



**Új MRI-alapú módszerek kortikális és szubkortikális
elokvens agyterületek azonosítására
Gyermekgyógyászati alkalmazási lehetőségek**

PhD Tézis

Dr. Máté Adrienn

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Idegsebészeti Klinika

Szeged

2019

**Új MRI-alapú módszerek kortikális és szubkortikális
elokvens agyterületek azonosítására
Gyermekgyógyászati alkalmazási lehetőségek**

PhD Tézis Kivonat

Dr. Máté Adrienn

Kísérletes és Klinikai Idegtudomány Program
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Általános Orvostudományi Kar
Szegedi Tudományegyetem

Témavezető: Prof. Barzó Pál, MD, DSc
Idegsebészeti Klinika
Általános Orvostudományi Kar
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2019

Eredeti közlemények, amelyekre a tézis épül:

I. Máté A, Lidzba K, Hauser TK, Staudt M, Wilke M: A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Exp Brain Res.* 2016 Mar;234(3):673-84.

IF: 1,89

II. Máté A, Kis D, Czigner A, Fischer T, Halász L, Barzó P: Connectivity-based segmentation of the brainstem by probabilistic tractography. *Brain Res.* 2018 Jul 1;1690:74-88.

IF: 3,125

Tudománymetria:

Kumulatív impakt faktor: 34,5

Citációs index: 140

H-index: 6

Gyakoribb rövidítések

ALIC - capsula interna crus anterior

BL - blokk

CDR - konnektivitási régió

CM - konnektivitási térkép

CoG_{conn} - konnektivitás értékek súlypontja

CST/CBT - kortikospinalis és kortikobulbáris pályák

ER - eseményfüggő

FA - frakcionális anizotrópia

fMRI - funkcionális mágneses rezonancia képalkotás

LI - lateralizációs index

PDM - valószínűségi eloszlási térkép

PLIC - capsula interna crus posterior

SOA - stimulus kezdet aszinkronia

SYN – szinonima azonosító feladat

VIT - magánhangzó felismerési feladat

PhD munkám célja potenciálisan gyermekek neurológiai betegségeiben is alkalmazható, modern MRI-alapú vizsgálati módszerek kidolgozása volt. Két fő témában végeztem kutatást: egy gyermek populációra optimalizált beszéd funkcionális MRI metodológiai továbbfejlesztését, valamint az agytörzs diffúziós MRI vizsgálatát funkcionális pályarendszereinek és potenciális biomarkerek azonosítására. Mivel a két téma egymástól metodológiailag és jellegében is eltér, így külön fejezetben mutatom be őket az alábbiakban.

Gyermekek beszéd funkcionális MRI alkalmazhatóságának és specificitásának fokozása alany által irányított paradigma és eseményfüggő analízis bevezetésével

Bevezetés

A funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI) segítségével végzett noninvazív nyelvi funkció térképezést egyre gyakrabban alkalmazzák a műtét előtti kivizsgálás részeként a domináns agyfélteke azonosításának céljából. Azonban gyermek alanyok esetén az fMRI alkalmazása számos metodológiai és gyakorlati nehézségbe ütközik. Különleges figyelmet kell fordítani az fMRI feladat felépítésére (az úgynevezett “design”-ra), hogy a feladat az azt teljesítő különböző életkorú és képességű alanyok számára egyformán nehéznek bizonyuljon.

A nyelvi feldolgozásban domináns agyfélteke megállapítására a Tübingeni Egyetem Kísérletes Gyermekneurológiai Képalkotás Csoportja korábban kidolgozott egy fMRI feladat csomagot, amelyet sikerrel alkalmazták átlagos nyelvi képességekkel rendelkező gyermek alanyok esetében. A csomag két fMRI feladata a szinonima azonosító feladat (SYN) és a magánhangzó felismerési feladat (VIT).

Az eredeti, gyermekekre adaptált feladatokban a stimulusok kezdete között rögzített 5 másodperc telt el (stimulus kezdet aszinkronia – SOA, egy stimulus kezdetétől a következő stimulus kezdetéig eltelt idő) és az adatok kielemezése ún. blokk-design (BL) módszerrel történt, azaz az aktív és a kontroll szakaszok szabályosan ismétlődtek egymás után. Ezek a feladatok átlagos nyelvi képességű gyermekek vizsgálatakor kifejezett agyi aktivációt váltottak ki a nyelvi feldolgozásban domináns félteke inferior frontalis és posterior temporalis nyelvi területein. Azonban az átlag feletti képességekkel rendelkező gyermekek esetében az 5 másodperces SOA túl hosszúnak bizonyult, és a figyelmük csökkenésével járt. Ezzel szemben a rosszabb

nyelvi képességgel rendelkező gyermekek számára inkább túl gyors volt a feladat, ami frusztrációhoz és csökkent együttműködéshez vezetett. Ezek miatt ez a feladat elrendezés nem volt optimális az átlagostól eltérő nyelvi képességű gyermekek vizsgálatára.

Lehetőségem volt a Tübingeni Egyetemen részt venni abban a vizsgálatban, amely a SYN és VIT fMRI feladatok adaptálását tűzte ki célul átlagosnál rosszabb, illetve átlagon felüli nyelvi képességekkel rendelkező gyermekek igényeihez szabva, ezzel kiszélesítve a feladatok alkalmazhatóságát. A feladatok eredeti verzióival való összehasonlíthatóságának érdekében a legideálisabb megoldás erre a problémára az alany által irányított (ún. „self-paced”) paradigma alkalmazása, amely esetében az alany maga határozza meg a következő stimulus megjelenésének idejét, mely csak az alany választát követően jelenik meg.

