

A téri figyelem lateralizációja

Ph.D. értekezés összefoglaló

Kocsis Krisztián

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

Témavezető:

Dr. Kincses Zsigmond Tamás, Ph.D.

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Radiológiai Klinika
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2021

Bevezetés

Az agy strukturális és funkcionális lateralizációja lehetővé teszi az effektív parallel és komplementer információfeldolgozást (Duboc et al., 2015; Gunturkun and Ocklenburg, 2017). Noha a konkrét összefüggő mechanizmusok, amelyek meghatározzák az agy lateralizációját, nem teljesen tisztáztak, Broca és Wernicke úttörő munkája óta az agy funkcionális és strukturális lateralizációját számos kutatás vizsgálta (Broca, 1865; C, 1874). A Broca area sérülése után csökkent nyelvi motoros funkciók, míg a Wernicke area sérülése a bal temporo-parietális régióban az írott és beszélt nyelv megértésének csökkenéséhez vezet (Heilman and Scholes, 1976; Mohr et al., 1978). De hogyan alakul ki az agyi lateralizáció egy alapvetően szimmetrikus struktúrából? Ahogy az emberi agy méretben és komplexitásban fejlődött, a funkcionális aszimmetria szükségessé vált a funkciók effektivitásának és javításának érdekében. A két kéz specializációjával a két kéz finomhangolását a két félteke aszimmetrikus működése tudta biztosítani, elkerülve ezzel a funkciók duplikálását. Ezen aszimmetrikus funkcionalitás csökkenti a redundanciát és duplikációt, így a kézmozgások komplexitása és a finommozgások fejlődhetnek (Corballis, 2017). Az újonnan kialakult lateralizált agyi hálózatok létrejöhetnek kiterjedéssel és szeparációval, a módosult hálózatok fúziójával vagy egy meglévő hálózat módosításával (Corballis, 2017). A kezesség és nyelvi funkciók lateralizáltsága jól szemlélteti a funkcionális (Lehericy et al., 2000; Ziemann and Hallett, 2001) és strukturális (Dorsaint-Pierre et al., 2006; Sun et al., 2012) agyi lateralizáció működését, mindazonáltal a jobb féltekei dominanciát mutató figyelmi funkciók is egyre jobban feltérképezettek.

A figyelmet olyan folyamatként definiáljuk, mely során egyes szenzoros stimulusok azok relevanciája alapján kiemelődnek, míg más stimulusok szuppresszálódnak (Karnath, 2015). Mivel korlátozott a beérkező információk fogadására és feldolgozására rendelkezésre álló kapacitásunk, ezért kulcsfontosságú azok szelekciója, mely így meghatározza a percepcióinkat a minket körülvevő világról (Gaillard and Ben Hamed, 2020). A figyelmi szelekció minden szenzoros modalitás esetében érvényesül, így a perceptuális zaj és reakció idő csökken, míg a kiemelt stimulus percepciója erősödik (Correa et al., 2006; Ruffino et al., 2014; Seibold et al., 2020). Rejtett figyelemnek nevezzük, amikor a figyelmi fókuszunkat a tér kiemelt részére irányítjuk szemmozgás nélkül, vagyis a szakkadikus szemmozgások gátlódnak (Findlay, 2003; Posner MI, 1980). Emellett a téri figyelem exogén és endogén aspektusait is megkülönböztetjük. Az exogén rejtett figyelem akaratlan és stimulus-vezérelt (bottom-up), amely megközelítőleg 100 ms

intervallumon belül a külső, látómezőn kívül, hirtelen megjelenő ingerekre irányítja a figyelmünket. Ezzel szemben az endogén rejtett figyelem, megközelítőleg 300 ms-os csúcs amplitúdóval, egy akaratlagos, cél-vezérelt folyamat (top-down), lehetővé teszi a tér adott lokációjában levő stimulusok akaratlagos monitorozását szakkadikus szemmozgás nélkül. Az exogén és endogén rejtett figyelem a mindennapi életünk meghatározó folyamat (vezetés, az utcán való átkelés, etc.), mely révén szelektíven monitorozhatjuk a periferiás látómezőben levő stimulusokat a figyelt lokáció téri felbontásának, a kontraszt-szenzitivitásnak és az információ csoportosításának sebességének növelésével (Anton-Erxleben and Carrasco, 2013; Carrasco, 2011).

