, C., and Hoffmann, K.-T. (2012). Diffusion tensor imaging in hydrocephalus–findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(9):1699–706.
- [Scher et al., 2007] Scher, A. I., Xu, Y., Korf, E. S. C., White, L. R., Scheltens, P., Toga, A. W., Thompson, P. M., Hartley, S. W., Witter, M. P., Valentino, D. J., and Launer, L. J. (2007). Hippocampal shape analysis in alzheimer's disease: a population-based study. *Neuroimage*, 36(1):8–18.
- [Scherer et al., 2004] Scherer, P., Baum, K., Bauer, H., Göhler, H., and 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(10):984–90.

- [Scheuner et al., 1996] Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T. D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., Selkoe, D., and Younkin, S. (1996). Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and app mutations linked to familial alzheimer's disease. *Nat Med*, 2(8):864–70.
- [Schmidt-Wilcke et al., 2008] Schmidt-Wilcke, T., Gänssbauer, S., Neuner, T., Bogdahn, U., and May, A. (2008). Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 28(1):1–4.
- [Schmidt-Wilcke et al., 2006] Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Gänssbauer, S., Draganski, B., Bogdahn, U., Altmeppen, J., and May, A. (2006). Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*, 125(1-2):89–97.
- [Schmidt-Wilcke et al., 2005] Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., Kämpfe, N., Draganski, B., Diener, H. C., Bogdahn, U., and May, A. (2005). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*, 65(9):1483–6.
- [Schmierer et al., 2008a] Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Tozer, D. J., Boulby, P. A., Parkes, H. G., Yousry, T. A., Scaravilli, F., Barker, G. J., Tofts, P. S., and Miller, D. H. (2008a). Quantitative magnetic resonance of postmortem multiple sclerosis brain before and after fixation. *Magn Reson Med*, 59(2):268–77.
- [Schmierer et al., 2008b] Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Tozer, D. J., Boulby, P. A., Parkes, H. G., Yousry, T. A., Scaravilli, F., Barker, G. J., Tofts, P. S., and Miller, D. H. (2008b). Quantitative magnetic resonance of postmortem multiple sclerosis brain before and after fixation. *Magn Reson Med*, 59(2):268–77.
- [Schmitz et al., 2008] Schmitz, N., Admiraal-Behloul, F., Arkink, E. B., Kruit, M. C., Schoonman, G. G., Ferrari, M. D., and van Buchem, M. A. (2008). Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*, 48(7):1044–55.
- [Scholz et al., 2009] Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J., and Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci*, 12(11):1370–1.

- [Schwartz et al., 2005] Schwartz, E. D., Cooper, E. T., Fan, Y., Jawad, A. F., Chin, C.-L., Nissanov, J., and Hackney, D. B. (2005). Mri diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *Neuroreport*, 16(1):73–6.
- [Schytz et al., 2009] Schytz, H. W., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J., and Ashina, M. (2009). Pacap38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*, 132(Pt 1):16–25.
- [Selmaj et al., 1991] Selmaj, K., Raine, C. S., Cannella, B., and Brosnan, C. F. (1991). Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. J Clin Invest, 87(3):949–54.
- [Seminowicz et al., 2009] Seminowicz, D. A., Laferriere, A. L., Millecamps, M., Yu, J. S. C., Coderre, T. J., and Bushnell, M. C. (2009). Mri structural brain changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long-term neuropathic pain. *Neuroimage*, 47(3):1007–14.
- [Seneviratne et al., 2013] Seneviratne, U., Chong, W., and Billimoria, P. H. (2013). Brain white matter hyperintensities in migraine: clinical and radiological correlates. *Clin Neurol Neurosurg*, 115(7):1040–3.
- [Sepulcre et al., 2009] Sepulcre, J., Masdeu, J. C., Pastor, M. A., Goñi, J., Barbosa, C., Bejarano, B., and Villoslada, P. (2009). Brain pathways of verbal working memory: a lesion-function correlation study. *Neuroimage*, 47(2):773–8.
- [Sepulcre et al., 2008] Sepulcre, J., Masdeu, J. C., Sastre-Garriga, J., Goñi, J., Vélezde Mendizábal, N., Duque, B., Pastor, M. A., Bejarano, B., and Villoslada, P. (2008). Mapping the brain pathways of declarative verbal memory: Evidence from white matter lesions in the living human brain. *Neuroimage*, 42(3):1237–43.
- [Sevel et al., 2015] Sevel, L. S., Craggs, J. G., Price, D. D., Staud, R., and Robinson, M. E. (2015). Placebo analgesia enhances descending pain-related effective connectivity: a dynamic causal modeling study of endogenous pain modulation. J Pain, 16(8):760–8.
- [Sexton et al., 2011] Sexton, C. E., Kalu, U. G., Filippini, N., Mackay, C. E., and Ebmeier, K. P. (2011). A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 32(12):2322.e5–18.

- [Shen et al., 2011] Shen, T., Li, H., and Huang, X. (2011). Active volume models for medical image segmentation. *IEEE Trans Med Imaging*, 30(3):774–91.
- [Shimizu et al., 2007] Shimizu, T., Toriumi, H., Sato, H., Shibata, M., Nagata, E., Gotoh, K., and Suzuki, N. (2007). Distribution and origin of trpv1 receptorcontaining nerve fibers in the dura mater of rat. *Brain Res*, 1173:84–91.
- [Shokouhi et al., 2014] Shokouhi, S., Claassen, D., and Riddle, W. (2014). Imaging brain metabolism and pathology in alzheimer's disease with positron emission tomography. J Alzheimers Dis Parkinsonism, 4(2).
- [Sirk et al., 2007] Sirk, D., Zhu, Z., Wadia, J. S., Shulyakova, N., Phan, N., Fong, J., and Mills, L. R. (2007). Chronic exposure to sub-lethal beta-amyloid (abeta) inhibits the import of nuclear-encoded proteins to mitochondria in differentiated pc12 cells. J Neurochem, 103(5):1989–2003.
- [Sjaastad and Bakketeig, 2003] Sjaastad, O. and Bakketeig, L. S. (2003). Cluster headache prevalence. vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia*, 23(7):528– 33.
- [Smith et al., 2007a] Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., Jicha, G. A., Cooper, G., and Markesbery, W. R. (2007a). Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology*, 68(16):1268–73.
- [Smith et al., 2007b] Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., and Markesbery, W. R. (2007b). Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*, 28(7):1075– 87.
- [Smith, 2002] Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. Hum Brain Mapp, 17(3):143–55.
- [Smith et al., 2006] 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., and Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4):1487–505.
- [Smith et al., 2004] Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N.,

Brady, J. M., and Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as fsl. *Neuroimage*, 23 Suppl 1:S208–19.