Az alany által irányított paradigma alkalmazásán túl a feladatok specificitását is fokozni lehet az adatok eseményfüggő (event-related [ER]) feldolgozásával, mivel ez a tranziens idegi aktivitást jobban modellezi. Az ilyen típusú designok hátránya a csökkent hatékonyságuk a BL designokkal összehasonlítva.

A nyelvi funkciók vizsgálati során a domináns félteke meghatározásához gyakran alkalmazzák a lateralizációs indexet (LI). Feltételezhető, hogy egy magasabb specificitással bíró paradigma egyben fókuszáltabb agyi aktivitást is vált ki (mely a lateralizáció fokozódásával is együtt jár), így a BL illetve az ER designok által kiváltott lateralizáció összevetése hasznos támpont lehet a két design összehasonlításában.

Célkitűzések

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa a SYN és a VIT feladatok alany által irányított paradigma formájában való alkalmazásának hatását a generált statisztikai parametrikus térképekre. Továbbá vizsgáltuk, hogy milyen változásokkal jár az ER design alkalmazása a BL verzióval szemben. Ezek alapján a következő hipotéziseket vetettük fel:

- Az alany által irányított paradigma eredményei az eredeti rögzített SOA-val alkalmazott verziók eredményeihez hasonlóak lesznek.
- Az ER design alacsonyabb hatékonyságú, de az aktivációkat magasabb specificitással detektálja.

- Az aktivációk lateralizációja különbséget mutat a két analitikai megközelítés között, méghozzá nagyobb mértékű az ER design esetén.
- A részfeladatok elvégzéséhez szükséges idő különbözni fog a korábban alkalmazott rögzített 5 másodperctől.

Anyagok és módszerek

Alanyok

Mivel a vizsgálat metodológiai fejlesztésre irányult, ezért tartózkodtunk a gyermekek, mint sérülékeny csoport bevonásától (Helsinki Nyilatkozat, World Medical Association, 2013). Ehelyett 20 egészséges felnőtt alanyon végeztük a vizsgálatot (életkori átlag \pm standard deviáció: 31.7 ± 7 év, tartomány: 21.7-43.2 év, 12 nő). Az alanyok nyelvi képességeit a Peabody Képes Szókincsteszt (PPVT) német változatával vizsgáltuk (az eredmények medián értéke 97.5 percentilis volt), az eredmények átlag feletti nyelvi képességet tükröztek.

Technikai megvalósítás

A szinonima felismerési feladat aktív szakaszában (SYN_{AC}), az alanyak el kell döntenie, hogy két vizuálisan bemutatott szó szinonima-e vagy sem. A kontroll szakaszban (SYN_{CC}) két értelmetlen betűsorról kell megállapítani, hogy megegyeznek-e. Mindkét szakaszban a válaszokat az alany gombnyomásainak megfelelően rögzítettük. A magánhangzó azonosítási feladat aktív szakaszában (VIT_{AC}) az alanyak fel kell ismernie egy képen bemutatott tárgyat (néma képmegnevezés), majd a szó fonológiai szerkezetét elemezve meg kell állapítania, hogy tartalmazza-e az “i” magánhangzót (ennek német kiejtése mindig [i:]). A kontroll szakaszban (VIT_{CC}) komplex, de absztrakt mintázatot ábrázoló képpárról kell eldönteni, hogy a kisebb kép illik-e a nagyobbikba “mint a kirakó egy darabja”. Az alany válaszait ismételt gombnyomásainak megfelelően rögzítettük. Minden alany teljesítette mindkét feladat (SYN és VIT) módosított verzióját.

A feladatok módosítása a tisztán BL design verzióhoz képest egy kevert BL/ER design alkalmazásával történt. Megtartottuk a BL designnak megfelelő feladat elrendezést, azaz az első 30 másodpercben csak a kontroll szakasz stimulusait mutattuk be, míg a következő 30 másodpercben csak az aktív szakasz stimulusai következtek, és így tovább. Azonban a blokkokon belül az alanyoknak lehetősége nyílt a stimulusok megjelenési idejét befolyásolni a jobb kezében tartott válaszdón az “igen” vagy “nem”

gomb megnyomásával. Definíció szerint egy esemény a stimulus megjelenésével kezdődött és a gomb megnyomásával ért véget. Az adott szakaszban teljesített részfeladatok száma az alany válaszidejének gyorsaságától függött.

Az adatok rögzítése, feldolgozása és elemzése

Az MRI képek egy 1,5 T teljes test MRI géppel készültek 12 csatornás fejtekercs alkalmazása mellett. A teljes agyat lefedő EPI szekvenciát használtunk a funkcionális adatsorok rögzítésére minden alanynál. Emellett készült egy T1 súlyozott 3D anatómiai felvétel és egy gradiens-echo B0 mezőtérkép ("fieldmap"). Az adatsorokat a Matlab alatt futó SPM8 szoftver segítségével dolgoztuk fel. Minden funkcionális adatsor első 10 felvételét (amely a kontroll szakasz első blokkjának felelt meg) eltávolítottuk, hogy a longitudinális mágnesség kellően stabilizálódott állapotát vizsgáljuk csak, így 100 felvételünk maradt szériánként (5 aktív és 5 kontroll szakasz). A funkcionális felvételeket egymáshoz igazítottuk és az egyénileg rögzített B0 mezőtérkép segítségével mind az EPI szekvenciából, mind a mozgásból adódó * B0 deformációkat korrigáltuk („unwarp”). Az anatómiai és a funkcionális felvételeket egymáshoz regisztráltuk, majd a globális jeltrendeket eltávolítottuk és a funkcionális felvételeken 6 mm félérték szélességű Gauss filterrel simítást végeztünk. Az anatómiai felvételeket az SPM program VBM toolboxban elérhető szegmentációs algoritmusának segítségével szegmentáltuk. A térbeli normalizációt DARTEL (diffeomorphic anatomical registration approach using exponentiated Lie algebra) alkalmazásával végeztük el.