Posner és kollegái bő harminc évvel ezelőtt a figyelmi funkciókat három rendszerre bontották, amelyek a figyelmi folyamatok különböző aspektusait foglalják magukba. A három hálózat a figyelem felkeltéséért, orientációjáért és a végrehajtó funkciók koordinálásáért felelős (Petersen and Posner, 2012). A figyelem felkeltése azon folyamat, amely felkelti és fenntartja a beérkező információkra irányuló figyelmet a noradrenerg retikuláris felszálló aktiváló rendszer frontális és parietális régiók felé adott projekciói révén. Az orientáció az a folyamat, mely során a tér meghatározott részén feltűnő stimulus szelekciójában és az arra adott reakció létrehozásában játszik szerepet. Ezen szelekciós mechanizmust a személyes intenciókhoz és célokhoz kapcsolódó endogén, top-down (célvezérelt, akaratlagos), és a külső stimulusokkal összefüggő exogén, bottom-up (stimulus vezérelt, nem akaratlagos), a stimulus detekciót a figyelem adott tárgyra vagy lokációra irányuló orientációját meghatározó faktorok határozzák meg. Az endogén és exogén folyamatok szinergiája határozza meg a téri figyelmi fókuszunk térben való lokalizációját (Chica et al., 2013). Az orientációért felelős fronto-parietális hálózat kettő, a dorzális (top-down, endogén) és ventrális (bottom-up, exogén) alhálózatból áll. Funkcionális MRI vizsgálatok és kiváltott potenciál vizsgálatok segítségével sikerült meghatározni az ezen alhálózatokat alkotó agyi régiókat. A dorzális figyelmi hálózat kialakításában a kétoldali mediális intraparietális sulcus (IPS), a superior parietális lebeny (SPL), a szupplementer és frontális tekintésmező (SEF, FEF); míg a főként jobb félteke domináns ventrális figyelmi hálózat kialakításában a temporo-parietális junkció (TPJ) (inferior parietális lebeny, superior temporális gyrus), és a ventrális frontális kéreg (VFC) (inferior frontális gyrus (IFG) és medius frontális gyrus (MFG)) alkotja (Corbetta and Shulman, 2002; Macaluso and Doricchi, 2013; Petersen and Posner, 2012; Shulman et al., 2010). A dorzális figyelmi hálózat endogén, top-down jeleket generál és továbbítja azokat a vizuális és

ventrális figyelmi hálózat nódusai felé (a hirtelen stimulusok zavaró hatását elkerülendő), így a ventrális figyelmi hálózat a már meghatározott, releváns stimulációra fókuszál. Ezzel szemben a ventrális figyelmi hálózat a hirtelen megjelenő stimulusok detekciójáért felelős, a dorzális figyelmi hálózat felé küldött jelzései alapján a figyelmi fókusz az új ingerre irányítja (Bast et al., 2018; Corbetta et al., 2008). A harmadik, végrehajtó funkciót felelős hálózat, a mediális frontális és anterior cinguláris kéregt magába foglalva, a konfliktus feloldásért és fokális figyelemért felelős, amely lehetővé teszi a figyelmi fókusz rögzítését a detektált stimuluson, míg lassítja az új stimulusok detekcióját (Petersen and Posner, 2012; Posner, 2008).

A vizuális térbeli figyelmi funkciók megoszlása (a dorzális és ventrális fronto-parietális hálózat által meghatározva) a két félteke között aránytalanságot mutat mind az egészséges kontrollokban, mind a betegekben. Jól ismert, hogy a vizuális térbeli figyelem a jobb agyfélteke dominanciáját mutatja, ami aszimmetrikus térbeli figyelemhez vezet.

Egészséges embereknél a vizuális térbeli figyelem enyhe lateralizációja tapasztalható, pszeudoneglect néven, amely többnyire balra irányuló térbeli figyelmi fókusz lateralizációt jelent, amelyet a vonalfelezési vagy Landmark-feladattal mérhetünk (Heilman és Scholes, 1976). Ezt az enyhe térbeli figyelmi lateralizációt egy szimmetrikus vonal jobb végének enyhe alulbecsléseként lehet meghatározni, ezáltal a figyelmi fókusz balra tolódik (Bellgrove et al., 2008; Fierro et al., 2001). Funkcionális MRI vizsgálatok kimutatták, hogy a Landmark-feladat végrehajtása során a jobb intraparietális sulcusban, a laterális peristriatális kéregben, az anterior cingulumban és a poszterior parietális kéregben mérhető fokozott aktiváció. Érdekes módon a vonalfelezési feladat során a frontális tekintésmező mutat fokozott feladatfüggő aktivációt (Cicek et al., 2009; Fink et al., 2000). Különböző tanulmányok kimutatták, hogy az egészséges embereknél nem csak balra, hanem jobbra irányuló figyelmi fókusz, vagy egyáltalán nem mérhető térbeli figyelmi lateralizáció lehetséges (Friedrich et al., 2018).

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszert érintő progresszív autoimmun betegség, mely leggyakrabban fiatal felnőttekben, az életminőséget jelentősen csökkentve, alakul ki, demielinizációhoz és axonvesztéshez vezetve (Kincses et al., 2019). A központi idegrendszer számos és különböző helyein gliahegek alakulnak ki, innen kapta a betegség az elnevezését. Bár a betegségmódosító terápiák folyamatosan fejlődnek, a betegség konkrét etiológiája nem teljesen tisztázott. Jelenleg kétmillió ember szenved SM-ben világszerte, és a betegség incidenciája nő. A betegség eloszlása észak-dél irányú grádiens mutat, magasabb prevalenciával az északi

országokban (Grant and Mascitelli, 2012; Walton et al., 2020). Magyarországon jelenleg a férfi:nő arány 1:3-hoz, míg a betegség standardizált prevalenciája 101.8/100.000 (Biernacki et al., 2020).

