



A valószínűségi traktográfia szerepe a mély agyállományi tumorok idegsebészeti kezelésében

Ph.D Tézis

Dr. Kis Dávid

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Idegsebészeti Klinika

Szeged

2019.

A valószínűségi traktográfia szerepe a mély agyállományi tumorok idegsebészeti kezelésében

Ph.D Tézis kivonat

Dr. Kis Dávid

Klinikai és Kísérleti Idegtudományi Program

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Általános Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem

Témavezető: Dr. Barzó Pál, Ph.D, Habil, MSc

Idegsebészeti Klinika, Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2019.

A tézishez kapcsolódó cikkek

I. Neurosurgery. 2014 Jun;10 Suppl 2:262-72.

The Role of Probabilistic Tractography in the Surgical Treatment of Thalamic Gliomas

Kis D, Mate A, Voros E, Kincses T, Barzo P

IF: 3.62

II. Brain Res. 2018 Jul 1;1690:74-88.

Connectivity-based segmentation of the brainstem by probabilistic tractography.

Máté A, **Kis D**, Czigner A, Fischer T, Halász L, Barzó P.

IF: 3.125

A tézishez közvetlenül nem kapcsolódó cikkek

I. Brain Res. 2016 Oct 1;1648(Pt A):438-44.

Effect of subthalamic stimulation on distal and proximal upper limb movements in Parkinson's disease.

Tamás G, Kelemen A, Radics P, Valálik I, Heldman D, Klivényi P, Vécsei L, Hidas E, Halász L, **Kis D**, Barsi P, Golopencza P, Erőss L.

IF: 2.746

II. Brain Res. 2009 Aug 4;1283:50-7.

PACAP and VIP differentially preserve neurovascular reactivity after global cerebral ischemia in newborn pigs.

Lenti L, Zimmermann A, **Kis D**, Oláh O, Tóth GK, Hegyi O, Busija DW, Bari F, Domoki F.

IF: 2.463

III. Brain Res. 2007 Aug 24;1165:81-8.

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces pial arteriolar vasodilation through cyclooxygenase-dependent and independent mechanisms in newborn pigs.

Lenti L, Domoki F, **Kis D**, Hegyi O, Toth GK, Busija DW, Bari F.

IF: 2.22

Scientometria

Totál impakt faktor: 14,174

Citatio index: 40

H-index: 3

1. Bevezetés

Az agydaganatok kezelésében jelenleg is a műtéti eltávolítás az elsődlegesen választandó terápia. A várható túlélés és a sugárkezelés hatékonysága is egyértelműen jobb műtétet követően. Ennek ellenére sok esetben csak biopszia, majd ezt követően radio- és kemoterápia történik a szövettani diagnózistól függően.

Az agytumor sebészet célja, hogy maximális eltávolítás mellett ne alakuljon ki funkcionális deficit. Eloquens agyterületeket érintő daganatok esetében (corticalis vagy subcorticalis) magas a posztoperatív neurológiai károsodás kialakulásának veszélye. Különösen igaz ez mély agyállományi daganatok esetében, mivel:

- 1, a daganat fontos eloquens subcorticalis területeket érint (pl. thalamus, agytörzs)

- 2, a daganatok mély elhelyezkedése és a hosszú sebészi „munkacsatorna” miatt a műtét során nagyobb az esélye a fontos fehérállományi pályák sérülésének.

Az ilyen daganatok sebészi kezelése olyan nagy tapasztalatú idegsebészt igényel, aki jól ismeri a corticalis és subcorticalis neuroanatómiát. Mivel a daganatok térfoglaló jellegük miatt jelentősen eltolják és torzítják a normális anatómiai struktúrákat, még tapasztalt idegsebész számára is kihívást jelent a fontos területek felismerése a műtét alatt.

Ma már elérhetőek olyan nem-invazív (preoperatív) és invazív (intraoperatív) agytérképezési eljárások, melyek segítségével maximalis tumor rezekció mellett a műtéti kockázat csökkenthető. MRI alapú preoperatív technikákat széleskörűen használják corticalis és subcorticalis agytérképezéshez. A funkcionális MRI (fMRI) a vér oxigén szintjén alapuló vizsgálat, melynek segítségével corticalis funkcionális területek azonosíthatók. Diffúziós MRI-n alapuló traktográfias eljárások pedig a fehérállományi pályák azonosítására alkalmasak.