Az első szintű (individuális) statisztikai analíziseket a natív térben végeztük az Általános Lineáris Modell (General Linear Model) alkalmazásával. Minden statisztikai analízis egy paraméter térképet eredményezett, mely végül alanyonként 4 paraméter térképet jelentett (feladatonként kettőt). Ezeket térben normalizáltuk és második szintű (csoport) random hatás analízist végeztünk rajtuk. Voxelenként egymintás t-próbát alkalmaztunk, hogy a csoportra jellemző tipikus aktivációs mintázatot azonosítani tudjuk, minden feladat és design esetén külön-külön. Az életkort, a nemet, a kezességet és a PPVT során nyújtott teljesítményt mind érdektelen változóként belevontuk az analízisbe, mivel ezek mindegyike hatással lehet az aktivációs mintázatra. A következőkben a BL és az ER design paraméter térképeit páros t-próba segítségével hasonlítottuk össze. Minden analízis esetén a szignifikancia szintet voxel szinten a többszörös összehasonlítás miatt FDR korrekcióval kiegészítve $p \leq 0.05$ -ben

állapítottuk meg, melyet kiegészítettünk cluster szinten egy FWE korrekcióval, szintén $p \leq 0.05$ szignifikancia szinten.

Lateralizáció vizsgálata

Az LI toolbox-ot használtuk alapbeállítások mellett. A lateralizáció vizsgálatánál a frontális lebeny és a cerebellum vizsgálatára fókuszáltunk. Az $-0.2 < LI < 0.2$ értékeket bilaterálisnak; $a \leq -0.2$ értékeket jobb-dominánsnak, míg a ≥ 0.2 értékeket bal-dominánsnak értékeltük. A lateralizációs indexeket (BL vs. ER design) kétmintás nem paraméteres Mann-Whitney-U teszt segítségével hasonlítottuk össze, $p \leq 0.05$ szignifikancia szint mellett. Az LI varianciák egyenlőségét (BL vs. ER) Levene's teszttel vizsgáltuk, a szignifikancia szintet $p \leq 0.05$ -ben határoztuk meg.

Design hatékonysága

A design hatékonyságát minden alany esetében mindkét designra kiszámoltuk. Az aktivált voxelek számának átlagát egy kevésbé szigorú, korrekció nélküli $p \leq 0.001$ egyéni küszöb szinten számítottuk ki és hasonlítottuk össze a bal frontális és a jobb cerebellaris régiókban mindkét design és mindkét feladat esetében az LI analízis maszkjainak felhasználásával. Az összehasonlítást ismét a Mann-Whitney-U teszt segítségével végeztük, a szignifikancia szint $p \leq 0.05$ volt.

Eredmények

Csoport aktivációs térkép (egymintás t-próba)

A mindkét feladat aktív szakaszában a BL és az ER designok második szintű random hatás analízise során szignifikáns aktivációs clustereket mutattunk ki a bal inferior frontális és a bal posterior temporalis területeken, valamint főként jobb oldali aktivációt a kisagyban.

A blokk és az eseményfüggő designok összehasonlítása (páros t-próba)

A SYN feladat esetén a $BL > ER$ összehasonlítás nem mutatott szignifikáns különbséget a legfontosabb nyelvi területek aktivációjában. A fordított irányú $ER > BL$ összehasonlításban azonban az ER analízissel szignifikánsan erőteljesebb aktivációt tudtunk kimutatni a bal inferior frontális lebenyben és a jobb cerebellum hátsó lebenyében. Nem volt szignifikáns eltérés az aktivációkban a VIT feladat két design közötti $BL > ER$ irányú összehasonlításában. A fordított irányú összehasonlítás ($ER > BL$), erőteljesebb aktivációt mutatott a kétoldali gyrus lingualisban.

Lateralizáció

Hasonló lateralizációs mintázatot találtunk mind a BL mind az ER designok esetén mindkét feladatnál. A SYN feladat esetén a frontális aktiváció bal-domináns volt (LI_{BL}: medián: 0.58, tartomány: -0.25 - 0.84; LI_{ER}: medián: 0.54, tartomány: -0.25 - 0.82), míg a cerebellaris aktivációk jobb oldali dominanciát mutattak (LI_{BL}: medián: -0.41, tartomány: -0.81 - 0.84; LI_{ER}: medián: -0.44, tartomány: -0.81 - 0.8). A VIT feladatban hasonló frontális bal oldali és cerebellaris jobb oldali dominanciát találtunk (frontális: LI_{BL}: medián: 0.56, tartomány: -0.05 - 0.85; LI_{ER}: medián: 0.52, tartomány: 0.00 - 0.85; cerebellaris: LI_{BL}: medián: -0.41, tartomány: -0.82 - 0.5; LI_{ER}: medián: -0.4, tartomány: -0.79 - 0.29). A különböző designok között nem volt szignifikáns különbség a lateralizációt tekintve, egyik régióban sem (Mann-Whitney-U tesztben minden $p > 0.05$). Az eredmények varianciája is hasonló volt (Levene próbában minden $p > 0.05$).