Noha a betegség kialakulásának pontos patomechanizmusa nem ismert, a megváltozott immunrendszeri szabályozás hátterében számos környezeti és genetikai rizikófaktort azonosítottak. Az SM betegek jelentős része Epstein-Barr vírus szeropozitivitást mutat, amely a reaktív T-sejtek számának növekedéséhez vezet. Kimutatták, hogy a dohányzás összefügg a betegség progressziójának és a különböző klinikai kórformák közötti konverzió mértékével. Az UV-B sugárzás, és így a D-vitamin szintje is rizikófaktor lehet a betegség kialakulásában. A humán leukocita antigén genetikai polimorfizmusa, az interleukin, tumornekrózis-faktor gének ugyancsak részt vesz a betegség patomechanizmusában (Ascherio, 2013; Browne et al., 2014; Massimo Filippi, 2018). A betegség során létrejövő autoimmun folyamatok a központi idegrendszer antigénjei ellen kialakuló CD4+ mielin-reaktív T- és B-sejt mediált autoimmun reakciókat foglal magába (Garg and Smith, 2015).

A betegség klinikai manifesztációjában négy fő klinikai kórformát különböztetünk meg. A Klinikailag izolált szindróma (CIS), a relapszus-remittáló (RRSM), illetve a szekunder és primer progresszív (SPSM és PPSM) különböztethető meg. CIS-ban egyszeri gyulladásoz epizód jön létre demielinizációval, és SM-re hasonló tünetekkel, amelyek pár napig vagy hétig tartanak (Allen et al., 2020). A PPSM kórformában a tünetek folyamatosan súlyosbodnak alkalmankénti platóval és a tünetek enyhülésével (Miller and Leary, 2007). Az SM betegek több mint 80%-a RRSM kórformában szenved. Ennek során relapszusok (reverzibilis fázis neurológiai tünetekkel) és remisszió (stabil klinikai állapot neurológiai tünetek nélkül) váltakozik. A relapszusok során gyengeség, megváltozott szenzáció, szédülés alakul ki a perivaszkuláris limfocita infiltráció és az azt követő mielin és axonkárosodás miatt. A relapszusok általában 24 óránál tovább tartanak, melyeket akár fertőzések is kiválthatnak, míg a remisszió során remielinizáció megy végbe. A remissziós periódusok ellenére számos beteg reziduális tüneteket tapasztal, melyek idővel romló klinikai állapothoz vezetnek. Az RRSM kórformában szenvedő betegek közel harminc százaléka SPSM kórformába lép át, mely során aktív (progresszív, nem progresszív) és inaktív (progresszív vagy nem progresszív) fázisok váltakoznak, mely során neurodegeneráció, axonális károsodás, lézió térfogat növekedés és progrediáls atrófia alakul ki a perzisztens gyulladás és mitokondriális diszfunkció miatt (Klineova and Lublin, 2018). A betegség során a klinikai tünetek térben és időben disszemináltak, melyek súlyosságát a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (EDSS)

segítségével határozhatunk meg (Kurtzke, 1983). Az EDSS pontszámok 0-tól 10-ig terjednek, 0 pont a tünetmentességet, 10 pont a betegség következtében történő elhalálozást jelenti. 1-4.5 pont között a beteg járásképesége megőrzött, 5 pont felett járási nehezítettség van jelen. Az EDSS pontok leírják a piramidális, cerebelláris, agytörzsi, szenzoros, bélrendszer és hólyagműködés, vizuális és cerebrális funkciókat (Fuvesi, 2019).

A betegség diagnózisához a klinikai és paraklinikai vizsgálatok alapján, szükséges a tünetek térbeni és időbeni disszeminációjának igazolása. Ilyen paraklinikai vizsgálatok az MRI, a CSF és elektrofiziológiai vizsgálatok. A liquor immunológia célja, hogy kimutassa az oligoklonális gammopátiát elektroforézis és immunoblot technikák használatával. A vizuális és szenzoros kiváltott potenciál vizsgálatok célja, hogy kimutassa a demielinizáció következtében kialakuló vezetési sebesség csökkenést (Dobson and Giovannoni, 2019; Kiiski et al., 2016). Az MR vizsgálatok kulcsszerepet játszanak a betegség diagnózisának felállításában (a tünetek térbeni és időbeni disszeminációjának igazolására jelenleg a módosított McDonald kritériumokat használják (Thompson et al., 2018)), és a betegség utánkövetésében. A betegség során kialakuló T2 hiperintenzív fehérállományi léziók számos helyen kialakulhatnak, leggyakrabban a periventrikuláris és juxtakortikális, callosális (Dawson-ujjak), infratentoriális és gerincvelői régiókban. A sérült vér-agy-gát miatt T1 súlyozott felvételeken megkülönböztethetőek az inaktív léziók a kontraszthalmozó lézióktól (Filippi and Agosta, 2010). A fehérállományi léziók mellett, a szürkeállományi atrófia a betegség már korai fázisától kezdve jelen van. Kimutatták, hogy az SM betegek atrófia rátája magasabb az egészségesek atrófia rátájától, és hogy annak mértéke összefügg a klinikai állapottal (Andravizou et al., 2019).