- [Smith et al., 2007c] Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., Robson, M. D., Jones, D. K., Klein, J. C., Bartsch, A. J., and Behrens, T. E. J. (2007c). Acquisition and voxelwise analysis of multisubject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc*, 2(3):499–503.
- [Smith and Nichols, 2009] Smith, S. M. and Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44(1):83–98.
- [Smith et al., 2007d] Smith, S. M., Rao, A., De Stefano, N., Jenkinson, M., Schott, J. M., Matthews, P. M., and Fox, N. C. (2007d). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in alzheimer's disease: cross-validation of bsi, siena and sienax. *Neuroimage*, 36(4):1200–6.
- [Smitherman et al., 2013] Smitherman, T. A., Burch, R., Sheikh, H., and Loder, E. (2013). The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the united states: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*, 53(3):427–36.
- [Snell et al., 1993] Snell, R. G., MacMillan, J. C., Cheadle, J. P., Fenton, I., Lazarou, L. P., Davies, P., MacDonald, M. E., Gusella, J. F., Harper, P. S., and Shaw, D. J. (1993). Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in huntington's disease. *Nat Genet*, 4(4):393–7.
- [Song et al., 2003] Song, S.-K., Sun, S.-W., Ju, W.-K., Lin, S.-J., Cross, A. H., and Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3):1714–22.
- [Song et al., 2005] Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., and Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26(1):132–40.
- [Sowell et al., 2007] Sowell, E. R., Peterson, B. S., Kan, E., Woods, R. P., Yoshii, J., Bansal, R., Xu, D., Zhu, H., Thompson, P. M., and Toga, A. W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*, 17(7):1550–60.

- [Spisák et al., 2017] Spisák, T., Pozsgay, Z., Aranyi, C., Dávid, S., Kocsis, P., Nyitrai, G., Gajári, D., Emri, M., Czurkó, A., and Kincses, Z. T. (2017). Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model. *Neuroscience*, 344:133–147.
- [Sprenger et al., 2004] Sprenger, T., Boecker, H., Tolle, T. R., Bussone, G., May, A., and Leone, M. (2004). Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology*, 62(3):516–7.
- [Spulber et al., 2012] Spulber, G., Niskanen, E., Macdonald, S., Kivipelto, M., Padilla, D. F., Julkunen, V., Hallikainen, M., Vanninen, R., Wahlund, L.-O., and Soininen, H. (2012). Evolution of global and local grey matter atrophy on serial mri scans during the progression from mci to ad. *Curr Alzheimer Res*, 9(4):516–24.
- [Squitieri et al., 1994] Squitieri, F., Andrew, S. E., Goldberg, Y. P., Kremer, B., Spence, N., Zeisler, J., Nichol, K., Theilmann, J., Greenberg, J., and Goto, J. (1994).
 Dna haplotype analysis of huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of cag expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet*, 3(12):2103–14.
- [Sriram and Rodriguez, 1997] Sriram, S. and Rodriguez, M. (1997). Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis. *Neurology*, 48(2):464–70.
- [Sritharan et al., 2010] Sritharan, A., Egan, G. F., Johnston, L., Horne, M., Bradshaw, J. L., Bohanna, I., Asadi, H., Cunnington, R., Churchyard, A. J., Chua, P., Farrow, M., and Georgiou-Karistianis, N. (2010). A longitudinal diffusion tensor imaging study in symptomatic huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81(3):257–62.
- [Stanisz et al., 2005] Stanisz, G. J., Odrobina, E. E., Pun, J., Escaravage, M., Graham, S. J., Bronskill, M. J., and Henkelman, R. M. (2005). T1, t2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magn Reson Med*, 54(3):507–12.
- [Starr et al., 2011] Starr, C. J., Sawaki, L., Wittenberg, G. F., Burdette, J. H., Oshiro, Y., Quevedo, A. S., McHaffie, J. G., and Coghill, R. C. (2011). The contribution of the putamen to sensory aspects of pain: insights from structural connectivity and brain lesions. *Brain*, 134(Pt 7):1987–2004.
- [Steinman, 1996] Steinman, L. (1996). Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85(3):299–302.

- [Stejskal and Tanner, 1965] Stejskal, E. O. and Tanner, J. E. (1965). Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a timedependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292.
- [Štěpán-Buksakowska et al., 2014] Štěpán-Buksakowska, I., Szabó, N., Hořínek, D., Tóth, E., Hort, J., Warner, J., Charvát, F., Vécsei, L., Roček, M., and Kincses, Z. T. (2014). Cortical and subcortical atrophy in alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(1):65–72.
- [Stephan et al., 2009] Stephan, K. E., Penny, W. D., Daunizeau, J., Moran, R. J., and Friston, K. J. (2009). Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*, 46(4):1004–17.
- [Stoffers et al., 2010] Stoffers, D., Sheldon, S., Kuperman, J. M., Goldstein, J., Corey-Bloom, J., and Aron, A. R. (2010). Contrasting gray and white matter changes in preclinical huntington disease: an mri study. *Neurology*, 74(15):1208–16.
- [Stokin et al., 2005] Stokin, G. B., Lillo, C., Falzone, T. L., Brusch, R. G., Rockenstein, E., Mount, S. L., Raman, R., Davies, P., Masliah, E., Williams, D. S., and Goldstein, L. S. B. (2005). Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Science*, 307(5713):1282–8.
- [Storch et al., 1998] Storch, M. K., Piddlesden, S., Haltia, M., Iivanainen, M., Morgan, P., and Lassmann, H. (1998). Multiple sclerosis: in situ evidence for antibodyand complement-mediated demyelination. Ann Neurol, 43(4):465–71.
- [Stout et al., 2011] Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., Carlozzi, N., Duff, K., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Johnson, S. A., Biglan, K. M., and Aylward, E. H. (2011). Neurocognitive signs in prodromal huntington disease. *Neuropsychology*, 25(1):1–14.
- [Strassman et al., 1996] Strassman, A. M., Raymond, S. A., and Burstein, R. (1996). Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, 384(6609):560–4.
- [Stricker et al., 2009] Stricker, N. H., Schweinsburg, B. C., Delano-Wood, L., Wierenga, C. E., Bangen, K. J., Haaland, K. Y., Frank, L. R., Salmon, D. P., and Bondi, M. W. (2009). Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*, 45(1):10–6.