Az alanyok teljesítménye, a design hatékonysága, és az aktivált voxelek átlagos száma

Mindkét feladat esetén az átlagos részfeladat feldolgozási idő 1.25 és 1.79 másodperc között mozgott, tehát több mint két és félszer rövidebb volt mint az eredeti verzióban az 5 másodperces SOA. A reakcióidők szignifikánsan gyorsabbak voltak az aktív szakasz alatt (Wilcoxon próba, $p < 0.01$), de az elvégzett részfeladatok száma nem volt szignifikánsan eltérő egyik feladatban sem (Mann-Whitney-U teszt, $p > 0.05$ mindkét feladatban).

Ahogy várható volt, a design hatékonysága alacsonyabbnak bizonyult az ER design esetén, a SYN feladatnál a hatékonyság a BL designhoz képest átlagosan $66.19 \pm 5.02\%$ volt, míg a VIT feladatot tekintve $65.78 \pm 9.44\%$. Egyik feladatban sem volt szignifikáns különbség az aktivált voxelek átlagos száma között a frontális lebenyben vagy a cerebellumban (Mann-Whitney-U tesztben minden $p > 0.05$).

Megbeszélés

Az alany által irányított paradigma alkalmazásának hatásai

Az alany által irányított paradigma alkalmazása mindkét feladat esetén magas specificitású és szelektív aktivációs mintázat detektálását tette lehetővé a nyelvi feldolgozást végző kulcsfontosságú agyterületeken belül, így a bal inferior frontális és a bal posterior temporalis régiókban és a jobb cerebellum hátsó lebenyében is. Ez az aktivációs mintázat szépen egybecseng a korábbi rögzített SOA mellett kapott

eredményekkel, megerősítve, hogy az aktivációs mintázat összességében nem változik a módosítás következtében.

A majdnem két és félszeres különbség a korábban alkalmazott 5 másodperces rögzített SOA és az alanyaink módosított paradigmában igazolt átlagos reakcióideje között rámutat a saját tempóban teljesített feladat előnyeire. A passzív várakozás magában hordozza a gondolatok elkalandozásának lehetőségét, amely csökkent feladat kiváltotta aktivációhoz vagy éppen feladat kiváltotta deaktivációkhoz vezethet. Ezek összességében alátámasztják, hogy az alany által irányított paradigma alkalmazása előnyös átlag feletti nyelvi képességekkel rendelkező alanyok esetén.

Másrészről, frusztrációt válthat ki, ha a részfeladatok túl gyorsak az átlag alatti nyelvi képességű alanyok számára, amely csökkentheti az alany összpontosítását és együttműködését. Ilyen alanyok esetén az alany által irányított paradigma alkalmazásával még akkor is több feladattal töltött időre számíthatunk, ha szám szerint kevesebb részfeladatot oldanak meg, mint a rögzített SOA esetén tették volna. Továbbá az alany által irányított paradigma hatékony lehetőséget biztosít a feladatban nyújtott teljesítmény és az alany együttműködésének monitorizálására, amely gyakran jelent problémát néma válaszadást igénylő fMRI vizsgálatok esetén.

Gyermekek klinikai fMRI vizsgálatánál különösen nagy eltérésekre kell számítani az életkori és a képességekbeli különbségek miatt, így különösen fontos egy jó kísérleti elrendezés, amellyel ez a probléma sikeresen áthidalható. Eredményeink alapján az alany által irányított paradigma ER designnal kombinálva segítséget jelenthet gyermekek vizsgálata esetén.

A blokk és az eseményfüggő designok specificitásának összehasonlítása

Már önmagában meglepő eredmény, hogy az általánosan alacsonyabb design hatékonyságú ER analízis kifejezettebb feladathoz köthető aktivációkat detektált a legfontosabb nyelvi feldolgozást végző agyterületeken. Mivel az alacsonyabb design hatékonyság nem járt az alanyok szintjén szignifikáns csökkenéssel az aktivált voxelek számát tekintve, látható, hogy alanyainkban ez nem rontotta a szenzitivitást. A tény, hogy minden alany bal frontális lebenyében határérték feletti aktivációt sikerült detektálni mind a BL mind az ER design esetében mindkét feladatban, jól jelzi, hogy feldolgozás módjától függetlenül mindkét fMRI feladat robosztus aktivációt képes kiváltani a legfontosabb nyelvi feldolgozást végző agyterületeken.

Lateralizáció

A bal frontális és jobb cerebellaris lateralizációs mintázat konstansnak bizonyult mindkét feladatban és mindkét feldolgozási mód esetén. Habár kezdeti hipotézisünk az volt, hogy az ER design magasabb specificitása következtében nagyobb mértékű lateralizációt fog eredményezni, csak tendenciát láttunk a lateralizáció kisebb variabilitására, szignifikáns különbséget nem sikerült kimutatnunk.

Az állandó jelleggel ellenoldalinak mutatózó frontális és cerebellaris aktivációs mintázat arra enged következtetni, hogy az alanyok szintjén a frontális és a cerebellaris régiók kombinált vizsgálata növelheti a féltekei dominancia megállapításának megbízhatóságát.

Az agytörzs vizsgálata diffúziós tenzor traktográfia segítségével

Bevezetés

Az agytörzs komplex anatómiai szerkezete számos fontos kognitív-, motoros-, szenzoros- és tudati funkciót ellátó rendszer elemeit integrálja, in vivo vizsgálata emiatt még mindig kihívásokkal teli területe a modern neuroradiológiának. Számos diffúziós MRI vizsgálatot alkalmazó tanulmány foglalkozott eddig az agytörzssel. Ezek a vizsgálatok az agytörzsön belüli tájékozódási pontokat használták és a pályarendszerek kvantitatív vizsgálatára csak korlátozottan voltak alkalmazhatók.