A klinikai tünetek mellett a betegek 43-70 százalékában a kognitív képességek romlása figyelhető meg, mely tovább csökkenti a betegek életminőségét (Daniel et al., 2017). A kognitív diszfunkciók a betegség korai stádiumától kezdve és az összes klinikai kórformában jelen vannak, és leginkább az információfeldolgozási sebességet, munkamemóriát, figyelmet és a végrehajtó funkciókat érintik (Giorgio and De Stefano, 2010)(Filippi et al., 2010). Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a betegség már korai fázisától kezdve a szürkeállományi atrófia progrediál, és jelentősen hozzájárul a klinikai és kognitív tünetek létrejöttéhez (Kincses et al., 2014). Noha számos tanulmány vizsgálta a szürkeállományi atrófia és a kognitív diszfunkciók kapcsolatát, csupán pár tanulmány vizsgálta a betegség során kialakuló agyi patológia és a téri figyelem kapcsolatát (Gilad et al., 2006; Graff-Radford and Rizzo, 1987). A szürkeállományi atrófia

továbbá jobban korrelál a klinikai rokkantság és kognitív károsodás mértékével mint a fehérállományi károsodás (Sanfilipo et al., 2006). Továbbá kimutatták, hogy a kérgi és szubkortikális struktúrák (thalamusz, putámen, caudatus, hippocampus) atrófiája is részt vesz a kognitív hanyatlás és a klinikai rokkantság mértékéhez (Nasios et al., 2020; Paul, 2016)(van Munster et al., 2015). Bár az SM betegség leginkább a T2 hiperintenzív fehérállományi léziók jelenlétével jellemezhető, azoknak a klinikai tünetekkel való összefüggése gyakran nem alacsony, melyet kliniko-radiológiai paradoxonnak nevezünk (Barkhof, 2002; Kincses et al., 2011). Számos tanulmány vizsgálta a léziók elhelyezkedésének a klinikai és kognitív tünetekkel való összefüggését a különböző klinikai kórformákban. Bár az összefüggés mértéke a vizsgálatok között változó volt, a kognitív hanyatlás hátterében a kognitív funkciókban résztvevő hálózatok strukturális és funkcionális sérülése áll, mely károsodás mértékének egyéni variabilitásának hátterében a kortikális reorganizáció és a neurális plaszticitás állhat (Altermatt et al., 2018; Charil et al., 2003; Reuter et al., 2011; Rossi et al., 2012; Sepulcre et al., 2009b; Vellinga et al., 2009). Kimutatták, hogy a periventrikuláris és a forceps majorban levő fehérállományi léziók valószínűsége összefügg a klinikai rokkantság, illetve az információfeldolgozási sebesség mértékével (Charil et al., 2003; Rossi et al., 2012).

Célkitűzés

Vizsgálataink céljával a téri figyelem hátterében álló új strukturális MRI biomarkerek azonosítását tűztük ki célul egészséges alanyokban és SM betegekben. Az 1.Vizsgálatban feltételeztük, hogy a fehérállományi mikrostruktúra lateralizáltságának mértéke összefügg a téri figyelmi fókusz eltolódásának mértékével egészséges alanyokban. Tovább vizsgáltuk, hogy a Landmark feladattal mért téri figyelmi döntési hajlam, mint jelenség, megbízhatóan és reprodukálhatóan mérhető-e egyéni szinten. A 2.Vizsgálatban összehasonlítottuk a téri figyelmi döntési hajlam mértékét egészséges és SM betegekben, illetve az SM betegekben mérhető megváltozott viselkedés hátterében álló strukturális MRI biomarkerek azonosítását tűztük ki célul.

Metodika

Alanyok

Az 1. Vizsgálatban 20 egészséges alany vett részt (átlagéletkor \pm STD = 25.85 \pm 2.94 év). Minden alany jobbkezes volt az Edinburgh Kezességi Kérdőív alapján (átlag \pm STD = 9.21 \pm 2.08). Egyik alany sem szenvedett bármilyen neurológiai vagy pszichiátriai betegségben. A 2. Vizsgálatban 35 RRSM beteg vett részt, akik a SZTE ÁOK, Neurológiai Klinika Sclerosis Multiplex Szakambulanciáról lettek a vizsgálatba bevonva. A betegek a módosított McDonald kritérium alapján lettek diagnosztizálva (Polman et al., 2011). A vizsgálat során a következő beválogatási kritériumokat alkalmaztuk: RRSM klinikai kórforma, EDSS > 6 pont, a vizsgálatot megelőző 6 hónapban relapszus és EDSS pontszám romlás nem volt, jobb kezesség, normál vagy normálisra korrigált visus. Emellett a következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk: az MR vizsgálat megelőző 6 hónapban relapszus és EDSS pontszám romlás történt, bármely más neurológiai és pszichiátriai kórkép megléte. A klinikai tünetek súlyosságát az MR mérést megelőzően az EDSS pontszámokkal jellemeztük. A betegek kognitív állapotát a BICAMS teszttel mértük (Langdon et al., 2012), mely magába foglalta az SDMT, CVLT és BVMT feladatokat. A tesztek az MR mérést megelőző 6 hónap klinikai zárójelentéseiből gyűjtöttük ki. Az SM betegek téri figyelmi hajlamának egészséges, kor és nem-illesztett alanyokkal történő összehasonlításához 26 egészséges kontroll alanyt válogattunk be. Hasonlóan az 1. Vizsgálathoz, egyikük sem szenvedett bármilyen neurológiai és pszichiátriai kórképben. Minden SM beteg és egészséges kontroll jobbkezes volt, normál vagy normálisra korrigált visussal (20/20), és mind jobbkezesek voltak. Mindkét vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem etikai bizottsága engedélyezte (Referencia szám: 87/2009; és 000002/2016/OTIG), illetve a vizsgálat előtt a betegek és kontroll alanyok a Helsink Deklarációnak megfelelően írásbeli beleegyezésüket adták.