A legmagasabb szenzitivitással és specificitással az éber műtét és ennek során alkalmazott direkt elektromos stimuláció rendelkezik. Mély agyállományi tumorok esetében azonban ez a technika csak limitáltan vagy nem alkalmazható. Ilyen daganatok esetében a preoperatív technikák segítségével lehet csökkenteni a műtéti kockázatot. Mivel elsősorban a fehérállományt és a basalis ganglionokat érintik, az fMRI nem alkalmas a tumor környezetének feltérképezésére. Traktográfia segítségével azonban azonosíthatók a fehérállományi pályák.

A hagyományos diffúziós tenzor képalkotáson alapuló determinisztikus traktográfia segítségével a fő fehérállományi pályák vizsgálhatók. Ezért alkalmas a tumor környezetében futó pályák (pl. corticospinalis pálya) azonosítására. Így olyan sebészi feltárás tervezhető, melynek során ezen pályák nem sérülnek. Eloquens subcorticalis területeken (mint a thalamus vagy az agytörzs), mivel a struktúrák maguk is fontos funkciót látnak el, egy jól megtervezett

feltárás önmagában nem elegendő a műtéti kockázat csökkentésére. Az elmúlt évtizedben számos tanulmány jelent meg, melyek diffúziós MRI segítségével vizsgálták a normális vagy tumoros agytörzset. A legtöbb tanulmányban a traktográfiahoz az agytörzsben elhelyezkedő referencia maszkokat használtak. A normál anatómiai támpontok felismerése azonban nehéz vagy lehetetlen olyankor, amikor egy térfoglaló tumor helyezkedik el benne.

A „ball and sticks model” alapú valószínűségi traktográfianak számos előnye van a hagyományos determinisztikussal szemben. Érzékenyen képes azonosítani a kereszteződő fehérállományi rostokat és olyan agyterületeken is alkalmazható, melyeknek alacsony a frakcionális anizotrópiája (pl. cortex, basalis ganglionok). Kvantitatív módon képes azonosítani a kiindulási agyterület konnektivitási sajátosságait, mely eredmények küszöbölhetők is a fals pozitívítás kizárására. Képes subcorticalis magok és pályák azonosítására azok konnektivitási sajátosságai alapján.

2. Célkitűzések

Célunk az volt, hogy olyan nem invazív, klinikailag alkalmazható, megbízható, MRI alapú agytérképezési eljárásokat dolgozzunk ki, melyek elősegítik a mély agyállományi daganatok idegsebészi kezelését. Két subcorticalis eloquens agyterületet vizsgáltunk: a thalamust és az agytörzset.

1. Egészséges alanyok esetében korábbi tanulmányok már igazolták, hogy valószínűségi traktográfia segítségével a thalamus magjai elkülöníthetők azok konnektivitási sajátosságai alapján. Tanulmányunkban elsőként alkalmaztuk ezt a technikát thalamus tumoros betegek esetében, hogy elkülönítsük a thalamus magjait a tumortól, ezáltal elősegítsük a műtéti tervezést, optimalizáljuk a feltárást és a műtéti eltávolítást.

2. Az agytörzs fő felszálló és leszálló, fontos funkciókat ellátó pályarendszerei potenciálisan alkalmasak traktográfias vizsgálatokhoz. Mi voltunk az elsők, akik valószínűségi traktográfia segítségével egészséges alanyokban az agytörzs négy fő pályarendszerének konnektivitás-alapú szegmentációját végeztük el (1, frontopontin pálya; 2, corticospinalis és corticobulbaris pályák – CST/CBT; 3, szenzoros pályák – spinothalamicus pálya és lemniscus medialis; 4, formatio reticularis) azok szupratentorialis kapcsolatai alapján. Ezáltal elkerülhető volt, hogy az agytörzsön belüli referencia maszkokat kelljen használnunk a pályák azonosításához. Ez a módszer lehetővé teszi a műtéti tervezést, segítheti a megfelelő feltárás meghatározását és csökkentheti a kockázatot a tumor eltávolítása során. A tézisben bemutatunk két agytörzsi tumoros beteget, hogy szemléltessük a fenti módszer alkalmazhatóságát.