Behrens és munkatársai dolgozták ki, és először a thalamus magok vizsgálatára alkalmazták a diffúziós tenzor képalkotáson alapuló konnektivitás alapú szegmentációt. A konnektivitás alapú szegmentáció úgy teszi lehetővé kortikális vagy szubkortikális területek felosztását, hogy nincs szükség előzetes információra a kapcsolódó területek térbeli megoszlásáról, így az anatómiai tájékozódási pontok ismerete nélkül is szegmentálható az adott agyi struktúra, és kvantitatív vizsgálatára is lehetőség nyílik.

Célkitűzések

- A konnektivitás alapú szegmentáció olyan felhasználási lehetőségének kidolgozása, mely alkalmas a legfontosabb agytörzsi funkcionális régiók azonosítására. Ez a munka a következő kognitív-, motoros-, szenzoros- és tudati funkciókban fontos szerepet játszó területekre fókuszál: 1, frontopontin pálya, mely a prefrontális kéreggel való kapcsolódása révén fontos szerepet játszik a kognitív folyamatokban; 2, kortikospinális és kortikobulbáris pályák (CST/CBT), melyek a primer motoros kéreg efferens pályái; 3, szenzoros kapcsolatok, melyek magukban

foglalják a tractus spinothalamicust és a lemniscus medialis; 4, formatio reticularis, mely az éberséget kontrolláló felszálló reticularis aktiváló rendszer fontos eleme.

- Potenciális biomarkerek azonosítása melyek az agytörzset érintő betegségek (pl. agyi malformációk, koponyatrauma következtében kialakult agytörzsi sérülés, tumorok, demyelinizációs kórképek) esetében jelentős segítséget jelenthetnek a diagnózis felállításában és a prognózis előrejelzésében.

Anyagok és módszerek

Alanyok

20 egészséges felnőtt (életkor tartomány: 21.7-43.2 év, 12 nő) vett részt a vizsgálatban. Egyik alanynak sem volt a kórelőzményében neurológiai vagy pszichiátriai megbetegedés.

Adatgyűjtés és előfeldolgozás

Az MRI felvételek egy 1,5 T GE Signa Excite szkennel segítségével készültek. Nagy felbontású T1-súlyozott felvételek (3D IR-FSPGR, voxel méret: 1 mm³) és 60 irányú diffúzió súlyozott felvételek (voxel méret: 2,4 mm³, két ismétlés, $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) és 6 nem diffúzió súlyozott sorozat ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) készült.

Az MRI adatok előfeldolgozását az FMRIB Software Library (FSL, v5.0.; FMRIB's Diffusion Toolbox [FDT], v3.0; Oxford Centre for Functional MRI of the Brain [FMRIB], UK; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) segítségével végeztük. Örvényáram és fejmozgás korrekciót, majd az agyon kívüli területek kivonását, a diffúziós tenzorok rekonstrukcióját és a diffúziós paraméterek modellezését végeztük el. Az egyéni frakcionális anizotrópia (FA) térképeket regisztráltuk az MNI152 standard agyhoz. Az egyéni FA térképeket matematikailag összegeztük és átlagoltuk, hogy csoport FA térképet kapjunk.

A maszkok kiválasztása és megrajzolása

A négy agytörzsi alrégió (frontopontin, motoros, szenzoros és formatio reticularis) azonosításához egy pontomesencephalicus kiindulási maszkot és hat célmaszkot használtunk. A célmaszkok a következők voltak: a bal (1) és a jobb (2) capsula interna crus anterior egy coronalis szelete (ALIC) a frontopontin kapcsolatok azonosítására, a bal (3) és a jobb (4) capsula interna crus posterior egy axiális szelete (PLIC) a CST/CBT kirajzolására, és a kétoldali szenzoros (5) és medialis (6) thalamus,

hogy megtaláljuk a főbb felszálló szenzoros pályákat (lemniscus medialis, tractus spinothalamicus), valamint a formatio reticularist.

A “hard” szegmentációval nyert alrégiók valószínűségi eloszlási térképei és az agytörzs konnektivitási térképei egyéni és csoport szinten

Az FMRIB Diffusion Toolbox segítségével valószínűségi traktográfiát futtattunk alap beállítások mellett, mellyel megkaptuk a hat agytörzsi alrégió (bal és jobb frontopontin, bal és jobb motoros, szenzoros és formatio reticularis) valószínűségi eloszlási térképét (PDM) egyéni és csoport szinten. Majd a PDM-ek felhasználásával a “hard” szegmentáció módszerével egyéni és csoport konnektivitási térképeket (CM) készítettünk. A CM-ek hat konnektivitási régióból (CDR) álltak, melyek megfeleltethetőek a PDM-ek elhelyezkedésének. Az alacsony valószínűségű kapcsolatok kizárása céljából 8 különböző küszöbértéket (1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 35% and 50%) vizsgáltunk, melyek közül a 25% használatával értük el az anatómiailag legmegfelelőbb eredményt.

A konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció reprodukálhatóságának kvantitatív vizsgálata

A PDM-eken belül axialis szeletenként a konnektivitási értékek súlypontját (CoG_{conn}) választottuk a konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció alanyok közötti eltéréseinek kvantitatív vizsgálatára. A kollaterális kapcsolatok kizárásának céljából a PDM-eket maszkoltuk egy adott alrégióknak megfelelő csoport valószínűségi maszk segítségével. Ezeket a maszkokat úgy kaptuk, hogy a standard térbe regisztrált egyéni konnektivitási térképeken elkülönítettük a hat CDR-t, majd az azonos alrégiók CDR-jait binarizáltuk és összeadtuk. Minden csoport valószínűségi maszkot küszöböltünk a megmaradó kollaterális kapcsolatok eltávolítása céljából.