- [Strimmer, 2008] Strimmer, K. (2008). fdrtool: a versatile r package for estimating local and tail area-based false discovery rates. *Bioinformatics*, 24(12):1461–2.
- [Strittmatter et al., 1996] Strittmatter, M., Hamann, G. F., Grauer, M., Fischer, C., Blaes, F., Hoffmann, K. H., and Schimrigk, K. (1996). Altered activity of the sympathetic nervous system and changes in the balance of hypophyseal, pituitary and adrenal hormones in patients with cluster headache. *Neuroreport*, 7(7):1229–34.
- [Sullivan et al., 2004] Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., and Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol Aging*, 25(2):185–92.
- [Sun et al., 2008] Sun, S.-W., Liang, H.-F., Cross, A. H., and Song, S.-K. (2008). Evolving wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 40(1):1–10.
- [Sun et al., 2007] Sun, S.-W., Liang, H.-F., Schmidt, R. E., Cross, A. H., and Song, S.-K. (2007). Selective vulnerability of cerebral white matter in a murine model of multiple sclerosis detected using diffusion tensor imaging. *Neurobiol Dis*, 28(1):30– 8.
- [Sun et al., 2006] Sun, S.-W., Liang, H.-F., Trinkaus, K., Cross, A. H., Armstrong, R. C., and Song, S.-K. (2006). Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med*, 55(2):302–8.
- [Sundström et al., 2001] Sundström, P., Nyström, L., and Forsgren, L. (2001). Prevalence of multiple sclerosis in västerbotten county in northern sweden. Acta Neurol Scand, 103(4):214–8.
- [Swartz and Kern, 2004] Swartz, R. H. and Kern, R. Z. (2004). Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol*, 61(9):1366–8.
- [Syka et al., 2015] Syka, M., Keller, J., Klempíř, J., Rulseh, A. M., Roth, J., Jech, R., Vorisek, I., and Vymazal, J. (2015). Correlation between relaxometry and diffusion tensor imaging in the globus pallidus of huntington's disease patients. *PLoS One*, 10(3):e0118907.

- [Szabó et al., 2012] Szabó, N., Kincses, Z. T., Párdutz, A., Tajti, J., Szok, D., Tuka, B., Király, A., Babos, M., Vörös, E., Bomboi, G., Orzi, F., and Vécsei, L. (2012). White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted mri study. *Pain*, 153(3):651–6.
- [Szabó et al., 2013] Szabó, N., Kincses, Z. T., Párdutz, Á., Tóth, E., Szok, D., Csete, G., and Vécsei, L. (2013). White matter disintegration in cluster headache. J Headache Pain, 14:64.
- [Taber et al., 2001] Taber, K. H., Murphy, D. D., Blurton-Jones, M. M., and Hurley, R. A. (2001). An update on estrogen: higher cognitive function, receptor mapping, neurotrophic effects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13(3):313–7.
- [Tabrizi et al., 2009] Tabrizi, S. J., Langbehn, D. R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S. L., Fox, N. C., Scahill, R. I., Borowsky, B., Tobin, A. J., Rosas, H. D., Johnson, H., Reilmann, R., Landwehrmeyer, B., Stout, J. C., and TRACK-HD investigators (2009). Biological and clinical manifestations of huntington's disease in the longitudinal track-hd study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8(9):791–801.
- [Tabrizi et al., 2011] Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Durr, A., Roos, R. A., Leavitt, B. R., Jones, R., Landwehrmeyer, G. B., Fox, N. C., Johnson, H., Hicks, S. L., Kennard, C., Craufurd, D., Frost, C., Langbehn, D. R., Reilmann, R., Stout, J. C., and TRACK-HD Investigators (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage huntington's disease in the track-hd study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*, 10(1):31–42.
- [Tabrizi et al., 2013] Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Borowsky, B., Landwehrmeyer, B., Frost, C., Johnson, H., Craufurd, D., Reilmann, R., Stout, J. C., Langbehn, D. R., and TRACK-HD Investigators (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage huntington's disease in the track-hd study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*, 12(7):637–49.
- [Taherzadeh-Fard et al., 2010] Taherzadeh-Fard, E., Saft, C., Wieczorek, S., Epplen, J. T., and Arning, L. (2010). Age at onset in huntington's disease: replication study on the associations of adora2a, hap1 and ogg1. *Neurogenetics*, 11(4):435–9.
- [Tajti et al., 2015] Tajti, J., Szok, D., Majláth, Z., Tuka, B., Csáti, A., and Vécsei, L. (2015). Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides*, 52:19–30.

- [Tajti et al., 2001] Tajti, J., Uddman, R., and Edvinsson, L. (2001). Neuropeptide localization in the "migraine generator" region of the human brainstem. *Cephalalgia*, 21(2):96–101.
- [Tajti et al., 1999] Tajti, J., Uddman, R., Möller, S., Sundler, F., and Edvinsson, L. (1999). Messenger molecules and receptor mrna in the human trigeminal ganglion. J Auton Nerv Syst, 76(2-3):176–83.
- [Takahashi et al., 2011] Takahashi, R., Ishii, K., Kakigi, T., and Yokoyama, K. (2011). Gender and age differences in normal adult human brain: voxel-based morphometric study. *Hum Brain Mapp*, 32(7):1050–8.
- [Takao et al., 2011] Takao, H., Hayashi, N., and Ohtomo, K. (2011). White matter asymmetry in healthy individuals: a diffusion tensor imaging study using tractbased spatial statistics. *Neuroscience*, 193:291–9.
- [Taki et al., 2004] Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J., Sato, K., Ono, S., Kinomura, S., Nakagawa, M., Sugiura, M., Watanabe, J., Kawashima, R., and Fukuda, H. (2004). Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging*, 25(4):455–63.
- [Taki et al., 2011] Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Kawashima, R., and Fukuda, H. (2011). Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. *PLoS One*, 6(7):e22734.
- [Tanaka et al., 2009] Tanaka, N., Yamaguchi, S., Ishikawa, H., Ishii, H., and Meguro, K. (2009). Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in japan: the osaki-tajiri project. *Neuroepidemiology*, 32(3):171–5.
- [Tanzi et al., 1987] Tanzi, R. E., Gusella, J. F., Watkins, P. C., Bruns, G. A., St George-Hyslop, P., Van Keuren, M. L., Patterson, D., Pagan, S., Kurnit, D. M., and Neve, R. L. (1987). Amyloid beta protein gene: cdna, mrna distribution, and genetic linkage near the alzheimer locus. *Science*, 235(4791):880–4.
- [Tedeschi et al., 2016] Tedeschi, G., Russo, A., Conte, F., Corbo, D., Caiazzo, G., Giordano, A., Conforti, R., Esposito, F., and Tessitore, A. (2016). Increased interictal visual network connectivity in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 36(2):139–47.