Stimulus prezentáció és vizsgálat menete

A téri figyelmi hajlam lateralizációjának mérésére az alanyok mindkét vizsgálatban ugyanazon paraméterekkel, az általunk programozott Landmark feladatot végezték egy Tobii Pro TX300 23" Szemmozgáskövető TFT monitor segítségével (maximális felbontás: 1920x1080) a megfelelő fixálás elérése érdekében. Az általunk használt Landmark feladatot Matlab R2012b szoftver Psychtoolbox (PTB Verziószám: 3.0.10 (PTB-3)) szoftverkiegészítő segítségével

programoztuk. A Landmark feladatban az alanyoknak 1 mm vastagságú horizontális fekete színű vonalakat vetítettünk fel a képernyő középvonalában. Ezen horizontális vonal egy 1mm széles, 10 mm hosszú függőleges vonallal volt elmetszve a képernyő függőleges középvonalában. A feladat során 5 különböző hosszúságú horizontális vonalat használtunk random sorrendben vetítve (pontosan a középpontban metszett vonal; bal szár hosszabb vonalak; jobb szár hosszabb vonalak). A mérés közben az alanyok a szemmozgáskövető monitortól 55-60 cm távolságra ültek. A megfelelő fixáció eléréséhez és monitorozásához a feladat alatt a Tobii Pro TX300 Szemmozgáskövető TFT monitort használtuk. A stimulus prezentáció előtt az alanyoknak a monitor középpontjában megjelenő fixációs pontot kellett fixálniuk, melynek pontosságát 400 ms időtartamban ellenőriztük. Megfelelő fixáció esetében a fixációs pont eltűnt, majd a fő stimulus jelent meg a képernyőn 50 ms időtartamig. Ezt követően az alanyoknak 4000 ms intervallum állt rendelkezésükre, hogy a kényszerített döntési paradigma keretein belül 3 nyomógomb segítségével eldöntsék, hogy a vonal mely szarát látták hosszabbnak (válaszok: bal nyíl-bal szegmens hosszabb; jobb nyíl-jobb szegmens hosszabb; lefele nyíl-egyenlő a vonal két szára).

A feladat során a stimuluskészletben szereplő vonalak mindegyik 10-szer vetült fel, így összesen 50 stimulusra kellett az alanyoknak válaszolniuk. Az első, megismételhetőségi vizsgálatban az alanyok 3 egymást követő napon végezték el a Landmark feladatot. Az alanyok teljesítményét a Fierro-pontrendszer alapján értékeltük (Fierro et al., 2001).

MRI mérések

Az 1. Vizsgálatban a viselkedési mérést megelőző 1 hónapban az alanyokról MR felvételt készítettünk egy 1.5T GE Signa Excite HDxt MR készülék (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) segítségével. A vizsgálat során a következő szekvenciákat készítettük el: 3-dimenziós spoiled gradiens echo felvétel (FSPGR), 60 irányú diffúzió-súlyozott felvétel 6 nem-diffúzió súlyozott referencia volume-al.

A 2. Vizsgálatban az MR felvételeket egy 3T GE Discovery 750w MR készülék (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) segítségével készítettük. A vizsgálatban a következő szekvenciákat készítettük el: nagyfelbontású T1-súlyozott anatómiai felvétel (3D spoiled gradiens echo DIR (3D FSPGR IR), illetve a léziók detekciójához CUBE T2 FLAIR felvételeket.

Képelemzés

1. Vizsgálat – A téri figyelem és a diffúziós paraméterek összefüggése

A diffúziós adatokon első lépésben az örvényáramok és a mozgási artefaktumok korrekcióját végeztük el úgy, hogy azokat lineáris regisztrációval a nem-diffúzió-súlyozott referencia képekhez regisztráltuk 12 szabadsági fokkal. Az FSL szoftvercsomag FDT algoritmusával ezután minden voxelben diffúziós tenzorokat illesztettünk és a teljes agyra (Smith et al., 2004). Ezt követően a teljes agyra kiszámítottuk az FA értékeket. A regisztrációs hibák elkerülése érdekében a Pálya-alapú Térbeli Statisztika (TBSS) metodikát alkalmaztuk (Smith et al., 2007). Ennek során az alanyok FA képeit nonlineárisan a standard térbe regisztráltuk az FSL FNIRT algoritmus segítségével. Ezt követően az alanyok standard térbe regisztrált FA képeiből átlag FA képet hoztunk létre, melyből a szkeletonizációs algoritmus segítségével átlag FA szkeleton képet készítettünk, amely az összes alanyra jellemző közös fehérállományi pályákat mutatja 1 voxel szélességben. Az átlag FA szkeleton képet $FA=0.2$ értékre küszöböltük. Végül, az alanyok közös térbe regisztrált FA képeit az FA szkeletonba projektáltuk.