A csoport PDM-ek szolgálták viszonyítási pontként az egyéni CoG_{conn} értékek összehasonlításához. A küszöbölés nélküli csoport és egyéni PDM-eket a standard térben maszkoltuk a megfelelő csoport valószínűségi maszkkal, majd kiszámítottuk a távolságot (mm-ben) a csoport és az egyéni PDM-ek CoG_{conn} értékei között minden axialis szeletben.

A szegmentációs eredmények összehasonlítása szövettani metszetekkel, illetve egy neuroanatómiai atlással

A csoport CM-et egy tapasztalt neuroanatómus segítségével összevetettük azonos magasságban készült szövettani metszetekkel, valamint a Nieuwenhuys atlasz megfelelő metszeteivel. A következő anatómiai képleteket azonosítottuk a csoport CM-en: tractus frontopontinus, tractus corticospinalis és occipitoparietotemporopontinus, lemniscus medialis, tractus spinothalamicus, tractus tegmentalis centralis, pedunculus cerebellaris superior, fasciculus longitudinalis dorsalis.

Az alrégió-specifikus kvantitatív értékek vizsgálata (konnektivitás, FA)

Megvizsgáltuk a PDM-ek konnektivitási értékei és az ezeknek megfelelő FA értékek összefüggését, valamint hogy ezekben az értékekben felfedezhetőek-e alrégió-specifikus változások az agytörzs rostrocaudalis tengelye mentén.

A maszkolt egyéni PDM-ekben axiális szeletenként megvizsgáltuk, hogy a legmagasabb FA értékű voxel és a legmagasabb konnektivitás értékű voxel mekkora távolságra található egymástól.

A standard térben regisztrált, maszkolt egyéni PDM-eket és FA térképeket felhasználva, az alrégiók minden axialis szeletében kiszámítottuk az egyéni, majd a csoport konnektivitás és FA értékek átlagát. Az adott axialis szeletre jellemző csoport konnektivitás és FA értékek átlagának, és a standard térben az adott axialis szelet rostrocaudalis pozíciójának (z koordináta) kapcsolatát Spearman rangkorrelációval és Pearson korrelációval vizsgáltuk. A szignifikancia szint $p < 0.05$ volt.

Két súlyos koponyatraumát szenvedett beteg bemutatása

A konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció klinikai alkalmazhatóságának vizsgálatára olyan két súlyos koponyatraumát szenvedett beteget választottunk ki, akiknek a betegsége kezdetben hasonló klinikai képet mutatott, ám végül mégis eltérő kimenetellel végződött. Mindkét beteg MRI felvételei a fentiekben leírt diffúziós MRI protokollnak megfelelően készültek és a fentiek szerint lettek feldolgozva. Az egyes alrégiók minden axialis szeletében kiszámítottuk a szeletre jellemző átlagos konnektivitás és FA értékeket is.

Eredmények

A csoportra jellemző szegmentációs mintázat

A pedunculus cerebrik medialis része dominánsan a bal és jobb oldali ALIC-hoz kapcsolódott (frontopontin CDR). Ez a CDR caudalis irányban a híd középső részéig volt követhető. A pedunculus cerebrik középső és lateralis része, valamint a hídbázis mindkét oldala dominánsan a bal és jobb oldali PLIC-hez kapcsolódott (motoros CDR). A mesencephalon dorsolateralis része és a híd tegmentumának és bázisának határterülete dominánsan a szenzoros thalamushoz kapcsolódott (szenzoros CDR). A mesencephalon és a híd tegmentuma dominánsan a medialis thalamushoz kapcsolódott (reticularis CDR).

Egyéni szegmentációs mintázatok

Az egyéni konnektivitási térképek nagyon hasonlóak voltak a csoport konnektivitási térképéhez, és mind a négy alrégiót sikerült azonosítani a 20-ból 13 egészséges alanyánál (65%). Az egyéni és a csoport CoG_{conn} értékeinek távolsága nagyrészt egy voxelen belülnek mutatkozott az MNI152 2mm-es standard térben (a távolság nem haladta meg a 2 mm-t az esetek 91,47%-ban).

A szegmentációs eredmények összehasonlítása szövettani metszetekkel, illetve egy neuroanatómiai atlisszal

A Nieuwenhuys atlasz megfelelő ábrametszeteit, a szövettani metszeteket és az 1 mm-es MNI152 standard agyat egymásra helyezve, a csoport CM-en jó egyezést mutatott az azonosított CDR-ek térbeli elhelyezkedése az atlaszban megjelölt pályák, valamint a szövettani metszeteken azonosított képletek helyzetével. A szenzoros CDR esetében a hídban a lemniscus medialis egy része a motoros CDR-en belül volt azonosítható.

Az alrégió-specifikus kvantitatív értékek vizsgálata (konnektivitás, FA)

A legmagasabb konnektivitási értékkel és a legmagasabb FA értékkel bíró voxel az egyéni PDM-ek egy axialis szeletén belül az esetek 5.5-33.5%-ában fedett át. Legnagyobb arányú átfedést a motoros alrégióban találtuk, míg a legrosszabb arány a reticularis alrégióban volt megfigyelhető. A legmagasabb konnektivitási értékű és a legmagasabb FA értékű voxel közötti távolság a PDM-ek egyes axiális szeleteiben legfeljebb 2 mm volt az esetek 51,7%-ában, 2 mm-nél nagyobb, de legfeljebb 4 mm volt 28%-ban, valamint 4 mm feletti volt 20,3 %-ban.