3. Anyagok és módszerek

3.1 Thalamus tumor

3.1.1 Alanyok

Öt thalamus tumorban szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba. Reprezentatív esetként a tézisben a fentiek közül két beteget mutatunk be részletesen.

3.1.2 MRI vizsgálat

A vizsgálatokat egy 1.5 T GE Signa Excite szkenneren végeztük. Nagy felbontású T1 (3D IR-FSPGR, 1 mm³), FLAIR (1 mm³) és diffúzió súlyozott (3 mm³, b value = 1000 s/mm², 30 irány, egy non-gradiens szett - b value = 0 s/mm²) felvételek készültek.

3.1.3 Adat előkészítés

A nyers MRI adatokat az FMRIB Software Library (FSL 2.0; Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), UK; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) segítségével dolgoztuk fel Behrens és munkatársai által leírt módon. Eddy current korrekció, „skull stripping”, a diffúziós tenzorok rekonstrukciója és a diffúziós paraméterek modellálása történt meg.

3.1.4 Adatfeldolgozás

Manuálisan mindkét agyféltekén 7 corticalis cél-maszkot készítettünk (prefrontalis-, premotoros-, primer motoros-, primer szenzoros-, posterior parietalis-, occipitalis és temporalis cortex). A maszkokat az MNI Structural and Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas alapján készítettük. A kiindulási thalamus és a thalamus-tumor komplex maszkokat szintén manuálisan készítettük el a posterior capsula interna (PLIC) és az oldalkamrák valamint III. agykamra közötti szürkeállományi területnek megfelelően. A következő lépés volt a thalamus és a thalamus-tumor komplex konnektivitás-alapú szegmentációs vizsgálata az FDT toolbox PROBTRACKX opciójával standard beállítások szerint. A tumoros oldal szegmentációs eredményeit ezt követően küszöböltük (alsó határ 10% vagy alacsonyabb konnektivitási valószínűség), hogy kizárjuk a tumor esetleges fals corticalis kapcsolatait. Végül a thalamus és a thalamus-tumor komplex oldalán is elvégeztük a „hard segmentation”-t.

3.1.5 Műtét

A thalamus szegmentáció eredményét feltöltöttük a neuronavigációs rendszerre. (StealthStation®, Medtronic). Az összes műtét navigációs kontroll mellett történt. Az Első Beteg esetében nem történt preoperatív tervezés, mert a thalamus szegmentációt műtétének

idején még nem végeztük. Az összes többi betegnél egyénileg terveztük meg a sebészi feltárást a thalamus szegmentáció eredményei alapján.

3.2 Agytörzs

3.2.1 Alanyok

A tanulmányba 20 egészséges alanyt vontunk be. A beválogatásnál korábbi neurológiai vagy pszichiátriai betegség kizáró oknak minősült. Az anatómiai felvételeken egyik alanynál sem volt strukturális eltérés.

3.2.2 MRI vizsgálat

A vizsgálatokat egy 1.5 T GE Signa Excite szkenneren végeztük. Nagy felbontású T1 (3D IR-FSPGR, 1 mm³), FLAIR (1 mm³) és diffúzió súlyozott (2.4x2.4x2.4 mm, b value = 1000 s/mm², 60 irány, hat non-gradiens szett - b value = 0 s/mm²) felvételek készültek.

3.2.3 Adat előkészítés

A nyers MRI adatokat 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 dolgoztuk fel Behrens és munkatársai által leírt módon. Eddy current korrekció, „skull stripping”, a diffúziós tenzorok rekonstrukciója és a diffúziós paraméterek modellálása történt meg.

3.2.4 Maszkok kiválasztása és elkészítése

Az alábbi hat cél-maszkot határoztuk meg: a bal (1) és a jobb (2) anterior capsula interna (ALIC) a frontopontin pályák azonosításához, a bal (3) és a jobb (4) PLIC a CST/CBT azonosításához, a kétoldali szenzoros (5) és medialis (6) thalamus a szenzoros rostok (lemniscus medialis, spinothalamicus pálya) és a formatio reticularis kimutatójához.