A diffúziós karakterisztika aszimmetriájának tesztelése céljából az adatainkat egy szimmetrikus szkeletonba projektáltuk az FSL `tbss_sym` algoritmus segítségével. Ennek során az eredeti aszimmetrikus szkeletont vékonyítottuk majd az átlag FA képet tükröztük az y tengely mentén, és a nem-tükrözött, illetve tükrözött képeket átlagoltuk. Ezt az átlagolt, szimmetrizált átlag FA képet a szkeletonizációs programba adtuk be, és a dilatált eredeti szkeletonnal maszkoltuk. Végül ezen szkeletont az y tengely mentén tükröztük, majd az eredeti nem-szimmetrizált szkeletonnal maszkoltuk. A standard térbe regisztrált FA adatokat ezen szimmetrizált szkeletonba projektáltuk, bal-jobb tükröztük és a keletkezett képet kivontuk a nem-tükrözött képből. Mivel ellentétes előjellel ugyanaz az információ található meg mindkét hemiszfériumban. a jobb hemiszfériumot kimaszkoltuk, így csak a bal hemiszférium adatait használtuk fel a voxel-szintű statisztikai számításokhoz, illetve az eredmények reprezentálására is. A statisztikai elemzés során az FSL szoftvercsomagba implementált voxel-szintű nonparametrikus permutációs tesztet használtuk (permutációk száma: 5000) a standard általános lineáris modell elkészítése után (Nichols and Holmes 2002). A statisztika tartalmazta az alanyok három méréséből átlagolt Fierro pontjait, illetve életkorukat és nemüket. A statisztikai küszöbölést TFCE-vel végeztük, és az eredményeket FWE korrigáltuk a többszörös összehasonlítás problematikája miatt.

1. Vizsgálat – Strukturális konnektivitás

Azon régiók konnektivitását (seed régiók), amelyek szignifikáns összefüggésben állnak a téri figyelmi funkció lateralizáltság mértékével valószínűségi traktográfiával határoztuk meg (FSL FDT: www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fdt). Mutlifibre diffúziós modell segítségével minden voxelben a fehérállományi rost vagy rostok valószínűségi eloszlását becsültük meg. Ezt követően valószínűségi traktográfiát futtatunk minden voxelből, követve a fehérállományi rost(ok) irányultságának valószínűségi eloszlását (streamline). Ehhez minden voxelben 5000 streamline-t generáltunk ezzel alakítva ki a konnektivitási eloszlást, mely meghatározza a seed régióba adott konnektivitás valószínűségét. A diffúziós adatokon alkalmazott mutlifibre modell segítségével követhetjük az adott régióban áthaladó fehérállományi rostokat (Behrens, Berg et al. 2007). A seed régió(k) meghatározásához a TBSS analízis eredményeként kapott bináris küszöbfeletti klaszter maszkját használtuk fel. A traktográfia eredményét standardizáltuk a generált traktusok teljes számával (waytotal), és 10%-os valószínűségi értéken küszöböltük. Végül a csoport szintű konnektivitási térkép létrehozásához az alanyonkénti standardizált, küszöbölt képeket standard térbe regisztráltuk, binarizáltuk és szummáztuk azokat.

2. Vizsgálat – Voxel-alapú morfometria

A voxel-alapú morfometria elemzéshez az FSL programcsomagba implementált VBM protokollt használtuk a Lesion Filling algoritmussal kiegészítve, mely kiküszöböli a fehérállományi léziók agyi térfogatra, illetve atrófia mérésre kifejtett hatását (Battaglini et al., 2012; Jenkinson et al., 2012). Első lépésben a nem agyi szöveteket eltávolítottuk a strukturális felvételekről, illetve szövet-specifikus szegmentációt végeztük az FSL FAST algoritmus segítségével. Az így kapott szürkeállományi valószínűségi képeket lineárisan (FLIRT) a standard térbe (MNI152) regisztráltuk, melyet nonlineáris regisztrációval (FNIRT) finomítottunk. A regisztrált szürkeállományi valószínűségi képeket átlagoltuk, így egy tanulmány-specifikus templátot kaptunk, melyhez az eredeti szürkeállományi valószínűségi képeket nonlineárisan regisztráltuk (FNIRT). A regisztrált parciális képek modulálása után (a lokális expanszió és kontrakció korrigálása miatt) azokat simítottuk izotropikus Gauss kernellel (σ : 2mm). Végül voxel-szintű nonparametrikus permutációs tesztet futtattunk az alanyok átlagos Fierro pontjaival, melynek során a statisztikai küszöbölést TFCE-vel végeztük. Az eredményeket FWE korrigáltuk a többszörös összehasonlítás problematikája miatt, illetve a képeket $p < 0.05$ értéken küszöböltük.