A rostrocaudalis konnektivitási és FA változások vizsgálata az alrégiókban jellegzetes lokalizációfüggő mintázatot mutatott az agytörzs hosszanti tengelye mentén minden alrégióban. Az átlagos konnektivitási értékek monoton kapcsolatban voltak a rostrocaudalis pozícióval (melyet az adott axialis szelet z koordinátája jelenített meg). Az átlagos FA értékek kapcsolata szintén monotonnak bizonyult a rostrocaudalis elhelyezkedéssel a frontopontin alrégióban, ezenfelül linearitást is mutatott a motoros alrégiókban. A szenzoros és reticularis alrégiók esetében az átlagos FA értékek közel parabolikus kapcsolatban voltak a rostrocaudalis pozíciójukkal. Ennek megfelelően a legmagasabb átlagos FA értékeket a szenzoros és a reticularis alrégiókon belül a felső hídban találtuk, míg alacsonyabb értékek voltak jellemzőek a mesencephalonban és a híd alsó részén.

Két súlyos koponyatraumát szenvedett beteg bemutatása

Az első beteg (aki a traumás kómából visszatérve önálló életvitelre képessé vált) FLAIR és SWI felvételein kétoldali diffúz axonális károsodást lehetett megfigyelni a dorsalis pontomesencephalicus területeken, míg a második beteg esetében (akinek a végkimenetel perzisztáló vegetatív állapot volt) ez a régió nem mutatott eltérést. Az első betegnél a konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció csökkent, de még detektálható konnektivitást igazolt minden vizsgált alrégióban az egészséges alanyokkal összehasonlítva. Ezzel szemben a második betegnél a konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció kiterjedtebb károsodást mutatott az agytörzsben bal oldali dominanciával. A mesencephalonban minden alrégió csökkent konnektivitással bár, de azonosítható volt, viszont a hídban nem volt kimutatható konnektivitás a medialis thalamussal, amely magyarázhatja a klinikai kimenetelt.

Megbeszélés

A szegmentáció egyezése az anatómiai referenciákkal és reprodukálhatósága

A csoport CM-en a CDR-ek helyzete jó egyezést mutatott a szövettani metszeteken azonosított képletekkel és a neuroanatómiai atlással, valamint egybevágott a korábbi diffúziós tenzor képalkotás vizsgálatok eredményeivel is. Mindez jó alapot szolgáltat a vizsgált agytörzsi alrégiók kvantitatív elemzéséhez.

Mind a négy alrégiót sikerült azonosítani a “hard” szegmentáció segítségével 20-ból 13 alanynál (65%). Annál a 7 alanynál, akiknél ez nem sikerült, a PDM-ek konnektivitási mintázata nagyon hasonlított a többi 13 alanyéhoz. Ezeknél az

alanyoknál a szomszédos reticularis és szenzoros alrégiók konnektivitási értékeiben megfigyelhető kis mértékű különbségek vezették félre a “hard” szegmentációt, melynek működése a “győztes mindent visz” elven alapul.

A csoport és az egyéni CoG_{comm} értékek közötti távolság a konnektivitási értékek jó reprodukálhatóságát mutatja az azonosított alrégiókban.

Alrégió-specifikus kvantitatív értékek (konnektivitás, FA)

Az azonosított alrégiókon belül az agytörzs rostrocaudalis tengelye mentén a konnektivitási és FA értékek változásainak vizsgálatát tűztük ki célul. Kapott eredményeink helytállóságát megerősíti, hogy az alrégiók rostrocaudalis FA profiljainak alakja hasonlónak bizonyult a korábbi tanulmányokban közöltekhez. A frontopontin alrégióban az átlagos konnektivitási és FA értékek caudalis irányban monoton csökkenő tendenciát mutattak, míg a motoros alrégiókban az átlagos FA értékek görbéje nem csak monoton, hanem lineárisan csökkenő volt. Az FA átlagok caudalis irányban megfigyelhető csökkenését magyarázhatja a frontopontin pályák rostjainak hidmagokhoz való kapcsolódásuk előtti szétágazása, illetve a transzverzális híd pályák kereszteződése a kortikospinalis pályákkal. A reticularis és szenzoros alrégiókban a híd területén az átlagos konnektivitási értékek stagnálását figyelhetjük meg, míg az FA értékek U-alakú görbét rajzolnak ki. Ezek a jellegzetes változások az alrégiók közötti szerkezeti különbségekre utalhatnak, és mint ilyenek potenciális biomarkerek lehetnek az agytörzsi kórképek vizsgálatában.

A fehérállományi pályák különböző betegcsoportok közötti mikrostrukturális különbségeinek vizsgálatára gyakran a pályák főbb “vázát” (skeleton) használják, melyet a legmagasabb FA értékeket mutató voxelből határoznak meg. A alrégiókban a legmagasabb FA és a legmagasabb konnektivitási értékeket mutató voxelek axialis szeletenkénti elhelyezkedésének vizsgálata ezen voxelek alacsony gyakoriságú átfedését mutatta. A legtöbb átfedést a motoros alrégiókban, míg a legnagyobb eltéréseket a reticularis alrégiókban találtuk. Az FA értékek a lokális diffúziós paramétereken alapulnak, míg a konnektivitás meghatározása globális diffúziós paraméterekre támaszkodik. A legmagasabb FA és konnektivitási értékeket mutató voxelek nagy mértékű elkülönülése felveti annak a lehetőségét, hogy az agytörzs kompakt szerkezetének vizsgálatában a konnektivitás szenzitívebb paraméter az FA-nél, különösen a formatio reticularis esetében.