- [Teepker et al., 2012] Teepker, M., Menzler, K., Belke, M., Heverhagen, J. T., Voelker, M., Mylius, V., Oertel, W. H., Rosenow, F., and Knake, S. (2012). Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache. *Headache*, 52(2):274–82.
- [Teipel et al., 2007] Teipel, S. J., Stahl, R., Dietrich, O., Schoenberg, S. O., Perneczky, R., Bokde, A. L. W., Reiser, M. F., Möller, H.-J., and Hampel, H. (2007). Multivariate network analysis of fiber tract integrity in alzheimer's disease. *Neuroimage*, 34(3):985–95.
- [Teipel et al., 2012] Teipel, S. J., Wegrzyn, M., Meindl, T., Frisoni, G., Bokde, A. L. W., Fellgiebel, A., Filippi, M., Hampel, H., Klöppel, S., Hauenstein, K., Ewers, M., and EDSD study group (2012). Anatomical mri and dti in the diagnosis of alzheimer's disease: a european multicenter study. J Alzheimers Dis, 31 Suppl 3:S33–47.
- [Terry et al., 1987] Terry, R. D., DeTeresa, R., and Hansen, L. A. (1987). Neocortical cell counts in normal human adult aging. Ann Neurol, 21(6):530–9.
- [Tessitore et al., 2015] Tessitore, A., Russo, A., Conte, F., Giordano, A., De Stefano, M., Lavorgna, L., Corbo, D., Caiazzo, G., Esposito, F., and Tedeschi, G. (2015). Abnormal connectivity within executive resting-state network in migraine with aura. *Headache*, 55(6):794–805.
- [Tessitore et al., 2013] Tessitore, A., Russo, A., Giordano, A., Conte, F., Corbo, D., De Stefano, M., Cirillo, S., Cirillo, M., Esposito, F., and Tedeschi, G. (2013). Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. J Headache Pain, 14:89.
- [Teutsch et al., 2008] Teutsch, S., Herken, W., Bingel, U., Schoell, E., and May, A. (2008). Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage*, 42(2):845–9.
- [Thacker et al., 2006] Thacker, E. L., Mirzaei, F., and Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol, 59(3):499–503.
- [Thieben et al., 2002] Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E., and Frackowiak, R. S. J. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical huntington's disease. *Brain*, 125(Pt 8):1815–28.

- [Torvik, 1956] Torvik, A. (1956). Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures; an experimental study in the rat. J Comp Neurol, 106(1):51–141.
- [Tóth et al., ress] Tóth, E., Szabó, N., Csete, G., Király, A., Faragó, P., Spisák, T., Bencsik, K., Vécsei, L., and Kincses, Z. (inpress). Brain atrophy is primarily related to demyelination of the periventricular white matter in multiple sclerosis: a diffusion mri study. *Frontiers in Neuroanatomy*.
- [Trapp and Nave, 2008] Trapp, B. D. and Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? Annu Rev Neurosci, 31:247–69.
- [Treede et al., 1999] Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., and Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2-3):105–11.
- [Tsvetkov et al., 2002] Tsvetkov, E., Carlezon, W. A., Benes, F. M., Kandel, E. R., and Bolshakov, V. Y. (2002). Fear conditioning occludes ltp-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala. *Neuron*, 34(2):289–300.
- [Tuka et al., 2012] Tuka, B., Helyes, Z., Markovics, A., Bagoly, T., Németh, J., Márk, L., Brubel, R., Reglődi, D., Párdutz, A., Szolcsányi, J., Vécsei, L., and Tajti, J. (2012). Peripheral and central alterations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-like immunoreactivity in the rat in response to activation of the trigeminovascular system. *Peptides*, 33(2):307–16.
- [Tuka et al., 2013] Tuka, B., Helyes, Z., Markovics, A., Bagoly, T., Szolcsányi, J., Szabó, N., Tóth, E., Kincses, Z. T., Vécsei, L., and Tajti, J. (2013). Alterations in pacap-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia*, 33(13):1085–95.
- [Tullberg et al., 2002] Tullberg, M., Hultin, L., Ekholm, S., Månsson, J.-E., Fredman, P., and Wikkelsø, C. (2002). White matter changes in normal pressure hydrocephalus and binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. Acta Neurol Scand, 105(6):417–26.
- [Uddman et al., 2002] Uddman, R., Tajti, J., Hou, M., Sundler, F., and Edvinsson, L. (2002). Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord c1 and c2. *Cephalalgia*, 22(2):112–6.