2.Vizsgálat – Lézió valószínűségi térképezés

A lézió valószínűségi térképezést a kutatócsoportunk által korábban publikált tanulmány metodikája alapján végeztük el (Kincses et al., 2011). Először a CUBE T2 FLAIR felvételeken manuálisan szegmentáltuk a léziókat minden beteg felvételén, majd ezen léziómaszkokat binarizáltuk. A lézió maszkok minőségét K.Z.T ellenőrizte és korrigálta amennyiben szükséges volt. Ezt követően a betegek FLAIR felvételeit lineárisan (FLIRT) a nagyfelbontású T1-súlyozott strukturális felvételekhez regisztráltuk 6 szabadsági fokkal, melyet a lézió maszkokkal súlyoztunk. A nagyfelbontású T1-súlyozott felvételeket 12 szabadsági fokkal standard térbe regisztráltuk (MNI152), majd FNIRT segítségével finomítottuk azt. A bináris léziómaszkokat az előző regisztrációs lépésekből származó lineáris és nonlineáris regisztráció mátrixokkal standard térbe regisztráltuk. A regisztrált léziómaszkokat 0.5-ös intenzitás értékre küszöböltük a méretnövekedés elkerülése érdekében. Végül a bináris standard térben levő bináris léziómaszkokat 4 dimenziós mátrixba konkaténáltuk, melyben a voxelenkénti nonparametrikus permutációs tesztet futtattuk. A teszt a betegek átlag Fierro pontjait tartalmazta. A statisztikai küszöbölést TFCE-vel végeztük (a statisztikai képeket $p < 0.05$ értéken küszöböltük) (Lett et al., 2017; Smith and Nichols, 2009). A többszörös összehasonlítás problematikája miatt FWE korrekciót alkalmaztunk, amely az 1-típusú hiba valószínűségét 5% alatt tartja, vagyis 95% valószínűséggel a korrigált statisztikai kép nem tartalmaz 1-fajú hibát (Han et al., 2019; Winkler et al., 2014).

Statisztikai elemzés

1.Vizsgálat

Az 1.Vizsgálatban a pszeudoneglekt, mint viselkedési változó, megismételhetőségét vizsgáltuk a Landmark feladattal mérve. Ehhez osztályon belüli korrelációs együtthatót (ρ) számoltunk, melyhez az alanyok a feladatot három egymást követő nap megismélték. A megismételhetőség mértékét Cicchetti alapján értékeltük (Cicchetti et al., 2006).

2.Vizsgálat

A 2.Vizsgálatban az SM betegek és egészséges kontroll alanyok átlag Fierro pontjait hasonlítottuk össze független-mintás T-próbával. A Fierro pontok varianciáját a két csoport között két-mintás F-teszttel hasonlítottuk össze. Shapiro-Wilk normalitás tesztet követően Spearman rang

és Pearson korrelációs koefficiensét számoltunk az egyéni Fierro pontok és az SM betegek SDMT, BVMT, CVLT és EDSS pontszámai között.

Eredmények

1. Vizsgálat - Megismételhetőség

Az 1. Vizsgálatban az alanyok átlagban a megjelenő vonal bal szegmensét ítélték enyhén hosszabbnak, mindazonáltal voltak alanyok, akik konzisztensen a jobb szegmensét ítélték meg hosszabbnak. Az osztályon belüli korrelációs koefficiens ICC = 0.744 (CI: 0.547–0.879) volt, amely korreláció mértéke Cicchetti alapján jó-kitűnő megismételhetőséget jelent.

1. Vizsgálat – Fehérállományi integritás és téri figyelem

A fehérállományi integritást és a Fierro pontok közötti összefüggést vizsgáló elemzésünk pozitív korrelációt mutatott a parietális fehérállományban (csúcs p-érték = 0.04, x = -29mm, y = -44mm, z = 36mm, 49 voxel), míg negatív korrelációt nem találtunk. A pozitív korreláció magasabb bal hemiszférium FA érték esetén pozitív téri figyelmi pontszámokat jelent (jobbra lateralizált figyelmi fókusz/a tér bal oldalának enyhe negligálása). Illetve hasonlóan, magasabb FA értékek a jobb hemiszfériumban (negatív értékek a kivont FA képen) korrelálnak a bal irányú téri figyelmi hajlammal (a tér jobb oldalának enyhe negligálása).

1. Vizsgálat – A korrelációk strukturális konnektivitása

A parietális lebenyben talált szignifikáns klaszter konnektivitási elemzése kapcsolatot mutatott ki a fasciculus longitudinalis superior mentén egy irányban a posterior parietális kéreg felé, illetve anterior irányban a sulcus frontalis superior és gyrus precentralis találkozásánál a frontális tekintésközpont felé haladva. A posterior parietális lebenyből a fehérállományi pályák a sulcus intraparietalis aló részénél a sulcus intraparietalis medialis és lateralis része felé, majd a temporo-parietalis junctio és az inferior parietalis lebeny felé haladtak.

2. Vizsgálat – Téri figyelmi hajlam SM betegekben és kontrollokban

Az SM betegek szignifikáns téri figyelmi döntési hajlamot mutattak, amelyet a 0-tól eltérő Fierro pontjaik mutatnak (medián: -8, intervallum: -27 - 28.5). A betegek többsége bal oldali döntési preferenciát mutatott, de jobb oldali döntési hajlam is megfigyelhető volt. Az SM és kontroll csoport Fierro pontjainak átlaga a független-mintás T-teszt alapján nem különbözött ($t(59)=0.007$, $p=0.99$), míg azok variabilitása magasabb volt SM betegekben az F-teszt alapján ($F(34,25)=2.18$, $p=0.04$). Shapiro-Wilk normalitás tesztet követően Spearman rang és Pearson

korrelációs koefficiens számoltunk az egyéni Fierro pontok és az SM betegek SDMT, BVMT, CVLT és EDSS pontszámai között. Egyik változó és Fierro pontok között sem mutattunk ki szignifikáns korrelációt.