Potenciális klinikai alkalmazhatóság

A 20 egészséges alanyon nyert adataink a jövőben referenciaként szolgálhatnak különböző gyermek és felnőtt betegcsoportok vizsgálatához. A pontomesencephalicus formatio reticularis konnektivitás alapú azonosítása olyan további kvantitatív vizsgálatok elindítója lehet, melyek koponyasérülteken diffúziós MRI-n alapuló biomarkerek segítségével kutatják az éberség anatómiai komponenseit. Korábbi vizsgálatok feltételezték, hogy a traumás kóma a felszálló retikuláris aktiváló rendszert ért fehérállományi károsodás következménye lehet. A bemutatott két súlyos koponyatraumát szenvedett beteg esetében a konnektivitás alapú agytörzsi szegmentáció eredménye helyesen jósolta meg a klinikai kimenetelt, szemben a konvencionális MRI felvételekkel és az FA értékekkel. Ezek alapján ez a módszer hasznos lehet súlyos koponyasérültek hosszútávú kimenetelének előrejelzésében. További klinikai hasznosítása lehetséges térfoglaló folyamatok (agytörzsi tumorok), a pontocerebellaris régiót érintő agyi malformációk, agytörzsi stroke és az agytörzsi myelinizációs zavarok esetében is.

Következtetések

Az elmúlt három évtized alatt a funkcionális és diffúziós MRI kevesek által ismert és használt kutatási módszerből mára a modern klinikai diagnosztika armamentáriumába emelkedett, és egyre nagyobb szerepet kap a központi idegrendszer diagnosztikai és terápiás eljárásainak kiegészítőjeként. PhD munkám során ezeket a legmodernebb képalkotó technikákat alkalmaztam olyan noninvazív, potenciálisan klinikumban használható vizsgálóeljárások kidolgozására, melyek a központi idegrendszer számos betegségének diagnosztikájában és terápiájában hasznosak lehetnek.

Az alany által irányított paradigma alkalmazása a SYN és a VIT fMRI feladatoknál egy kevert BL/ER designnal kiegészítve jól használható alternatívája a tisztán BL design elrendezésnek, mely mindkét feladatot jobban alkalmazhatóvá teszi átlagosnál alacsonyabb és magasabb nyelvi képességű alanyok vizsgálata esetén. Továbbá eredményeink igazolták, hogy az ER analízis használatával a paradigma a produktív nyelvi hálózatok még specifikusabb detektálására képes. Az alacsonyabb design hatékonyság nem rontotta egyéni szinten az aktivációk kimutatásának

szenzitivitását. Ezért javasoljuk ezen módosítások figyelembevételét főként a nyelvi feldolgozásban részt vevő agyterületek patológiáinak műtét előtti kivizsgálása során.

A Behrens és munkatársai által 2003-ban kidolgozott konnektivitás alapú szegmentáció elvét követve sikeresen szegmentáltuk az agytörzset négy fő funkcionális alrégióra (kognitív, motoros, szenzoros és formatio reticularis) és potenciális diffúziós tenzor képalkotáson alapuló kvantitatív biomarkereket is azonosítottunk, melyeket a traumás koponyasérülések hosszútávú prognózisának megbecsülésében sikeresen teszteltünk. Mindkét új módszer a különböző kórképekben és betegpopulációkban való klinikai felhasználhatóságukra irányuló további kutatást igényel.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Barzó Pál Professzor Úrnak, témavezetőmnek a Szegedi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján, amiért lehetővé tette, hogy az intézetében dolgozzak, és értékes iránymutatásáért amit kutatásaim során kaptam tőle. Mély hálámot szeretném kifejezni Sztriha László Professzor Úrnak a tudományos munkám során adott tanácsaiért, a folyamatos támogatásáért, mely nélkül kutatói tevékenységem és gyermekneurológiai képzésem sok eredményét nem érhettem volna el, és azért, hogy töretlenül bízott bennem. Ez a munka nem valósulhatott volna meg a férjem és kollégám Dr. Kis Dávid segítségével nélkül, aki támogatásával folyamatosan mellettem állt mind a szakmai, mind a magánéletben egyaránt. Nagyon hálás vagyok Ingeborg Krägeloh-Mann Professzornőnek és Dr. Marko Wilkének, amiért lehetőséget biztosítottak számomra, hogy részt vegyek a németországi Tübingeni Egyetem Kísérletes Gyermekneurológiai Képalkotás Csoportjának munkájában. Dr. Wilke átfogó tudásával és logikus gondolkodásmódjával minden felmerülő kutatási kérdésben segítségemre volt. Szintén köszönettel tartozom Dr. Karen Lidzbának, Dr. Samuel Gröschelnek és a Kísérletes Gyermekneurológiai Képalkotás Csoport minden tagjának a kedves fogadtatásért és a sok hasznos eszmecseréért. Köszönöm Dr. Halász Lászlónak és minden szerzőtársamnak az értékes segítségüket és közreműködésüket. Köszönöm Rárosi Ferencnek a statisztikai vizsgálatokban nyújtott segítségét. Szintén hálás vagyok Pócza-Véger Petrának és minden kollégámnak az Idegsebészeti Klinikán, aki könnyebbé tette a kutatás nehéz és néha lassan eltelő óráit. Végül, de nem utolsó sorban nagyon köszönöm a családomnak és a barátaimnak a folyamatos támogatást és bátorítást.