- [Ulvestad et al., 1994] Ulvestad, E., Williams, K., Vedeler, C., Antel, J., Nyland, H., Mørk, S., and Matre, R. (1994). Reactive microglia in multiple sclerosis lesions have an increased expression of receptors for the fc part of igg. J Neurol Sci, 121(2):125–31.
- [Vaccarino et al., 2011] Vaccarino, A. L., Sills, T., Anderson, K. E., Borowsky, B., Craufurd, D., Giuliano, J., Goodman, L., Guttman, M., Kupchak, P., Ho, A. K., Paulsen, J. S., C Stout, J., van Kammen, D. P., and Evans, K. (2011). Assessment of cognitive symptoms in prodromal and early huntington disease. *PLoS Curr*, 3:RRN1250.
- [Valfrè et al., 2008] Valfrè, W., Rainero, I., Bergui, M., and Pinessi, L. (2008). Voxelbased morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 48(1):109–17.
- [van der Zwaag et al., 2009] van der Zwaag, W., Marques, J. P., Lei, H., Just, N., Kober, T., and Gruetter, R. (2009). Minimization of nyquist ghosting for echoplanar imaging at ultra-high fields based on a "negative readout gradient" strategy. J Magn Reson Imaging, 30(5):1171–8.
- [van Horssen et al., 2012] van Horssen, J., Witte, M. E., and Ciccarelli, O. (2012). The role of mitochondria in axonal degeneration and tissue repair in ms. *Mult Scler*, 18(8):1058–67.
- [van Waesberghe et al., 1998] van Waesberghe, J. H., van Walderveen, M. A., Castelijns, J. A., Scheltens, P., Lycklama à Nijeholt, G. J., Polman, C. H., and Barkhof, F. (1998). Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with t1-weighted spin-echo and magnetization transfer mr. AJNR Am J Neuroradiol, 19(4):675–83.
- [Vatne et al., 2011] Vatne, A., Mygland, A., and Ljøstad, U. (2011). Multiple sclerosis in vest-agder county, norway. Acta Neurol Scand, 123(6):396–9.
- [Vécsei, 1993] Vécsei, L. (1993). Alzheimer's disease and somatostatin: a therapeutic hypothesis. *Biol Psychiatry*, 34(10):673–5.
- [Vécsei et al., 2013] Vécsei, L., Szalárdy, L., Fülöp, F., and Toldi, J. (2013). Kynurenines in the cns: recent advances and new questions. Nat Rev Drug Discov, 12(1):64–82.

- [Vellinga et al., 2009] Vellinga, M. M., Geurts, J. J. G., Rostrup, E., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C. H., Barkhof, F., and Vrenken, H. (2009). Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging, 29(4):768–73.
- [Vemuri et al., 2011] Vemuri, P., Simon, G., Kantarci, K., Whitwell, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Gunter, J. L., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Petersen, R. C., and Jack, Jr, C. R. (2011). Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural mri: Differential-stand. *Neuroimage*, 55(2):522–31.
- [Viana et al., 2016] Viana, M., Linde, M., Sances, G., Ghiotto, N., Guaschino, E., Allena, M., Terrazzino, S., Nappi, G., Goadsby, P. J., and Tassorelli, C. (2016). Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*, 36(5):413–21.
- [Vincent et al., 2003] Vincent, M., Pedra, E., Mourão-Miranda, J., Bramati, I. E., Henrique, A. R., and Moll, J. (2003). Enhanced interictal responsiveness of the migraineous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional mri visual activation study. *Cephalalgia*, 23(9):860–8.
- [Vrenken et al., 2007] Vrenken, H., Pouwels, P. J. W., Ropele, S., Knol, D. L., Geurts, J. J. G., Polman, C. H., Barkhof, F., and Castelijns, J. A. (2007). Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limited differences with controls but relationships with clinical and mr measures of disease. *Mult Scler*, 13(6):708–16.
- [Waldenlind et al., 1987] Waldenlind, E., Gustafsson, S. A., Ekbom, K., and Wetterberg, L. (1987). Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 50(2):207–13.
- [Wang et al., 2016] Wang, Y., Kang, J., Kemmer, P. B., and Guo, Y. (2016). An efficient and reliable statistical method for estimating functional connectivity in large scale brain networks using partial correlation. *Front Neurosci*, 10:123.
- [Warner and Carp, 1981] Warner, H. B. and Carp, R. I. (1981). Multiple sclerosis and epstein-barr virus. *Lancet*, 2(8258):1290.

- [Weaver et al., 2009] Weaver, K. E., Richards, T. L., Liang, O., Laurino, M. Y., Samii, A., and Aylward, E. H. (2009). Longitudinal diffusion tensor imaging in huntington's disease. *Exp Neurol*, 216(2):525–9.
- [Webb et al., 2001] Webb, S. J., Monk, C. S., and Nelson, C. A. (2001). Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Dev Neuropsychol*, 19(2):147–71.
- [Wegner et al., 2006] Wegner, C., Esiri, M. M., Chance, S. A., Palace, J., and Matthews, P. M. (2006). Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology*, 67(6):960–7.
- [Weiner, 2004] Weiner, H. L. (2004). Multiple sclerosis is an inflammatory t-cellmediated autoimmune disease. Arch Neurol, 61(10):1613–5.
- [Whitwell, 2010] Whitwell, J. L. (2010). Progression of atrophy in alzheimer's disease and related disorders. *Neurotox Res*, 18(3-4):339–46.
- [Whitwell et al., 2012] Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N., Senjem, M. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Jack, Jr, C. R., and Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*, 11(10):868–77.
- [Whitwell et al., 2008] Whitwell, J. L., Josephs, K. A., Murray, M. E., Kantarci, K., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Vemuri, P., Senjem, M. L., Parisi, J. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., Dickson, D. W., and Jack, Jr, C. R. (2008). Mri correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*, 71(10):743–9.
- [Willer et al., 2003] Willer, C. J., Dyment, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C., and Canadian Collaborative Study Group (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(22):12877–82.
- [Wipf and Nagarajan, 2008] Wipf, D. and Nagarajan, S. (2008). Advances in Neural Information Processing Systems 20. MIT Press.
- [Wold et al., 1994] Wold, S., E, J., and M, C. (1994). 3D QSAR in Drug Design: Theory Methods and Applications, volume 1, chapter PLS - Partial Least Squares Projections to Latent Structures. ESCOM Science Publishers.