2.Vizsgálat – Lézió-tünet térképezés és téri figyelmi hajlam

A lézió valószínűségi térkép a legmagasabb lézió előfordulási gyakoriságot a kétoldali periventrikuláris fehérállományban mutatta. A JHU Fehérállományi Traktográfia Atlasz alapján, a bal oldali fasciculus longitudinalis superiorban elhelyezkedő léziók valószínűsége és a Fierro pontok között mutattunk ki korrelációt. Azon alanyok, akiknek a baloldali fasciculus longitudinalis superior lézionált volt, bal oldali téri figyelmi döntési hajlamot mutattak a Landmark tesztben.

2.Vizsgálat – Voxel-alapú morfometria és téri figyelem

A VBM elemzésünk során nem találtunk korrelációt az egyéni Fierro pontok és az SM betegek szürkeállományi denzitása között.

Konklúzió

Kutatásaink kimutatták, hogy egészséges embereknél a téri figyelmi preferencia egy spektrumon mozog, és ezen preferencia részben meghatározódik a fasciculus longitudinalis superior mikrostrukturális integritásának lateralizációjában. Vizsgálatainkban kimutattuk, hogy az agyi strukturális felépítés szorosan összefügg az agyi funkcionalitásával. Amennyiben a normál agyi lateralizáció megváltozik a fasciculus longitudinalis superiorban kialakuló léziók miatt SM betegekben, a stabil klinikai állapot ellenére is magasabb variabilitás figyelhető meg a téri figyelmi döntési hajlamukban. Még az ilyen enyhe viselkedési változás is összeköthető az azt meghatározó agyi struktúra károsodásával. Eredményeink segítenek annak megértésében, hogy az agy fiziológiai és patológiai elváltozásai, hogyan képesek meghatározni az emberi pszichofiziológiát, így végső soron az emberi viselkedésmintázatot.

A tézis főbb eredményei

A tézis főbb eredményei:

A tézisben bemutatott két vizsgálatunk kimutatta, hogy (i) az egyéni téri figyelmi preferencia megismételhetően és megbízhatóan mérhető a Landmark feladattal, (ii) hogy egészséges alanyokban ezen preferencia összefügg a fehérállományi mikrostruktúra

lateralizáltságával, mivel a téri figyelmi preferencia egy spektrumon mozogva konstans mértéket mutat, így összefügg a fehérállományi mikrostrukturúra integritásának lateralizációjával, (iii) hogy a téri figyelmi preferencia különbözik SM betegekben az agyban a fehér és szürkeállományt érintő kóros elváltozások egészséges agyi lateralizációt megváltoztató hatása miatt.

Vizsgálataink legfontosabb eredményei a következők:

1. Az irodalmi adatokkal megegyezően, az egészséges alanyok főleg balra irányuló téri figyelmi preferenciát mutattak az 1. Vizsgálatban. Mindazonáltal, jobbra irányuló téri figyelmi preferencia is megfigyelhető. A téri figyelmi hajlamot mérő feladat három egymást követő napon mért jó-kitűnő megismételhetőségi mutatója alátámasztja, hogy a téri figyelmi preferencia időben konzisztens.
2. A fehérállományi mikrostrukturális integritás lateralizációja a fasciculus longitudinalis superiorban összefüggött a téri figyelmi hajlam lateralizációjával egészséges alanyokban. Minél inkább rendezett a fehérállomány a jobb oldali parietális régióban, annál inkább a kontralaterális irányba (balra irányuló) mutató téri figyelmi preferencia mutatható ki.
3. A téri figyelmi hajlam és a fasciculus longitudinalis superior mikrostrukturális lateralizációja közötti összefüggés, vagyis a parietális kéregben lokalizált régió konnektivitást mutatott a parietális kéreg és rostrálisan a frontális tekintésmező felé, illetve az inferior parietális lebeny, intraparietális sulcus és a temporo-parietális junctio felé. A traktográfia eredményei alapján feltételezhető, hogy a téri figyelmi preferencia egészséges emberekben főleg a dorzális fronto-parietális hálózat és annak nódusait a ventrális fronto-parietális hálózattal összekötő fehérállományi rostokban határozódik meg.
4. Második vizsgálatunk kimutatta, hogy bár átlagban nem különbözik, de variabilitásban magasabb variabilitást mutat az SM betegek téri figyelmi preferenciája az egészséges alanyokhoz képest.
5. Második vizsgálatunkban továbbá kimutattuk, hogy ezen megváltozott variabilitás szorosan összefügg a betegség során kialakuló fehérállományi patológiával, vagyis a fasciculus longitudinalist érintő léziók magasabb valószínűsége összefüggött a betegek bal irányú téri figyelmi preferenciájával.