A pontomesencephalicus kiindulási maszkot és a hat cél-maszkot az alanyok T1 képein jelöltük ki.

3.2.5 Konnektivitás-alapú valószínűségi agytörzsi szegmentáció

3.2.5.1 A szubrégiók „probability distribution map”-ei

A valószínűségi traktográfia multifiber modell alapján történt a fenti kiindulási és cél-maszkok felhasználásával. Az FDT standard beállításait használtuk. Egyéni szinten ez a vizsgálat minden egyes cél-maszknak megfelelően egy „probability distribution map”-et (PDM) eredményezett. A PDM-ek a kiindulási maszknak megfelelő agyterületet fedik le és minden voxelle tartalmaz egy értéket, mely megadja, hogy mekkora valószínűséggel kapcsolódik a cél-maszkhoz. Fals pozitív eredmények kizárására a PDM-eket küszöböltük

összesen nyolc különböző értéken: 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 35% és 50%. A 25%-os küszöb tűnt az anatómiailag leginkább megfelelőnek, ezért önkényesen ezt az értéket választottuk ki a további vizsgálatokhoz.

3.2.5.2 „Hard segmentation” alapján meghatározott agytörzsi konnektivitási térképek

Minden alanynál külön a 25%-on küszöbölt PDM-ekből egy agytörzsi konnektivitási térképet (CM) generáltunk. A CM-ben minden egyes PDM-ből kiemelésre kerültek azok a voxelek, melyek a legnagyobb valószínűséggel kapcsolódtak a cél-maszkokhoz. Ezt nevezzük „hard segmentation”-nek. A CM így hat konnektivitás alapján meghatározott régiót (CDR) tartalmaz: bal és jobb frontopontin, bal és jobb motoros, kétoldali szenzoros és formatio reticularis.

A csoport CM-et is elkészítettük. Először az összes alany, nem küszöbölt PDM-eit regisztráltuk a standard MNI térbe. Majd a PDM-eket összeadtuk, küszöböltük a nyolc értéken, majd elvégeztük a „hard segmentation”-t.

3.2.5.3 A szegmentáció eredményének összehasonlítása a mikroszkópos anatómiával egy szövettani metszeten

Az agytörzsi szegmentáció eredményét (csoport CM) összehasonlítottuk szövettani referencia metszeten azonosított anatómiai struktúrákkal. A metszeteket horizontális síkban készítették és a myelin hüvelyek és a sejtestek voltak megfestve.

4. Eredmények

4.1 Thalamus tumor

4.1.1. Reprezentatív esetek

4.1.1.1 Első Beteg

A 65 éves nő betegnél szédülés, egyensúly zavar és hirtelen kezdetű vizelet inkontinencia alakult ki. Az MRI felvételek jobb oldali thalamus tumort igazoltak, mely a jobb oldalkamrába is betejedt. Occipitalis, transcorticalis, transventricularis feltárásból a tumor műtéti eltávolítása történt meg. A posztoperatív CT felvétel jelentős mértékű rezekciót igazolt, azonban a beteg állapota sokat romlott. Aluszékony lett, nem volt verbális válasz és kooperáció. A szövettan glioblastoma multiforme-t igazolt. Állapota nem javult és két hónappal később pneumonia következtében kialakult szepszisben elhunyt. A retrospektíven elvégzett thalamus szegmentáció alapján a tumor a medialis thalamus középső részéről indult ki és a thalamus magokat a sebészi feltárási irányába tolta el. Úgy gondoljuk, hogy a beteg posztoperatív állapota a fontos thalamus magok sérülésének következménye lehetett.

Ez az eset prezentálja, hogy a thalamus szegmentáció segíthet a megfelelő sebészi feltárás kiválasztásában.

4.1.1.2 Második Beteg

32 éves férfi beteg panaszai bal oldali zsibbadás és bal kéz ügyetlenségével kezdődtek. CT vizsgálat jobb oldali thalamus tumort igazolt. A beteg állapota gyorsan romlott, bal oldali izomereje 3/5-re csökkent 3 héten belül. A thalamus szegmentáció alapján a tumor a thalamus medialis részéből indult ki és a magokat anterolaterális és inferior irányba toltta el. Occipitalis, transcorticalis, transventricularis feltárásból szubtotális rezekciót végeztünk el. Állapota számottevően javult a műtétet követően. A szövettani vizsgálat glioblastoma multiformet igazolt.