- [Wolf et al., 2013] Wolf, R. C., Thomann, P. A., Thomann, A. K., Vasic, N., Wolf, N. D., Landwehrmeyer, G. B., and Orth, M. (2013). Brain structure in preclinical huntington's disease: a multi-method approach. *Neurodegener Dis*, 12(1):13–22.
- [Wood et al., 2012] Wood, E. T., Ronen, I., Techawiboonwong, A., Jones, C. K., Barker, P. B., Calabresi, P., Harrison, D., and Reich, D. S. (2012). Investigating axonal damage in multiple sclerosis by diffusion tensor spectroscopy. *J Neurosci*, 32(19):6665–9.
- [Woolf and Salter, 2000] Woolf, C. J. and Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288(5472):1765–9.
- [Woolrich et al., 2001] Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., and Smith, S. M. (2001). Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fmri data. *Neuroimage*, 14(6):1370–86.
- [Wuerfel et al., 2008] Wuerfel, J., Haertle, M., Waiczies, H., Tysiak, E., Bechmann, I., Wernecke, K. D., Zipp, F., and Paul, F. (2008). Perivascular spaces-mri marker of inflammatory activity in the brain? *Brain*, 131(Pt 9):2332–40.
- [Xie et al., 2009] Xie, J., Alcantara, D., Amenta, N., Fletcher, E., Martinez, O., Persianinova, M., DeCarli, C., and Carmichael, O. (2009). Spatially localized hippocampal shape analysis in late-life cognitive decline. *Hippocampus*, 19(6):526–32.
- [Xie et al., 2006] Xie, S., Xiao, J. X., Gong, G. L., Zang, Y. F., Wang, Y. H., Wu, H. K., and Jiang, X. X. (2006). Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild alzheimer disease. *Neurology*, 66(12):1845–9.
- [Xu et al., 2000] Xu, Y., Jack, Jr, C. R., O'Brien, P. C., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Tangalos, R. G., and Petersen, R. C. (2000). Usefulness of mri measures of entorhinal cortex versus hippocampus in ad. *Neurology*, 54(9):1760–7.
- [Xue et al., 2012] Xue, T., Yuan, K., Zhao, L., Yu, D., Zhao, L., Dong, T., Cheng, P., von Deneen, K. M., Qin, W., and Tian, J. (2012). Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fmri. *PLoS One*, 7(12):e52927.
- [Xuereb et al., 1991] Xuereb, J. H., Perry, R. H., Candy, J. M., Perry, E. K., Marshall, E., and Bonham, J. R. (1991). Nerve cell loss in the thalamus in alzheimer's disease and parkinson's disease. *Brain*, 114 (Pt 3):1363–79.

- [Yamada et al., 2015] Yamada, S., Ishikawa, M., and Yamamoto, K. (2015). Optimal diagnostic indices for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the 3d quantitative volumetric analysis for the cerebral ventricle and subarachnoid space. AJNR Am J Neuroradiol, 36(12):2262–9.
- [Yang et al., 2013] Yang, F.-C., Chou, K.-H., Fuh, J.-L., Huang, C.-C., Lirng, J.-F., Lin, Y.-Y., Lin, C.-P., and Wang, S.-J. (2013). Altered gray matter volume in the frontal pain modulation network in patients with cluster headache. *Pain*, 154(6):801–7.
- [Yilmaz et al., 2011] Yilmaz, N., Karaali, K., Ozdem, S., Turkay, M., Unal, A., and Dora, B. (2011). Elevated s100b and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration? *Cell Mol Neurobiol*, 31(4):579–85.
- [Yousry et al., 2000] Yousry, I., Camelio, S., Schmid, U. D., Horsfield, M. A., Wiesmann, M., Brückmann, H., and Yousry, T. A. (2000). Visualization of cranial nerves i-xii: value of 3d ciss and t2-weighted fse sequences. *Eur Radiol*, 10(7):1061–7.
- [Yuan et al., 2013] Yuan, K., Zhao, L., Cheng, P., Yu, D., Zhao, L., Dong, T., Xing, L., Bi, Y., Yang, X., von Deneen, K. M., Liang, F., Gong, Q., Qin, W., and Tian, J. (2013). Altered structure and resting-state functional connectivity of the basal ganglia in migraine patients without aura. J Pain, 14(8):836–44.
- [Yuan et al., 2012] Yuan, W., McAllister, 2nd, J. P., Lindquist, D. M., Gill, N., Holland, S. K., Henkel, D., Rajagopal, A., and Mangano, F. T. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter injury in a rat model of infantile hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, 28(1):47–54.
- [Zádori et al., 2014] Zádori, D., Veres, G., Szalárdy, L., Klivényi, P., Toldi, J., and Vécsei, L. (2014). Glutamatergic dysfunctioning in alzheimer's disease and related therapeutic targets. J Alzheimers Dis, 42 Suppl 3:S177–87.
- [Zakiewicz et al., 2014] Zakiewicz, I. M., Bjaalie, J. G., and Leergaard, T. B. (2014). Brain-wide map of efferent projections from rat barrel cortex. *Front Neuroinform*, 8:5.
- [Zamboni, 2006] Zamboni, P. (2006). The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. J R Soc Med, 99(11):589–93.

- [Zarei et al., 2010] Zarei, M., Patenaude, B., Damoiseaux, J., Morgese, C., Smith, S., Matthews, P. M., Barkhof, F., Rombouts, S. A. R. B., Sanz-Arigita, E., and Jenkinson, M. (2010). Combining shape and connectivity analysis: an mri study of thalamic degeneration in alzheimer's disease. *Neuroimage*, 49(1):1–8.
- [Zarow et al., 2005] Zarow, C., Vinters, H. V., Ellis, W. G., Weiner, M. W., Mungas, D., White, L., and Chui, H. C. (2005). Correlates of hippocampal neuron number in alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. Ann Neurol, 57(6):896–903.
- [Zeng et al., 2005] Zeng, C., Lee, J. T., Chen, H., Chen, S., Hsu, C. Y., and Xu, J. (2005). Amyloid-beta peptide enhances tumor necrosis factor-alpha-induced inos through neutral sphingomyelinase/ceramide pathway in oligodendrocytes. J Neurochem, 94(3):703–12.
- [Zetterberg et al., 2014] Zetterberg, H., Lautner, R., Skillbäck, T., Rosén, C., Shahim, P., Mattsson, N., and Blennow, K. (2014). Csf in alzheimer's disease. Adv Clin Chem, 65:143–72.
- [Zhang et al., 2010] Zhang, X., Levy, D., Noseda, R., Kainz, V., Jakubowski, M., and Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. J Neurosci, 30(26):8807–14.
- [Zhang et al., 2001] Zhang, Y., Brady, M., and Smith, S. (2001). Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectationmaximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(1):45–57.
- [Zhang et al., 2007] Zhang, Y., Schuff, N., Jahng, G.-H., Bayne, W., Mori, S., Schad, L., Mueller, S., Du, A.-T., Kramer, J. H., Yaffe, K., Chui, H., Jagust, W. J., Miller, B. L., and Weiner, M. W. (2007). Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and alzheimer disease. *Neurology*, 68(1):13–9.
- [Zivadinov et al., 2007] Zivadinov, R., Locatelli, L., Cookfair, D., Srinivasaraghavan, B., Bertolotto, A., Ukmar, M., Bratina, A., Maggiore, C., Bosco, A., Grop, A., Catalan, M., and Zorzon, M. (2007). Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult Scler*, 13(4):490–501.
- [Zou et al., 2008] Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., and Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of

amplitude of low-frequency fluctuation (alff) for resting-state fmri: fractional alff. J Neurosci Methods, 172(1):137–41.

[Zsiros et al., 2014] Zsiros, V., Fricska-Nagy, Z., Füvesi, J., Kincses, Z. T., Langane, E., Paulik, E., Vécsei, L., and Bencsik, K. (2014). Prevalence of multiple sclerosis in csongrád county, hungary. Acta Neurol Scand, 130(5):277–82.

Rövidítések listája

- $A\beta$ amyloid- β protein
- ADC apparent diffusion coefficient
- APP amyloid precursor protein
- BET Brain Extraction Toolbox
- BRB-N Brief Repeatable Battery of Neurophychological Test
- CCSVI cerebrospinális vénás elégtelenség
- CFA komplett Freud adjuváns
- CGRP calcitonin gene-related peptide
- CSD cortical spreading depression
- DCM Dynamic causal modelling
- DMN default mode network
- EBV Ebstein-Barr vírus
- EDSS Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála
- FA frakcionális anizotropia
- FDT FSL's Diffusion Toolbox
- FLAIR Fluid Attenuated Inversion Recovery
- FOV field of view
- FSPGR Fast spoiled gradient echo felvételek

- FWHM full-width-half-max
- GEMS gradiens echo multislice szekvencia
- GLM általános lineáris modell
- LHS-CH cluster betegek bal oldali fejfájással
- MCI Mild Cognitive Impairement
- MD átlagos diffúzivitás
- MMP mátrix metallproteáz
- MMSE Mini Mental State Examination
- MRI mágneses rezonanciás képalkotás
- MWA aurás migrén
- MWoA migrén aura nélkül
- NEDA No evidence of disease activity
- NPH Normal pressure hydrocephalus
- PACAP pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide
- PAG periaqueductalis szürkeállomány
- PASAT Paced Auditory Serial Addition Test
- PET Pozitron emissziós tomográfia
- PLS Partial Least Square
- rCBF regional cerebral blood flow
- rCBV regional cerebral blood volume
- RHS-CH cluster betegek jobb oldali fejfájással
- ROI region of interest
- ROS reaktív oxigéngyökök
- RRSM sclerosis multiplex relapsus-remissio kórforma

- SDMT Symbol Digit Modalities Test
- SM sclerosis multiplex
- SP substance-P
- SPART Spatial Recall Test
- SPART-DR Spatial Recall Test Delayed Recall
- SPSM sclerosis multiplex másodlagosan progresszív forma
- SPSM sclerosis multiplex primer progresszív forma
- SRT Selective Reminding Test
- SRT-CLTR Selective Reminding Test Consistent Long-Term Retrieval
- SRT-DR Selective Reminding Test Delayed Recall
- SRT-LTS Selective Reminding Test Long Term Storage
- TBSS track based spatial statistics
- TE echo idő
- TFCE Threshold-free cluster enhancing
- TNC caudalis trigeminalis mag
- TR repeticiós idő
- VIP Variable Importance Projection score
- VIP vasoactive intestinal peptide
- VPM thalamus ventralis postero-medialis mag
- WLG Word List Generation

Köszönetnyilvánítás

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

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

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

A munka nem lenne igazi külföldi és hazai partnerek nélkül, akik az évek során barátokká is váltak: Dr. Daniel Horinek, Dr. Irena Stefan-Buksakowska, Dr. Jakub Hort, Prof. Irena Rektorova, Prof. Christian Enzinger, Prof. Mark Jenkinson, Dr. Giuseppe Bomboi, Prof. Sáry Gyula, Prof. Benedek György, Dr. Nagy Attila, Dr. Berényi Antal, Dr. Must Anita, Dr. Csifcsák Gábor, Dr. Ertsey Csaba, Dr. Pálinkás Éva. Ez a munka nem jöhetett volna létre a betegek és az egészséges alanyok önfeláldozása nélkül.

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

Támogatók

Pályázat kiírója	Címe	éve	Összege
OTKA (PD 104715)	Primer fejfájásbetegségek: Struktúrális	2012-2015	7.545.000 Ft
	és funkcionális biomarkerek		
Nemzeti Agykutatási Program (KTIA	Neurofiziológiai biomerkerek központi	2015-2017	105.200.00 Ft
NAP 13-1-2013-0001)	idegrendszerei megbetegedésekben		
MTA Kiválósági Együttműködési	A precíziós gyógyászat biológiai prob-	2014-2015	4.000.000Ft.
Program (KEP-1.2/2014) társvizsgáló	lémáinak rendszerszintű és integrált		
	megközelítése		
H2020-MSCA-RISE-2016 734718 (Ma-	Novel Network-Based Approaches for	2017-2021	75.000 EUR
gyarországi partner)	Studying Cognitive Dysfunction in Be-		
	havioural Neurology		
TÁMOP (TÁMOP-4.2.2.A-	Telemedicine-focused research activiti-	2012-2014	6.686448 Ft
11/1/KONV-2012-0073) társvizsgáló	es in the field of Mathematics, Infor-		
	matics and Medical Sciences		
EFOP (EFOP 3.6.1-16-2016-00008)	Intelligens élettudományi technológi-	2017-2021	60.255.228Ft
	ák, módszertanok, alkalmazások fej-		
	lesztése és innovatív folyamatok, szol-		
	gáltatások kialakítása a szegedi tudás-		
	bázisra építve		