4.2 Agytörzs

4.2.1 Szegmentációs mintázat egyéni szinten

Az egyéni CM-ek 13 alanynál (65%) nagyon hasonlóak és konzisztensek voltak. A bal és jobb oldali ALIC-el kapcsolódó voxelek (frontopontin CDR) a pedunculus cerebri-k medialis részén helyezkedtek el és a pons középső részéig voltak követhetők. A bal és jobb oldali PLIC-el kapcsolódó voxelek (motoros CDR) a pedunculus cerebri-k középső és laterális részén és a pons bázisán voltak. A szenzoros thalamus-szal kapcsolódó voxelek (szenzoros CDR) a mesencephalon dorsolaterális részén és a pons tegmentumának és bázisának határán helyezkedtek el. A medialis thalamus-szal kapcsolódó voxelek (reticularis CDR) a pons és mesencephalon tegmentumában helyezkedtek el.

Egy alanyban (5%) a szenzoros CDR-t, 6 alanyban pedig a reticularis CDR-t (30%) nem sikerült egyértelműen azonosítani. A frontopontin és a motoros CDR nagyon hasonló volt az összes alanynál.

4.2.2 Szegmentációs mintázat csoport szinten

A csoport CM nagyon hasonló volt az egyéni CM-ekhez. A CDR-ek elhelyezkedése csoport szinten megegyezett az egyes alanyok CDR-inek helyzetével (ld. fentebb).

4.2.3 A szegmentáció eredményének összehasonlítása a mikroszkópos anatómiával egy szövettani metszeten

A 25%-os küszöbölés mellett létrehozott csoport CM-en meghatározott CDR-ek jó térbeli átfedést mutattak a szövettani referencia metszeten meghatározott anatómiai struktúrákkal. A lemniscus medialis a mesencephalonban a szenzoros CDR részeként, a ponsban azonban a motoros CDR részeként ábrázolódt.

4.2.4 Reprezentatív esetek

4.2.4.1 Első Beteg – Infiltratív tumor

A 6 éves lány beteg szédülésre kezdett el panaszkodni. Más neurológiai tünete nem volt. A struktúrális MRI felvételeken a pons-ban elhelyezkedő, expanszív növekedésűnek tűnő daganat igazolódott. A konnektivitás-alapú agytörzsi szegmentáció eredménye alapján a tumor infiltrálta a ventralis pons-ot és pályarendszereit. A tumor infiltratív jellege miatt inoperabilis volt.

4.2.4.2 Második Beteg – Expanszív tumor

A 16 éves fiú betegnél szédülés, kettős látás, egyensúly zavar, nyelés zavar és járásképtelenség alakult ki. Az MRI vizsgálat a mesencephalon és pons bal oldalának dorsalis részében egy expanszív növekedést mutató tumort igazolt. Korábbi biopsia grade II-III astrocytomat igazolt. Az agytörzsi szegmentáció eredményei alapján a tumor eltolta az agytörzsi pályarendszereket a bal oldalról a jobb oldalra. Telovelaris feltárásból a daganat bal oldali dorsolateralis részén keresztül subtotalis rezekciót végeztünk. A műtétet követően állapota számottevően javult, önellátó lett.

5. Megbeszélés

Az elmúlt évtizedekben a preoperatív fMRI és traktográfia használata eloquens agyterületeket érintő daganatok (pl. motoros, beszéd régiók) esetében rutinszerű gyakorlattá vált a műtéti kockázat csökkentésére. A műtéti tervezés hasonlóan csökkentheti a kockázatot thalamus és agytörzsi tumorok esetében, de ezek a területek olyan magokat és pályákat tartalmaznak, melyek fMRI és determinisztikus traktográfia segítségével nem vizsgálhatók megbízhatóan.