B. függelék

Scientometriai adatok

B.1. táblázat. Kincses Zsigmond Tamás tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása

MTA V. Orvostudományi Osztály (2017.03.28.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk	59	—	—	
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		48	1705	2109
szakcikk, hazai, idegen nyelvű		3	2	3
szakcikk, magyar nyelvű	—	1	0	0
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként		0	0	0
összefoglaló közlemény	—	7	63	79
rövid közlemény	—	0	0	0
II. Könyv	0	—	—	—
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	—	—	
idegen nyelvű	—	0	0	0
magyar nyelvű	—	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	—	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv, szerkesztőként	0	—	—	—
idegen nyelvű	—	0	—	
magyar nyelvű	—	0	—	
bb) Felsőoktatási tankönyv	—	0		
III. Könyvrészlet	0	—		
idegen nyelvű	—	0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény	1	—	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I)		60	1770	2191
Tudományos oktatási közlemények összesen (I-IV.)	60		1770	2191
V. További tudományos művek	3			—
További tudományos művek, ide értve a nem teljes				
folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú		0	0	0
folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is				
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		3	0	1
VI. Idézett absztraktok	1	—	1	2
Idézettség száma		—	1771	2194
Hirsch index	23		—	—
g index	46	—	—	

B.2. táblázat. Speciális tudománymetriai adatok

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás	
Elsőszerzős folyóiratcikkek száma	13	376	
Utolsószerzős folyóiratcikkek száma	11	28	
Az utolsó tudományos fokozat/cím elnyerése utáni	47	1052	
terjes tudomanyos foryofratcikkek szama			
Az utolsó 10 év (2007-2017) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	44	923	
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	253	11,53%	
Idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS/Scopus rendszerben	12		
Jelentés, guideline	0	0	
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő	0	0	
Impakt faktorok összege	185.914		

A dolgozatban felhasznált közlemények listája

- [Kincses1] P. Faragó, N. Szabó, E. Tóth, B. Tuka, A. Király, G. Csete, Á. Párdutz, D. Szok, J. Tajti, C. Ertsey, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Ipsilateral alteration of resting state activity suggests that cortical dysfunction contributes to the pathogenesis of cluster headache. *Brain Topogr*, Nov 2016.
- [Kincses2] P. Faragó, B. Tuka, E. Tóth, N. Szabó, A. Király, G. Csete, D. Szok, J. Tajti, Á. Párdutz, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Interictal brain activity differs in migraine with and without aura: resting state fmri study. J Headache Pain, 18(1):8, Dec 2017.
- [Kincses3] D. Hořínek, I. Štěpán-Buksakowska, N. Szabó, B. J. Erickson, E. Tóth, V. Šulc, V. Beneš, J. Vrána, J. Hort, C. Nimsky, M. Mohapl, M. Roček, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Difference in white matter microstructure in differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus and alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 140:52–9, Jan 2016.
- [Kincses4] Z. T. Kincses, S. Ropele, M. Jenkinson, M. Khalil, K. Petrovic, M. Loitfelder, C. Langkammer, E. Aspeck, M. Wallner-Blazek, S. Fuchs, M. Jehna, R. Schmidt, L. Vécsei, F. Fazekas, and C. Enzinger. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17(6):681–9, Jun 2011.
- [Kincses5] Z. T. Kincses, D. Hořínek, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, I. Stěpán-Buksakowska, J. Hort, and L. Vécsei. The pattern of diffusion parameter changes in alzheimer's disease, identified by means of linked independent component analysis. J Alzheimers Dis, 36(1):119–28, 2013.
- [Kincses6] Z. T. Kincses, N. Szabó, E. Tóth, D. Zádori, P. Faragó, D. Németh, K. Janacsek, M. Babos, P. Klivényi, and L. Vécsei. Diffusion mri measured

white matter microstructure as a biomarker of neurodegeneration in preclinical huntington's disease. *Ideggyogy Sz*, 66(11-12):399-405, Nov 2013.

- [Kincses7] A. Kiraly, N. Szabó, Á. Párdutz, E. Tóth, J. Tajti, G. Csete, P. Faragó, P. Bodnár, D. Szok, B. Tuka, É. Pálinkás, C. Ertsey, L. Vécsei, and Z. Kincses. Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, inpress.
- [Kincses8] A. Király, Z. T. Kincses, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, P. Faragó, and L. Vécsei. Gray matter atrophy in presymptomatic huntington's patients. *Ideggyógy Sz*, 69(7-8):261–267, 2016.
- [Kincses9] A. Király, N. Szabó, E. Tóth, G. Csete, P. Faragó, K. Kocsis, A. Must, L. Vécsei, and Z. T. Kincses. Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. *Brain Imaging Behav*, 10(3):901–10, Sep 2016.
- [Kincses10] T. Spisák, Z. Pozsgay, C. Aranyi, S. Dávid, P. Kocsis, G. Nyitrai, D. Gajári, M. Emri, A. Czurkó, and Z. T. Kincses. Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model. *Neuroscience*, 344:133–147, Mar 2017.
- [Kincses11] I. Štěpán-Buksakowska, N. Szabó, D. Hořínek, E. Tóth, J. Hort, J. Warner, F. Charvát, L. Vécsei, M. Roček, and Z. T. Kincses. Cortical and subcortical atrophy in alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(1):65–72, 2014.
- [Kincses12] N. Szabó, Z. T. Kincses, A. Párdutz, J. Tajti, D. Szok, B. Tuka, A. Király, M. Babos, E. Vörös, G. Bomboi, F. Orzi, and L. Vécsei. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted mri study. *Pain*, 153(3):651–6, Mar 2012.
- [Kincses13] N. Szabó, Z. T. Kincses, A. Párdutz, E. Tóth, D. Szok, G. Csete, and L. Vécsei. White matter disintegration in cluster headache. J Headache Pain, 14:64, Jul 2013.
- [Kincses14] E. Tóth, N. Szabó, G. Csete, A. Király, P. Faragó, T. Spisák, K. Bencsik, L. Vécsei, and Z. Kincses. Brain atrophy is primarily related to demyelination of the periventricular white matter in multiple sclerosis: a diffusion mri study. *Frontiers in Neuroanatomy*, inpress.