5.1 Thalamus tumor

Kiterjedt, térfoglaló, inhomogén kontrasztanyag halmozást mutató daganatok elkülönítése a normál thalamustól hagyományos MRI vizsgálatokkal nem lehetséges.

A fentebb bemutatott technika segítségével a thalamus magok elkülöníthetők a tumortól. Az ellenoldali ép thalamus anatómiája alapján pedig a tumor kiindulási helye és a thalamus magok diszlokációja is megállapítható.

Yasargil szerint az agytumorok egy pontból indulnak ki és expanszív módon növekedve eltolják a környező normál agyi struktúrákat. Ezért a legbiztonságosabb a tumorok kiindulási pontjánál kezdeni az eltávolítást.

Az Első Beteg esetében a ventralis thalamus magok voltak jobban eltolva, mivel a tumor a medialis thalamus anterior harmadából, az anterior, medialis és motoros magok környezetéből indult ki. Ezzel szemben a Második Betegnél a dorsalis magok diszlokációja volt jelentősebb, mivel a tumor valószínűleg a thalamus középső-posterior harmadából indult ki a ventrolateralis, ventroposterior magok és pulvinar környékéről.

Az Első Beteg kivételével az occipitalis, transcorticalis feltárás tűnt a legbiztonságosabbnak, mivel közvetlenül nem érint sem corticalis, sem pedig subcorticalis eloquens területeket, így a neurológiai károsodás kialakulásának veszélye minimális. A transventricularis megközelítés viszonylag egyszerű elérhetőséget nyújt a thalamushoz, valamint tágabb sebészi munkaterületet biztosít. Továbbá ez a feltárás az Első Beteget leszámítva optimális volt a tumorok kiindulási pontjának eléréséhez is a normál thalamus érintése nélkül. Az Első Beteg esetében a hagyományos MRI felvételek alapján úgy tűnt, hogy a tumor belenő az oldalkamra occipitalis szarvába, így ideális megközelítést adva a tumor eltávolításához. A retrospektíven elvégzett thalamus szegmentáció azonban kimutatta, hogy az intraventricularis rész nem tumor volt, hanem a thalamus posterodorsalis magjai. A beteg posztoperatív állapota alapján feltehetően ezen magok sérülése következett be a műtét során.

Eredményeink bizonyítják, hogy a thalamus szegmentáció segítségével végzett műtéteket követően nem alakult ki állapotromlás, sőt 3 esetben számottevő javulás (két beteg panaszmentessé vált) következett be. A hagyományos MRI felvételeken a tumor és thalamus nem volt elkülöníthető, azonban az általunk alkalmazott módszer segítségével nemcsak a normál thalamus, de annak magjai is azonosíthatók lettek. A thalamus szegmentáció segítségével a legbiztonságosabb sebészi feltárást és technikát tudtuk kiválasztani.

A módszer technikai limitációi következtében (a DTI felbontása, küszöbülés mértéke, a maszkok manuális megrajzolása) teljes bizonyossággal nem határozhatók meg a thalamus magok határai, de a pontatlanság nem lehet nagyobb néhány milliméternél. A thalamus szegmentáció nem alkalmas arra, hogy a thalamus magok helyzetét szubmillimetrikus pontossággal meghatározzuk, de a preoperatív tervezéshez a milliméteres pontosság is elég. Fontos megemlíteni továbbá, hogy neuronavigációval végzett műtéteknél a pontosság gyakorlatilag már a dura kinyitásakor csökken. Ezért a műtét sikeressége és az eltávolítás mértéke elsősorban továbbra is az idegsebész tapasztalatától és szakértelmétől függ.

5.2 Agytörzs

5.2.1 Az agytörzsi szegmentáció és a valós anatómia közötti összefüggés

A bemutatott vizsgálatban az agytörzs fő funkcionális területei közül a frontopontin, corticospinalis/corticobulbaris és szenzoros pályákat, valamint a formatio reticularist vizsgáltuk, mivel méretük és szerkezetük lehetővé teszi valószínűségi traktográfiával történő azonosításukat.

A fals pozitív eredmények kizárására nyolc különböző küszöb értéket teszteltünk, melyek közül a 25%-os értéknél kapott eredmények mutatták a legjobb egyezést az ismert anatómiával egyéni és csoport szinten is.

Az azonosított CDR-ek helyzete jól korrelált a korábbi tanulmányok eredményeivel és az alkalmazott szövettani metszeteken azonosított anatómiai struktúrákkal is.

A frontopontin CDR a pedunculus cerebri-k medialis részén helyezkedett el, és korábbi tanulmányokkal megegyező módon a pons középső szakaszáig volt követhető, ahol a pálya véget ér a pontin magokban.

A motoros CDR a pedunculus cerebri középső és lateralis részén valamint a pons bázisán helyezkedik el mindkét oldalon.

Az Oxford Thalamic Connectivity Atlas alapján meghatározott szenzoros thalamus elsősorban a ventralis posterior magnak felel meg. Az agytörzsi szegmentáció eredményeit a szövettani metszetekkel összehasonlítva látható volt, hogy a lemniscus medialis a mesencephalonban a szenzoros CDR része (a motoros CDR határán), a ponsban azonban már a motoros CDR részét képezi. Ennek több magyarázata is lehet, a legvalószínűbb viszont az, hogy a PLIC cél-maszk alacsony specificitású a motoros pályát tekintve és jelentős mértékben tartalmaz szenzoros pályákat (thalamocorticalis projekció) is. A PLIC szegmentációja és motoros részének szelektív kiválasztása cél-maszkként megoldás lehet a fenti problémára.

A reticularis CDR a mesencephalon és a pons tegmentumának median és paramedian részén helyezkedett el, lateralis és anterolateralis irányból a szenzoros CDR által határolva. A formatio reticularis agytörzsi szegmentációval azonosított helyzete megfelel az ismert anatómiai lokalizációjának.

5.2.2 A konnektivitás-alapú agytörzsi szegmentáció eredményének reprodukálhatósága

Egyéni szinten 13 alalnynál (65%) mind a négy szubrégió sikeresen azonosítható volt „hard segmentation”-el. Egy alalnynál (5%) a szenzoros, hat alalnynál (30%) a reticularis CDR nem volt egyértelműen azonosítható. Ennek oka lehet, hogy ezekben az esetekben olyan egyéni eltérések vannak a thalamus konnektivitásában, melyeket a standard FSL’s Oxford Thalamic

Connectivity Probability Atlas alapján készített szenzoros és medialis thalamus maszkok nem vesznek figyelembe.

5.2.3 Potenciális klinikai felhasználás

A 20 egészséges alanyon elvégzett konnektivitás-alapú agytörzsi szegmentáció eredménye referenciaként szolgálhat betegcsoportok vizsgálatához. A módszer egyik előnye, hogy nem szükséges agytörzsön belüli referencia pontokat használni a pályák azonosításához, így térfoglaló folyamatok preoperatív értékeléséhez is használható. Segítséget nyújthat agytörzsi tumorok műtéti tervezéséhez, infiltratív és expanszív növekedésű tumorok elkülönítéséhez.

Két reprezentatív eset segítségével mutattuk be a valószínűségi traktográfiával végzett konnektivitás-alapú agytörzsi szegmentáció potenciális felhasználhatóságát agytumoros esetekben. Mindkét beteg esetében sikerült azonosítani mind a 4 vizsgált szubrégiót.

A bemutatott traktográfia alapú módszer nem csupán a vizsgált szubrégiók azonosítására alkalmas, de segítségével elkülöníthetők az expanszív és infiltratív daganatok azokban az esetekben is, amikor a hagyományos MRI vizsgálatokon ez nem egyértelmű.

5.2.4 Limitációk

A diffúziós traktográfiának jól ismert limitációi vannak, melyek vizsgálatunk esetében is fennállnak.

Mint annál a hat alalnynál, akiknél nem sikerült a reticularis CDR-t azonosítani látható volt, a „hard segmentation” csupán a domináns konnektivitást veszi figyelembe az adott régióban, így minimális eltérés esetén egyébként magas konnektivitású régiókat is elfedhetnek más területek. Ilyen esetekben a CDR-ek helyett a PDM-ek kiértékelése segíthet a valós eredmény elérésében.

Az alkalmazott cél-maszkok más pályarendszereket is tartalmaztak, nem csupán a vizsgálni kívántat (pl. thalamocorticalis rostok az ALIC-ban vagy occipitoparietotemporalis rostok és lemniscus medialis a PLIC-ben). Ezért a szegmentációs eredményeink nem alkalmasak az occipitotemporoparietalis pálya elkülönítésére, ill. a lemniscus medialis részben a motoros CDR részét is képezheti.

A vizsgált funkcionális szubrégiók alacsony száma szintén kritikára adhat okot. Célunk azonban elsődlegesen az volt, hogy igazoljuk azt, hogy ezen módszerrel megbízhatóan azonosíthatók agytörzsi struktúrák. Tanulmányunkban a műtéti kezelés szempontjából legfontosabbnak tartott pályákat vizsgáltuk. További agytörzsi struktúrák azonosítása konnektivitás-alapú agytörzsi szegmentációval későbbi tanulmányok célját képezheti.

A reprezentatív esetek segítségével bemutattuk, hogy a módszer agytörzsi tumorok esetében kiterjedtebb és biztonságosabb tumor eltávolítást tesz lehetővé. Ugyanazok a technikai limitációk azonban fenn állnak, melyek thalamus tumorok esetében is (ld. 5.1).

6. Konklúzió

Célunk az volt, hogy olyan új, MRI alapú módszereket dolgozzunk ki, melyek segítségével csökkenthető a mély agyállományi tumorok műtéti kockázata, és így akár korábban inoperábilisnak véleményezett daganatok is műthetők legyenek. Úgy gondoljuk, hogy ezek a módszerek könnyen és rutinszerűen alkalmazhatóak thalamus és agytörzsi tumorok sebészi kezelésében. Az anatómiai viszonyok meghatározásával és a subcorticalis funkcionális területek azonosításával a műtét egyénileg megtervezhető, mely biztonságosabb és hatásosabb eredményt adhat mint az empirikus sebészi megközelítés. Mi végeztük először az agytörzsi valószínűségi traktográfia segítségével történő konnektivitás-alapú szegmentációját. Megbízhatóan sikerült azonosítani négy fontos agytörzsi szubrégiót (a frontopontin, a motoros, és a szenzoros pályákat valamint a formatio reticularist) azok szupratentorialis kapcsolatrendszerei alapján. Azonosításukhoz nem szükséges agytörzsi referencia maszkot alkalmazni, így a módszer olyan esetekben is megbízhatóan használható, amikor a térfoglaló folyamatok miatt a normál anatómia nem felismerhető. A szubrégiók helyzete jó átfedést mutat a mikroszkópos szövettani anatómiával, továbbá az eredmények egyéni és csoport szinten is reprodukálhatónak bizonyultak. Végül a reprezentatív esetek bemutatták a módszer potenciális felhasználhatóságát agytörzsi tumoros betegekben.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom családtagjaimnak, barátaimnak és kollégáimnak, hogy mindig támogatták munkámat és tanácsaikkal segítettek.

Külön köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Barzó Pálnak, aki lehetővé tette számomra, hogy az Idegsebészeti Klinikán dolgozzak és végezzem kutatásomat. Hálával tartozom neki támogatásáért és iránymutatásaiért.

Szeretném megköszönni Dr. Kincses Tamásnak segítségét, aki elsőként mutatta meg nekem a valószínűségi traktográfia rejtelseit és szépségeit. Bartákként és tanárként is mindig segítségemre volt szükség esetén.

Külön köszönettel és hálával tartozom feleségemnek, Dr. Máté Adriennek. Az ő támogatása és segítsége nélkül sosem tudtam volna befejezni Ph.D munkámat. Mindig támogatott és segített úgy a magánéletben mint kutatási munkáim során is.

Dr. Halász László közreműködése nélkül kutatási eredményeim ma nem lennének ugyanazok. Köszönöm Édesanyámnak a folyamatos támogatást, Édesapámnak, akinek példamutatása irányított a tudományos élet felé és Prof. Bari Ferencnek, hogy már egyetemistaként is lehetőséget adott a kutatómunka kipróbálására.

Végezetül szeretném megköszönni kislányomnak, Emmának, hogy a nehéz időkben mosolyával és jelenlétével mindig felvidített.